

Vergleichende histologische Untersuchungen
von intramedullären Implantaten auf
Magnesiumbasis im Kaninchenmodell

MELANIE SCHÄFER



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Tierärztliche Hochschule Hannover

**Vergleichende histologische Untersuchungen von intramedullären Implantaten auf
Magnesiumbasis im Kaninchenmodell**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Veterinärmedizin
- Doctor medicinae veterinariae -
(Dr. med. vet.)

vorgelegt von

Melanie Schäfer geb. Uhlenbrok
aus Detmold

Hannover 2011

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg
Klinik für Kleintiere

1.Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg

2.Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Marion Hewicker-Trautwein

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2011

Diese Dissertation ist im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsbereiches 559 im Teilprojekt R6 (Teilprojekt R6 – Degradable Knochenimplantate: „Degradable Osteosynthese: Optimierung der Knochenregeneration durch stabilitätsgesteuerte Implantatresorption unter Verwendung resorbierbarer Leichtmetalle“) entstanden.

**Meinen Eltern
und meinem Mann**

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 9 |
| 2 | Literaturübersicht | 11 |
| 2.1 | Anatomie und Physiologie des Röhrenknochens | 11 |
| 2.1.1 | Knochenaufbau | 11 |
| 2.1.2 | Knochenzellen und Interzellulärsubstanz | 11 |
| 2.1.3 | Knochenarten | 13 |
| 2.1.4 | Osteogenese und Mineralisation | 14 |
| 2.1.5 | Knochenumbau/ Bone Remodeling | 14 |
| 2.2 | Osteosyntheseimplantate | 15 |
| 2.2.1 | Nicht resorbierbare Implantatmaterialien | 15 |
| 2.2.2 | Resorbierbare Implantatmaterialien | 16 |
| 2.2.2.1 | Polymere | 17 |
| 2.2.2.2 | Magnesium und seine Legierungen | 17 |
| 2.3 | Überprüfung der Biokompatibilität von resorbierbaren Implantaten durch histologische Untersuchungen | 22 |
| 2.3.1 | Grundlagen der histologischen Techniken | 23 |
| 2.3.2 | Histologische Färbungen | 25 |
| 2.3.3 | Arten der histologischen Färbungen | 25 |
| 2.3.4 | Färbemethoden | 26 |
| 2.3.5 | Auswertung histologischer Knochenpräparate | 29 |
| 2.3.5.1 | Deskriptive Histologie | 29 |
| 2.3.5.2 | Histomorphometrie | 30 |
| 3 | Eigene Untersuchungen | 33 |
| 3.1 | Material | 33 |
| 3.1.1 | Knochen-Implantat-Verbund | 33 |
| 3.1.2 | Histologie | 35 |
| 3.2 | Methoden | 38 |
| 3.2.1 | Anfertigung der Trenn-Dünnschliffe | 38 |
| 3.2.2 | Histologische Färbungen | 43 |
| 3.2.2.1 | Toluidinblaufärbung | 43 |
| 3.2.2.1.1 | Vorversuche | 43 |
| 3.2.2.1.2 | Toluidinblau-Färbung der Längsschliffe | 44 |
| 3.2.2.2 | Van Gieson-Färbung | 44 |
| 3.2.2.2.1 | Vorversuche | 44 |
| 3.2.2.2.2 | Van Gieson-Färbung der Querschliffe | 45 |
| 3.2.2.3 | Masson-Trichrom-Goldner-Färbung | 45 |
| 3.2.2.3.1 | Vorversuche | 45 |
| 3.2.2.3.2 | Masson-Trichrom-Goldner-Färbung der Querschliffe | 46 |
| 3.2.2.4 | TRAP-Färbung (enzymhistologische Färbung) | 47 |
| 3.2.2.4.1 | Vorversuche | 47 |
| 3.2.2.4.2 | TRAP-Färbung der Querschliffe | 48 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 3.3 | Auswertung | 49 |
| 3.3.1 | Toluidinblau-Färbung der Längsschliffe | 49 |
| 3.3.2 | Van Gieson-Färbung der Querschliffe | 57 |
| 3.3.3 | Masson-Trichrom-Goldner-Färbung der Querschliffe | 58 |
| 3.3.4 | TRAP-Färbung der Querschliffe | 62 |
| 3.3.5 | Statistik | 63 |
| 4 | Ergebnisse | 65 |
| 4.1 | Histologische und histomorphometrische Auswertung | 65 |
| 4.1.1 | Toluidinblau-Färbung der Längsschliffe | 65 |
| 4.1.1.1 | Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung | 65 |
| 4.1.1.1.1 | Gesamteindruck der Knochenstruktur | 66 |
| 4.1.1.1.2 | Knochenkavitäten | 67 |
| 4.1.1.1.3 | Periostales Remodeling | 67 |
| 4.1.1.1.4 | Endostales Remodeling | 68 |
| 4.1.1.1.5 | Periostale Apposition | 69 |
| 4.1.1.1.6 | Implantat-Knochen-Kontakt | 70 |
| 4.1.1.1.7 | Periimplantäre Knochenneubildung | 71 |
| 4.1.1.1.8 | Periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt | 72 |
| 4.1.1.1.9 | Periimplantäre Fibrose | 74 |
| 4.1.1.2 | Ergebnisse der histomorphometrischen Auswertung der Kortex-Dicke | 74 |
| 4.1.1.2.1 | Trans-Kortex-Dicke | 75 |
| 4.1.1.2.1.1 | Im Implantatbereich | 75 |
| 4.1.1.2.1.2 | Am Implantatende | 76 |
| 4.1.1.2.2 | Cis-Kortex-Dicke | 76 |
| 4.1.1.2.2.1 | Im Implantatbereich | 76 |
| 4.1.1.2.2.2 | Am Implantatende | 78 |
| 4.1.1.3 | Ergebnisse der histomorphometrischen Auswertung der Dicken mit remodelten und lamellären Knochen | 78 |
| 4.1.1.3.1 | Endostales Remodeling | 79 |
| 4.1.1.3.1.1 | Im Implantatbereich | 79 |
| 4.1.1.3.1.2 | Am Implantatende | 80 |
| 4.1.1.3.1.3 | Anteil im Implantatbereich | 81 |
| 4.1.1.3.1.4 | Anteil am Implantatende | 82 |
| 4.1.1.3.2 | Lamellärer Knochen | 83 |
| 4.1.1.3.2.1 | Im Implantatbereich | 83 |
| 4.1.1.3.2.2 | Am Implantatende | 84 |
| 4.1.1.3.2.3 | Anteil im Implantatbereich | 84 |
| 4.1.1.3.2.4 | Anteil am Implantatende | 86 |
| 4.1.1.3.3 | Periostales Remodeling | 86 |
| 4.1.1.3.3.1 | Im Implantatbereich | 86 |
| 4.1.1.3.3.2 | Am Implantatende | 87 |
| 4.1.1.3.3.3 | Anteil im Implantatbereich | 88 |
| 4.1.1.3.3.4 | Anteil am Implantatende | 89 |
| 4.1.2 | Van Gieson-Färbung der Querschliffe | 90 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|-------------------------------------|------------|
| 4.1.2.1 | Knochenfläche | 91 |
| 4.1.2.2 | Implantatfläche | 91 |
| 4.1.2.3 | Mittelwert der Kortikalis-Dicke | 95 |
| 4.1.3 | Masson-Trichrom-Goldner-Färbung | 96 |
| 4.1.3.1 | Dicke des remodelten Knochens | 96 |
| 4.1.3.2 | Dicke des lamellären Knochens | 98 |
| 4.1.3.3 | Anteil des remodelten Knochens | 100 |
| 4.1.3.4 | Anteil des lamellären Knochens | 101 |
| 4.1.3.5 | Anteil des mineralisierten Knochens | 102 |
| 4.1.3.6 | Anteil der Osteoidfläche | 104 |
| 4.1.4 | TRAP-Färbung | 105 |
| 4.1.4.1 | Gesamtanzahl der Osteoklasten | 105 |
| 4.1.4.2 | Anzahl der endostalen Osteoklasten | 106 |
| 4.1.4.3 | Anzahl der kortikalen Osteoklasten | 107 |
| 5 | Diskussion | 110 |
| 6 | Zusammenfassung | 130 |
| 7 | Summary | 132 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 134 |
| 9 | Anhang | 158 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| AO | Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen |
| bzgl. | bezüglich |
| ca. | circa |
| d.h. | das heißt |
| evtl. | eventuell |
| g | Gramm |
| MW | arithmetischer Mittelwert der Stichprobe |
| PLA | polylactic-acid |
| RNA | ribonucleic acid |
| s. | siehe |
| s.o. | siehe oben |
| SD | Standardabweichung der Stichprobe |
| sec | Sekunde |
| TRAP | tartrate-resistant acid phosphatase = Tartrat-resistente saure Phosphatase |
| wt% | Gewichtsprozent |
| u.a. | unter anderem |
| z.B. | zum Beispiel |

1 Einleitung

Derzeit werden in der Human- und Veterinärmedizin vorwiegend nicht resorbierbare Implantate aus medizinischem Stahl und aus Titan und seinen Legierungen zur Frakturversorgung von gewichttragenden Knochen eingesetzt (MEYER-LINDENBERG et al. 1996; SCHMIDT et al. 2000; MÜLLER-FÄRBER 2003a; SINGH u. DAHOTRE 2007). Häufig müssen diese jedoch nach Erfüllung ihrer Aufgabe operativ entfernt werden, da es durch die Belastungsschirmung im heilenden Knochen zu einer Abnahme der Knochensubstanz kommen kann (HOFMANN 1995; GOGOLEWSKI 2000; PERREN 2002). Des Weiteren müssen direkt störende Implantate, wie z.B. Osteosyntheseplatten an von einem spärlichen Weichteilmantel bedeckten Knochen, oder indirekt, funktionell störende Implantate, z.B. an Gelenken, entfernt werden (MÜLLER-FÄRBER 2003a).

Daher ist es erstrebenswert, ein stabiles Implantatmaterial zu entwickeln, welches resorbierbar, biokompatibel und ausreichend stabil ist, um eine zweite Operation zur Implantatentfernung mit den entsprechenden Risiken zu vermeiden. Diese Anforderungen scheinen Magnesiumlegierungen gut zu erfüllen (KAESE 2002; MEYER-LINDENBERG et al. 2003; WITTE et al. 2004; SWITZER 2005; SONG 2007; KRAUSE 2008; THOMANN 2008). Beim bisherigen Einsatz von Magnesium und seinen Legierungen als Osteosynthesematerial wurde jedoch des Öfteren in Abhängigkeit von den Legierungskomponenten von einer zu schnellen Degradation und einer damit verbundenen Wasserstoffbildung berichtet (LAMBOTTE 1932; MCBRIDE 1938; SWITZER 2005; STAIGER et al. 2006; WITTE et al. 2006; SONG 2007; VON DER HÖH 2008). Um eine zu schnelle Korrosion der Implantate auf Magnesiumbasis zu vermeiden, wurden verschiedene neue Elemente zulegiert, Herstellungsprozesse und Oberflächenbehandlungen variiert oder die Implantate beschichtet (MAKAR u. KRUGER 1993; SONG u. ATRENS 1999; VON DER HÖH 2008; THOMANN 2008). Dabei zeigte sich bisher die Magnesiumlegierung LAE442 als sehr vielversprechend (WITTE et al. 2004; SWITZER 2005; KRAUSE 2008; THOMANN 2008; MEYER-LINDENBERG et al. 2010).

KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) testeten diverse Magnesiumlegierungen (WE43, MgCa_{0,8}, mit MgF₂-beschichtetes MgCa_{0,8} und LAE442) im Vergleich zum nicht resorbierbaren, metallischen Titan und zur resorbierbaren synthetischen Polylactidsäure (PLA). Mittels Toluidinblau-gefärbten Querschliffen wurden diese Proben histologisch untersucht und an-

hand eines semiquantitativen Scorings ausgewertet. Die in diesen Arbeiten untersuchten Legierungen zeigten sich klinisch, radiologisch, im μ -CT und in der Histologie als verträglich.

Da in den Untersuchungen von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) nur die Toluidinblaufärbung zur Beurteilung der Biokompatibilität von den Magnesiumlegierungen herangezogen wurde und damit nur eine eingeschränkte Aussage dazu möglich war, sollte in der vorliegenden Arbeit die histologische Untersuchung der Proben der Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) ausgeweitet werden, um mit Hilfe weiterer Färbemethoden und anderer histologischer Untersuchungsverfahren neue vertiefende Erkenntnisse über die Biokompatibilität der Implantatmaterialien und ihre Auswirkungen auf den Knochen zu erlangen. Ein weiteres Ziel war es dabei zu klären, welche in der Literatur erwähnten histologischen Färbemethoden, die meist bei Mikrotomschnitten verwendet wurden, nach Modifizierung bei Trenn-Dünnschliffen angewendet werden können, um bestimmte Fragestellungen in Bezug auf den Einfluss der Implantate auf den Knochen optimal beantworten zu können.

2 Literaturübersicht

2.1 Anatomie und Physiologie des Röhrenknochens

2.1.1 Knochenaufbau

Das Knochengewebe gehört zu den Binde- und Stützgeweben, welche sowohl mechanische als auch metabolische Aufgaben erfüllen. Für den Körper hat der Knochen Stützfunktion und außerdem schützt er das in seinem Inneren gelegene Knochenmark. Seine metabolische Aufgabe erfüllt er als Kalzium- und Phosphatspeicher des Organismus. Um diese Funktionen zu erfüllen, ist die Organisation des Knochengewebes makroskopisch und ultrastrukturell angepasst (SCHENK 1998; JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004).

2.1.2 Knochenzellen und Interzellulärsubstanz

Wie alle Stützgewebe ist der Knochen mesenchymaler Herkunft. Die große Stabilität des Knochens wird durch die besondere Anordnung der organischen Interzellulärsubstanz und deren Fähigkeit zur Einlagerung von anorganischen Stoffen erreicht (SAJONSKI u. SMOLLICH 1990). Die Härte und Festigkeit des Knochens wird durch die Verbindung zwischen Hydroxylapatit und Kollagenfasern bestimmt (JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004; LIEBICH 2004).

Aus undifferenzierten Mesenchymzellen entwickeln sich Vorläuferzellen, die Osteoprogenitorzellen, zu Präosteoblasten, die sich zu Osteoblasten bzw. Knochenbelegzellen (engl. bone lining cells) und später zu Osteozyten umwandeln. Die Osteoklasten entstehen durch die Fusion von mononukleären Vorläuferzellen des Monozyten-Makrophagen-Systems. Aktive Osteoblasten (20 – 30 µm, elliptisch/kuboid) befinden sich an der Oberfläche von Knochenbälkchen, wo sie sich ähnlich eines einschichtigen Epithels dicht aneinander reihen. Sie sezernieren den organischen Anteil der Knochenmatrix, das Osteoid (SCHENK u. WILLENEGGER 1977). Im gesunden Knochen wird ca. 1 µm Osteoid pro Tag produziert. Beim Menschen beträgt die Knochenanbaurrate 1,0 – 1,5 mg pro Tag, beim Kaninchen liegt sie mit 62,7 – 69,5 mg pro Tag um ein vielfaches höher (ESENWEIN et al. 2001). Mit abnehmender Syntheseleistung flachen die Osteoblasten ab, der Anbau von Osteoid wird eingestellt und an der Knochenoberfläche bleiben sie als Knochenbelegzellen zurück. Diese halten über Zytoplas-

mafortsätze den Kontakt zu Osteozyten aufrecht (CHAMBERS 1985; MILLER u. JEE 1987; EVERTS et al. 2002). Bone lining cells entfernen Knochenkollagen, das von den Osteoklasten nach der Resorption von Knochen in den Howship'schen Lakunen (Resorptionslakunen) zurückgelassen wird, bevor sich die Osteoblasten an die aufgeräumte Stelle begeben und Osteoid produzieren (EVERTS et al. 2002). Somit stellen sie eine wichtige Verbindung zwischen Knochenauf- und -abbau dar. Osteozyten sind reife Knochenzellen, die aus Osteoblasten entstehen, sobald sie von mineralisierter Knochenmatrix eingeschlossen werden. Die Verkalkung des Osteoids erfolgt durch Einlagerung von Kalziumphosphat (JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004). Osteozyten sind spindelförmige Zellen mit zahlreichen filopodienartigen Fortsätzen, die in Knochenkanälchen verlaufen und über gap junctions mit den Nachbarzellen verbunden sind. Sie dienen der Ernährung des Knochens und der Nachrichtenübermittlung über den Zustand und die Reparaturbedürftigkeit der Knochenmatrix (JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004; LIEBICH 2004; LÜLLMANN-RAUCH 2003). Die Osteozyten liegen in Knochenhöhlen (Lakunen), welche einen Innendurchmesser von ca. 30 µm haben. Zwischen Osteozyt und Lakunenwand sowie den Zellfortsätzen und der Wand der Kanälchen ist eine 0,2 – 2 µm breite Zone mit unverkalkter Matrix zu finden (COOPER et al. 1966). Osteoklasten sind bewegliche, meist mehrkernige Zellen (50 – 100 µm, 1 – 10 Kerne) (JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004) und gehören zum Mononukleären Phagozytensystem (MPS). Ihre Vorläuferzellen gelangen über den Blutkreislauf in den Knochen (MARKS 1983; CHAMBERS 1985). Bei pathologischen Veränderungen des Knochens können sie bis zu 100 Zellkerne besitzen (LIEBICH 2004). Die Osteoklasten sind für die Resorption von verkalktem Knochengewebe verantwortlich, d.h. für die Demineralisierung sowie für die Phagozytose und anschließende Auflösung der anorganischen Substanz (LIEBICH 2004). Im aktiven Zustand haben die Osteoklasten direkten Kontakt zur mineralisierten Oberfläche über ein System dicht stehender Falten, der ruffled border (LIEBICH 2004). Im Bereich zwischen dieser ruffled border und der Knochenoberfläche findet der Knochenabbau in den Resorptionslakunen statt. Der Osteoklast sezerniert lysosomale Enzyme wie Kollagenasen und Kathepsine. Außerdem sorgt ein membranständiges Enzym für eine pH-Wert-Absenkung, so dass zuerst die Hydroxylapatitkristalle des Knochens aufgelöst werden, der Knochen also demineralisiert wird, und anschließend die freiliegenden organischen Bestandteile von den sezernierten Enzymen hydrolisiert werden (JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004). Nach erfolgter Resorption lösen

sich die Osteoklasten von der Knochenoberfläche und wandern ab (CHAMBERS 1985; LIEBICH 2004). Im Gegensatz zu anderen mononukleären Phagozyten besitzen Osteoklasten das Enzym Tartrat-resistente saure Phosphatase (engl. tartrate resistant acid phosphatase = TRAP) (CHAMBERS 1985). Da nach KAYE (1984) 73 % der TRAP-positiven Zellen mehrkernig sind, obwohl sie vorher bei Untersuchung von jeweils einem Schnitt als mononukleär oder ohne Zellkern beurteilt wurden und weil 45 % der TRAP-positiven, mononukleären Zellen Resorptionslakunen besaßen und somit zu den funktionell aktiven Osteoklasten gehörten, sollten alle TRAP-positiven Zellen, die an Knochen angrenzen, als Osteoklasten betrachtet werden, egal ob mono- oder multinukleär erscheinend (KAYE 1984).

2.1.3 Knochenarten

Histologisch ist der Geflechtknochen vom Lamellenknochen zu unterscheiden. Ihre Zusammensetzung ist qualitativ betrachtet gleich, es bestehen aber quantitative Unterschiede (LIEBICH 2004). Der Geflechtknochen wird bei jeder Knochenneubildung gebildet, sei es während der embryonalen Entwicklung oder während einer Frakturheilung. Da die Zeitspanne zwischen Osteoidproduktion und Verkalkung viel kürzer ist als beim Lamellenknochen, wird er schneller aufgebaut (SCHENK u. WILLENEGGER 1977). Der Geflechtknochen hat eine höhere Anzahl von Osteozyten, deren Verteilung allerdings im Gegensatz zum Lamellenknochen ungeordnet erscheint. Auch das Geflecht aus Kollagenfasern zeigt keine einheitliche Verlaufsrichtung (ERIKSEN et al. 1994). Geflechtknochen ist besonders widerstandsfähig gegen Zug und Biegung (JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004). Bei fortschreitender Frakturheilung wird der zunächst gebildete Geflechtknochen durch Lamellenknochen ersetzt. Der Lamellenknochen ist durch die statisch-funktionelle Anordnung der einzelnen Knochenlamellen charakterisiert. Sie bestehen aus den parallel angeordneten Kollagenfasern und der mineralisierten Matrix. Die Verlaufsrichtung ändert sich von Lamelle zu Lamelle. Zusätzlich treten aus jeder Lamelle Fasern in die benachbarten Lamellen über, so dass ein mit Sperrholz vergleichbares Konstrukt entsteht (ERIKSEN et al. 1994). Fünf bis 20 Speziallamellen sind um einen Havers'schen Kanal angeordnet, der mesenchymales Bindegewebe und ein Blutgefäß enthält, und bilden so ein Havers'sches System oder Osteon.

2.1.4 Osteogenese und Mineralisation

Bei der Frakturheilung eines adulten Röhrenknochens der Primaten findet die primäre oder desmale Ossifikation statt. Das Knochengewebe wird direkt aus mesenchymalem Bindegewebe gebildet, es entsteht Geflechtknochen. Bei zunehmender Mineralisierung des gebildeten Osteoids wandeln sich Osteoblasten zu Osteozyten um. Durch den Zusammenschluss kleiner osteoider Inseln kommt es dann zur Ausbildung eines dreidimensionalen Bälkchensystems, in dessen Zwischenräumen sich primäres Knochenmark ausbildet (SAJONSKI u. SMOLLICH 1990; LIEBICH 2004). Die Mineralisation eines Knochens ist mit seinen einzelnen Mechanismen noch nicht genau bekannt (LOWENSTAM u. WEINER 1989; JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004). Osteoblasten und Kollagenfasern spielen dabei die wichtigste Rolle. Die Osteoblasten stellen Matrixvesikel bereit (LIEBICH 2004). Die Matrixvesikel wandern in die Interzellulärsubstanz ein. Nach deren Ruptur werden Hydroxylapatitkristalle freigesetzt und lagern sich parallel zur Längsachse der Kollagenfibrillen an diese an (COOPER et al. 1966). Die Mineralisation wird nun durch die Ausbildung von intra- und interfibrillären Kristallen erreicht (JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004; LIEBICH 2004).

2.1.5 Knochenumbau/ Bone Remodeling

Der Knochen unterliegt lebenslang einem ständigen Umbau, um sich den wechselnden Belastungen und Veränderungen durch externe Reize anzupassen, ohne seine Quantität, Größe und Geometrie wesentlich zu verändern (FROST 1969; JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004). Knochenaufbau (Apposition) und -abbau (Resorption) sind immer miteinander verbunden. Dabei sind die Abläufe in Kortikalis und Spongiosa prinzipiell ähnlich, allerdings erfolgt der Umbau im spongiösen Knochen schneller (HADJIDAKIS u. ANDROULAKIS 2006). Laut FROST (1969) ist Bone Remodeling eine Abfolge von Ereignissen, die durch das Zusammenspiel mehrerer Zellen stattfindet, die als Bone Multicellular Unit (=BMU) beschrieben werden. In der ersten Phase erfolgt die Resorption des Knochens durch Osteoklasten. Dadurch werden wiederum Faktoren freigesetzt, die die Migration der Osteoblasten bzw. derer Vorläufer in das Gebiet bewirken. Diese bilden in der letzten Phase Osteoid, welches mineralisiert wird. So wird Schicht für Schicht der bestehende Knochen durch neuen ersetzt (FROST 1969). Auf diese Weise werden zwischen 2 % und 5 % des kortikalen Knochens pro Jahr remodelt (HADJIDAKIS u. ANDROULAKIS 2006).

2.2 Osteosyntheseimplantate

Um nach Knochenbrüchen eine gute und schnelle Frakturheilung zu erzielen, werden die Fragmente eines frakturierten Knochens häufig operativ mit Hilfe von Implantaten fixiert. Je nach Lokalisation und Form der Fraktur kommen verschiedene Implantate und Techniken zum Einsatz, wie z.B. Kirschner[‘] Bohrdrähte, Marknagelung nach Küntscher, Verriegelungsnagel oder dynamische Kompressionsplatten (WIESNER u. RIBBECK 2000; HARASEN 2003; CHITGOPKAR 2005; DO u. CLAYTON 2005). Diese Implantate sollen über eine biologische Sicherheit und Korrosionsbeständigkeit verfügen und passende Elastizität, Duktilität, Festigkeit und Ermüdungsverhalten aufweisen. Generell wird bei Implantatmaterialien zur Frakturversorgung zwischen nicht-resorbierbaren und resorbierbaren Materialien sowie Verbundstoffen unterschieden.

2.2.1 Nicht resorbierbare Implantatmaterialien

Zur Versorgung von Frakturen langer Röhrenknochen werden derzeit nicht resorbierbare, metallische Osteosynthesematerialien aus Titan und Edelstahl eingesetzt (DISEGI 2000; DISEGI u. ESCHBACH 2000; SCHMIDT et al. 2000). Deren Zusammensetzung und Mikrostruktur sind nach ISO (International Organization for Standardization) und ASTM (American Society for Testing and Materials) international geregelt (DISEGI u. ESCHBACH 2000; POHLER 2000).

Titanimplantate bestehen aus Reintitan oder Titanlegierungen. Alle Titanimplantate zeichnen sich durch eine hervorragende Korrosionsbeständigkeit und sehr gute mechanische Eigenschaften aus (SINGH u. DAHOTRE 2007). Titan galt lange als chemisch nahezu inert. Korrosion oder Entzündungsreaktionen konnten nicht nachgewiesen werden (POHLER 1983; PERREN 1991). Langzeitstudien und histologischen Untersuchungen zeigten, dass es dem Knochen möglich ist, Titan zu integrieren (POHLER 2000). Zurzeit sind Titan und seine Legierungen die erste Wahl in der orthopädischen Chirurgie (SCHMIDT et al. 2000; SINGH u. DAHOTRE 2007). Rostfreier Edelstahl, auch als medizinischer oder chirurgischer Stahl bekannt, besitzt ebenfalls sehr gute mechanische Eigenschaften und eine gute Korrosionsbeständigkeit (DISEGI u. ESCHBACH 2000; POHLER 2000; SINGH u. DAHOTRE 2007). Die Stahllegierungselemente Nickel, Chrom und auch Kobalt können jedoch Allergien hervorrufen (UNGETHÜM u. WINKLER-GNIEWEK 1984; HIERHOLZER u. HIERHOLZER

1991; HALLAB et al. 2000; SINGH u. DAHOTRE 2007). Nachteilig beim Einsatz von Implantaten aus rostfreiem Edelstahl ist die Bildung einer fibrösen Kapsel. Sie schützt Bakterien vor lokalen Abwehrmechanismen und kann so Infektionen fördern (ARENS et al. 1996a; ARENS et al. 1996b). Rostfreier Edelstahl weist im Vergleich zu Titan eine fast doppelt so große Dichte und eine deutlich höhere Steifigkeit auf (DISEGI u. ESCHBACH 2000). Sein Elastizitätsmodul (E-Modul) mit 186 GPa ist deutlich höher als der von Reintitan (110 GPa) und somit um ein Vielfaches größer als der der Knochenkortikalis (1-20 GPa) (DISEGI u. ESCHBACH 2000; POHLER 2000; SINGH u. DAHOTRE 2007). Durch den signifikant höheren E-Modul beider Metalle im Vergleich zum Knochen tritt eine Belastungsabschirmung auf (HOFMANN 1995; GOGOLEWSKI 2000), wodurch die physiologische Stimulation des sich neu bildenden Knochengewebes und das Remodeling gehemmt werden (WOLFF 1892). Daraus können eine verzögerte Knochenheilung, eine Ausbildung von Pseudarthrosen und im schlimmsten Fall eine Refraktur nach Explantation des Implantates resultieren (HOFMANN 1995; GOGOLEWSKI 2000). Beide Materialien können zu einer Metallose führen. Dabei handelt es sich um einen lokalen Gewebeschaden infolge von Metallablagerungen durch Implantatkorrosion (LÜDINGHAUSEN et al. 1970; MEACHIM u. WILLIAMS 1973; WILLIAMS u. MEACHIM 1974; MORAN et al. 1991; LEITING et al. 2001). Weitere Komplikationen sind z.B. Hypersensitivität, Schäden durch Toxizität und Kanzerogenität und Pseudotumorbildung des Weichteilgewebes (AGINS et al. 1988). Ein weiterer Nachteil ist die Strahlenundurchlässigkeit von Stahl und Titan, welche beim Röntgen und in der Computertomographie zu Artefakten führt (LINK et al. 2000; MAHNKEN et al. 2003). Wegen der genannten Nachteile aber auch weiterer Risiken wie Ermüdungsfrakturen oder problematischer Einsatzgebiete wird eine möglichst kurze Verweildauer der Implantate angestrebt (BRINKER et al. 1975; BRÜCKNER 1978; MÜLLER-FÄRBER 2003b). Bei der Entfernung nicht resorbierbarer Metalle entstehen jedoch weitere Kosten und Risiken für den Patienten (BROWN et al. 1993; MØLSTER et al. 2002; BUSAM et al. 2003; MÜLLER-FÄRBER 2003b). Um die Explantation der Implantate zu umgehen, sind Materialien erforderlich, die vom Körper abgebaut werden, nachdem sie ihre Funktion erfüllt haben.

2.2.2 Resorbierbare Implantatmaterialien

Eine Alternative zu den konventionellen, nicht resorbierbaren, metallischen Implantaten sind bioresorbierbare Implantate. Im Idealfall gewähren sie dem Knochen während der Heilung

den erforderlichen Halt, bauen sich allmählich ab und ermöglichen so eine Belastungsübertragung auf das heilende Gewebe. Ein erneuter chirurgischer Eingriff zur Entfernung aus dem Körper ist nicht erforderlich (ROKKANEN et al. 2000; MÜLLER-FÄRBER 2003b; WITTE et al. 2004).

2.2.2.1 Polymere

Polymere werden bereits als degradable Implantate am nicht belasteten Knochen eingesetzt. Bei der Osteosynthese werden vorwiegend die aliphatischen Polyester Polyglykolsäure (PGA), Polylactidsäure (PLA) und deren Kopolymere (PGA/PLA) verwendet (CLAES u. IGNATIUS 1998; VAN DER ELST et al. 2000). Polymere können zur Fixierung von kleinen Knochen- und Knorpelfragmenten sowie von Bändern in Form von Nägeln, Platten und Schrauben eingesetzt werden (HOFMANN 1995; REHM et al. 1997; VAN DER ELST et al. 2000). Durch ihre Degradation wird eine langsame Belastungsübertragung auf das heilende Gewebe ermöglicht (HOFMANN 1995; GOGOLEWSKI 2000). Der Abbau im Körper geschieht durch Hydrolyse und enzymatische Spaltung und die Ausscheidung erfolgt schließlich über Urin, Fäzes und Respiration (MIDDLETON u. TIPTON 1998; VAN DER ELST et al. 2000). Die Abnahme der Festigkeit und Steifigkeit schreitet jedoch schneller voran als die Degradation, so dass der Einsatz auf die Frakturversorgung von nicht oder nur gering belasteten Knochen beschränkt ist (HOFMANN 1995; REHM et al. 1997; VAN DER ELST et al. 2000). PLA weist einen osteostimulierenden Effekt auf (PIHLAJAMÄKI et al. 1994) und Polymere besitzen anscheinend kein allergenes Potential (HOFMANN 1995; HALLAB et al. 2000). Allerdings wurde von Fremdkörperreaktionen berichtet, die von geringgradigen Veränderungen bis hin zu schweren entzündlichen Weichteilveränderungen reichen (BÖSTMAN et al. 1990; BÖSTMAN 1992; REHM et al. 1994; ROKKANEN et al. 2000). Polymere können ohne röntgendichte Zusätze in der radiologischen Untersuchung nicht dargestellt werden (HOFMANN 1995; REHM et al. 1997).

2.2.2.2 Magnesium und seine Legierungen

Derzeit wird auf dem Gebiet der Biomaterialien mit großem Interesse an der Entwicklung biodegradabler Implantatmaterialien geforscht (SONG 2007). Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass resorbierbare, metallische Implantate auf Magnesiumbasis eine Alternative zu den konventionellen Implantatmaterialien bedeuten können (KAESE 2002; MEYER-

LINDENBERG et al. 2003; WITTE et al. 2004; SWITZER 2005; SONG 2007; KRAUSE 2008; THOMANN 2008). Magnesium gehört mit einer Dichte von $1,74 - 2,0 \text{ g/cm}^3$ zu den Leichtmetallen. Magnesium und seine Legierungen bieten den Vorteil, dass sie einen der Knochenkortikalis ähnlichen Elastizitätsmodul aufweisen sowie im Vergleich zu anderen metallischen Implantaten günstige Druck- und Zugfestigkeiten besitzen (KAMMER 2000; KAESE 2002; STAIGER et al. 2006). Magnesium ist ein essentielles Element für den menschlichen und tierischen Organismus, das hauptsächlich als Ion vorliegt (VORMANN 2003). Es ist an mehr als 300 enzymatischen Reaktionen als Enzymbestandteil oder als Koenzym beteiligt und für die neuromuskuläre Reiz- und Erregungsübertragung zuständig (WACKER 1980; ANDERS 1986). Etwa die Hälfte des gesamten Magnesiumanteils im Körper ist gebunden an Hydroxylapatit im Knochen eingelagert (WACKER 1980; TOPF u. MURRAY 2003). Ausgeschieden wird Magnesium über die Nieren in vor allem ionisierter Form (TOPF u. MURRAY 2003). Die Fähigkeit von Magnesium zu korrodieren ist wesentlich, um als degrades Implantatmaterial verwendet werden zu können. Doch diese Korrosionsanfälligkeit des Materials ist auch sein Hauptschwachpunkt, da durch zu schnelle Korrosion Entzündungen und so eine verminderte Biokompatibilität auftreten können (STAIGER et al. 2006). Die Anfänge des Einsatzes von Magnesiumimplantaten zur Frakturversorgung liegen im Anfang des 20. Jahrhunderts (ROSTOCK 1937). Damalige Versuche scheiterten jedoch aufgrund von zu schneller Korrosion und starker Gasbildung (LAMBOTTE 1932). Zu Beginn des 21. Jahrhunderts wurde Magnesium als Material zur Frakturversorgung erneut aufgegriffen. Durch das Zulegieren verschiedener Elemente wurde versucht, den Korrosionswiderstand zu verbessern. Es wurde festgestellt, dass die Korrosion noch rascher von statten ging, wenn dem Magnesium Eisen, Nickel und Kupfer zulegiert wurden (SONG u. ATRENS 1999; WITTE et al. 2007b). Eine Erhöhung des Korrosionswiderstandes konnte hingegen durch Legierungselemente wie Kalzium (KAESE 2002; HASSEL et al. 2006), Aluminium, Mangan, Zink (SONG 2007) und Seltene Erden (SWITZER 2005, WITTE et al. 2006, KRAUSE 2008, THOMANN 2008, MEYER-LINDENBERG et al. 2010) erreicht werden.

Bei der Untersuchung von Magnesium-**Kalzium**-Legierungen *in vitro* (HASSEL et al. 2006; KANNAN u. RAMAN 2008) und *in vivo* (KRAUSE 2008; LI et al. 2008; VON DER HÖH 2008) kam es zu kontroversen Ergebnissen. *In vitro* wurde eine signifikante Erhöhung des Korrosionswiderstandes im Vergleich zu einer kalziumfreien Legierung festgestellt

(KANNAN u. RAMAN 2008), in vivo hingegen war eine deutlich erkennbar schnellere Degradation der Implantate im Vergleich zu den anderen Legierungen zu verzeichnen, teilweise in Verbindung mit einer Gasbildung (LI et al. 2008; VON DER HÖH 2008). LI et al. (2008) testeten dabei Magnesiumlegierungen mit verschiedenen Kalziumkonzentrationen (1 – 3 wt%), wobei die stranggepresste Magnesium-Kalzium-Legierung mit 1 wt% Kalzium am besten abschnitt. VON DER HÖH (2008) prüfte Magnesiumlegierungen mit verschiedenen Kalziumkonzentrationen (0,4 wt%, 0,8 wt%, 1,2 wt% und 2,0 wt%) und mit unterschiedlicher Oberflächenbearbeitung auf ihr Degradationsverhalten in vivo. Die Magnesium-Kalzium-Legierung mit 0,8 wt% Kalzium zeigte hier die beste Verträglichkeit. Das Leichtmetall **Aluminium** wurde als Legierungskomponente in der Magnesiumforschung bereits häufig eingesetzt (VERBRUGGE 1934; MCBRIDE 1938; REIFENRATH 2005; SWITZER 2005; WITTE et al. 2006; KRAUSE 2008; PARDO et al. 2008; THOMANN 2008), obwohl es in hohen Konzentrationen als neurotoxisch gilt (LI et al. 2008). KAESE (2002) veröffentlichte Untersuchungen, wonach Aluminiumgehalte von 1 – 9 wt% als korrosionsschützend gelten, wobei die Wirkung mit dem Aluminiumgehalt steigt. Nach VERBRUGGE (1934) kam es jedoch auch zu einer raschen Resorption von Magnesium-Aluminium-Legierungen unter deutlicher Gasbildung. Magnesiumlegierungen, denen **Lithium** zulegiert wurde, zeigten sowohl in vitro (HAFERKAMP et al. 2001) als auch in vivo (SWITZER 2005; KRAUSE 2008; THOMANN 2008) eine verbesserte Korrosionsbeständigkeit. Ein Gemisch aus den Metallen der **Seltenen Erden** wie Cer, Neodym, Yttrium, Ytterbium, Lanthan u.a. kann in Magnesiumlegierungen ebenfalls den Korrosionswiderstand erhöhen (SWITZER 2005; WU et al. 2005; KANNAN u. RAMAN 2008; KRAUSE 2008; THOMANN 2008). Die Wirkung und Toxizität wird kontrovers diskutiert, SONG (2007) hält die Anwendung Seltener Erden als Legierungselement in geringen Mengen für gut tolerierbar. TROITSKII und TSITRIN (1944) verwendeten **cadmium**haltige Magnesiumimplantate zur Frakturversorgung beim Menschen, was zur Verbesserung der Korrosion führte. Jedoch verlief die Implantatresorption relativ ungleichmäßig unter Gasbildung sowie unter Entstehung eines harten Kallusgewebes im Frakturbereich. 1971 setzten STROGANOV et al. ebenfalls eine cadmiumhaltige Magnesiumlegierung in der Osteosynthese ein, die zwar wenig Gasbildung aufwies, jedoch hohe toxische Cadmiumanteile freisetzte. Auch durch das Zulegieren von **Zink** wurde eine verlangsamte Degradation im Ver-

gleich zu Reinformmagnesium und Vergleichslegierungen erreicht (HUANG et al. 2007; PARDO et al. 2008).

In aktuellen Untersuchungen zu verschiedenen Magnesiumlegierungen untersuchten WITTE et al. (2006) die Legierungen AZ91 (9 wt% Al, 1 wt% Zn) und LAE442 (4 wt% Li, 4 wt% Al, 2 wt% Seltene Erden) in NaCl-Lösung und verglichen die Ergebnisse mit Resultaten aus den in vivo Untersuchungen. Die Korrosion in vivo zeigte sich um vier Zehnerpotenzen kleiner als in vitro. Außerdem erwies sich LAE442 in vitro als korrosionsanfälliger, in vivo degradierte jedoch AZ91 schneller. Daraus zogen sie den Schluss, dass mit in vitro Untersuchungen keine Voraussagen zu der Korrosionsrate in vivo getroffen werden können. HUANG et al. (2007) verglichen das in vivo Degradationsverhalten von der Magnesiumlegierung AZ31B (1,92 wt% Aluminium, 0,74 wt% Zink, < 0,003 wt% Eisen, 0,0003 wt% Nickel, 0,0028 wt% Kupfer) mit reinem Magnesium. AZ31B degradierte in den Kaninchenfemura langsamer als das Vergleichsmaterial. Magnesiumschwämme aus AZ91 wurden bei Knochen-Knorpeldefekten im Kaninchenmodell im Vergleich zur osteochondralen Umkehrplastik auf ihre Auswirkung auf die Knorpelregeneration getestet (REIFENRATH 2005; REIFENRATH et al. 2007; WITTE et al. 2007c). Es wurde keine verbesserte Verträglichkeit beobachtet, wofür die schnelle Degradation und die damit verbundene Freisetzung von Korrosionsprodukten als Ursachen gesehen wurden. Die Legierungen AZ31 (3 wt% Aluminium, 1 wt% Zink), AZ91, WE43 (4 wt% Y, 3 wt% Seltene Erden) und LAE442 wurden auch intramedullär in Femura von Meerschweinchen getestet im Vergleich zu Titan und PLA. LAE442 degradierte am langsamsten und gleichmäßigsten und mit der geringsten Gasbildung und den geringsten Knochenzubildungen (SWITZER 2005; WITTE et al. 2005; WITTE et al. 2006). In weiteren in vivo Studien waren bei Testung der Magnesiumlegierungen AZ31, AZ91, WE43 und LAE442 auf allergenes Potential keine negativen Effekte zu erkennen (MEYER-LINDENBERG et al. 2003; WITTE et al. 2007a). KRAUSE (2008) verglich drei verschiedene stranggepresste Magnesiumlegierungen (LAE442, MgCa0,8, WE43) mit den konventionellen Materialien Titan und PLA in Bezug auf ihre Biokompatibilität, ihre mechanischen Eigenschaften und das Degradationsverhalten in der Kaninchtibia nach drei und sechs Monaten. Den Gesamteindruck betrachtend wies das Polymer PLA die geringfügigsten Veränderungen der Knochenstruktur auf, beim Vergleich innerhalb der Magnesiumlegierungen zeigte LAE442 die geringsten Knochenveränderungen. Bei den konventionellen Materialien wurde

von stärkeren lymphoplasmazellulären Reaktionen im Vergleich zu den Magnesiumlegierungen berichtet. Bezüglich der mechanischen Eigenschaften zeigten LAE442 und WE43 eine höhere Ausgangsfestigkeit als MgCa0,8, was sich nach der Implantation nicht änderte. Die Duktilität nahm bei LAE442 mit fortschreitender Implantationsdauer stark ab, bei MgCa0,8 blieb sie in einem ähnlichem Bereich wie der Ausgangszustand. Die Degradationsschichtdicke nahm mit zunehmender Implantationsdauer zu und war bei LAE442 am geringsten und bei WE43 am stärksten ausgeprägt. Nach sechs Monaten wiesen die MgCa0,8- und WE43-Implantate einen Volumenverlust von fast 40 % auf, LAE442 wies einen langsameren und gleichmäßigeren Korrosionsverlauf auf, der von der Peripherie ausging. THOMANN (2008) untersuchte in einer ähnlichen Arbeit die Magnesiumlegierungen MgCa0,8 und LAE442 im Langzeitversuch mit einer Implantationsdauer von neun und zwölf Monaten sowie eine fluoridbeschichtete Magnesiumlegierung (MgF₂-beschichtetes MgCa0,8) über einen Implantationszeitraum von drei und sechs Monaten. Bei der fluoridbeschichteten Magnesiumlegierung konnte ein nur etwas größerer Korrosionswiderstand im Vergleich zu den unbeschichteten MgCa0,8-Implantaten festgestellt werden. Die beschichteten Implantate waren nach sechs Monaten Implantationszeit stabiler als die unbeschichteten. Eine sehr gering ausgeprägte bindegewebige Reaktion und geringgradige zelluläre Reaktionen wiesen auf eine gute Biokompatibilität hin. In der Langzeitstudie degradierten die MgCa0,8-Implantate in Form von Lochfraßkorrosion und konnten nach zwölf Monaten meist nur noch in Bruchstücken entnommen werden. Die LAE442-Implantate der Zwölfmonatsgruppe bauten sich langsam und gleichmäßig unter Bildung einer zunehmenden Degradationsschicht ab. Bei allen war ein Implantat-Knochen-Kontakt zu verzeichnen. MgCa0,8 zeigte allerdings eine unruhigere Knochenstruktur im Vergleich zu LAE442. Die LAE442-Implantate erwiesen sich auch nach langer Implantationsdauer als stabiler als MgCa0,8. Im Gegensatz zu der Zwölfmonatsgruppe zeigte sich LAE442 nach neun Monaten mit einem sehr geringen Korrosionswiderstand. Die unerwartet schnelle Degradation in Verbindung mit dem Auftreten einer Gasbildung und Entzündung stand vermutlich im Zusammenhang mit dem erhöhten Eisengehalt oder unterschiedlichen Korngrößen der Charge der Neunmonatsgruppe. Dies beweist die Notwendigkeit der Qualitätssicherung bei der Herstellung der Implantate.

2.3 Überprüfung der Biokompatibilität von resorbierbaren Implantaten durch histologische Untersuchungen

Materialien, die über einen langen Zeitraum in direktem Kontakt mit vitalem Gewebe stehen, müssen das Kriterium der Biokompatibilität erfüllen. Ein Material wird als biokompatibel bezeichnet, wenn es zu einer angemessenen Wirtsreaktion bei spezifischer Applikation führt (WILLIAMS 1986/1987). Die Biokompatibilität betrifft alle Wechselwirkungen zwischen avitalem Implantat und vitalem Organismus (OSBORN 1985). Die Zusammensetzung des Implantates, seine Form und Oberflächenbeschaffenheit, der Ort der Implantation, der Zustand des Implantationsbettes sowie die chirurgische Technik und die mechanische Belastung des manipulierten Bereiches spielen hierbei eine wichtige Rolle (ROSENGREN et al. 1999; THULL 2003). Es dürfen keine lokale oder systemische Toxizität, keine entzündlichen Reaktionen, keine Fremdkörperreaktion und keine Kanzerogenität auftreten (GERET et al. 1983; KALLENBERGER et al. 1983; VAN BLITTERSWIJK et al. 1985; WHITE u. SHORS 1986; KLEIN et al. 1987; HOLMES et al. 1988).

Nach ANDERSON et al. (2007) finden folgende Vorgänge nach der Implantation eines Biomaterials statt: Zuerst kommt es zu einer Anhaftung von Proteinen auf der Implantatoberfläche, es entwickelt sich eine nicht dauerhafte, provisorische Matrix auf Blutbasis auf und um das Biomaterial. Diese stellt die strukturellen, biochemischen und zellulären Komponenten sowohl für die Wundheilung als auch für die Fremdkörperreaktion bereit. Durch aktivierende und inhibitorische Substanzen wird die Makrophagenaktivität moduliert. Nach dieser Phase folgt die akute inflammatorische Antwort. Sie dauert meist weniger als eine Woche und wird von neutrophilen Granulozyten dominiert. Das Ausmaß der Entzündungsreaktion wird von Mastzellen moduliert, die Histamin und Interleukin freisetzen. Phagozyten haften sich dabei an der Oberfläche des Implantates an. Auf die akute Entzündungsphase folgt die chronische Entzündung, sie dauert gewöhnlich nicht länger als zwei Wochen und ist beschränkt auf die direkte Umgebung um das Implantat. In dieser Phase sind mononukleäre Zellen wie Monozyten, Lymphozyten und Plasmazellen charakteristisch. Die Fremdkörperreaktion ähnelt auf zellulärer Ebene der chronischen Entzündung. Zusätzlich sind hier allerdings noch Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen zu finden. Dauert die Fremdkörperreaktion länger als drei Wochen an, deutet dies auf eine Infektion hin. Nach der Entzündungsphase folgt die Ausbildung von Granulationsgewebe mit Makrophagen, Fibroblasteninfiltration und Gefäß-

neubildung. Das Granulationsgewebe stellt das Vorläufergewebe einer fibrösen Kapsel um das Implantat dar. Kann die Funktion eines beliebigen Implantates oder dessen weiterer Abbau z.B. durch eine zu starke, fibrotische Abkapselung nicht mehr erfüllt werden, muss eine Fremdkörperreaktion als kontraindiziert betrachtet werden (ANDERSON et al. 2007). Die empfohlene Überprüfung der in vivo Biokompatibilität von Implantatmaterialien wird in der ISO-Richtlinie 10993-6 genauer beschrieben. Die Testmethoden beinhalten den Subkutantest, den Knochentest und die Implantation des Materials in die Muskulatur. Bei intraossären Festkörperimplantationen werden die gebildete Bindegewebsmembran um das Implantat und die Grenzfläche zwischen Implantat und Wirtsgewebe mittels histologischer und histomorphometrischer Untersuchungen analysiert (WALLIN u. UPMAN 1998).

2.3.1 Grundlagen der histologischen Techniken

Da Knochengewebe durch die Einlagerung von Mineralsalzen sehr hart ist, gab es früher wesentliche Erschwernisse für die histologische Untersuchung (ROMEIS 1989). Entweder konnten Schliffpräparate uneingebetteter Hartgewebe untersucht werden, allerdings mit Verlust von zellulären Details, oder die Hartgewebe mussten einer Demineralisation (Entkalkung) unterzogen werden, bevor taugliche Präparate hergestellt werden konnten. Heute hingegen kann bei der Einbettung durch die Verwendung von geeigneten Kunstharzen für einen optimalen Erhalt von Zellen und Weichgeweben gesorgt und gleichzeitig die Schnittfähigkeit mit speziellen Hartschnittmikrotomen oder durch Trenn-Dünnschliffverfahren ermöglicht werden (VELDE et al. 1977).

Das am weitesten verbreitete Fixiermittel in der histologischen Diagnostik ist die neutral gepufferte, wässrige Formaldehydlösung (AN u. MARTIN 2003; LANG 2006). Um das Fixiermittel aus den Präparaten zu entfernen, müssen diese nach der Fixierung ausgewaschen werden. Ist das anschließende Einbettmedium nicht mit Wasser mischbar, werden die Präparate zur Vorbereitung auf das Einbettmittel nach dem Auswaschen zusätzlich in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert. Durch das stufenweise Ansteigen der Alkoholkonzentration wird versucht, Zerreißen und Schrumpfungen zu verhindern (ROMEIS 1989; LANG 2006). Trotzdem können Schrumpfungen von 10 – 15 % des ursprünglichen Volumens auftreten (ROMEIS 1989). Durch Verwendung unterschiedlicher Harzgemische bei der Einbettung können verschiedene Härten erzielt werden, die mit speziellen Hartschnittmikrotomen oder

Trenn-Dünnschlifftechniken eine Dünnschnitt- bzw. Dünnschliffherstellung unentkalkter Gewebe erlauben (LANG 2006). So bleibt der für die Beurteilung des Funktionszustandes der Hartgewebe wichtige Mineralgehalt erhalten (ROMEIS 1989). Typische Einbettmedien sind wasserlösliche Harze, die auch bei tiefen Temperaturen dünnflüssig bleiben und so auch gut in gefriergetrocknetes Material eindringen können. Die Polymerisation erfolgt durch UV-Licht. Zu dieser Gruppe gehören Glykoldimethacrylat (GMA), Methylmethacrylat (MMA), Butylmethacrylat (BMA) und Hydroxybutyl-Methacrylat (HBMA). Ursprünglich wurden diese Kunststoffeinbettungen für die Elektronenmikroskopie entwickelt, haben heutzutage aber ihren Haupteinsatz in der Lichtmikroskopie, besonders in der Verarbeitung von unentkalkten Knochen mit Implantaten (LANG 2006). Für die meisten lichtmikroskopischen Färbungen muss das Harz nicht herausgelöst werden, allerdings sind längere Färbezeiten vonnöten. Bei in Methylmethacrylat eingebetteten Proben hingegen wird der Kunststoff vor dem Färben mittels Xylol herausgelöst (Entplastung). Zur Herstellung der Hartgewebeschnittpräparate stehen in Abhängigkeit vom Einbettmedium verschiedene Techniken zur Verfügung. Unentkalkte Hartgewebe können mittels verschiedener Trenn-Dünnschliff-Techniken hergestellt werden, die Schliffe mit einer Dicke unter 10 µm ermöglichen (DONATH 1987). Die Dünnschliffpräparat-Herstellung erlaubt bei optimaler Fixierung und Einbettung eine Erhaltung des Weichgewebes und der zellulären Details, die Hartmikrotomschnitten gleicht, bei optimaler Erhaltung der Hartgewebestrukturen. Zusätzlich kann die Fluorochrommarkierung und die Mikroradiographie angewandt werden. Weiterhin können in das Hartgewebe eingebrachte Implantate mit der Trenn-Dünnschliff-Technik in situ lichtmikroskopisch untersucht werden (PLENK 1986; DONATH 1987). Bei Hartmikrotomschnitten lösen sich die Implantate hingegen häufig bei der Herstellung der Schnitte heraus (VON DER HÖH 2008). Nachteile der Trenn-Dünnschliff-Technik sind der unvermeidliche Materialverlust, der beim Sägen und anschließenden Dünnschleifen auftritt (HAMMER 1997) und der im Vergleich zu Mikrotomschnitten sehr zeitintensive Herstellungsprozess (AN u. MARTIN 2003). Weiterhin stehen für unentkalkte Hartgewebe spezielle Mikrotome für die Hartschnitttechnik zur Verfügung, mit denen Schnittdicken zwischen 0,5 und 60 µm erreicht werden. Für bereits vor dem Einbetten entkalkte Hartgewebe werden Gefriermikrotome oder die üblichen Schlitten- oder Rotationsmikrotome wie bei Paraffineinbettung verwendet. Nach Färbung der histologischen Schnitte sollten diese zur Konservierung und Untersuchung in ein Einschluss-

medium gebracht werden (ROMEIS 1989), wobei zwischen hydrophilen und hydrophoben Einschlussmedien unterschieden werden kann. Im letzten Fall müssen die Präparate vor dem Einschließen entwässert werden. Einschlussmedien für wasserhaltige Objekte sind Aquatex, Glycerin und Kaisers Glyceringelatine, wohingegen wasserfreie Präparate mit Entellan[®] Neu, Eukitt[®], Kanadabalsam oder Technovit 7210 VLC[®] eingedeckt werden können.

2.3.2 Histologische Färbungen

Als histologische Färbung im eigentlichen Sinn wird die Art der Schnittfärbung bezeichnet, bei der ein Farbstoff, der in Lösung angeboten wird, an definierte Gewebestrukturen bindet. Das Ziel einer histologischen Färbung ist, biologische Details mit Hilfe verschiedener Farbstoffe und Färbemethoden darzustellen. Durch die unterschiedliche Anfärbung der Strukturen entstehen kontrastreiche, Strukturanalysen zulassende Bilder (WIESNER u. RIBBECK 2000). Schwierigkeiten bei der Standardisierung von histologischen Färbungen und damit bei der Vergleichbarkeit von Färberesultaten beruhen auf dem Zusammenspiel vieler Faktoren der Fixierung, der Gewebestruktur, unterschiedlicher Färbelösungen und Färbetechnik sowie der Schnittdicke (ROMEIS 1989).

2.3.3 Arten der histologischen Färbungen

Bei der Art der histologischen Färbung werden die progressive und die regressive Technik voneinander unterschieden. Die progressive Technik beinhaltet die zunehmende Färbung des Schnittes, indem man denselben solange in der Färbelösung lässt, bis er genügend gefärbt ist. Bei der regressiven Färbetechnik wird der Schnitt zuerst überfärbt und anschließend wird der Überschuss an Farbe durch Differenzieren in einer geeigneten Flüssigkeit entfernt. Dabei wird von bestimmten Strukturen erwartet, dass sie den Farbstoff besser zurückhalten als andere (ROMEIS 1989; LANG 2006). Des Weiteren wird zwischen direkter und indirekter Färbung unterschieden. Bei der direkten Färbung binden die Farbstoffe direkt aus der wässrigen Lösung an die Substrate, ohne dass eine Vorbehandlung nötig ist. Die Farbstoffe einer indirekten Färbung benötigen dagegen eine besondere Vorbehandlung, das Beizen. Zu den Beizenfarbstoffen gehört z.B. Hämatoxylin (ROMEIS 1989). Außerdem gibt es Einzelfärbungen, bei denen entweder nur ein Farbstoff verwendet wird oder Doppel- und Mehrfachfärbungen, bei denen die Farbstoffe entweder gleichzeitig (simultan) oder nacheinander (sukzedan) auf einen

Schnitt einwirken (LANG 2006; VOLGGER 2008). So kommt es zu einer differenzierten Anfärbung unterschiedlicher Gewebeanteile mit den einzelnen Farbstoffen.

2.3.4 Färbemethoden

Hämatoxylin

Hämatoxylin ist ein Naturfarbstoff, der aus dem in Mittelamerika heimischen Campechebaum gewonnen wird. Der wirksame Farbstoff ist zwar nicht das Hämatoxylin selbst, sondern sein Oxidationsprodukt Hämatein, trotzdem wird meist der Begriff Hämatoxylinfärbung verwendet (DETTMAR 2003; LANG 2006). Heute verwendet man direkt Hämatein oder beim Ansatz der Färbelösungen durch Zusatz von Oxidantien oxidiertes Hämatoxylin (ROMEIS 1989). Die Hämateinlösung ist gelbbraun gefärbt und eignet sich zur progressiven bzw. regressiven Anfärbung vorwiegend der Zellkerne, abhängig von der Färbedauer und der Konzentration (LANG 2006). Die gefärbten Zellkerne erscheinen zunächst rotbraun. Durch anschließendes Spülen in Leitungswasser, was als Bläuen bezeichnet wird, nehmen sie die charakteristische blau-violette Farbe an. Hämatoxylinlacke des Aluminiums, die mit Alaunen (Kalialaun) gebildet werden, nennt man Häkalaune (LANG 2006). Mayers Häkalaun zum Beispiel liefert eine sehr selektive, starke, blaue Kernfärbung und ist praktisch nicht überfärbbar. Eisenhämatoxyline werden favorisiert, wenn die Schnitte noch durch eine Reihe aggressiver oder saurer Lösungen gehen sollen, da hier die Kernfärbung eine große Resistenz gegenüber Differenzierlösungen aufweist (LANG 2006).

Toluidinblau O

Toluidinblau O gehört zu den Thiazinfarbstoffen, die die Kerne in kräftigem Blau färben (ROMEIS 1989). Außerdem ist es gut zur Darstellung der Metachromasie in histologischen Schnitten geeignet, welches mit verdünnten Farbstofflösungen möglich ist (SCHAUER u. SCHEIBE 1959). Metachromasie ist die Eigenschaft von Zell- und Gewebebestandteilen, sich in einem Farbton anzufärben, der verschieden von dem Farbton des angewendeten Farbstoffes ist (ROMEIS 1989; WIESNER u. RIBBECK 2000; LANG 2006). Deshalb sind Mastzellgranula, Knorpelmatrix und frühe Wundheilungsareale nach der Toluidinblaufärbung metachromatisch rotviolett gefärbt. Diese rotviolette Färbung wird durch den Zusatz von Pyronin G in der Färbelösung verstärkt, weshalb sie zusammen in einer Mischlösung verwendet werden

(ITO u. WINCHESTER 1963). Zellen, Zellkerne, Osteoidsäume und Kollagenfasern färben sich dabei unterschiedlich blau an, mineralisierte Hartgewebe bleiben ungefärbt bis blaßblau (ROMEIS 1989). Wird eine andere, ebenfalls verdünnte Variante der Färbung ohne Pyronin G, aber mit Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat und Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat in der Färbelösung angewendet, werden reifer Knochen hellblau, neugebildeter Knochen dunkelblau und die Zellen in verschiedenen Blautönen angefärbt (KLEIN 2008). Aufgrund dieser genannten Eigenschaften ist die Toluidinblaufärbung sehr gut als Übersichtsfärbung geeignet, wodurch Überblick über das gesamte Gewebe, die Strukturen, die Zellverteilung, die Kern-Plasma-Relationen und die Anfärbbarkeit erhalten wird (LANG 2006).

Van Gieson-Färbung

Die Van Gieson-Färbung, von Van Gieson 1889 entwickelt (ROMEIS 1989), gehört zu den Bindegewebsfärbungen (LANG 2006; REICHE 2006). Durch die Anwendung von Eisenhämatoxylin, Säurefuchsin und Pikrinsäure werden die Zellkerne blauschwarz gefärbt, Kollagen leuchtend rot, verkalkter Knochen rot, Osteoid, Muskelgewebe und Zytoplasma gelb, Mastzellgranula rotbraun und Amyloid, Kolloid, Hyalin und Schleim in verschiedenen Tönen zwischen gelb und rot (ROMEIS 1989). Insgesamt betrachtet gehört die Van Gieson-Färbung zu den Dreifachfärbungen, wobei Eisenhämatoxylin zuerst zur Anfärbung der Kerne angewendet wird. Anschließend erfolgt die Anfärbung der übrigen Strukturen mit dem Säurefuchsin-Pikrinsäure-Gemisch (LANG 2006). Säurefuchsin gehört zur Triarylmethangruppe, es ist ein saurer Anilinfarbstoff und wird als synthetischer Plasmafärbstoff häufig in Bindegewebsfärbungen verwendet (ROMEIS 1989). Sowohl Pikrinsäure als auch Säurefuchsin gehören zu den sauren Farbstoffen, da aber Pikrinsäure feindispers (Farbstoff im Lösungsmittel als Einzelmolekül) und Säurefuchsin grobdispers (Farbstoff im Lösungsmittel als Molekülkomplex) ist, können die beiden Farbstoffe in einer Simultanfärbung gleichzeitig angewendet werden und so verschiedenartig färben (LANG 2006).

Masson-Trichrom-Goldner-Färbung

Die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung ist eine der vielen Trichromfärbungen (LANG 2006). Sie gehört zu den Mehrfachfärbungen, die Färbelösungen werden hier sukzedan angeboten (LANG 2006). Da neben der guten Zellfärbung mineralisierte und nicht-mineralisierte

Knochenmatrix farblich klar unterschieden werden kann, gilt diese Färbung heute als Standardfärbung für die Darstellung der Knochenmorphometrie (ROMEIS 1989; LANG 2006). Trichromfärbungen stellen nicht nur Kollagenfibrillen dar, sondern differenzieren sie auch gegen Epithelgewebe und Muskelgewebe. Zuerst werden die Kerne mit dem basischen Farbstoff Eisenhämatoxylin blauschwarz angefärbt, danach folgen drei weitere Farblösungen, Xylidin-Ponceau, Azophloxin und Säurefuchsin. Das Einstellen der Präparate in diese Färbelösung bewirkt die rötlich-braune Färbung von Zytoplasma und die Rotfärbung von Muskeln und Osteoid. Anschließend erfolgt die orange Anfärbung von Erythrozyten und Bindegewebe mittels des Orange G, dem Phosphormolybdänsäure zugesetzt ist. Das darauffolgende Differenzieren mit 1 %iger Essigsäure entfernt das Orange G schneller aus dem Bindegewebe, welches so für die Besetzung mit weiteren anionischen Farbstoffen frei wird, als aus den Erythrozyten. Die letzte Färbelösung ist Lichtgrün, die mineralisierte Knochenmatrix leuchtend grün, Kollagen in einem anderen Grün als den Knochen und verkalkte Knorpelmatrix hellgrün darstellt (ROMEIS 1989).

TRAP-Färbung

Die TRAP-Färbung gehört im Gegensatz zu den vorher genannten Färbungen zu den enzymhistochemischen Färbungen. Die Abkürzung TRAP steht für das Enzym Tartrat-resistente saure Phosphatase (englisch: tartrate resistant acid phosphatase). Seit MINKIN (1982) feststellte, dass dieses Enzym im Knochen hauptsächlich in Osteoklasten vorkommt, wird die Färbung als zuverlässiger Nachweis für Osteoklasten und seine Vorläuferzellen verwendet (BALLANTI et al. 1997). Dabei muss beachtet werden, dass TRAP unter bestimmten pathologischen Bedingungen wie z.B. bei primärer Oxalose (BIANCO et al. 1992), Leukämie oder Tumormetastasen (BIANCO et al. 1987) auch in anderen Zellen z.B. in aktivierten Knochenmark-Makrophagen vorliegt. Zudem entdeckten BIANCO et al. (1988), dass TRAP-Aktivität ebenfalls in Osteoblasten und Osteozyten vorhanden ist, die sich im Bereich von intensivem Bone Remodeling befinden. NAKANO et al. (2004) bewiesen, dass Osteozyten eigene TRAP m-RNA Signale zeigen, solange sie nicht weiter als 200 µm vom Bereich des Knochenabbaus entfernt sind. Allerdings wiesen sie auch auf die Möglichkeit hin, dass das TRAP-positive Erscheinungsbild der Osteozyten durch die Diffusion einiger TRAP-Proteine von den Osteoklasten stammen kann. Die Färbelösung enthält u.a. Naphthol AS-MX Phosphat und Fast Red

TR Salt (BARKA u. ANDERSON 1963), welche die Tartrat-resistente saure Phosphatase rötlich-pink anfärben, das übrige Gewebe bleibt ungefärbt oder erscheint schwach graublau.

2.3.5 Auswertung histologischer Knochenpräparate

Die histologische Auswertung und Charakterisierung des Knochens wird normalerweise mit Hilfe der Lichtmikroskopie durchgeführt (AN u. MARTIN 2003). Nach AN und FRIEDMAN (1998) sind die Histologie und Histomorphometrie die besten Methoden zur Untersuchung der Qualität und Quantität bei der Knochenheilung. Weitere Methoden der histologischen Untersuchung von Knochen sind die Rasterelektronenmikroskopie, Transmissionselektronenmikroskopie, Radiographie und Computertomographie und die konfokale Laserrasterelektronenmikroskopie (AN u. MARTIN 2003).

2.3.5.1 Deskriptive Histologie

Die Anwendung der deskriptiven Histologie soll eine allgemeine Beurteilung des zu untersuchenden Gewebes ermöglichen und z.B. Aussagen über die Morphologie, Struktur, Anordnung der Zellen, Knochenmatrix, Implantat und die Grenzfläche zwischen Implantat und Knochengewebe liefern (AN u. MARTIN 2003). Häufig werden Scoringsysteme angewendet, um die Komponenten semiquantitativ zu erfassen (AN u. MARTIN 2003). Verschiedene Scoringsysteme werden für den neuen Knochenaufbau in einem Knochendefekt (LANE u. SANDHU 1987), die Anzahl von Zellen im Knochen (KLEIN 2008; KRAUSE 2008; THOMANN 2008), die Biokompatibilität von Implantaten im Weichteilgewebe (JANSEN et al. 1994) und für die Reparatur des Gelenkknorpels (O'DRISCOLL et al. 1988; PINEDA et al. 1992; REIFENRATH 2005) beschrieben. Eine sorgfältige und exakte Beurteilung der Biokompatibilität nach Implantation eines Materials in einen Knochen muss so erfolgen, dass die Ergebnisse mit den Resultaten anderer Materialien, anderer Lokalisationen des Implantats oder mit den Ergebnissen anderer Forscher verglichen werden können (AN u. MARTIN 2003). Zu jeder histologischen Analyse gehört eine sorgfältige Beschreibung des Gewebes inklusive der Position des Implantates, der Knochenstruktur um das Implantat, der Gewebeantwort in Form von Entzündungszellen, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen und nekrotischem Gewebe und implantatbezogenen Veränderungen wie Implantatbruch und Ablösen von Schichten des Implantates (AN und MARTIN 2003). Für Hartgewebe-Implantate werden vier Regionen im Knochen genannt, die bei der Auswertung von Interesse sind: Das Implantat selbst, das um-

gebende Gewebe, das direkt dem Implantat aufliegende Gewebe (interface) und evtl. das in das Implantat eingewachsene Gewebe (interstitial tissue). Die Reaktion des umgebenden Gewebes kann semiquantitativ und qualitativ klassifiziert werden. Die Qualität des Gewebes kann unterteilt werden in den kompakten Originalknochen, neuen lamellären Knochen, Geflechtknochen und Entzündungsgewebe (AN u. MARTIN 2003). Optimal ist es, wenn es sich bei dem direkt mit dem Implantat in Kontakt stehendem Gewebe um Knochengewebe handelt (AN u. MARTIN 2003).

2.3.5.2 Histomorphometrie

Da die deskriptive histologische Analyse subjektiv ist, sollte für eine genaue Beurteilung die Histomorphometrie hinzugezogen werden (AN u. MARTIN 2003). In der Histomorphometrie wird das Gewebe quantitativ aufgearbeitet (LANG 2006). Ziel ist es, eine objektive und reproduzierbare Beschreibung biologischer Strukturen zu erhalten und die rein subjektive Beurteilung des Knochengewebes durch Gewinnung von Messdaten zu ergänzen und abzusichern (ROMEIS 1989; ADLER 2005). Histomorphometrische Analysen von Knochen erfordern, dass die separaten Komponenten des Gewebes sich differenziert anfärben, so dass sie einfach erkannt und unterschieden werden können (LANG 2006). Viele Messungen werden zur Bestimmung der relativen Menge von mineralisierten Knochen und Osteoid durchgeführt, ebenso zur Bestimmung der Aktivität der Knochen ab- und aufbauenden Zellen.

Für die histomorphometrischen Untersuchungen wird die Bildanalyse herangezogen, bei der aus Bildern quantitative Daten gewonnen werden. Digitalisierte Bilder (BOCKHOLDT 2005) werden nach einem der drei folgenden Messverfahren untersucht (BAAK u. OORT 1983): 1. Bei der interaktiven Bildanalyse werden die relevanten Objekte allein durch den Untersucher markiert (z.B. beim Punktzählverfahren). Hierbei kann beispielsweise die Anzahl der Entzündungszellen im Knochenmark ermittelt werden. Diese Methode ist sinnvoll, wenn eine umfangreiche rechentechnische Bildvorverarbeitung mit anschließender interaktiver Korrektur wesentlich aufwendiger wäre als die manuelle Markierung (BOCKHOLDT 2005). 2. Bei der semiautomatischen Bildanalyse hingegen werden die zu vermessenden Strukturen automatisch untergliedert, indem der Untersucher spezielle Teachingverfahren zur Farb- und Grauwertsegmentierung einsetzt. Dadurch wird der Messablauf standardisiert (BUHL 2001; SCHELL 2003). Während der Bildvorverarbeitung, der Segmentierung und der Messung

werden Korrekturen durchgeführt, die aufgrund der Art der biologischen Objekte selbst und aufgrund von möglichen Artefakten im histologischen Präparat notwendig sein können (BOCKHOLDT 2005), z.B. wenn der PC die verschiedenen Strukturen eines Präparates trotz histologischer Färbung nicht eindeutig voneinander differenzieren kann. Über die semiautomatische Analyse können der relative Anteil des kollagenen Bindegewebes der Tunica media (BOCKHOLDT 2005), aber auch unterschiedlich angefärbte Bereiche von neugebildetem und altem Knochen analysiert werden. 3. Die vollautomatische Bildanalyse mittels Computerprogramm kann schließlich angewendet werden, wenn die Eingangswerte für die Farb- und Grauwertsegmentierung derart stabil sind, dass keine Korrekturen erforderlich sind. Hierzu ist ein kontrastreiches, artefaktfreies histologisches Präparat nötig (BOCKHOLDT 2005).

Ein zwei-dimensionaler histologischer Schnitt zeigt laut PARFITT (1987) die Profile von drei-dimensionalen Strukturen an. Vier grundsätzliche Messungen können an diesem Schnitt durchgeführt werden: Messungen von Flächen, Längen, Abständen zwischen Punkten oder Linien und von einer Anzahl (RECKER 1983). Durch die Anwendung der Stereologie werden die an einem ebenen Schnitt gewonnenen Messdaten räumlich interpretiert (RUSS u. DEHOFF 2000). Zum Beispiel berechnete LABS (2001) nach Erfassung der Primärparameter unter Nutzung von stereologischen Gleichungen die Sekundärparameter wie Zellularität und Zellvolumina von Fibroblasten.

Bei allen Messverfahren sind verschiedene mögliche Fehlerquellen wie Strukturartefakte, Präparationsartefakte und Stichproben- und Berechnungsartefakte zu beachten (OBERHOLZER 1983). Eine bedeutsame Fehlermöglichkeit bei stereologischen Messungen besteht in der Gewebepreparation, z.B. bei der Schnittdicke. In dickeren Schnitten sind mehr Strukturelemente als in dünnen Schnitten zu sehen (Holmes-Effekt) (MEEK u. ELDER 1977; THURLBECK u. CHURG 1995). Dieser Fehler sollte bei einer Schnittdicke, die größer als ein Zehntel des Durchmesser des zu vermessenden Elementes ist, korrigiert werden (ROMEIS 1989; SCHUDLO et al. 2003). So fanden JOHANSSON und MORBERG (1995) beim Vergleich verschiedener Schnittdicken (zwischen 10 und 100 μm) heraus, dass die Messungen bzgl. des Knochen-Implantat-Kontaktes bei Schnitten über 30 μm in einer Überschätzung der wirklichen Anzahl der Kontakte resultierten. Die Korrektur kann technisch durch die Reduzierung der Schnittdicke oder mathematisch durch die Anwendung von speziellen Koef-

fizienten bei den stereometrischen Berechnungen erfolgen (SCHUDLO et al. 2003). Sind die realen morphometrischen Werte wie z.B. bei vergleichenden Studien nicht von essentieller Bedeutung, kann die Schnittdicke laut ROMEIS (1989) unberücksichtigt bleiben. Das gleiche gilt für den Fehler, der durch die Gewebeschrumpfung als Folge von Fixierung, Dehydrierung und Einbettung auftritt (LANE u. RÁLIS 1983; ROMEIS 1989). Auch hier kann der Fehler mathematisch mittels eines Korrekturfaktors korrigiert werden (THURLBECK u. CHURG 1995; SCHNED et al. 1996). Bei rein vergleichenden Studien und unter Voraussetzung einer standardisierten Materialkonservierung und –aufbereitung kann die Korrektur unterbleiben (ROMEIS 1989).

PARFITT veröffentlichte 1987 eine Standardisierung der Nomenklatur, Symbole und Einheiten in der Knochenhistomorphometrie. Dabei wurden allgemeine Prinzipien wie Verständlichkeit, selbsterklärende und selbstbeschreibende Begriffe mit sinnvollen Abkürzungen sowie eine eindeutige Abgrenzung der abgeleiteten Sekundärparameter beachtet. Letztendlich sollen die Begriffe an allen Oberflächen und Typen des Knochens angewendet werden können.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material

3.1.1 Knochen-Implantat-Verbund

Bei dem für diese Untersuchung verwendeten Probenmaterial handelte es sich um den verbliebenen Knochen-Implantat-Verbund von Kaninchentibiae aus zwei vorangegangenen Dissertationen (KRAUSE 2008; THOMANN 2008). Die stranggepressten Implantate aus drei verschiedenen Magnesiumlegierungen (25 mm x 2,5 mm) sowie aus Titan (87 wt% Titan, 6 wt% Aluminium, 4 wt% Vanadium, 25 mm x 2,5 mm) bzw. Polylactidsäure (Polylactid (D/DL 70:30), 25 mm x 2 mm) wurden intramedullär in die rechten Kaninchentibiae implantiert und für drei, sechs oder zwölf Monate dort belassen (Tab. 1). Zusätzlich wurden zwei Tibiae ohne Implantat untersucht. Bei den verwendeten Magnesiumlegierungen handelte es sich um die nach der ASTM-Norm B275-90 (AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS 1990) benannten Legierungen MgCa0,8 (99,2 wt% Magnesium, 0,8 wt% Kalzium), LAE442 (90 wt% Magnesium, 4 wt% Lithium (L), 4 wt% Aluminium (A), 2 wt% Seltene Erden (E)) und WE43 (93 wt% Magnesium, 4 wt% Yttrium (W), 3 wt% Seltene Erden (E)). Zusätzlich wurde die Legierung MgCa0,8 mit einer Fluoridbeschichtung (MgF_2) untersucht (THOMANN 2008) (Tab. I im Anhang).

Tab. 1: Übersicht über die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Implantatmaterialien mit Auflistung der Legierungszusammensetzung, der Anzahl untersuchter Proben (n) und Untersuchungszeitpunkte.

| Legierung \ Zeitpunkt | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| MgCa0,8 | n = 5 | n = 5 | n = 5 |
| MgCa0,8 mit Fluorid | n = 5 | n = 4 | – |
| WE43 | n = 5 | n = 5 | – |
| LAE442 | n = 5 | n = 5 | n = 4 |
| PLA | n = 3 | n = 3 | – |
| Titan | n = 3 | n = 3 | – |
| Leertibiae | n = 2 | | |

Nach Euthanasie der Tiere und Entnahme der Tibiae wurden diese zunächst in 4 %igem Formalin fixiert. Anschließend wurde der Knochen-Implantat-Verbund für weitere Untersuchun-

gen in Technovit VLC 7200 (Fa. Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim im Taunus) eingebettet (KRAUSE 2008; THOMANN 2008). Für die jeweiligen Arbeiten wurde fast ausschließlich die proximale Hälfte (P) des Knochen-Implantat-Verbundes verwendet, in wenigen Ausnahmen auch ein Anteil der distalen Stücke (D). Für die eigenen Untersuchungen standen die verbliebenen proximalen (ca. 0,5 – 1,5 cm lang) und distalen (ca. 1 – 2 cm lang) Abschnitte des Knochen-Implantat-Verbundes zur Verfügung (Abb. 1).

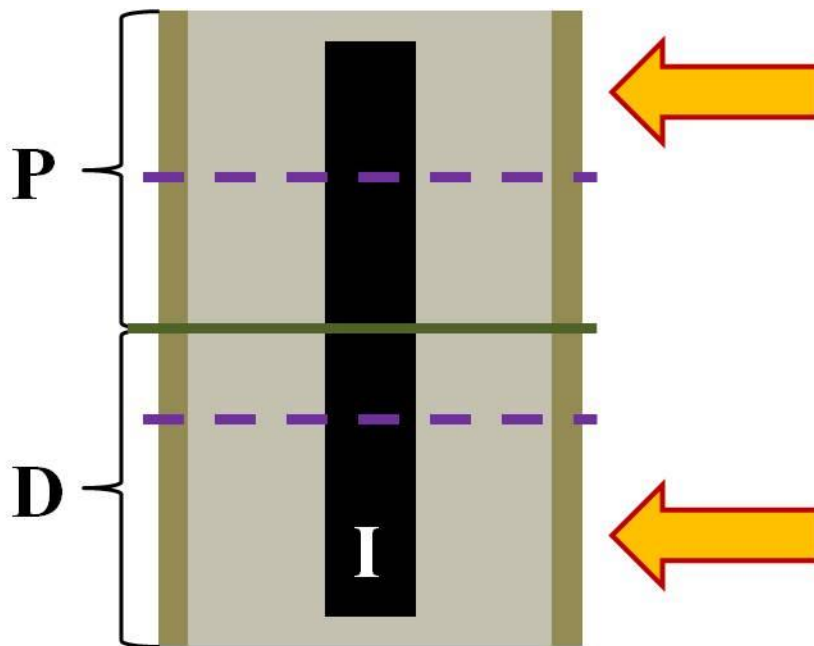


Abb. 1: Schematische Zeichnung des eingebetteten Knochen-Implantat-Verbundes mit seiner proximalen (P) und distalen Hälfte (D), hier schematisch unterteilt durch die grüne Linie. Die beiden Pfeile kennzeichnen das für diese Arbeit vorliegende Probenmaterial. Das Probenmaterial dazwischen, begrenzt durch die beiden gestrichelten Linien, wurde bereits in den Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) verwendet. Das Implantat (I) ist schwarz, der Knochen grau und das Einbettmedium braun dargestellt.

3.1.2 Histologie

Tab. 2: Verwendete Materialien und Geräte für die Anfertigung und Färbung histologischer Schliffe.

| Produkt/Gerät | Beschreibung/Handelsname | Firma |
|--------------------------------------|--|--|
| Becherglas | 50 ml, 150 ml, 250 ml, 1000 ml | WDT, Garbsen |
| Brutschrank | Brutschrank Incubat Modell Typ 85 | WDT, Garbsen |
| Bügelmessschraube | Messbereich 0-25 mm, Ziffernschritt看wert 0,001 mm | Mitutoyo-Meßgeräte Leonberg GmbH, Leonberg |
| Chemikalienlöffel | | VWR, Darmstadt |
| Deckgläschen | 24x32 mm | VWR, Darmstadt |
| Diamantbandsäge | Exakt 310 | Exakt Apparatebau GmbH u. Co.KG, Norderstedt |
| Einbettkunststoff Technovit | Technovit 7200 VLC, Zubereitung auf Basis von Methacrylaten | Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim/Ts. |
| Färbeküvette | nach Hellendahl | VWR, Darmstadt |
| Filterpapier | | VWR, Darmstadt |
| Lichtmikroskop | Axio Imager.Z1 | Carl Zeiss AG, Jena |
| Lichtmikroskop | Leica DM2500 | Leica Microsystems, Glattbrugg, Schweiz |
| Lichtmikroskop Kamera | Axio Cam MRc | Carl Zeiss AG, Jena |
| Lichtmikroskop Software | AxioVision Release 4.5 | Carl Zeiss AG, Jena |
| Lichtmikroskop/Makroskop Kamera | Leica DFC320 | Leica Microsystems, Glattbrugg, Schweiz |
| Lichtmikroskop/Makroskop Software | IM1000 | Leica Microsystems, Glattbrugg, Schweiz |
| Magnetrührer mit Heizsteuerung | | VWR, Darmstadt |
| Magnetrührstäbchen | | VWR, Darmstadt |
| Magnetstab-Entferner | | VWR, Darmstadt |
| Makroskop | Leica M420 | Leica Microsystems, Glattbrugg, Schweiz |
| Messzylinder | 25 ml, 100 ml | VWR, Darmstadt |
| Mikro-Löffelspatel | | VWR, Darmstadt |
| Pipette | | VWR, Darmstadt |
| Pipettenspitzen | blau, 100-1000 µl | VWR, Darmstadt |
| Plexiglas-Objektträger | 25x75x2 mm | dia-plus Walter Messner GmbH, Oststeinbek |

Fortsetzung Tabelle 2:

| Produkt/Gerät | Beschreibung/Handelsname | Firma |
|----------------------------|--|--|
| Präzisions-Klebepresse | Exakt 402 | Exakt Apparatebau GmbH u. Co.KG, Norderstedt |
| Präzisionswaage | Precisa XT220A | Pesa Waagen GmbH, Bisingen |
| Sägebänder | 0,1 mm/0,3 mm | dia-plus Walter Messner GmbH, Oststeinbek |
| Schleifpapier | Körnung K4000, Durchmesser 300 mm | dia-plus Walter Messner GmbH, Oststeinbek |
| Schleifscheiben Disc | Typ WS flex 18C, Körnung P1200, Durchmesser 270 mm | Hermes Schleifmittel GmbH & Co.KG, Hamburg |
| Schleifscheiben Disc | Typ WS flex 16, Körnung P2500, Durchmesser 270 mm | Hermes Schleifmittel GmbH & Co.KG, Hamburg |
| Software Flächenberechnung | QWin V3 | Leica Microsystems GmbH, Wetzlar |
| Technovit Kleber | Exakt Technovit 7210 VLC Kleber | Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim/Ts. |
| Tellerschleifgerät | Exakt 400CS | Exakt Apparatebau GmbH u. Co.KG, Norderstedt |
| Trichter | Durchmesser 80 mm | VWR, Darmstadt |

Tab. 3: Verwendete Chemikalien für die histologischen Färbungen.

| Produkt | Beschreibung | Firma |
|---|--|----------------|
| <i>in mehreren Färbungen verwendete Chemikalien</i> | | |
| 2-Propanol | 2-Propanol, reinst, DAC | VWR, Darmstadt |
| Aceton | Aceton | VWR, Darmstadt |
| Essigsäure | Essigsäure (Eisessig) 100 % wasserfrei | VWR, Darmstadt |
| Ethanol | Ethanol absolut, zur Analyse | VWR, Darmstadt |
| Aquatex | Aquatex [®] , Eindeckmedium | VWR, Darmstadt |
| Entellan [®] Neu | Entellan [®] Neu, Eindeckmedium | VWR, Darmstadt |

Fortsetzung Tabelle 3:

| Produkt | Beschreibung | Firma |
|--|---|--------------------------------------|
| <i>Toluidinblau-Färbung (in Anlehnung an KRAUSE (2008))</i> | | |
| Toluidinblau | Toluidinblau O | Sigma-Aldrich Chemie Gmbh, München |
| Natriumdihydrogenphosphat | Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat zur Analyse Reag. Ph | VWR, Darmstadt |
| Di-Natriumhydrogenphosphat | di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat zur Analyse, Na ₂ HPO ₄ | VWR, Darmstadt |
| Ameisensäure | Ameisensäure, puriss.p.a., ACS reagent, reag.Ph.Eur., ≥98 % | Sigma-Aldrich Chemie Gmbh, München |
| <i>Van Gieson-Färbung</i> | | |
| Weigerts Eisenhämatoxylin | Weigerts Eisenhämatoxylin Kit | VWR, Darmstadt |
| Pikrinsäurelösung (gesättigt, wässrig) | Picric acid solution, ~1.3 % in H ₂ O, solution (saturated aqueous) | Sigma-Aldrich Chemie Gmbh, München |
| Säurefuchsin | Fuchsin S, Säurefuchsin | Chroma/Waldeck GmbH & Co.KG, Münster |
| <i>Masson-Trichrom-Goldner-Färbung</i> | | |
| Weigerts Eisenhämatoxylin | Weigerts Eisenhämatoxylin Kit | VWR, Darmstadt |
| Säurefuchsin | Säurefuchsin Certistain [®] | VWR, Darmstadt |
| Xylidin-Ponceau | Ponceau de Xylidine | Chroma/Waldeck GmbH & Co.KG, Münster |
| Azophloxin | Azophloxin | Chroma/Waldeck GmbH & Co.KG, Münster |
| Orange-G | Orange G | Chroma/Waldeck GmbH & Co.KG, Münster |
| Lichtgrün | Lichtgrün SF gelblich Certistain [®] | VWR, Darmstadt |
| Molybdato-phosphorsäure | Molybdato-phosphorsäure-Hydrat | VWR, Darmstadt |
| Salzsäure 1N | Salzsäure c(HCl) = 1 mol/l (1 N) | VWR, Darmstadt |
| <i>TRAP-Färbung</i> | | |
| L(+) Tartaric acid | L-(+)-Tartaric acid | Sigma-Aldrich Chemie Gmbh, |
| Natriumacetat | Sodium acetate trihydrate ACS reagent, ≥99 % | Sigma-Aldrich Chemie Gmbh, München |
| Naphthol AS-MX Phosphat | Naphthol AS-MX phosphate powder, >99 % (TLC) | Sigma-Aldrich Chemie Gmbh, München |
| Fast Red TR Salt | Fast Red TR Salt hemi(zinc chloride) salt | Sigma-Aldrich Chemie Gmbh, München |

3.2 Methoden

In der vorliegenden Arbeit werden die Material-Zeitgruppen zur vereinfachten Darstellung abgekürzt. Die MgCa_{0,8}-Drei-, Sechs- und Zwölfmonatsgruppen werden MgCa 3Mo, MgCa 6Mo und MgCa 12Mo genannt, die LAE442-Drei-, Sechs- und Zwölfmonatsgruppen LAE 3Mo, LAE 6Mo und LAE 12Mo. Die Drei- und Sechsmonatsgruppen mit den MgF₂-beschichteten MgCa_{0,8}-Implantaten, mit den WE43-, PLA- und Titanimplantaten werden mit MgF 3Mo, MgF 6Mo, WE 3Mo, WE 6Mo, PLA 3Mo, PLA 6Mo, TI 3Mo und TI 6Mo abgekürzt. Die zwei Leertiere werden mit Leer bezeichnet.

3.2.1 Anfertigung der Trenn-Dünnschliffe

Um die histologische Untersuchung der Proben der Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) auszuweiten, wurden von den vorhandenen Proben Trenn-Dünnschliffe nach der Technik von DONATH (1987) in Form von Längs- und Querschliffen angefertigt. Mit Hilfe der anderen Schnittebene bei den Längsschliffen im Gegensatz zu den Querschliffen sollte geklärt werden, ob zusätzliche Erkenntnisse über die Implantatmaterialien und ihre Auswirkungen auf den Knochen im Vergleich zu den Querschliffen aus den Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) gewonnen werden können. Querschliffe wurden angefertigt, um mit Hilfe von weiteren histologischen Färbungen neben der bisher durchgeführten Toluidinblau-Färbung neue Einsichten über den Einfluss der Implantate auf den Knochen zu erhalten.

Längsschliffe

Die Längsschliffe wurden für die Toluidinblau-Färbung angefertigt. Hierfür wurden die distalen Abschnitte des Knochen-Implantat-Verbundes verwendet. Der jeweilige Block wurde mit Hilfe des Technovitklebers 7210 VLC[®] und der Präzisionsklebepresse längs, in der Sagittalebene, auf einen Plexiglasobjektträger geklebt, so dass sich das Implantat parallel zu diesem Objektträger befand (Abb. 2). Nach Aushärtung des Klebers im UV-Licht (10 min) wurde das freie Ende mit einem Schleifpapier der Körnung 1200 für ca. eine Minute geschliffen und mit einem Polierpapier der Körnung 4000 für ca. zwei Minuten poliert. Anschließend wurde ein zweiter Objektträger mit dem Kleber fixiert (8 min), so dass ein „Sandwich“ entstand (Abb. 2). Das nun entstandene „Sandwich“ wurde mittels eines Vakuums in der Haltevorrichtung

der Säge fixiert, und mit einem Diamantsägeband der Stärke 0,1 mm wurde das Präparat in der Mitte, also im Zentrum des Implantates, zerteilt. Die eine Hälfte wurde mit dem Zusatz X, die andere Hälfte mit Z bezeichnet (Abb. 2). Beide freien Enden wurden ebenfalls ca. eine Minute geschliffen und mit einem Polierpapier der Körnung 4000 für ca. zwei Minuten poliert. Nun wurden auf beide polierten Enden Objektträger geklebt, so dass zwei „Sandwiches“ vorlagen. Der jeweils zuletzt angebrachte Objektträger, der Kontakt zum Implantat hatte, wurde mittels eines Vakuums in der Haltevorrichtung der Säge fixiert und ein Schnitt von ca. 200 µm abgesägt. Anschließend wurden die ca. 200 µm dicken gesägten Schnitte mit Hilfe eines automatischen Schleiftellers unter Fixierung durch ein Vakuum mit einem groben Schleifpapier der Körnung 1200 auf eine Dicke von ca. 80 µm vorgeschliffen, dann mit einem Schleifpapier der Körnung 2500 auf eine Dicke von ca. 35 µm geschliffen und zum Schluss auf die endgültige Schliffdicke von 15 – 25 µm mit dem Polierpapier der Körnung 4000 poliert (Abb. 2). Pro Gruppe lagen jeweils zehn Toluidinblau-gefärbte Schliffe für die Auswertung vor. Bei den PLA- und Titangruppen standen aufgrund der geringeren Gruppengröße jeweils sechs Schliffe zur Verfügung und von den beiden Leertieren vier Schliffe. Alle Längsschliffe wurden sicher gekennzeichnet.

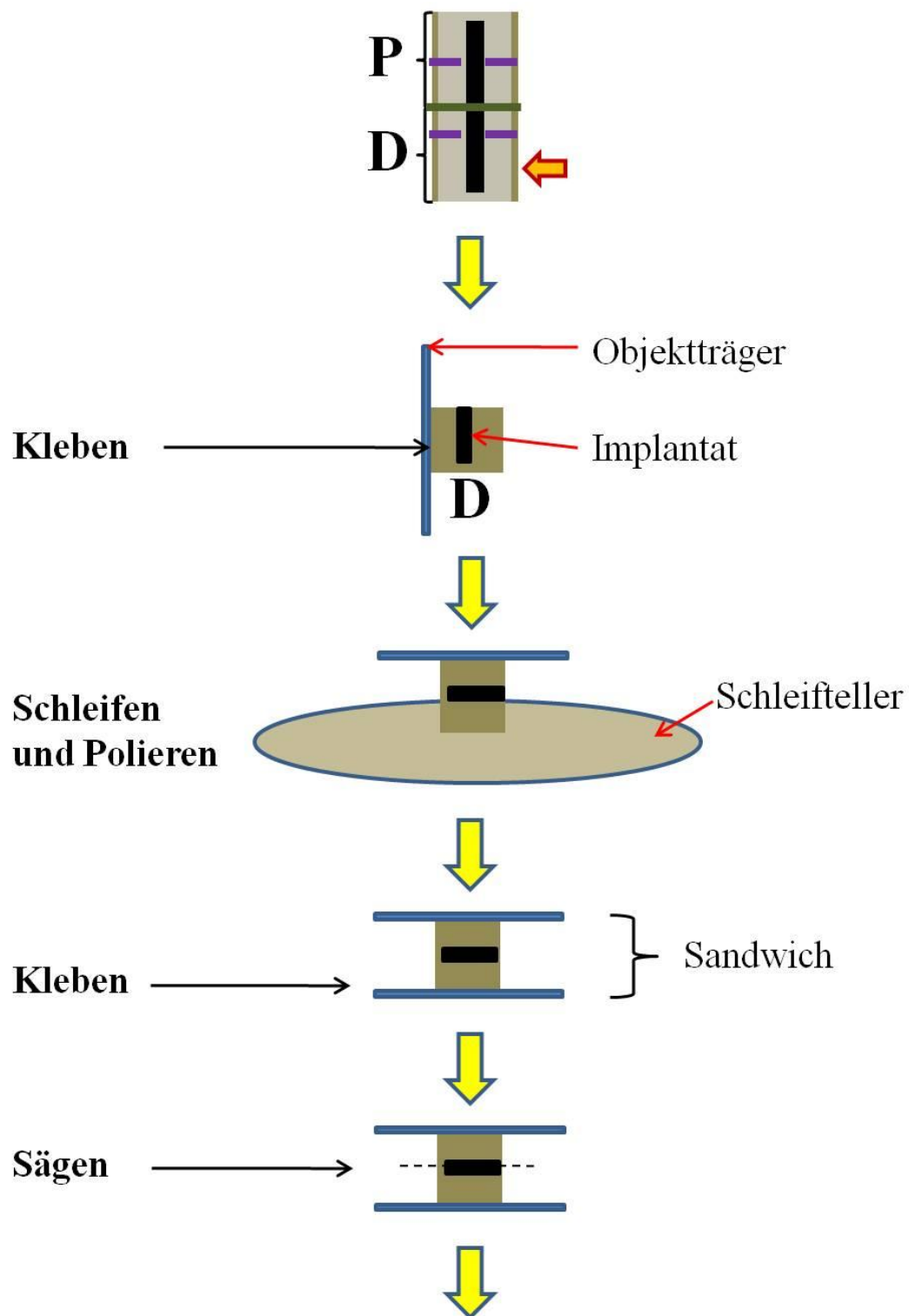
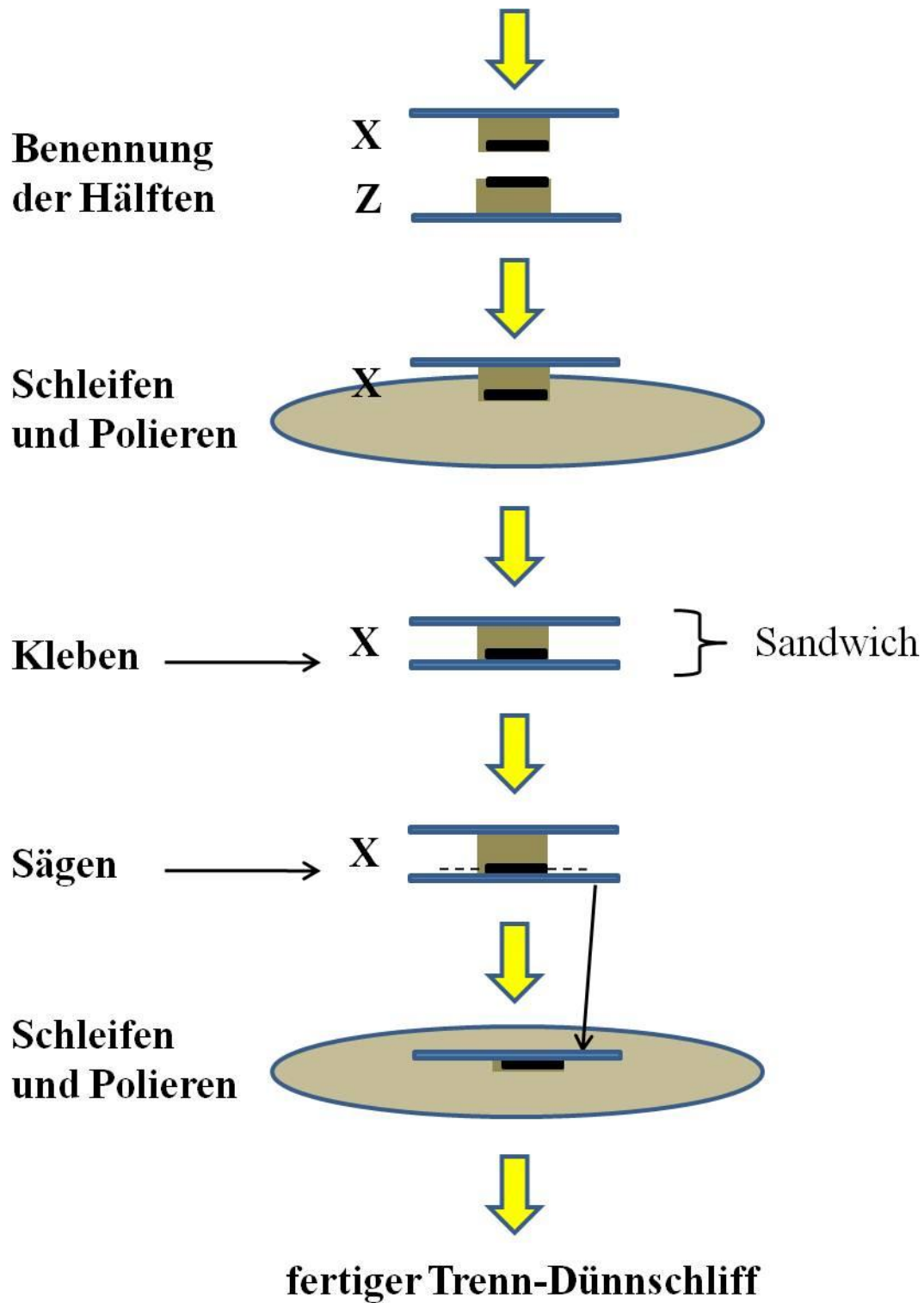


Abb. 2: Schematische Darstellung der Herstellung der Längsschliffe nach der Trenn-Dünnschliff-Technik nach DONATH (1987). Gestrichelte Linien kennzeichnen die Sägeebene.



Fortsetzung Abbildung 2:

Querschliffe

Für die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung, die Van Gieson-Färbung und die TRAP-Färbung wurden Querschliffe aus der proximalen Hälfte des Knochen-Implantat-Verbundes hergestellt (Abb. 3). Zuerst wurde ein Plexiglasobjektträger auf die proximale Seite des Blockes geklebt. Danach wurden die freien Enden geschliffen und poliert und anschließend ein Objektträger aufgeklebt. So entstand nun ebenfalls ein „Sandwich“, aus dem die Querschliffe, genau wie oben bei den Längsschliffen beschrieben, angefertigt wurden (Abb. 3). Für die Anfertigung weiterer Schnitte aus einem Block wurde das Ende des Blocks erneut geschliffen, poliert, zu einem „Sandwich“ geklebt und wie beschrieben gesägt. Anschließend wurde der gesägte Schnitt auf eine Dicke von 15 – 25 µm geschliffen und poliert. In Abhängigkeit von der Färbung wurden unterschiedliche Schliffdicken angefertigt: Für die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung wurden 5 – 8 µm dicke Schliffe angefertigt, für die Van Gieson-Färbung 18 – 25 µm dicke und für die TRAP-Färbung 17 – 20 µm dicke Schliffe. Aufgrund des begrenzten Probenmaterials standen pro Gruppe jeweils für die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung, die Van Gieson-Färbung und die TRAP-Färbung mindestens fünf Schliffe, d.h. mindestens ein Schliff pro Tier, zur Auswertung zur Verfügung. Bei den PLA- und den Titangruppen hingegen mindestens drei Schliffe pro Färbung und bei den beiden Leertieren mindestens zwei auswertbare Schliffe pro Färbung. Auch die Querschliffe wurden eindeutig gekennzeichnet.

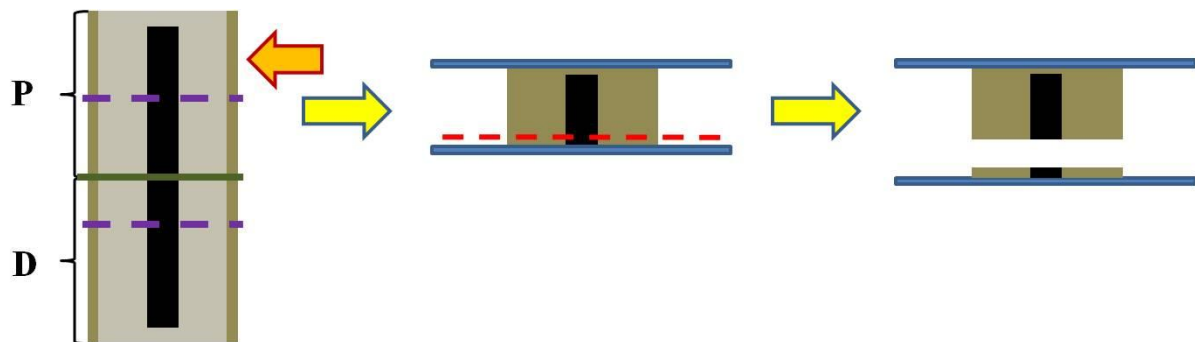


Abb. 3: Schematische Zeichnung der Herstellung der Querschliffe zur Verdeutlichung des Unterschiedes zu den Längsschliffen. Gestrichelte Linien kennzeichnen die Sägeebene.

3.2.2 Histologische Färbungen

Für die Etablierung und Modifizierung der in dieser Arbeit verwendeten Färbungen wurden in Vorversuchen Trenn-Dünnschliffe von Kaninchentibiae aus einem anderen Versuch verwendet. Die Schliffdicken der Proben in den Vorversuchen entsprachen denen in den Hauptversuchen. Um ein optimales Färbeergergebnis zu erhalten, wurde am jeweiligen Tag vor Beginn des ersten Färbedurchganges der Hauptproben ein Probeschleiff aus dem Vorversuch gefärbt und lichtmikroskopisch bzgl. der Färbequalität beurteilt.

Längsschliffe

3.2.2.1 Toluidinblaufärbung

3.2.2.1.1 Vorversuche

Die Toluidinblau-Färbung gehört zu den Schnellfärbungen (DONATH 1987; ROMEIS 1989) und wird dementsprechend häufig in der Knochenhistologie verwendet (SMEETS 2004; FRANKE 2007; WITTE et al. 2007c; JANNING 2008; KLEIN 2008; KRAUSE 2008; PONGRATZ 2008; THOMANN 2008). Die angewandte Toluidinblau-Färbung ist als Übersichtsfärbung und zur Unterscheidung von altem und neugebildetem Knochen geeignet (SMEETS 2004; KLEIN 2008).

Für die Vorversuche wurden Längsschliffe mit einer Schliffdicke von 15 – 25 µm verwendet, damit die Schliffe qualitativ gut erhaltenen Knochen aufwiesen. Als Vorlage diente das bereits modifizierte Färbeprotokoll von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008), welches an Querschliffen angewendet wurde, und sollte für die Längsschliffe angepasst werden. Die Toluidinblaulösung wurde zum Erwärmen und während des gesamten Färbedurchganges bei 60 °C im Brutschrank gehalten, um ein gleichmäßiges Färbeergergebnis zu erhalten. Des Weiteren wurde die Färbedauer auf 15 min erhöht, da die angegebenen 10 min zu einer zu blassen Anfärbung des Knochens führte. Am Ende des Färbedurchganges wurden die Schliffe noch mit Entellan[®] Neu eingedeckt, um die Haltbarkeit der gefärbten Schliffe zu gewährleisten (Tab. 4, Tab. II im Anhang).

3.2.2.1.2 Toluidinblau-Färbung der Längsschliffe

Pro Magnesium-Implantat wurden mindestens zwei Trenn-Dünnschliffe, d.h. pro Material-Zeitgruppe mindestens zehn Schliffe, mit der Toluidinblau-Färbung angefärbt (Tab. 4, Tab. II im Anhang). Bei den PLA- und Titan-Gruppen wurden aufgrund der geringeren Tierzahl jeweils mindestens sechs Längsschliffe angefärbt. Von den Leertieren standen insgesamt vier Längsschliffe für die Auswertung zur Verfügung.

Tab. 4: Färbeprotokoll für die Toluidinblau-Färbung an Trenn-Dünnschliffen (in Anlehnung an KRAUSE (2008)).

| Durchführung | Inkubationszeit | Reagenzien |
|---------------|-----------------|---------------------------|
| Vorbehandeln | 4 min | 0,7 % ige Ameisensäure |
| Trockentupfen | | |
| Färben | 15 min | Toluidinblau-Färbelösung |
| Spülen | gründlich | Aqua dest. |
| Trocknen | | |
| Eindecken | | Entellan [®] Neu |

Querschliffe

3.2.2.2 Van Gieson-Färbung

3.2.2.2.1 Vorversuche

Die Van Gieson-Färbung gehört zu den typischen Bindegewebsfärbungen (KRAMSCH u. CHAN 1978; DONATH 1987; SCHRAVEN 2006) und wurde für diese Arbeit verwendet, um allgemeine Aussagen über die vorliegenden Proben, wie z.B. die Knochenfläche, zu erhalten.

Als Grundlage diente das Färbeprotokoll von DONATH (1987). Für die Vorversuche wurden Querschliffe mit der Schliffdicke von 18 – 25 µm verwendet. Diese Schliffdicke wurde ausgewählt, da bei dieser Färbung keine Zellen bewertet werden sollten, sondern Knochen in sehr guter Qualität und vollständig erhalten bleiben sollte. Das Färbeprotokoll von DONATH (1987) lieferte nahezu optimale Ergebnisse, nur die Zeitdauer der Differenzierung und die aufsteigende Alkoholreihe wurden optimiert. Das Differenzieren am Schluss wurde auf eine

Länge von 20 sec standardisiert, weil eine längere Differenzierung zu viel Farbe entfernte (Tab. 5, Tab. III im Anhang). Das Differenzieren zeigte sich als unerlässlich, da ansonsten überschüssige Farbe hängen blieb. Am Schluss wurde keine aufsteigende Alkoholreihe mit dem Abschluss Xylol zum Entwässern angewendet, da sich dies nicht nachteilig auf die Qualität der Färbung auswirkte. Somit konnte auf das gesundheitsschädliche Xylol verzichtet werden.

3.2.2.2.2 Van Gieson-Färbung der Querschliffe

Pro Implantat wurde mindestens ein Trenn-Dünnschliff, d.h. pro Material-Zeitgruppe mindestens fünf Schliffe, mit der Van Gieson-Färbung entsprechend dem in den Vorversuchen erarbeiteten Protokoll angefärbt (Tab. 5, Tab. III im Anhang). Von den PLA- bzw. Titangruppen wurden aufgrund der kleineren Gruppengröße jeweils mindestens drei Querschliffe mit Van Gieson gefärbt, von der Leergruppe zwei Querschliffe.

Tab. 5: Färbeprotokoll für die Van Gieson-Färbung an Trenn-Dünnschliffen.

| Durchführung | Inkubationszeit | Reagenzien |
|----------------|-----------------|--------------------------------------|
| Vorbehandeln | 4 x | Aceton-Ethanol |
| Färben | 15 min | Weigert's Eisenhämatoxylin |
| Bläuen | 5 min | fließendes, lauwarmes Leitungswasser |
| Färben | 4 min | Van Gieson-Lösung |
| Spülen | | Aqua dest. |
| Differenzieren | 20 sec | 70 % iges Ethanol |
| Spülen | | Aqua dest. |
| Trocknen | | |
| Eindecken | | Entellan [®] Neu |

3.2.2.3 Masson-Trichrom-Goldner-Färbung

3.2.2.3.1 Vorversuche

Bei der Masson-Trichrom-Goldner-Färbung handelt es sich um eine Standardfärbung in der Knochenhistomorphometrie, da mineralisierter von nicht-mineralisiertem Knochen farblich klar unterschieden werden kann (REVELL 1983; ROMEIS 1989; GLORIEUX et al. 2000; YANG et al. 2003; LANG 2006). Des Weiteren werden Muskeln, Bindegewebe und die Zel-

len spezifisch angefärbt. Diese Färbung sollte vor allem Erkenntnisse über das Remodeling bringen bzw. über das Verhältnis von mineralisiertem zu nicht-mineralisiertem Knochen.

Die Vorversuche wurden an Proben mit einer Schliffdicke von 5 – 8 µm durchgeführt. Während der Etablierungsphase der Färbung war festgestellt worden, dass eine dickere Schliffdicke zu einer orangen, keiner roten Anfärbung des Osteoids führte. Da die Strukturen bei Verwendung des Protokolls von DONATH (1987) im Präparat insgesamt etwas schlecht angefärbt erschienen und vor allem das Osteoid teils leicht lilafarben und teils blaßrot gefärbt war, nicht rot wie in der Literatur angegeben (ROMEIS 1989; GLORIEUX et al. 2000; YANG et al. 2003; FUNK 2004; JANKE 2005), wurde wie in den Arbeiten von DEPPRICH (2003) und JANKE (2005) die Goldner- und Lichtgrünlösung mit 0,2 %iger Essigsäure, nicht mit 100 %iger, hergestellt. Das Färben mit Lichtgrün wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, weil festgestellt wurde, dass die Muskulatur, die blaßrot erscheinen sollte, beim Färben bei 60 °C eine grüne Farbe annahm. Zusätzlich wurde die Färbedauer der Weigert's Eisenhämatoxylin-Lösung verringert, das anschließende Bläuen verlängert und eine zusätzliche Differenzierung mit HCl-Alkohol angewandt, weil ansonsten auch andere Strukturen, wie das Zytoplasma, angefärbt wurden. Die nun gewählte Färbedauer zeigte sich als ausreichend für die Zellkernanfärbung. DONATH (1987) verwendete zwischen den verschiedenen Färbelösungen 2 %ige Essigsäure zum Differenzieren, beim Etablieren des in dieser Arbeit angewendeten Färbeprotokolls sorgte eine Konzentration von 1 % für eine ausreichende Differenzierung. Am Schluss der Färbereihe wurde eine aufsteigende Alkoholreihe angewendet, um das Präparat auf das nicht-wässrige Eindeckmedium vorzubereiten. Dabei wurde die Eintauchzeit in den Alkohol sehr gering gehalten, d.h. maximal zwei Sekunden, da ansonsten der Plexiglasobjektträger milchig beschlug (Tab. 6, Tab. IV im Anhang).

3.2.2.3.2 Masson-Trichrom-Goldner-Färbung der Querschliffe

Pro Implantat wurde mindestens ein Trenn-Dünnschliff, d.h. pro Material-Zeitgruppe mindestens fünf Schliffe, mit der in den Vorversuchen modifizierten Masson-Trichrom-Goldner-Färbung angefärbt (Tab. 6, Tab. IV im Anhang). Bei den PLA- und Titan-Gruppen wurden aufgrund der geringeren Gruppenzahl jeweils mindestens drei Querschliffe angefärbt. Von den Leertieren standen insgesamt vier Querschliffe für die Auswertung zur Verfügung.

Tab. 6: Färbeprotokoll für die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung an Trenn-Dünnschliffen.

| Durchführung | Inkubationszeit | Reagenzien |
|-------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| Färben | 12 min | Weigert's Eisenhämatoxylin |
| Spülen | kurz | Aqua dest. |
| Differenzieren | sehr kurz | HCl-Alkohol |
| Bläuen | 10 min | fließendes, lauwarmes Leitungswasser |
| Färben | 7 min | Goldner I-Lösung |
| Differenzieren | 4 x | 1 % ige Essigsäure |
| Färben | 5 min | Orange G-Lösung |
| Differenzieren | 15 x | 1 % ige Essigsäure |
| Färben | 15 min | Lichtgrün-Lösung |
| Differenzieren | 4 x | 1 % ige Essigsäure |
| Spülen | gründlich | Aqua dest. |
| Differenzieren und entwässern | sehr kurz | 96 % iges 2-Propanol |
| Differenzieren und entwässern | sehr kurz | 100 % iges 2-Propanol |
| Trocknen | | |
| Eindecken | | Entellan [®] Neu |

3.2.2.4 TRAP-Färbung (enzymhistologische Färbung)

3.2.2.4.1 Vorversuche

Bei der TRAP-Färbung handelt sich um eine enzymhistologische Färbung, welche Osteoklasten bzw. allgemein Zellen mit Tartrat-resistenter saurer Phosphatase anfärbt (MINKIN 1982; COLE u. WALTERS 1987; BALLANTI et al. 1997). Die TRAP-Färbung sollte für diese Arbeit verwendet werden, um den Abbau bzw. Umbau des Knochens anhand der Osteoklasten darzustellen.

Die Vorversuche wurden an Proben mit einer Schliffdicke von 17 – 20 µm hergestellt, da eine dünnere Schliffdicke aufgrund der Größe der Osteoklasten nicht nötig erschien (LIEBICH 2004), allerdings auch zu viele Strukturüberlagerungen im Schliff vermieden werden sollten. Für diese Färbung wurde ein Protokoll von JOHNSON et al. (2000), das an Paraffin-eingebetteten Schnitten angewendet wurde, an die Trenn-Dünnschliffe angepasst, da diese

Färbung bisher nicht an Hartschliffen etabliert war. Zur Vorbereitung der Trenn-Dünnschliffe auf die Färbung wurden sie für 5 sec in 1 %iger Essigsäure angeätzt. Danach erfolgte eine 40 minütige Vorinkubation mit Acetatpuffer, um den richtigen pH-Wert einzustellen. Die Färbzeit wurde auf 90 min verlängert, da eine kürzere Zeitdauer nicht zuverlässig zur erwünschten roten Anfärbung der TRAP-positiven Zellen führte. Des Weiteren wurde die Konzentration des Substrats Naphthol AS-MX Phosphat auf 0,5 mg/ml erhöht (Tab. 7, Tab. V im Anhang).

3.2.2.4.2 TRAP-Färbung der Querschliffe

Pro Implantat wurde mindestens ein Trenn-Dünnschliff, d.h. pro Material-Zeitgruppe mindestens fünf Schliffe, mit der TRAP-Färbung entsprechend dem in den Vorversuchen erarbeiteten Protokoll angefärbt (Tab. 7) (Tab. V im Anhang). Von den PLA- bzw. Titangruppen wurden aufgrund der kleineren Gruppengröße jeweils mindestens drei Querschliffe mit TRAP gefärbt, von der Leergruppe insgesamt drei Querschliffe.

Tab. 7: Färbeprotokoll für die TRAP-Färbung an Trenn-Dünnschliffen.

| Durchführung | Inkubationszeit | Reagenzien |
|---------------|-----------------|--|
| Vorbehandeln | 5 sec | 1 % ige Essigsäure |
| Spülen | gründlich | Aqua dest. |
| Vorinkubieren | 40 min | Acetatpuffer |
| Färben | 90 min | TRAP-Färbelösung |
| Spülen | gründlich | Aqua dest. |
| Trocknen | | |
| Eindecken | | Aquatex und anschließend mit Nagellack verschliessen |

3.3 Auswertung

3.3.1 Toluidinblau-Färbung der Längsschliffe

Die Längsschliffe, die mit der Toluidinblaufärbung gefärbt worden waren, wurden sowohl semiquantitativ als auch histomorphometrisch ausgewertet.

Semiquantitative Auswertung

Die deskriptive Beurteilung der Längsschliffe erfolgte nach einem semiquantitativen Punktesystem in Anlehnung an KRAUSE (2008) und THOMANN (2008). Es sollte verglichen werden, ob im Längsschliff eine bessere Beurteilung des Knochenanwachsverhaltens als im Querschliff möglich ist. Mit Hilfe des Mikroskops Axio Imager.Z1 (Fa. Carl Zeiss AG, Jena) wurden Parameter zur Knochenstruktur und des Implantat-Knochen-Kontakts in verschiedenen Vergrößerungen (Tab. 8) ausgewertet.

Zur Beurteilung der Knochenstruktur wurden die Parameter Gesamteindruck, Knochenkavitäten, periostales und endostales Remodeling und periostale Apposition herangezogen. Um den Implantat-Knochen-Kontakt zu bewerten, wurden die Parameter periimplantäre Knochenneubildung sowie periimplantäre Fibrose ausgewertet. Am Präparat wurde der implantattragende Bereich beurteilt.

Tab. 8: Score für die semiquantitative Auswertung der Toluidinblau-gefärbten Längsschliffe in Anlehnung an KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) mit Angabe der jeweils verwendeten mikroskopischen Vergrößerung für jeden Beurteilungsparameter.

| Parameter | Vergrößerung | Score | Bedeutung |
|---|---------------|----------|---|
| Gesamteindruck der Knochenstruktur | 25fach | 0 | ruhig |
| | | 1 | unruhig |
| Knochenkavitäten | 25fach | 0 | ≤ 3 Kavitäten mit einem Durchmesser von 150 µm |
| | | 1 | 4 - 6 Kavitäten mit einem Durchmesser von 150 µm oder 7 - 10 Kavitäten (Durchmesser von 75 µm) |
| | | 2 | 7 - 10 Kavitäten mit einem Durchmesser von 150 µm oder 11 - 20 Kavitäten (Durchmesser von 75 µm) |
| | | 3 | ≥ 11 Kavitäten mit einem Durchmesser von 150 µm, ≥ 21 Kavitäten (Durchmesser 75 µm) oder ≥ 3 Kavitäten mit einem Durchmesser von ≥ 300 µm |
| Periostales Remodeling | 50fach | 0 | nicht vorhanden |
| | | 1 | bis 150 µm breit |
| | | 2 | bis 300 µm breit |
| | | 3 | bis 450 µm breit |
| Endostales Remodeling | 50fach | 0 | nicht vorhanden |
| | | 1 | bis 150 µm breit |
| | | 2 | bis 300 µm breit |
| | | 3 | bis 450 µm breit |
| Periostale Apposition | 50 - 100fach | 0 | nicht vorhanden |
| | | 1 | vorhanden |
| Implantat-Knochen-Kontakt | 100 - 200fach | 0 | nicht vorhanden oder Anhaftung von Trabekeln ≤ 350 µm |
| | | 1 | Anhaftung von Trabekeln ≥ 350 µm |
| Periimplantäre Knochenneubildung | 50 - 400fach | 0 | nicht vorhanden |
| | | 1 | bis 25 % der Implantatoberfläche |
| | | 2 | 26 - 50 % der Implantatoberfläche |
| | | 3 | 51 - 99 % der Implantatoberfläche |
| Periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt | 50 - 400fach | 0 | nicht vorhanden oder Trabekel im Bereich bis 200 µm vom Implantat entfernt |
| | | 1 | Trabekel im Bereich 200 - 600 µm vom Implantat entfernt |
| | | 2 | |
| | | 3 | |
| Periimplantäre Fibrose | 400fach | 0 | nicht vorhanden |
| | | 1 | bis 25 % der Implantatoberfläche bedeckt |
| | | 2 | 26 - 50 % der Implantatoberfläche bedeckt |
| | | 3 | 51 - 100 % der Implantatoberfläche bedeckt |

Der Gesamteindruck wurde bei Ähnlichkeit der Knochenstruktur mit einer Tibia ohne Implantat als ruhig (Score 0) bezeichnet (Abb. 4a), bei Auflockerungen der Knochenstruktur und dem Auftreten von Kavitäten in der Kortikalis als unruhig (Score 1) (Abb. 4b).

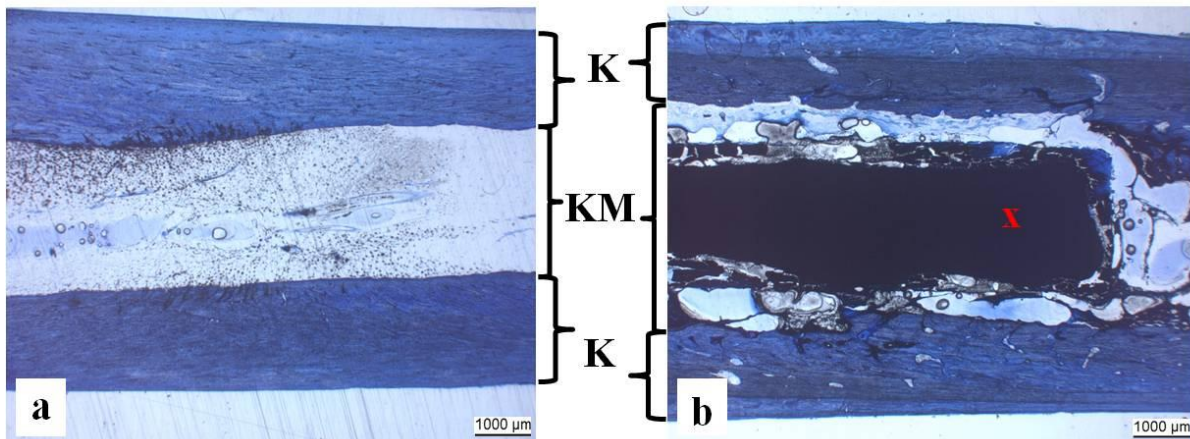


Abb. 4: Beispielhafte Darstellung des Beurteilungsparameters Gesamteindruck an Toluidinblau-gefärbten Längsschliffen von Tibiae (5fache Vergrößerung).

a) Ruhiger Gesamteindruck (Leertier)

b) Unruhiger Gesamteindruck (WE43-Implantat, nach sechs Monaten Implantationsdauer)

K = Kortex, KM = Knochenmarkhöhle, x = Implantat.

Die Einteilung der Knochenkavitäten erfolgte anhand der Anzahl und Größe. Beurteilt wurden die Kavitäten im endostalen Remodelingbereich. Endostales und periostales Remodeling wurden bei Nichtvorhandensein mit dem Score 0 bewertet. Wurde endostales oder periostales Remodeling beobachtet, wurde es abhängig von dessen Breite jeweils mit dem Score 1, 2 oder 3 bezeichnet. Die periostale Apposition, die sich in einer aufgelockerten, wellenförmigen Struktur der äußersten Knochenschicht der periostalen Kortikalis zeigte, wurde bei Anwesenheit mit 1 beurteilt (Abb. 5b), bei Fehlen mit 0 (Abb. 5a).

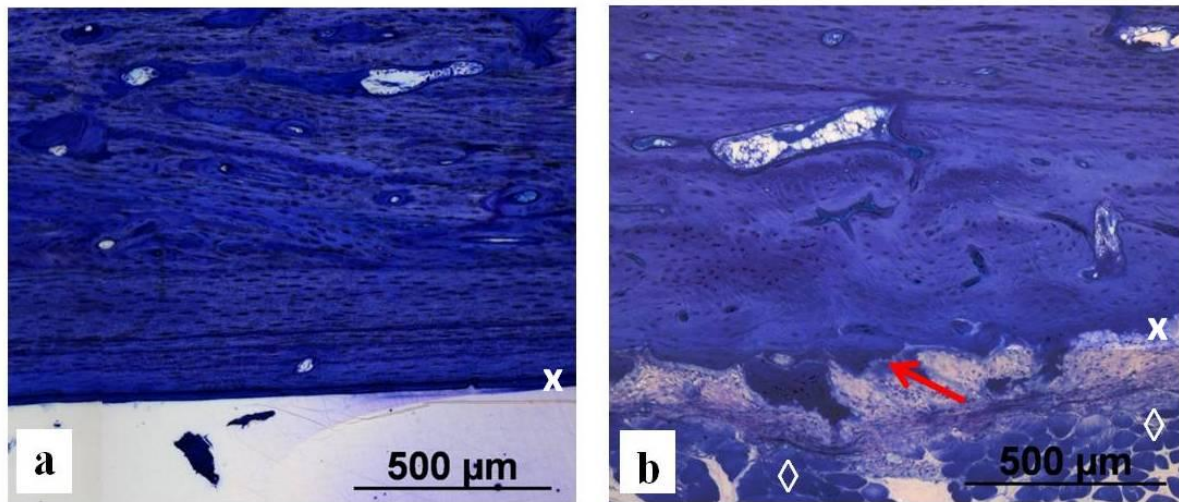


Abb. 5: Beispielhafte Darstellung des Beurteilungsparameters periostale Apposition an Toluidinblaugefärbten Längsschliffen von Tibiae mit einem WE43-Implantat bzw. MgCa0,8-Implantat (100fache Vergrößerung).

a) Keine periostale Apposition (WE43-Implantat, nach sechs Monaten Implantationsdauer)

b) Periostale Apposition (MgCa0,8-Implantat, nach drei Monaten Implantationsdauer)

Roter Pfeil weist auf die periostale Apposition, weißes x = Periost, weiße \diamond = Muskulatur.

Beim Parameter Implantat-Knochen-Kontakt wurde beurteilt, ob das Implantat selbst bzw. im Fall der Magnesiumlegierungen deren Degradationsschicht einen direkten Kontakt zum neugebildeten Knochen besaß. Ein Anwachsen von Knochen trabekeln ab einer Länge von 350 μm an das Implantat wurde mit dem Score 1 bewertet, weniger oder kein Kontakt mit dem Score 0. Die Untersuchung der periimplantären Knochenneubildung erfolgte an beiden Längsseiten des Implantates. Lag kein neugebildeter Knochen mit Kontakt zum Implantat oder dessen Degradationsschicht vor, wurde der Score 0 vergeben. War eine Knochenneubildung zu erkennen, wurde der Scorewert 1, 2, 3 oder 4 abhängig vom Kontakt des neuen Knochens an den Längsseiten des Implantates verteilt (Tab. 8). Bei der Beurteilung der periimplantären Knochenneubildung ohne Implantatkontakt wurde der Bereich 200 μm bis 600 μm von den Implantatlängsseiten beurteilt. Es wurden ebenfalls wieder beide Längsseiten des Implantates betrachtet. Keine Trabekel in diesem Bereich wurde mit Score 0 und ein Vorliegen von Trabekeln wurde mit Score 1 bewertet. Bindegewebige Strukturen wie Fibrozyten und Kollagenfasern, welche sich im periimplantären Bereich befanden und die mindestens zwei Fibrozytenzelllagen dick waren, wurden als periimplantäre Fibrose beurteilt. Sie erhielt

ten in Abhängigkeit von der Bedeckung der Implantatoberfläche den Score 1, 2 oder 3 (Tab. 8).

Histomorphometrische Auswertung

Die histomorphometrische Auswertung der Längsschliffe sollte neue Erkenntnisse über das Remodeling insbesondere über das Verhältnis des alten zum neugebildeten Knochen liefern.

Mit Hilfe des Makroskops Leica M420 (Fa. Leica Microsystems, Glattbrugg, Schweiz) und der Kamera Leica DFC320 wurden die Längsschliffe in 5facher Vergrößerung abfotografiert und mit der Software Leica IM1000 vermessen. Zuerst wurden parallele Linien im Abstand von jeweils 400 µm senkrecht zur Kortikalis und zur Knochenmarkhöhle über das Bild gelegt. Anschließend wurden auf diesen Hilfslinien die Dicke der oberen Kortikalis (Trans-Kortex) und der unteren Kortikalis (Cis-Kortex) im Bereich des Implantats gemessen (Abb. 6). Die Dicke der Kortex wurde in Anlehnung an GLORIEUX et al. (2000) jeweils als Abstand zwischen der periostalen und endostalen Oberfläche vermessen. Insgesamt wurden sieben Messungen pro Trans-Kortex und Cis-Kortex ermittelt. Dabei wurden die gemessenen Strecken auf der Hilfslinie, die sich direkt auf dem distalen Implantatende befand, mit der Nummer 0 gekennzeichnet, z.B. Trans-Kortex 0. Proximal vom Implantatende liegende Strecken wurden mit absteigenden negativen Zahlen benannt (Abb. 6). Maximal sieben Messungen der Trans- und der Cis-Kortex pro Schliff konnten für den Material- und Zeitgruppenvergleich vorgenommen werden, da aufgrund des Materialverlustes in den meisten Präparaten keine größeren Bereiche mit Implantat vorlagen.

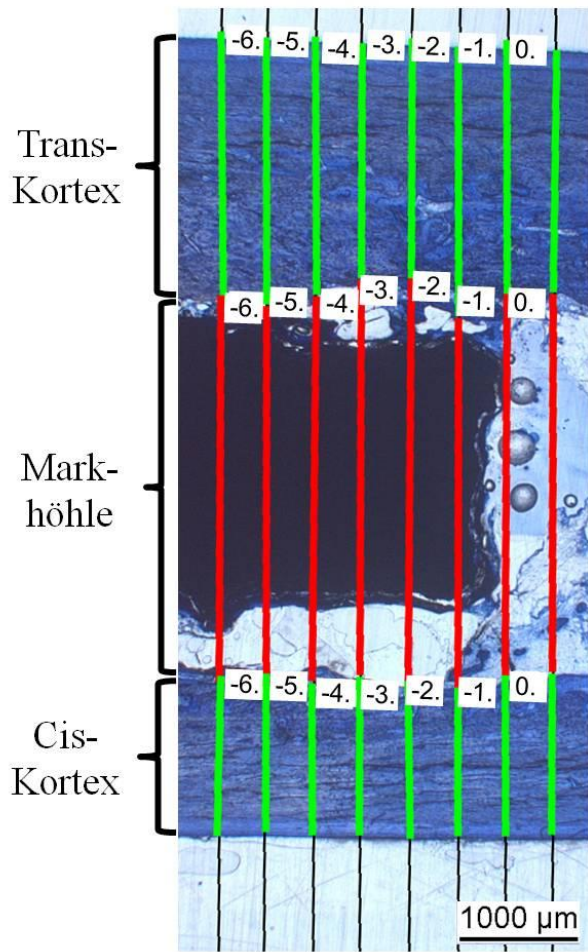


Abb. 6: Beispielhafte Darstellung der histomorphometrischen Messung der Kortex-Dicken (grüne Strecken) an einem Toluidinblau-gefärbten Längsschliff einer Tibia mit einem MgCa_{0,8}-Implantat nach drei Monaten Implantationsdauer (5fache Vergrößerung). Die Zahlen an den Strecken zeigen die Bezeichnungen der gemessenen Strecken.

Für die statistische Auswertung wurden die Strecken mit den negativen Zahlen als Strecken im Implantatbereich zusammengefasst, die Strecken mit der Nummer 0, die am Ende des Implantates lagen, wurden gesondert berechnet.

Des Weiteren wurden mit dem Makroskop erneute Aufnahmen fotografiert und ebenfalls mit der Software Leica IM1000 histomorphometrisch ausgewertet. Zur Differenzierung von altem

und neuem Knochen war eine Erhöhung der Vergrößerung von 5fach auf 7,8125fach erforderlich. War ein Präparat zu groß, um in dieser Vergrößerung komplett aufgenommen werden zu können, wurden zwei einzelne Bilder der jeweiligen Kortices angefertigt, da für die Auswertung nur diese beurteilt wurden. Parallele Hilfslinien senkrecht zur Kortikalis wurden im Abstand von jeweils 500 μm auf jedes Bild gelegt. Mit Hilfe dieser Hilfslinien wurde nun die Dicke des jeweiligen neuen, remodelten Knochens, sowohl im endostalen als auch im periostalen Bereich, und die Dicke des unveränderten, lamellären Knochens gemessen, es gab also vier Messpunkte pro Kortex (Abb. 7). Insgesamt wurden aufgrund des begrenzten Materials fünf Messungen pro remodelten und lamellären Knochen und pro Kortex vorgenommen. Die Strecke am Implantatende wurde mit 0 gekennzeichnet und diejenigen in Richtung Implantatmitte wie zuvor mit negativen Ziffern (-1 bis -4) (Abb. 7).

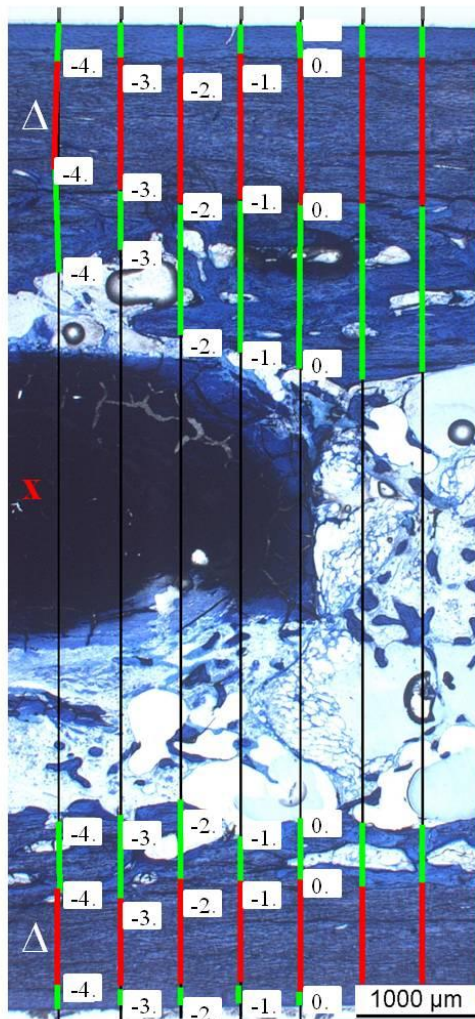


Abb. 7: Beispielhafte Darstellung der Vermessung der Dicke des lamellären, unveränderten Knochens (rote Strecken) und des endostalen und des periostalen Remodelings (grüne Strecken) an einem Toluidinblau-gefärbten Längsschliff einer Tibia mit einem WE43-Implantat (x) nach sechs Monaten Implantationsdauer (7,8125fache Vergrößerung). Die Bezeichnung der Strecken erfolgte anhand von Zahlen, wie in der Abbildung dargestellt. Weiße Δ = Kortex.

Der Anteil der remodelten Strecke und der Anteil der lamellären Strecke an der Gesamtstrecke wurde berechnet und Mittelwerte ermittelt. Dabei wurde jede Kortex pro Präparat einzeln betrachtet. Für die statistische Auswertung wurden hier ebenfalls alle vier mit negativen Zahlen bezeichneten Strecken unter dem Begriff Implantatbereich zusammengefasst, die Strecken mit der Zusatzbezeichnung 0 wurden gesondert betrachtet.

3.3.2 Van Gieson-Färbung der Querschliffe

Die Van Gieson-gefärbten Schliffe wurden ebenfalls mit Hilfe des Makroskops in 6,25facher Vergrößerung abfotografiert. Die Querschnitte wurden mit der Software Leica IM1000 histomorphometrisch vermessen, um grundsätzliche Aussagen über die Proben zu erhalten. Zuerst wurde die Gesamtfläche der Tibia gemessen, indem die Tibia mit dem Cursor umfahren wurde (Abb. 8). Die Fläche der Knochenmarkshöhle wurde ermittelt, indem die endostale Begrenzung des Knochens mit dem Cursor abgefahren wurde. Die Fläche der Kortex der Tibia (bone area) wurde berechnet, indem die Fläche der Knochenmarkshöhle (marrow area) von der Fläche der Tibia subtrahiert wurde (PARFITT 1987). War ein Implantat vorhanden, wurde dieses ebenfalls mit dem Cursor umfahren und die Fläche vermessen (Abb. 8). Waren lediglich Implantatreste vorhanden, wurde jeder einzelne Teil vermessen und die einzeln vermessenen Implantatsflächen addiert, um die Gesamtfläche des Implantatrestes zu erhalten.

Des Weiteren wurden in jedem Präparat an drei verschiedenen Stellen die Kortikalis-Dicke (cortical width) ermittelt (PARFITT 1987). Dazu wurde der Kaninchentibiaquerschnitt einem Dreieck angenähert (Abb. 8), wie es auch von WENING et al. (1999) durchgeführt wurde, und ausgehend vom Periost wurde jeweils in der kranialen, kaudolateralen und kaudomedialen „Ecke“ des Knochens die kürzeste Strecke der Kortex zwischen Periost und Endost mittels des Cursors gemessen (Abb. 8).

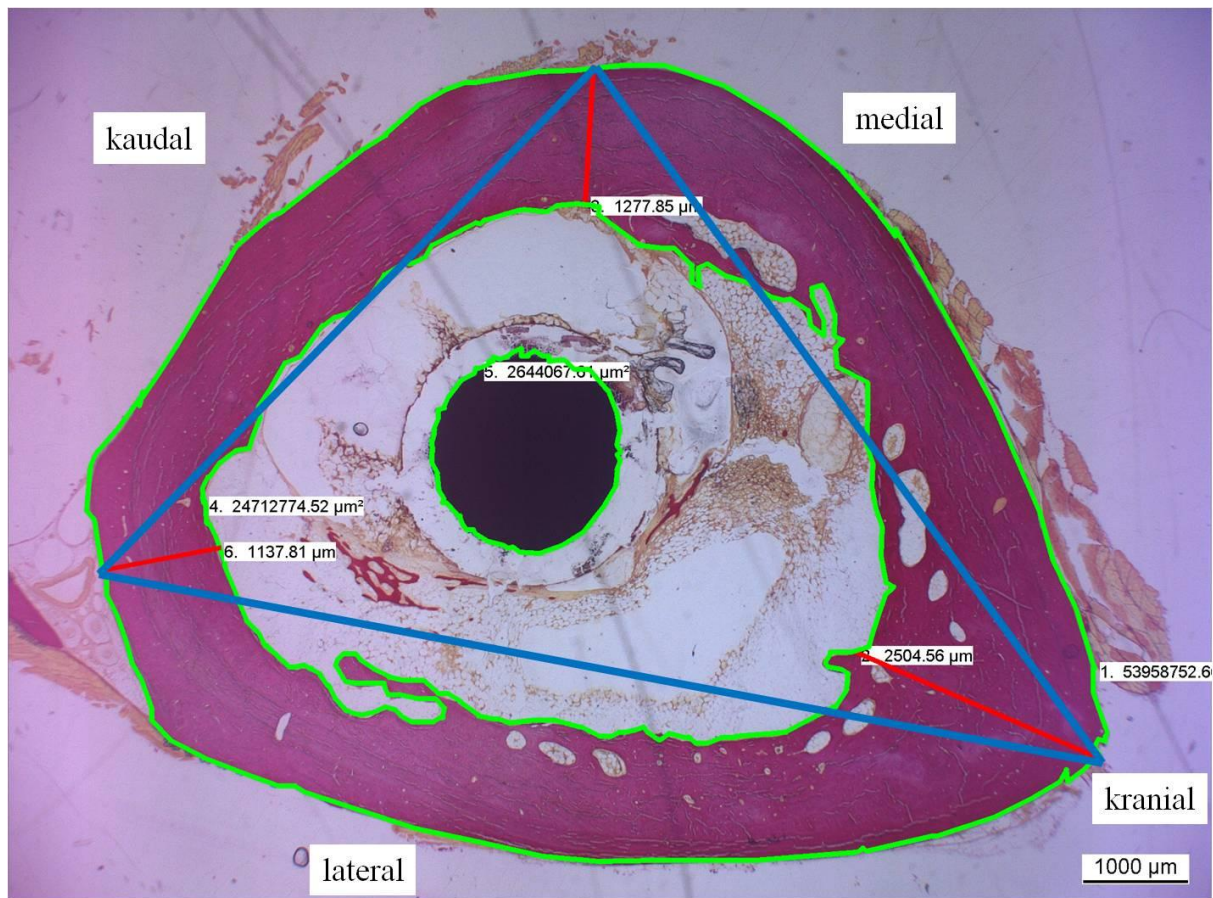


Abb. 8: Beispielhafte Darstellung der histomorphometrischen Auswertung der Van Gieson-gefärbten Schliffe an dem Querschliff einer Tibia mit einem LAE442-Implantat nach zwölf Monaten Implantationsdauer (6,25fache Vergrößerung). Die drei blauen Linien stellen das Dreieck dar, das für die Ermittlung der Kortikalisdicken benötigt wurde. Die drei roten Strecken zeigen die Vermessungen der Kortikalis-Dicke im kranialen, kaudolateralen und kaudomedialen Bereich des Knochens. Mit Grün sind die Tibia, die Knochenmarkshöhle und das Implantat umrandet. Die zweite Zahl in den weiß unterlegten Feldern gibt den gemessenen Wert der Strecke [μm] bzw. Fläche [μm^2] an.

Für jede Tibia wurde aus den drei gemessenen Kortikalis-Dicken der Mittelwert gebildet, um die verschiedenen Gruppen diesbezüglich vergleichen zu können.

3.3.3 Masson-Trichrom-Goldner-Färbung der Querschliffe

Die Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Präparate wurden mit dem Mikroskop Leica DM2500 (Fa. Leica Microsystems, Glatzbrugg, Schweiz) und der Kamera Leica DFC320 in 50facher Vergrößerung abfotografiert, um sie histomorphometrisch bzgl. des Remodelings bzw. des Verhältnisses von mineralisiertem zu nicht-mineralisiertem Knochen auswerten zu können. Dazu wurden pro Tibia drei Sektoren (regions of interest) in der Größe eines Ge-

sichtsfeldes ausgewählt, welche sich jeweils in der Mitte der Geraden zwischen kranialer, kaudolateraler und kaudomedialer „Ecke“ des Knochens befanden (s. Hilfsdreieck bei der Auswertung der Van Gieson-Färbung, Abb. 8) und die gleichzeitig die Kortikalis samt angrenzendem Knochenmark und Außenseite des Knochens beinhalteten. Sie wurden Sektor 1, 2 und 3 benannt, um sie zu kennzeichnen (Abb. 9a). Mit Hilfe der Software Leica IM1000 wurde in jedem Sektor die neue, remodelte Knochendicke und die alte, unveränderte, lamelläre Knochendicke vermessen (Abb. 9b). Bei der Streckenmessung wurde jeweils die kürzeste Strecke gemessen, um möglichst im rechten Winkel zur jeweiligen Kortikalis zu messen.

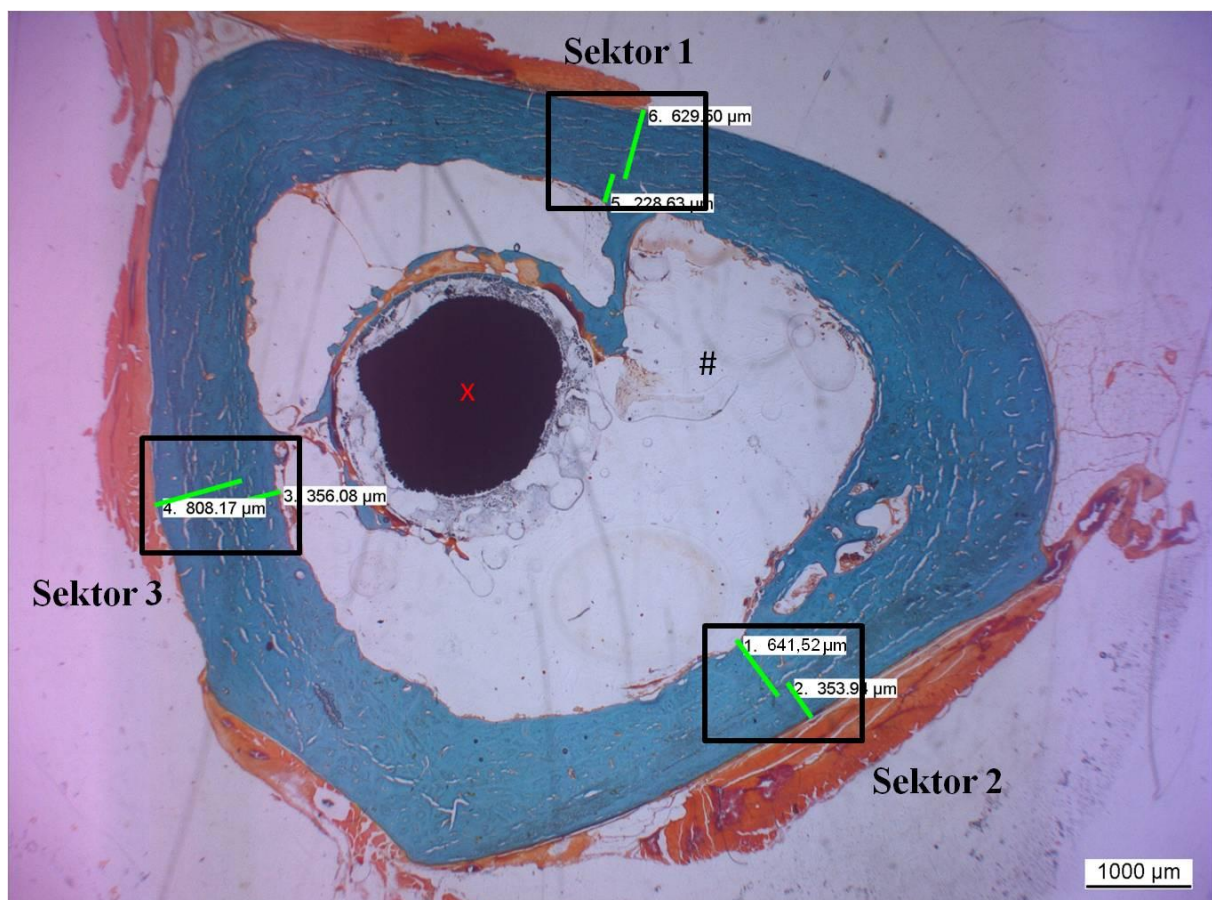


Abb. 9a: Beispielhafte Darstellung der abfotografierten Sektoren in einem Masson-Trichrom-Goldnergefärbten Querschliff einer Tibia mit einem LAE442-Implantat (x) nach zwölf Monaten Implantationsdauer (6,25fache Vergrößerung). Die Vermessung der Dicke des neuen, remodelten Knochens und des alten, lamellären Knochens sind mittels der grün markierten Strecken in jedem Sektor dargestellt. # = Knochenmarkshöhle.

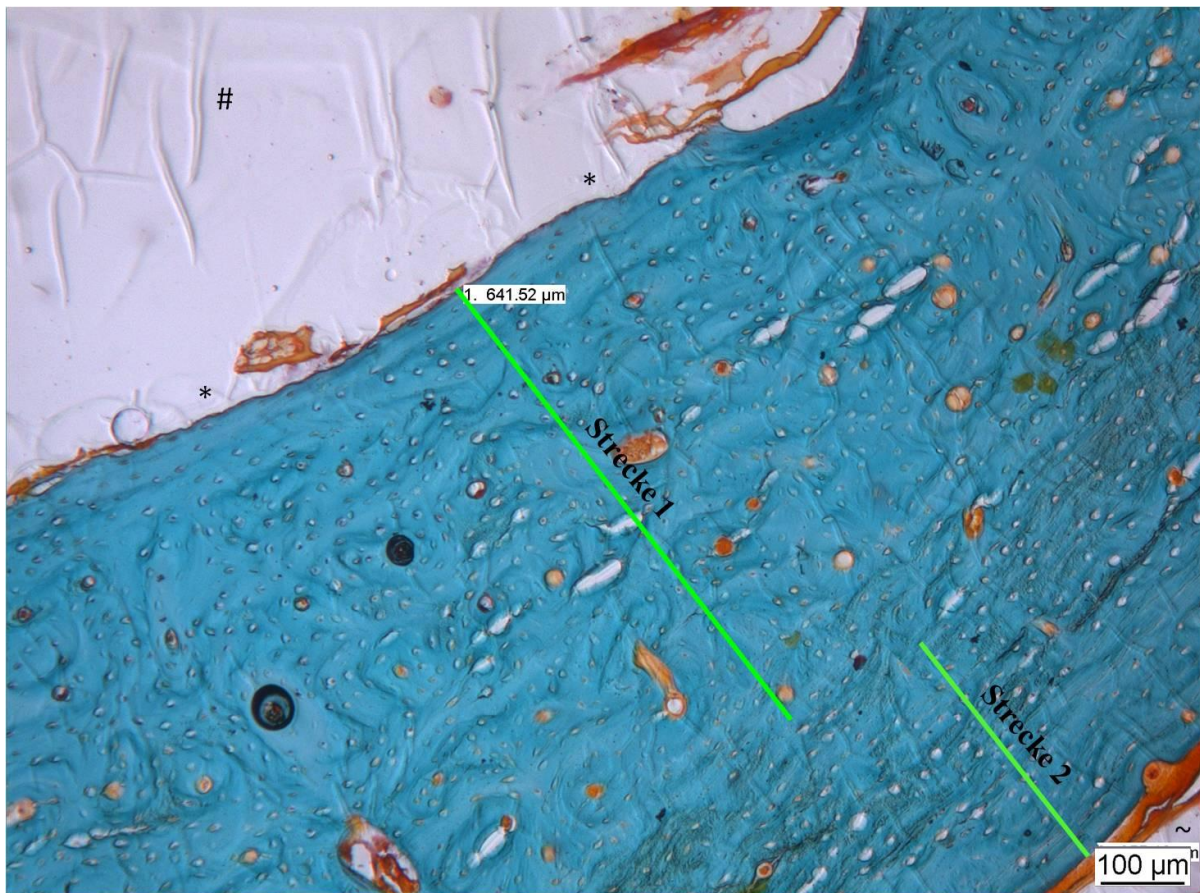


Abb. 9b: Beispielhafte Darstellung eines Sektors eines Tibiaquerschnittes mit einem LAE442-Implantat (in dieser Abbildung nicht zu sehen) nach zwölf Monaten Implantationsdauer (50fache Vergrößerung). Der neue, remodelte Knochen (Strecke 1), der alte, lamelläre Knochen (Strecke 2), der endostale Bereich (*), der periostale Bereich (-) und die Knochenmarkshöhle (#) sind dargestellt.

Die Auswertung erfolgte in Anlehnung an KLEIN (2008) und PONGRATZ (2008). Der prozentuale Anteil der remodelten, neuen Strecke an der Gesamtkortexdicke (Summe aus Dicke der remodelten und der lamellären Strecke) und der Anteil der lamellären, alten Strecke an der Gesamtkortexdicke wurden berechnet.

Des Weiteren wurden die Bilder der drei Sektoren für die Ermittlung der Osteoidfläche (osteoid area) und der mineralisierten Knochenfläche (mineralized area) von jedem Präparat verwendet. Dazu wurden die Bilder mit der Software Adobe Photoshop 7.0.1 (Fa. Adobe Systems Inc., San Jose, California, USA) vorbereitet, d.h. die Bilder wurden für eine semiautomatische Bildanalyse korrigiert. Bei der Korrektur wurde der Hintergrund, d.h. die Fläche des

Knochenmarks und die Fläche außerhalb des Knochens, über ein Markieren von Hand mit schwarzer Farbe ausgefüllt (Abb. 10) (KLEIN 2008; PONGRATZ 2008).

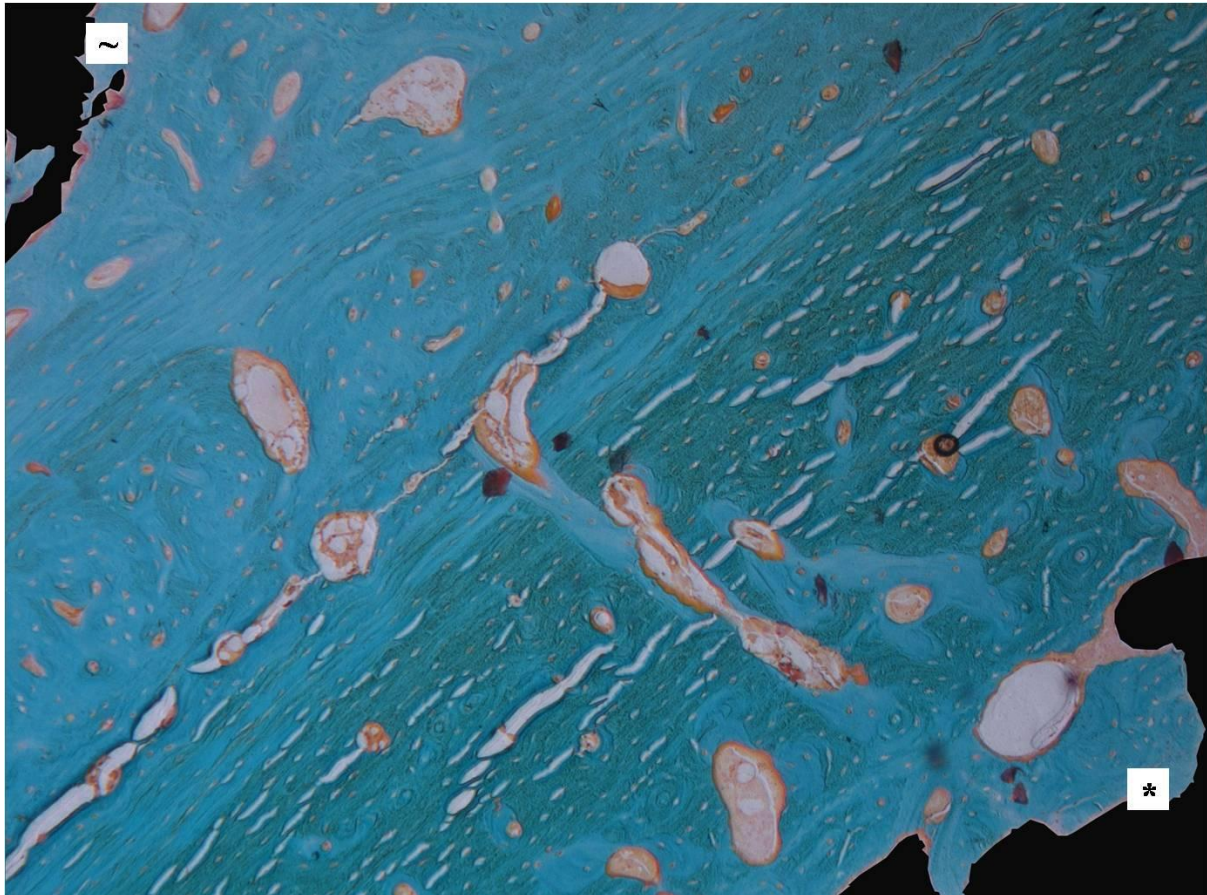


Abb. 10: Beispielhafte Darstellung eines Sektors eines Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Präparats einer Tibia mit einem MgF-Implantat nach drei Monaten Implantationsdauer, der für die semiautomatische Bildanalyse korrigiert wurde, um die Osteoidfläche und die mineralisierte Knochenfläche berechnen zu können. ~ = periostaler Bereich, * = endostaler Bereich. (50fache Vergrößerung).

Anschließend wurde mit der Software Leica QWin V3 eine Flächenanalyse durchgeführt. Dabei wurde mit Hilfe von Farbsegmentierungen die Fläche des Osteoids (osteoid area) und des mineralisierten Knochens (mineralized area) in Anlehnung an PARFITT (1987) ermittelt. Der prozentuale Anteil der Fläche des mineralisierten Knochens und der prozentuale Anteil der Fläche des Osteoids an der Gesamtfläche des Knochens wurden berechnet.

3.3.4 TRAP-Färbung der Querschliffe

Die Auswertung der TRAP-gefärbten Schliffe erfolgte mit Hilfe des Mikroskops Axio Imager.Z1 (Fa. Carl Zeiss AG, Jena) in der 100fachen Vergrößerung. Für die Zählung wurde das gesamte Schliffpräparat mäanderförmig abgefahren und die Anzahl der Osteoklasten (osteoclast number) ermittelt (PARFITT 1987). Hierbei wurde differenziert, wie viele sich am Knochen direkt im Bereich des Endosts befanden, d.h. mit direktem Kontakt zur Knochenmarkshöhle (Abb. 11), und wie viele im kortikalen Bereich in den Kavitäten lagen (Abb. 12). Als Osteoklast wurde jede deutlich rot angefärbte Stelle bezeichnet, die einer Zelle ähnelte (KAYE 1984).



Abb. 11: Beispielhafte Darstellung zweier Osteoklasten, die sich im endostalen Bereich befinden, an einem TRAP-gefärbten Präparat einer Tibia mit einem MgF-Implantat nach drei Monaten Implantationsdauer (200fache Vergrößerung). Rote Pfeile weisen auf die Osteoklasten im endostalen Bereich hin, # = Knochenmarkshöhle, * = endostaler Bereich, + = Kavität.

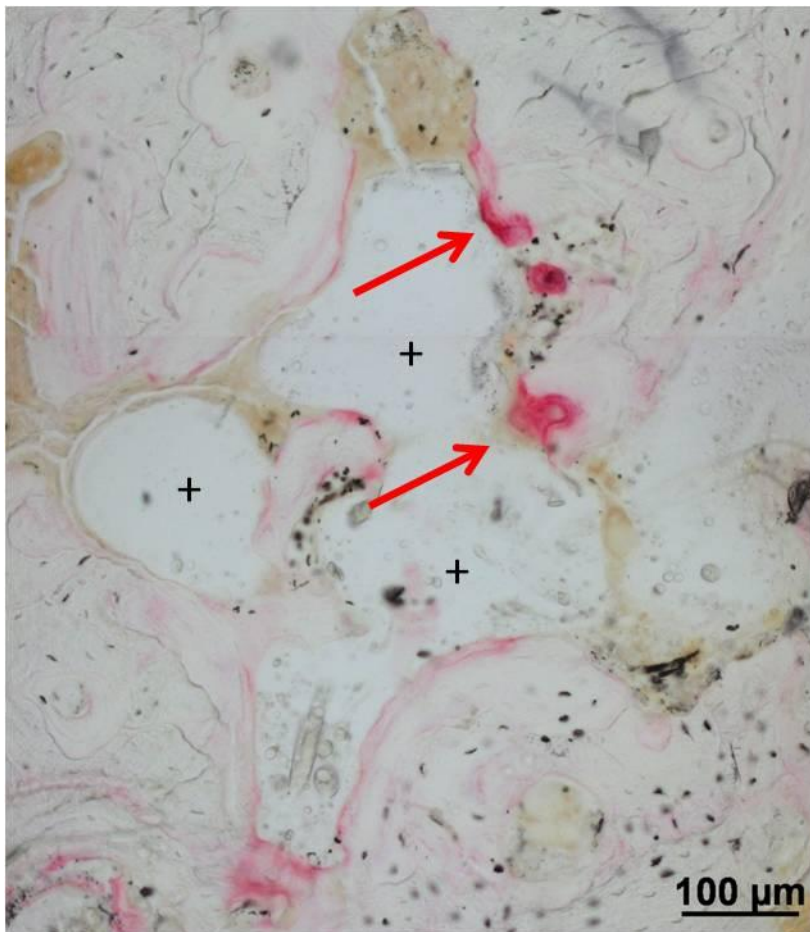


Abb. 12: Beispielhafte Darstellung von Osteoklasten, die sich im kortikalen Bereich befinden, an einem TRAP-gefärbten Präparat einer Tibia mit einem WE43-Implantat nach sechs Monaten Implantationsdauer (200fache Vergrößerung). Rote Pfeile weisen auf die Osteoklasten im kortikalen Bereich hin, + = Kavitäten.

3.3.5 Statistik

Alle Daten wurden für die statistische Auswertung und Darstellung in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2003 importiert. Mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS Statistics 17.0 (Fa. SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) wurden für jede Material-Zeitgruppe pro Parameter Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt. D.h. von den Toluidinblaugefärbten Schlifffen wurden die einzelnen Scorewerte, die Dicken der Trans-Kortex und der Cis-Kortex im Implantatbereich und am Implantatende, die Dicken des remodelten Knochens sowohl im endostalen als auch im periostalen Bereich und die Dicken des lamellären Knochens sowie ihrer Anteile an der Gesamtstrecke pro Kortex ebenfalls im Implantatbereich und

am Implantatende betrachtet. Die Van Gieson-gefärbten Schliffe wurden anhand der bone area, der Gesamtfläche des Implantates und des Mittelwertes der drei Kortikalis-Dicken statistisch untersucht. Die Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Präparate wurden bzgl. der remodelten und der lamellären Knochendicke sowie ihrer prozentualen Anteile an der Gesamtkortikaldicke und der Anteil der mineralisierten Knochenfläche und der Anteil der Osteoidfläche an der Gesamtknochenfläche geprüft. Bei den TRAP-gefärbten Schliffen wurde die Osteoklastengesamtanzahl, die Anzahl der endostal befindlichen Osteoklasten und der kortikal sitzenden Osteoklasten statistisch untersucht.

Bezüglich jedes untersuchten Parameters wurde zusätzlich zwischen Materialgruppen und Zeitgruppen verglichen. Zum Vergleich der Materialgruppen wurden bei MgCa0,8, LAE442, WE43, MgF, PLA und Titan jeweils die Dreimonatsgruppen der entsprechenden Legierung und die Sechsmonatsgruppen miteinander verglichen, bei MgCa und LAE auch zusätzlich die Zwölfmonatsgruppen. Bei Betrachtung der Zeitgruppen wurden die verschiedenen Untersuchungszeiträume innerhalb einer Legierung miteinander verglichen.

Die Werte jeder Material-Zeitgruppe wurden pro untersuchten Parameter mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet. Zur Testung der Varianzhomogenität wurde der Levene-Test verwendet. Für paarweise Tests der normalverteilten Werte wurde der t-Test durchgeführt. Als statistisch signifikanter Unterschied wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ angesehen. Lagen hingegen mehr als zwei normalverteilte Stichproben (z.B. bei den Materialvergleichen) vor, wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) angewendet. Trat hier im Test der Zwischensubjekteffekte ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) auf, wurden Post-Hoc-Tests durchgeführt, um die Mittelwerte des jeweiligen Parameters multipel zwischen den entsprechenden Gruppen vergleichen zu können. Zeigte in diesem Fall der Levene-Test eine Varianzhomogenität der Werte, wurde der Bonferroni-Test durchgeführt, lag eine Varianzheterogenität vor, wurde der Games-Howell-Test angewandt.

4 Ergebnisse

4.1 Histologische und histomorphometrische Auswertung

Die ermittelten Mittelwerte inklusive der Standardabweichungen bzgl. jeden Parameters sind in den Tabellen VI – XI (Anhang) aufgeführt. In den nachfolgenden Beschreibungen werden nur statistisch signifikante Unterschiede im Text aufgeführt. Alle zugehörigen p-Werte sind in den Tabellen XII – XVII im Anhang dargestellt. Zusätzlich geben die Tabellen XVIII – XXIII im Anhang einen Überblick darüber, zwischen welchen Material- und welchen Zeitgruppen ein signifikanter Unterschied bzgl. des jeweiligen Parameters bestand. Außerdem ist der prozentuale Unterschied zwischen den Zeitgruppen einer Legierung in den Tabellen XXIV – XXIX aufgeführt.

4.1.1 Toluidinblau-Färbung der Längsschliffe

Die Toluidinblau-gefärbten Längsschliffe wurden wie bereits im Methodenteil beschrieben einerseits mittels eines semiquantitativen Scores ausgewertet und andererseits wurden histomorphometrisch die Kortex-Dicke und die Knochendicken mit remodelten und lamellären Knochen ermittelt.

4.1.1.1 Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung

Bei den Parametern Implantat-Knochen-Kontakt, periimplantäre Knochenneubildung mit und ohne Implantatkontakt sowie bei der periimplantären Fibrose wurden die Leertiere aufgrund des nicht vorhandenen Implantates nicht bewertet. Bei PLA 3Mo wurde die genannten Parameter ebenfalls nicht ausgewertet, da das Implantat nicht eindeutig abgegrenzt werden konnte. Die aus den semiquantitativen Scorewerten berechneten Mittelwerte und ihre Standardabweichungen sind in Tabelle VI aufgeführt. In Tabelle XVIII ist einzusehen, zwischen welchen Material- und Zeitgruppen es signifikante Unterschiede gab. Die genauen p-Werte sind in Tabelle XII aufgeführt. Die prozentuale Berechnung des Vergleichs der verschiedenen Zeitgruppen ist in der Tabelle XXIV dargestellt.

4.1.1.1.1 Gesamteindruck der Knochenstruktur

Die Ergebnisse der verschiedenen Material- und Zeitgruppen sind in Abbildung 13 dargestellt.

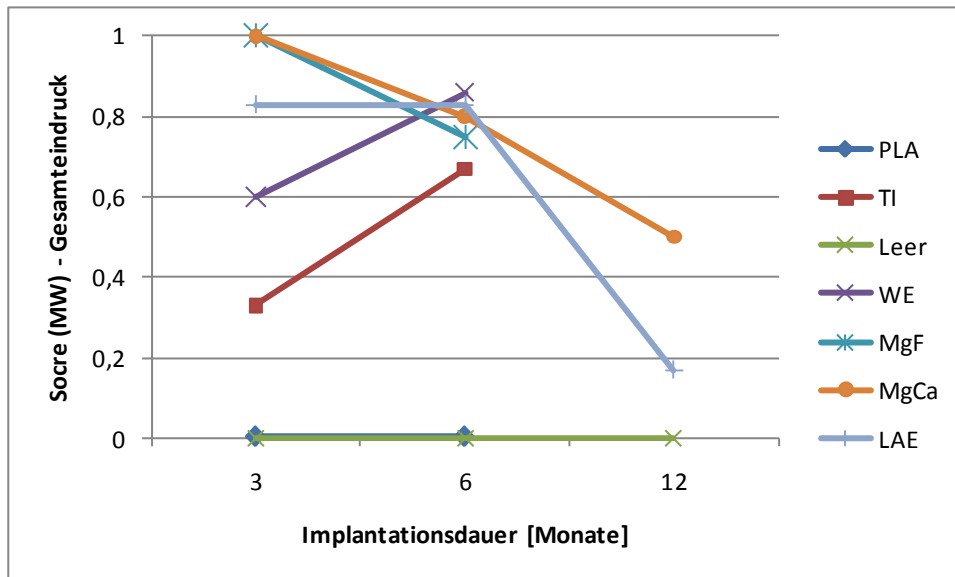


Abb. 13: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Scoreparameters Gesamteindruck der Knochenstruktur der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der *Dreimonatsgruppen* wiesen PLA und Leer den ruhigsten Gesamteindruck auf, MgF und MgCa den unruhigsten. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde zwischen LAE und PLA sowie LAE und Leer ermittelt. Beim Betrachten der *Sechsmonatsgruppen* zeigten PLA und Leer ebenfalls einen ruhigen Gesamteindruck, einen unruhigen wie WE auf. PLA und Leer unterschieden sich jeweils statistisch signifikant von WE, MgF und LAE. Bei den *Zwölfmonatsgruppen* wies Leer den ruhigsten Gesamteindruck auf und MgCa den unruhigsten.

Bei den Vergleichen der verschiedenen Zeitgruppen zeigte *LAE* nach zwölf Monaten Implantationsdauer einen um jeweils 79,5 % ruhigeren Gesamteindruck als nach drei und sechs Monaten, ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jeweils berechnet werden.

4.1.1.1.2 Knochenkavitäten

Die Mittelwerte der verschiedenen Material- und Zeitgruppen sind in Abbildung 14 dargestellt.

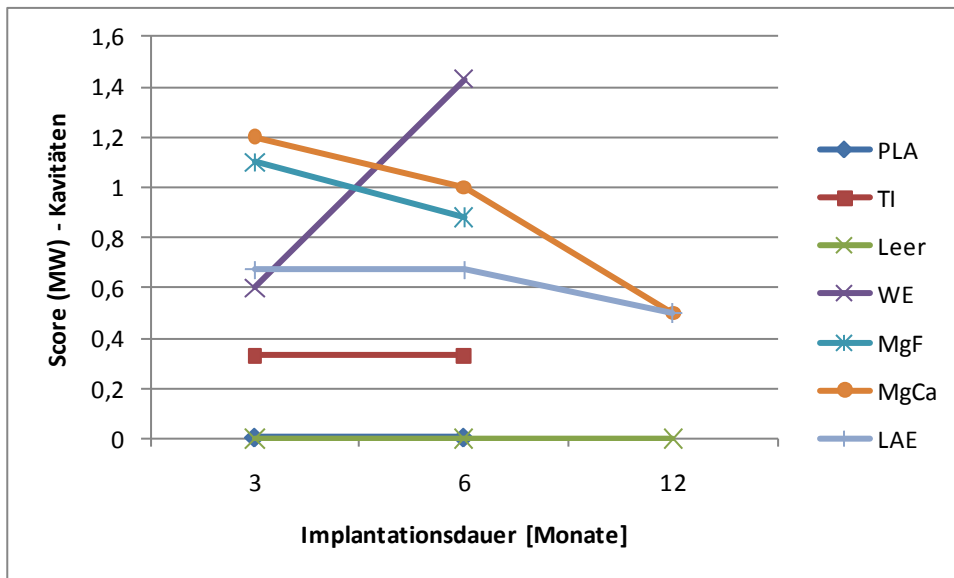


Abb. 14: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Scoreparameters Kavitäten der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Sowohl innerhalb der Materialgruppen als auch innerhalb der Zeitgruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede berechnet. Mit dem Score 0, das heißt weniger als drei oder drei Kavitäten, wurden PLA 3Mo, PLA 6Mo und Leer bewertet. Die meisten Kavitäten wies WE 6Mo auf.

4.1.1.1.3 Periostales Remodeling

Die Ergebnisse der verschiedenen Material- und Zeitgruppen sind in Abbildung 15 dargestellt.

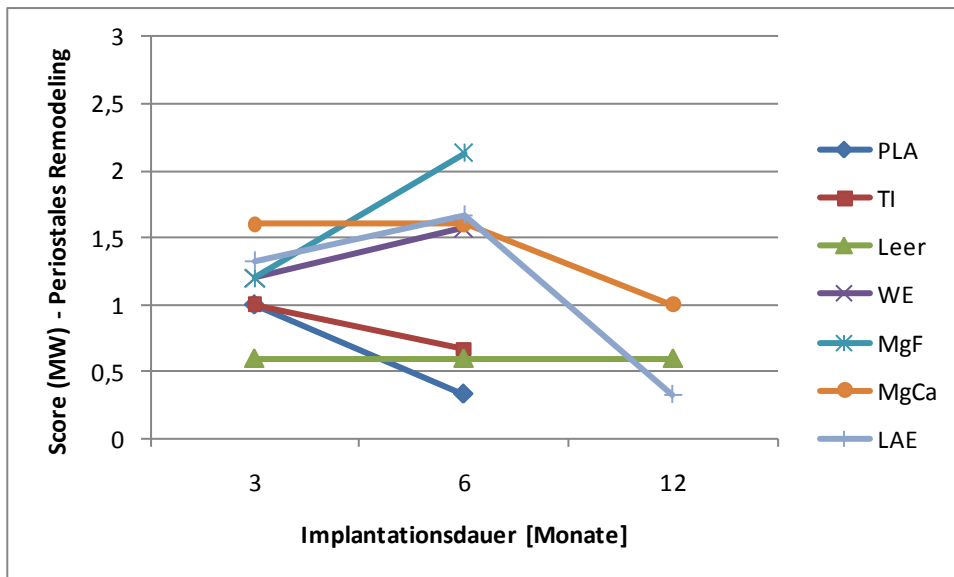


Abb. 15: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Scoreparameters periostales Remodeling der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bei den Materialgruppenvergleichen zeigte der Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* bei MgF ein signifikant höheres periostales Remodeling als bei Leer. Das geringste periostale Remodeling wies PLA auf, das höchste zeigte MgF.

Der Vergleich der Zeitgruppen zeigte signifikante Unterschiede zwischen *LAE* nach zwölf Monaten Implantationsdauer und *LAE* nach drei sowie nach sechs Monaten. Das periostale Remodeling war bei *LAE* nach zwölf Monaten um 75,2 % niedriger als nach drei Monaten und um 80,2 % niedriger als nach sechs Monaten.

4.1.1.1.4 Endostales Remodeling

Die Mittelwerte des endostalen Remodelings sind in Abbildung 16 abgebildet.

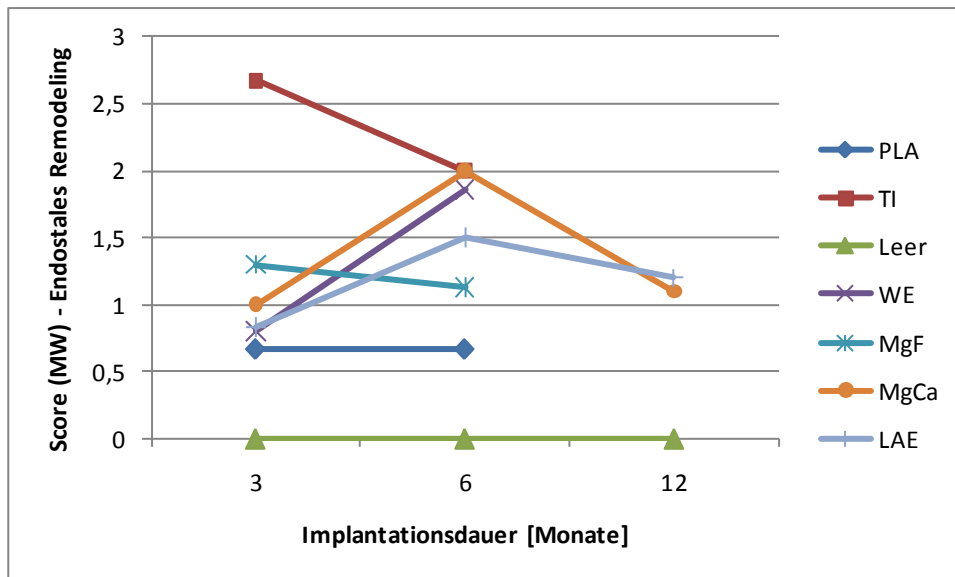


Abb. 16: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Scoreparameters endostales Remodeling der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Materialgruppenvergleich der *Dreimonatsgruppen* unterschied sich TI signifikant von Leer, WE und LAE. Außerdem wies Leer ein signifikant geringeres endostales Remodeling als MgF auf. Das geringste endostale Remodeling wies Leer auf, wie auch beim Vergleich der Sechs- und der Zwölfmonatsgruppen. Das meiste endostale Remodeling war bei TI festzustellen sowohl bei den Drei- als auch bei den Sechsmonatsgruppenvergleichen. Bei den Zwölfmonatsgruppen war dies bei LAE zu sehen. Der Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* zeigte bei Leer ein signifikant geringeres Remodeling als bei WE. Beim Vergleich der *Zwölfmonatsgruppen* unterschied sich Leer signifikant von MgCa und LAE.

Beim Vergleich der verschiedenen Zeitgruppen wies *WE* nach sechs Monaten signifikant mehr endostales Remodeling auf als nach drei Monaten. Das endostale Remodeling war nach sechs Monaten um 132,5 % höher als nach drei Monaten.

4.1.1.1.5 Periostale Apposition

Der Parameter periostale Apposition wurde nur bei vier Material-Zeitgruppen mit einem Mittelwert > 0 bewertet. Diese vier Material-Zeitgruppen waren WE 6Mo, MgCa 3Mo, MgCa 6Mo und LAE 3Mo. Bei allen anderen Gruppen wurde keine periostale Apposition entdeckt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 dargestellt.

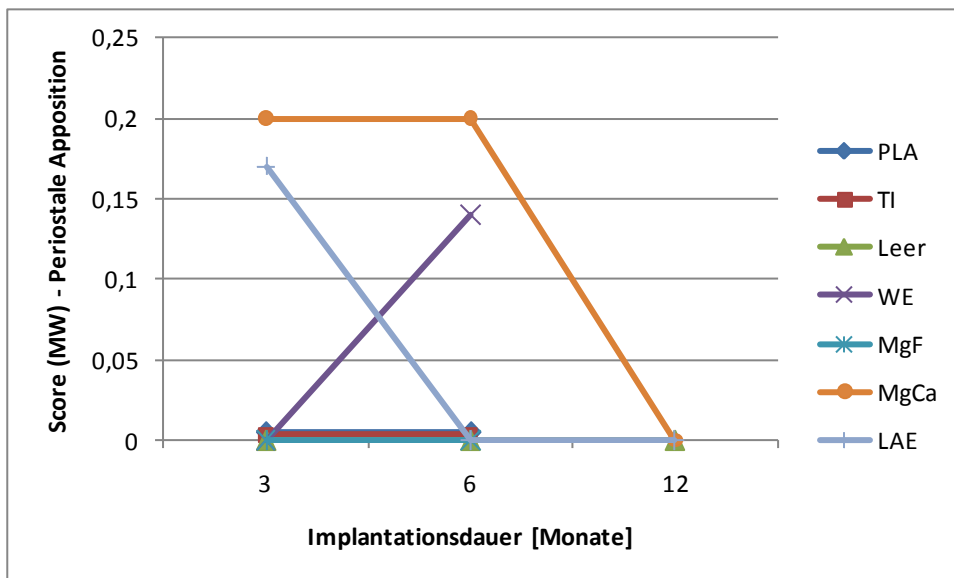


Abb. 17: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Scoreparameters periostale Apposition der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Signifikante Unterschiede wurden weder bei den Material- noch bei den Zeitgruppenvergleichen festgestellt. Das häufigste Auftreten von periostaler Apposition wurde bei MgCa nach drei und sechs Monaten beobachtet.

4.1.1.1.6 Implantat-Knochen-Kontakt

Die Ergebnisse bzgl. des Parameters Implantat-Knochen-Kontakt werden in Abbildung 18 dargestellt.

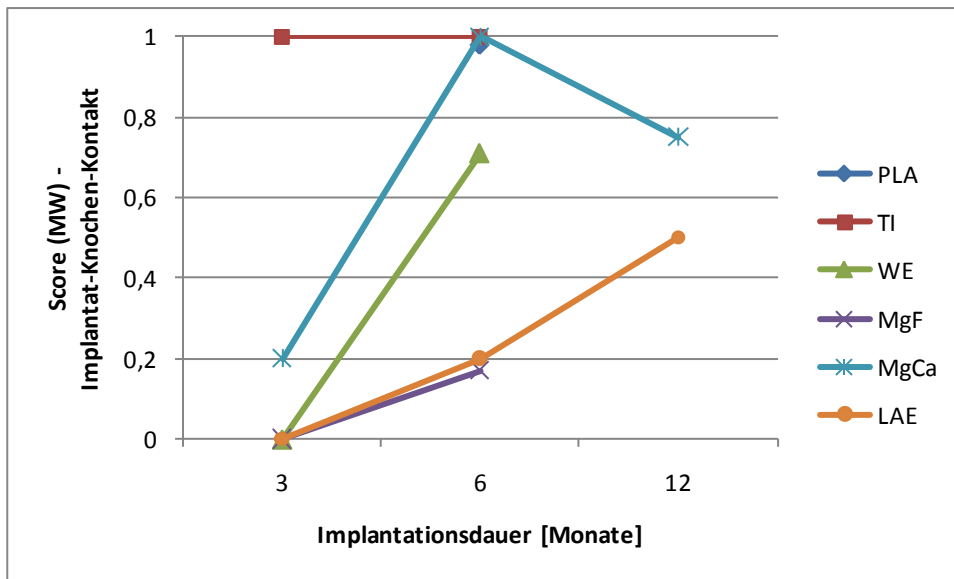


Abb. 18: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Scoreparameters Implantat-Knochen-Kontakt der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Der Vergleich der *Dreimonatsgruppen* führte zu einem statistisch signifikanten Unterschied. Keinen Implantat-Knochen-Kontakt zeigten WE, MgF und LAE. Eine vollständige periimplantäre Knochenneubildung und somit den höchsten Knochen-Implantat-Kontakt wies TI auf. Bei den *Sechsmonatsgruppen* wies MgF den geringsten Implantat-Knochen-Kontakt auf, PLA, TI und MgCa den höchsten. MgF zeigte einen statistisch signifikant geringeren Implantat-Knochen-Kontakt als PLA, TI und MgCa.

Beim Vergleich der Zeitgruppen wies *WE* nach sechs Monaten einen signifikant höheren Implantat-Knochen-Kontakt auf als nach drei Monaten. Außerdem zeigte *MgCa* ebenfalls nach sechs Monaten einen signifikant höheren Implantat-Knochen-Kontakt als nach drei Monaten. Nach sechs Monaten war der Implantat-Knochen-Kontakt um 400 % höher als nach drei Monaten. TI verhielt sich sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten bzgl. dieses Parameters gleich, da alle Präparate beider Gruppen mit dem Score 1 bewertet wurden.

4.1.1.1.7 Periimplantäre Knochenneubildung

In Abbildung 19 werden die Ergebnisse bzgl. des Parameters periimplantäre Knochenneubildung dargestellt.

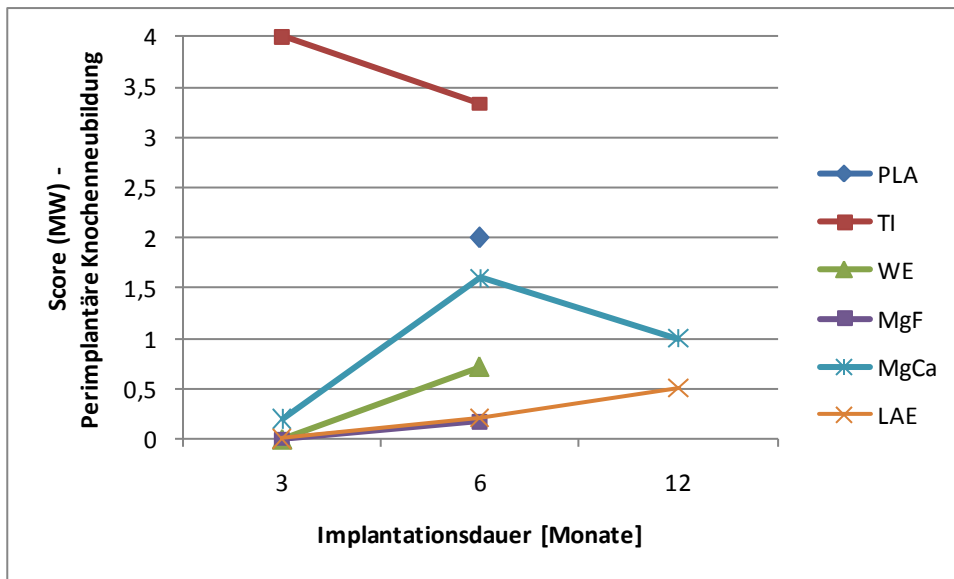


Abb. 19: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Scoreparameters periimplantäre Knochenneubildung mit Implantatkontakt der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bei den *Dreimonatsgruppen* zeigte TI die höchste periimplantäre Knochenneubildung, WE, MgF und LAE keine. TI wies dabei eine signifikant höhere Neubildung als MgCa auf. Der Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* zeigte bei TI den höchsten Mittelwert und bei MgF den niedrigsten. Eine signifikant höhere periimplantäre Knochenneubildung als WE, MgF, MgCa und LAE zeigte auch hier TI. Insgesamt zeigte TI immer einen höheren Mittelwert als die anderen Implantatmaterialien. Außerdem zeigte PLA eine signifikant höhere Knochenneubildung als MgF und LAE. MgF wies zusätzlich eine statistisch signifikant niedrigere Neubildung auf als MgCa.

Der Vergleich der Zeitgruppen zeigte bei *WE* eine signifikant höhere Neubildung nach sechs Monaten als nach drei Monaten. Eine signifikant höhere Neubildung wies auch *MgCa* nach sechs Monaten auf als nach drei Monaten.

4.1.1.1.8 Periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt

Die Mittelwerte der Material- und Zeitgruppen bzgl. des Parameters periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt sind in Abbildung 20 dargestellt.

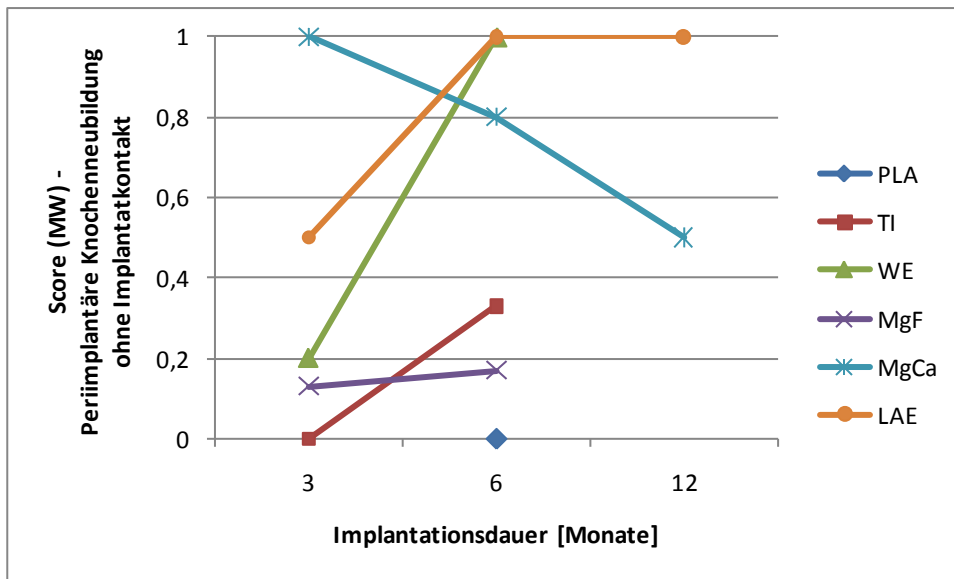


Abb. 20: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Scoreparameters periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Innerhalb der *Dreimonatsgruppen* gab es bei TI keine periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt. Bei allen untersuchten Präparaten von MgCa gab es hingegen immer eine Trabekelneubildung ohne Implantatkontakt, MgCa zeigte folglich hier den höchsten Mittelwert in diesem Vergleich auf. Außerdem wurde bei MgCa eine signifikant höhere periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt als bei MgF ermittelt. Der Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* zeigte keine periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt bei PLA und eine vollständige bei WE und LAE. MgF zeigte eine signifikant geringere Knochenneubildung ohne Implantatkontakt als WE und LAE. Beim Vergleich der *Zwölfmonatsgruppen* wies LAE eine signifikant höhere Knochenneubildung ohne Implantatkontakt als MgCa auf. Eine periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt wurde bei allen untersuchten Präparaten von LAE nach zwölf Monaten festgestellt.

Bei den Vergleichen der Zeitgruppen wies nur *WE* eine signifikant höhere Knochenneubildung nach sechs als nach drei Monaten auf. Nach sechs Monaten war die Knochenneubildung um 400 % höher als nach drei Monaten.

4.1.1.1.9 Periimplantäre Fibrose

Eine Darstellung der Ergebnisse der Material- und Zeitgruppen befindet sich in Abbildung 21.

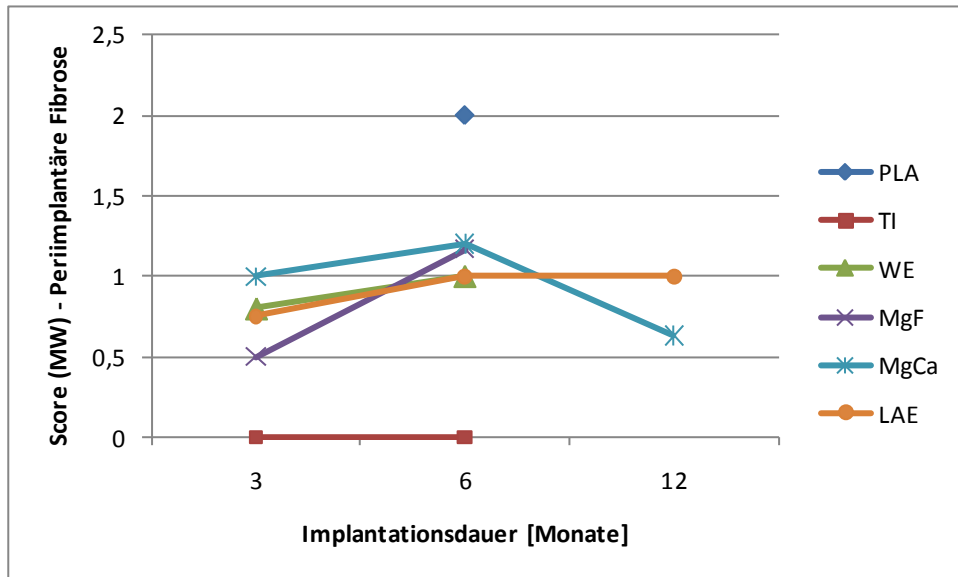


Abb. 21: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Scoreparameters periimplantäre Fibrose der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bei den Vergleichen der *Dreimonatsgruppen* wurde ein signifikanter Unterschied bzgl. des Auftretens der periimplantären Fibrose ermittelt. Keine periimplantäre Fibrose trat bei TI auf, in jedem untersuchten Präparat von MgCa war hingegen Fibrose zu beobachten.

4.1.1.2 Ergebnisse der histomorphometrischen Auswertung der Kortex-Dicke

Die Mittelwerte und Standardabweichungen bzgl. der Kortex-Dicke sind in Tabelle VII zu finden. In Tabelle XIX ist ein Überblick über die statistisch signifikanten Unterschiede diesbezüglich aufgeführt. Die dazugehörigen p-Werte befinden sich in Tabelle XIII. Die Betrachtung der prozentual berechneten Unterschiede zwischen den verschiedenen Zeitgruppen ist in Tabelle XXV dargestellt. Die Auswertung erfolgte anhand der Unterteilung in Implantatbereich und am Implantatende. Dadurch konnten PLA 3Mo und Leer nicht mit einbezogen werden, da die Implantate schwer erkennbar bzw. nicht vorhanden waren.

4.1.1.2.1 Trans-Kortex-Dicke

4.1.1.2.1.1 Im Implantatbereich

Die Mittelwerte der Trans-Kortex-Dicke im Implantatbereich sind in Abbildung 22 graphisch dargestellt.

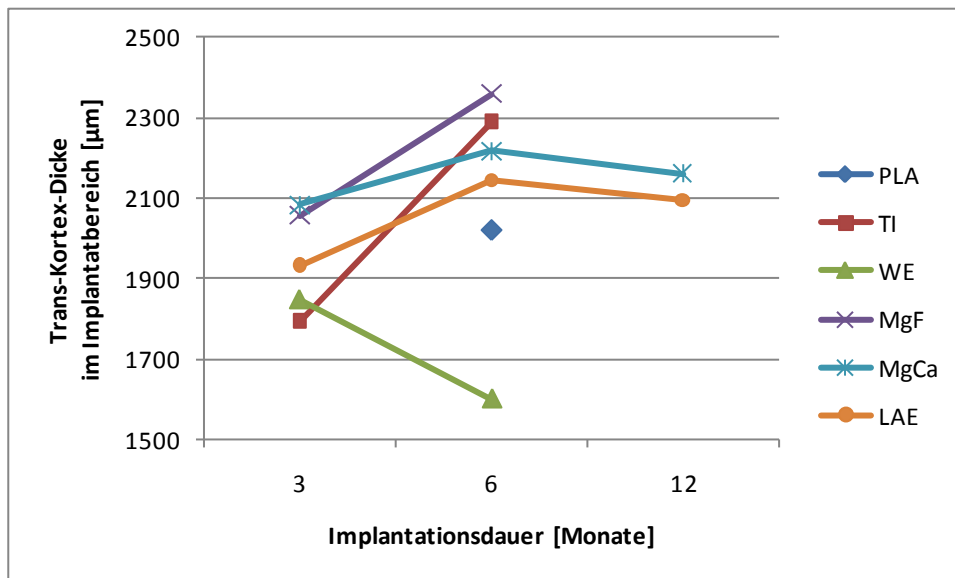


Abb. 22: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) der Trans-Kortex-Dicke im Implantatbereich [µm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bei der Auswertung der Trans-Kortex-Dicke im Implantatbereich zeigte der Vergleich der *Dreimonatsgruppen*, dass **TI** die geringste Knochendicke aufwies und **MgCa** die höchste. **TI** unterschied sich bzgl. dieses Parameters signifikant von **MgF** und **MgCa**. Bei den *Sechsmo-natsgruppen* wies **WE** die geringste Trans-Kortex-Dicke im Implantatbereich auf, **MgF** die höchste. Bei **WE** wurde eine signifikant geringere Dicke als bei **PLA**, **TI**, **MgF**, **MgCa** und **LAE** ermittelt.

Die Zeitgruppenvergleiche zeigten, dass **TI** nach sechs Monaten eine um 27,6 % höhere Trans-Kortex-Dicke als nach drei Monaten aufwies. Ein signifikanter Unterschied konnte hier berechnet werden. **WE** zeigte nach sechs Monaten hingegen eine um 13,4 % geringere Dicke als nach drei Monaten. Auch dieser Unterschied war signifikant. **MgF** wies nach sechs Mona-

ten eine um 14,7 % höhere Dicke als nach drei Monaten auf. Ein signifikanter Unterschied lag hier ebenfalls vor.

4.1.1.2.1.2 Am Implantatende

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse der Auswertung der Trans-Kortex-Dicke am Implantatende befindet sich in Abbildung 23.

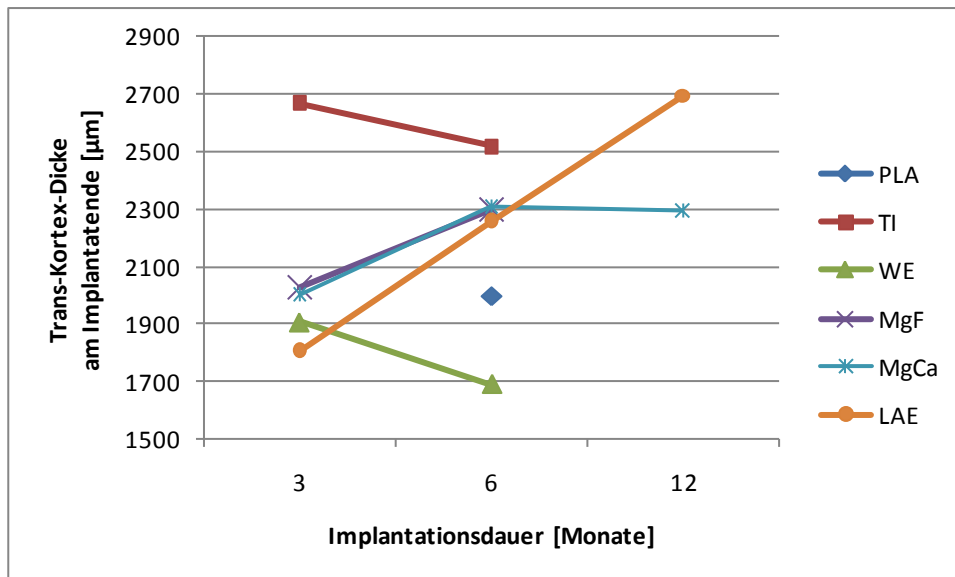


Abb. 23: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) der Trans-Kortex-Dicke am Implantatende [μm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bzgl. dieses Parameters wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt. Die unter allen Material-Zeitgruppen geringste Trans-Kortex-Dicke zeigte WE 6Mo, die höchste LAE 12Mo.

4.1.1.2.2 Cis-Kortex-Dicke

4.1.1.2.2.1 Im Implantatbereich

Die Mittelwerte der Cis-Kortex-Dicke im Implantatbereich werden in Abbildung 24 gezeigt.

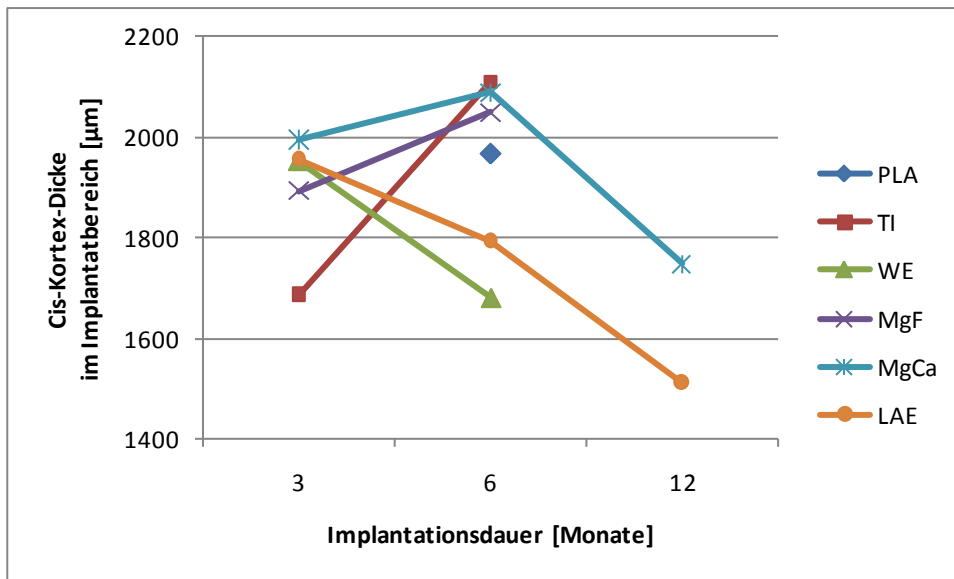


Abb. 24: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) der Cis-Kortex-Dicke im Implantatbereich [µm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Der Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* zeigte bzgl. des Parameters Cis-Kortex-Dicke im Implantatbereich den niedrigsten Mittelwert bei WE und den höchsten bei TI. WE wies eine signifikant geringere Cis-Kortex-Dicke im Implantatbereich auf als TI, MgF, MgCa und LAE. LAE wiederum zeigte eine signifikant geringere Dicke als TI und MgCa. Beim Vergleich der *Zwölfmonatsgruppen* wurde eine signifikant höhere Dicke bei MgCa als bei LAE ermittelt.

Bei den Zeitgruppenvergleichen zeigte **TI** eine um 25,1 % höhere Dicke nach sechs als nach drei Monaten. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde hier berechnet. **WE** wies hingegen eine um 14 % geringere Dicke nach sechs als nach drei Monaten auf. Auch hier wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt. **MgCa** zeigte eine um 16,3 % geringere Dicke nach zwölf als nach sechs Monaten, bei diesem Vergleich wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied berechnet. Beim Zeitgruppenvergleich von **LAE** wurden zwischen allen Zeitgruppen statistisch signifikante Unterschiede ermittelt. LAE zeigte nach sechs Monaten eine um 8,3 % geringere Dicke als nach drei Monaten. Nach zwölf Monaten war die Dicke um 15,7 % niedriger als nach sechs Monaten und um 22,7 % niedriger als nach drei Monaten.

4.1.1.2.2 Am Implantatende

In Abbildung 25 sind die Ergebnisse der Auswertung der Cis-Kortex-Dicke am Implantatende dargestellt.

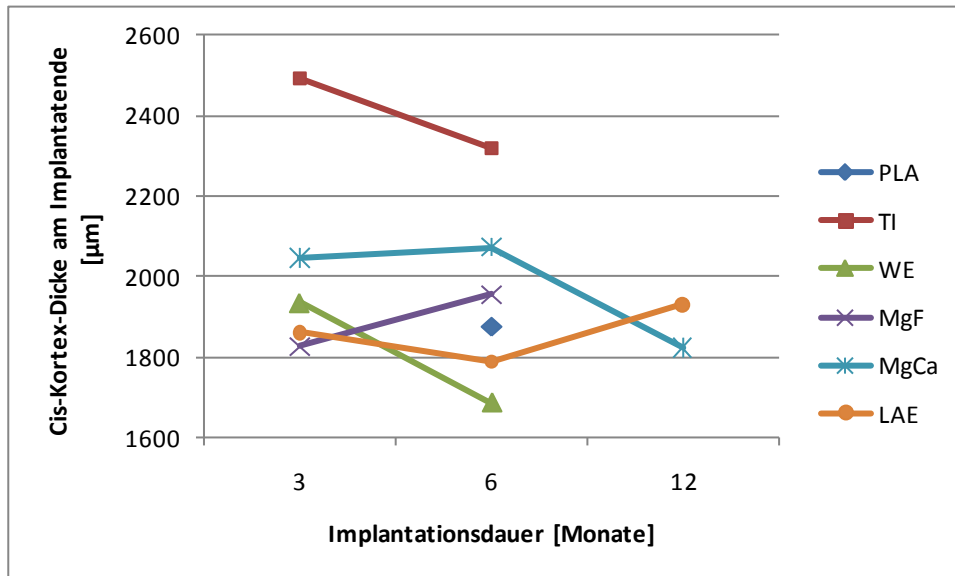


Abb. 25: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) der Cis-Kortex-Dicke am Implantatende [µm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Wie auch bei der Trans-Kortex-Dicke wurden bei der Cis-Kortex-Dicke am Implantatende keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt. Bei Betrachtung aller Material-Zeitgruppen wies WE 6Mo die geringste Cis-Kortex-Dicke auf und TI 3Mo die höchste.

4.1.1.3 Ergebnisse der histomorphometrischen Auswertung der Dicken mit remodelten und lamellären Knochen

In Tabelle VIII können die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen, die aus den Messungen der Dicken mit remodelten und lamellären Knochen hervorgegangen sind, betrachtet werden. Die dazugehörigen signifikanten Unterschiede sind in Tabelle XIV bzw. in Tabelle XX einzusehen. Der diesbezügliche prozentuale Vergleich der verschiedenen Zeitgruppen ist in Tabelle XXVI dargestellt. PLA 3Mo und Leer konnten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da die Implantate schwer erkennbar bzw. nicht vorhanden waren.

4.1.1.3.1 Endostales Remodeling

4.1.1.3.1.1 Im Implantatbereich

Die Ergebnisse der Auswertung endostales Remodeling im Implantatbereich sind in Abbildung 26 graphisch dargestellt.

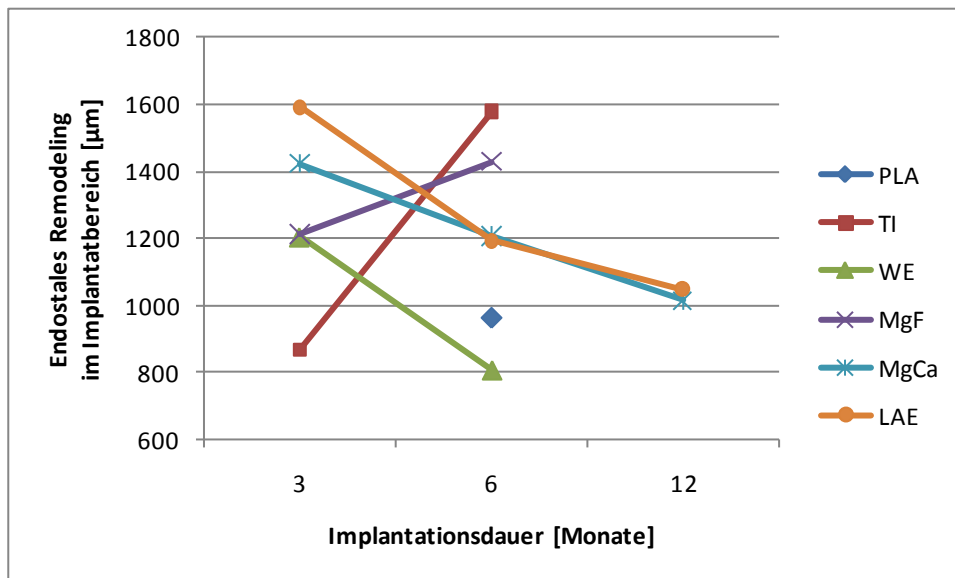


Abb. 26: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des endostalen Remodelings im Implantatbereich [μm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Unter den *Dreimonatsgruppen* wies TI die geringste Knochendicke mit endostalem Remodeling im Implantatbereich auf und LAE die höchste. TI wies ein signifikant geringeres endostales Remodeling im Implantatbereich auf als WE, MgF, MgCa und LAE. LAE hingegen zeigte ein signifikant höheres endostales Remodeling als WE und MgF. Bei den *Sechsmonatsgruppen* wurde das geringste endostale Remodeling bei WE und das höchste bei TI ermittelt. WE wies ein signifikant geringeres Remodeling als TI, MgF, MgCa und LAE auf. PLA zeigte ebenfalls ein signifikant geringeres Remodeling als MgF.

Bei den Zeitgruppenvergleichen hatte **TI** nach sechs Monaten ein um 82 % höheres endostales Remodeling im Implantatbereich als nach drei Monaten, ein statistisch signifikanter Unterschied konnte hier berechnet werden. **WE** zeigte nach sechs Monaten ein um 33 % geringeres endostales Remodeling als nach drei Monaten, der Unterschied war ebenfalls signifikant.

Bei **MgCa** wurde nach zwölf Monaten ein um 28,7 % geringeres endostales Remodeling als nach drei Monaten festgestellt, was einen signifikanten Unterschied darstellt. **LAE** wies nach sechs Monaten ein um 55,1 % geringeres endostales Remodeling als nach drei Monaten auf und nach zwölf Monaten sogar ein um 34,1 % geringeres endostales Remodeling als nach drei Monaten. Bei beiden Vergleichen wurde jeweils ein signifikanter Unterschied berechnet.

4.1.1.3.1.2 Am Implantatende

Die Mittelwerte der Auswertung des endostalen Remodelings am Implantatende sind in Abbildung 27 graphisch dargestellt.

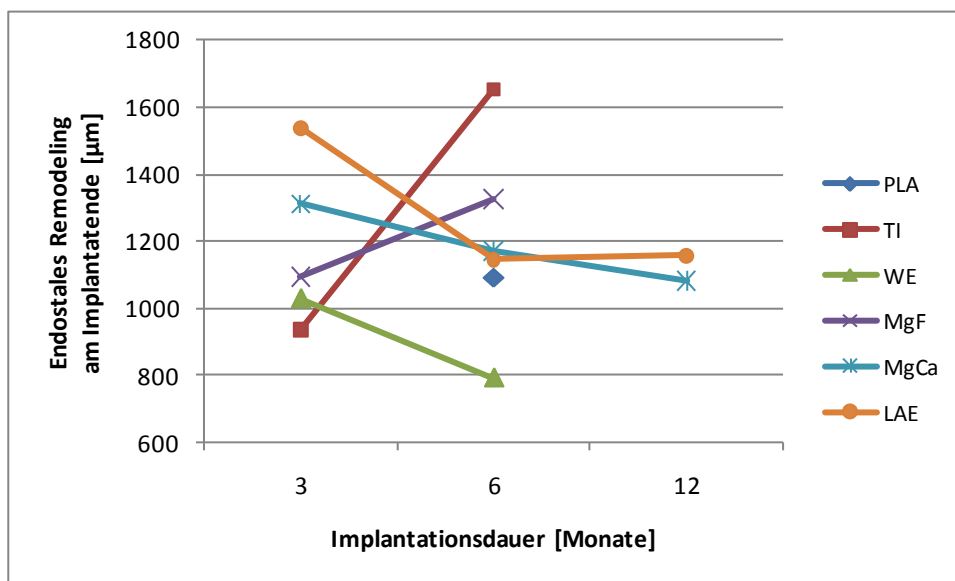


Abb. 27: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des endostalen Remodelings am Implantatende [µm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der **Sechsmonatsgruppen** konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MgF und WE festgestellt werden. Unter allen Sechsmonatsgruppen zeigte WE das geringste endostale Remodeling am Implantatende und TI das höchste.

Bei den Zeitgruppenvergleichen zeigte **WE** nach sechs Monaten ein um 23,1 % geringeres endostales Remodeling als nach drei Monaten, was einen signifikanten Unterschied darstellt.

4.1.1.3.1.3 Anteil im Implantatbereich

In Abbildung 28 sind die Ergebnisse der Auswertung des Anteils des endostalen Remodelings im Implantatbereich abgebildet.

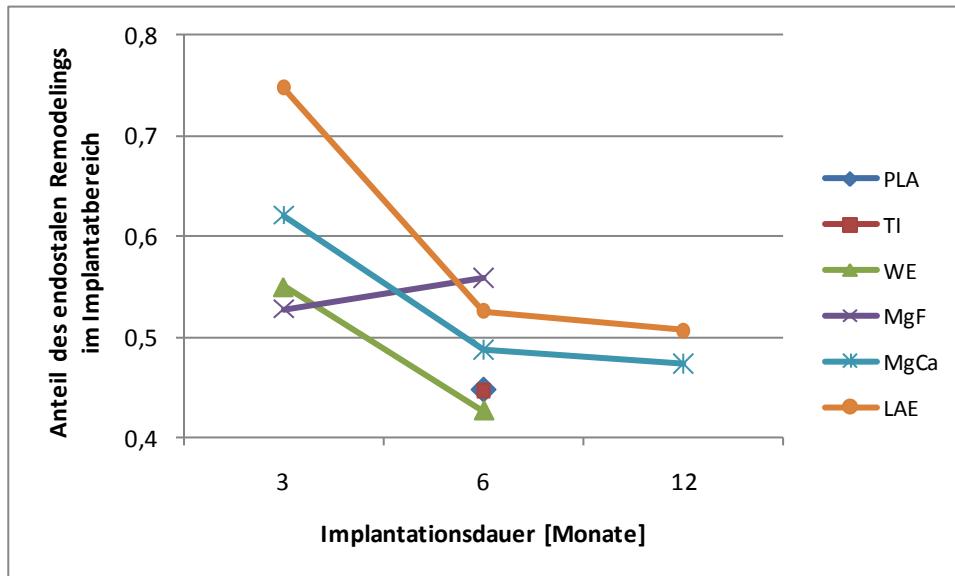


Abb. 28: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Anteils an endostalem Remodeling im Implantatbereich der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bei Betrachtung der *Dreimonatsgruppen* zeigte TI den geringsten Mittelwert bzgl. des Anteils des endostalen Remodelings im Implantatbereich, den höchsten wies LAE auf. LAE zeigte einen signifikant höheren Anteil an endostalem Remodeling im Implantatbereich als TI, WE, MgF und MgCa. Auch MgCa wies einen signifikant höheren Anteil als TI und MgF auf. Der Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* zeigte, dass WE den geringsten Anteil und MgF den höchsten Anteil aufwies. Bei WE lag ein signifikant geringerer Anteil des endostalen Remodelings im Implantatbereich als TI, MgF und LAE vor.

Bei den Zeitgruppenvergleichen zeigte *WE* nach sechs Monaten einen um 22,5 % geringeren Anteil als nach drei Monaten. *MgCa* wies nach sechs Monaten einen um 21,5 % geringeren Anteil als nach drei Monaten und nach zwölf Monaten einen um 23,8 % geringeren Anteil als nach drei Monaten auf. Bei *LAE* war der Anteil nach sechs Monaten um 29,8 % geringer als

nach drei Monaten und nach zwölf Monaten um 32,3 % geringer als nach drei Monaten. Alle hier aufgeführten Unterschiede waren signifikant.

4.1.1.3.1.4 Anteil am Implantatende

Alle Ergebnisse der Auswertung des Anteils an endostalem Remodeling am Implantatende sind in Abbildung 29 graphisch gezeigt.

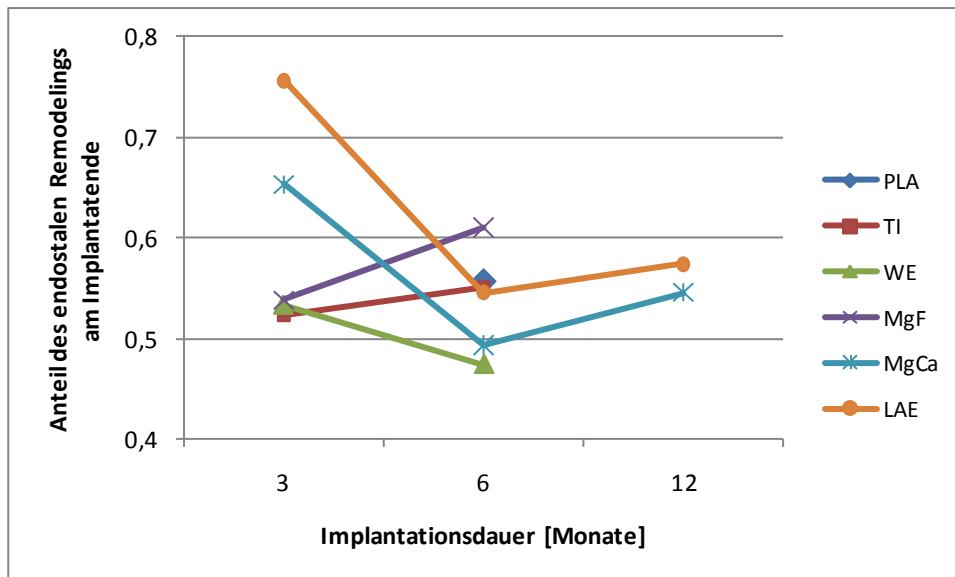


Abb. 29: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Anteils an endostalem Remodeling am Implantatende der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der *Dreimonatsgruppen* wurde ein signifikanter Unterschied berechnet. TI wies den geringsten Anteil an endostalem Remodeling am Implantatende auf und LAE den höchsten.

Die Zeitgruppenvergleiche zeigten, dass *LAE* nach sechs Monaten einen um 27,9 % geringeren Anteil an endostalem Remodeling als nach drei Monaten aufwies. Dieser Unterschied war signifikant.

4.1.1.3.2 Lamelläre Knochen

4.1.1.3.2.1 Im Implantatbereich

Die Ergebnisse der Auswertung des Parameters lamelläre Knochen im Implantatbereich sind in Abbildung 30 graphisch dargestellt.

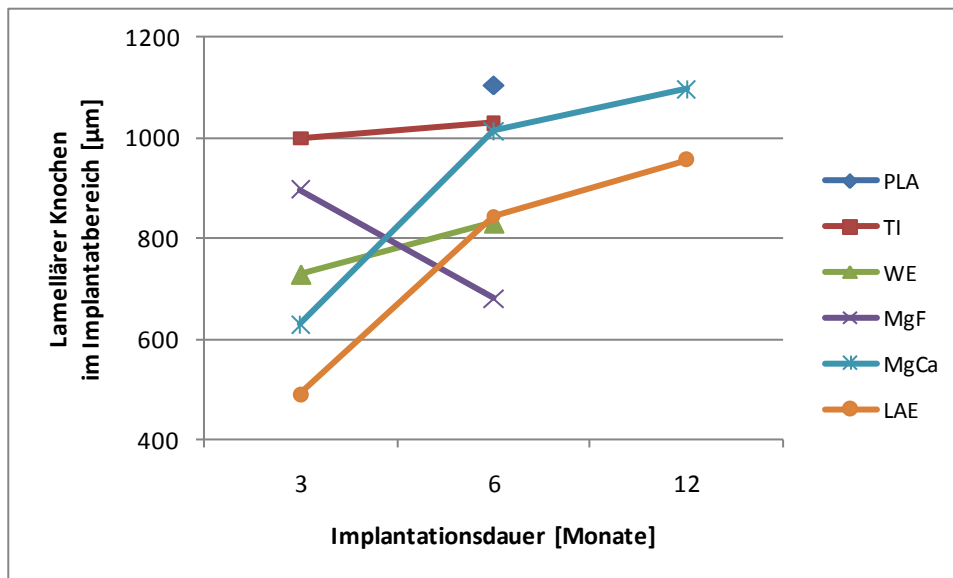


Abb. 30: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) der Länge des lamellären Knochens im Implantatbereich [µm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Der Vergleich der *Dreimonatsgruppen* zeigte bei LAE den geringsten Mittelwert bzgl. des Parameters lamelläre Knochen im Implantatbereich und bei TI den höchsten. TI wies eine signifikant höhere lamelläre Knochendicke als MgCa und LAE auf. LAE zeigte wiederum eine signifikant geringere Dicke als WE und MgF. MgF zeigte zusätzlich eine signifikant höhere Dicke als MgCa. Bei den *Sechsmontatsgruppen* wies MgF die geringste lamelläre Knochendicke und PLA die höchste auf. Bei MgF wurde eine signifikant geringere Dicke als bei PLA, TI, WE und MgCa berechnet. TI wies zudem eine signifikant höhere Dicke als WE auf.

Beim Zeitgruppenvergleich zeigte *WE* nach sechs Monaten eine um 14 % höhere Dicke als nach drei Monaten. Ein signifikanter Unterschied konnte berechnet werden. *MgCa* zeigte nach sechs Monaten eine um 61,5 % höhere Dicke als nach drei Monaten und nach zwölf Monaten eine um 74,7 % höhere Dicke als nach drei Monaten. Diese beiden Unterschiede

waren signifikant. Die Ergebnisse von *LAE* waren ähnlich. Nach sechs Monaten war die Dicke um 72,5 % höher als nach drei Monaten und nach zwölf Monaten um 95,5 % höher als nach drei Monaten. Beide Unterschiede waren ebenfalls signifikant.

4.1.1.3.2.2 Am Implantatende

In Abbildung 31 sind die Ergebnisse der Vermessung des lamellären Knochens am Implantatende graphisch dargestellt.

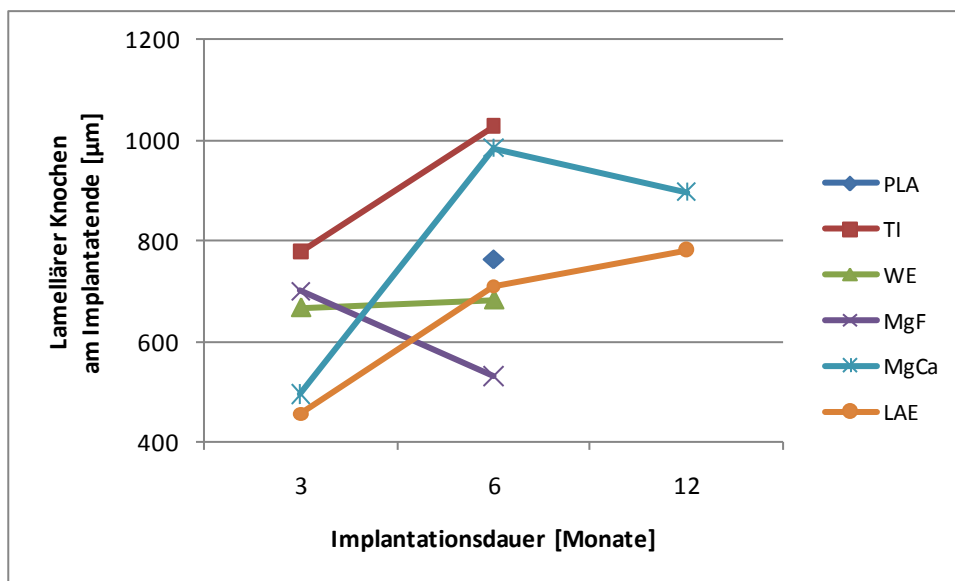


Abb. 31: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) der Länge des lamellären Knochens am Implantatende [μm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der *Sechsmontatsgruppen* zeigte MgF die geringste lamelläre Knochendicke und TI die höchste. MgF unterschied sich signifikant von MgCa.

Bei den Zeitgruppenvergleichen wies *MgCa* nach sechs Monaten eine um 98,8 % höhere Dicke als nach drei Monaten auf. Ein signifikanter Unterschied konnte hier berechnet werden.

4.1.1.3.2.3 Anteil im Implantatbereich

Die Ergebnisse der Auswertung des Anteils des lamellären Knochens im Implantatbereich sind in Abbildung 32 graphisch dargestellt.

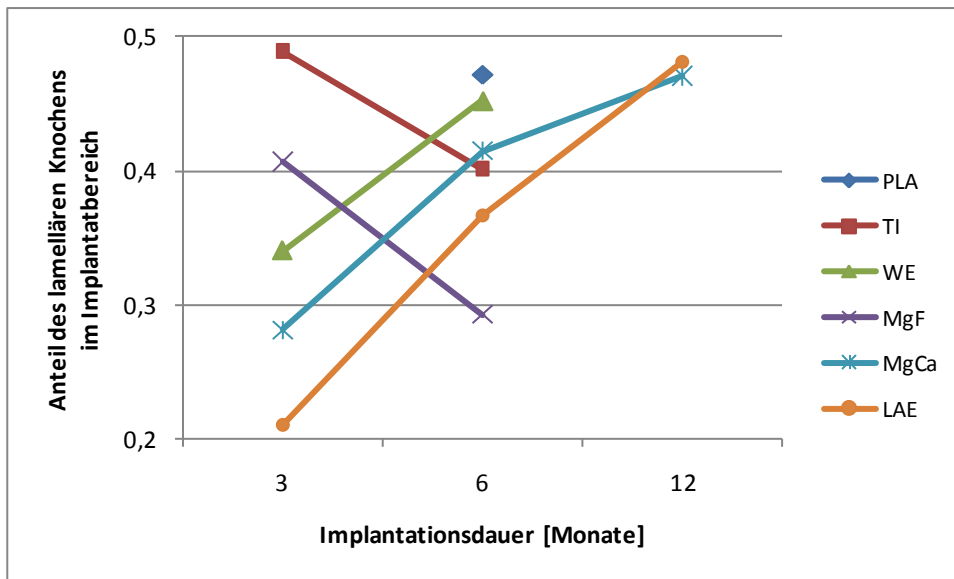


Abb. 32: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Anteils an lamellärem Knochen im Implantatbereich der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der *Dreimonatsgruppen* zeigte LAE den geringsten Anteil an lamellärem Knochen im Implantatbereich und TI den höchsten. TI wies einen signifikant höheren Anteil als WE, MgCa und LAE auf. LAE wies wiederum einen signifikant geringeren Anteil als WE und MgF auf. MgCa zeigte ebenfalls einen signifikant geringeren Anteil als MgF. Bei den *Sechsmonatsgruppen* war MgF die Gruppe mit dem geringsten Anteil und PLA mit dem höchsten. MgF wies einen signifikant geringeren Anteil als PLA, WE und MgCa auf.

Der Vergleich der Zeitgruppen zeigte, dass *WE* nach sechs Monaten einen um 32,9 % höheren Anteil an lamellären Knochen im Implantatbereich aufwies als nach drei Monaten, was einen signifikanten Unterschied darstellt. Bei *MgF* war der Anteil nach sechs Monaten um 28,1 % geringer als nach drei Monaten. Ein signifikanter Unterschied wurde hier berechnet. *MgCa* zeigte nach sechs Monaten einen um 47,4 % höheren Anteil als nach drei Monaten und nach zwölf Monaten einen um 67,4 % höheren Anteil als nach drei Monaten, was jeweils einen signifikanten Unterschied darstellt. Bei *LAE* war nach sechs Monaten der Anteil um 74,4 % höher als nach drei Monaten und nach zwölf Monaten um 128,9 % höher als nach drei Monaten und um 31,2 % höher als nach sechs Monaten. Alle Unterschiede waren signifikant.

4.1.1.3.2.4 Anteil am Implantatende

In Abbildung 33 sind die Ergebnisse des Anteils des lamellären Knochens am Implantatende zu sehen.

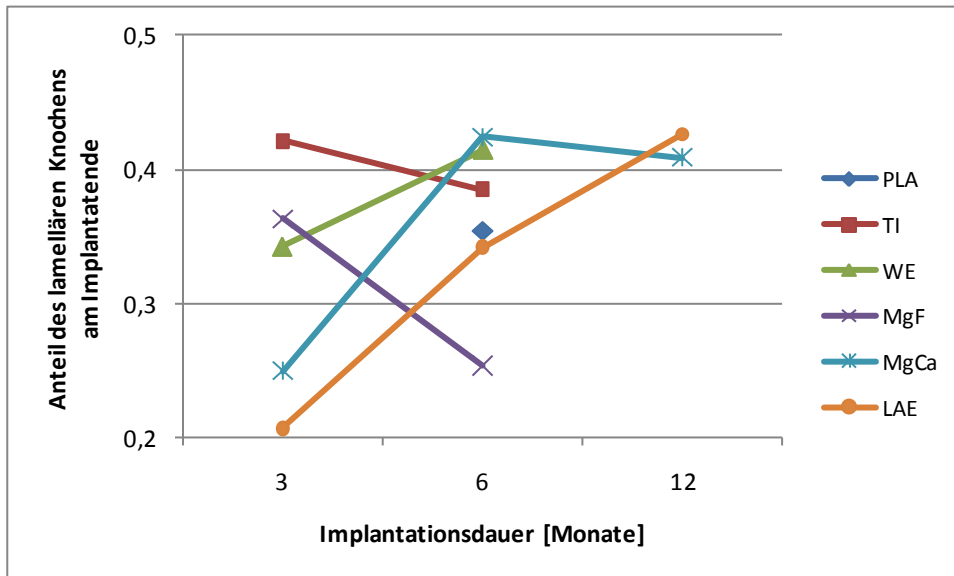


Abb. 33: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Anteils an lamellärem Knochen am Implantatende der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der *Dreimonatsgruppen* wurde ein signifikanter Unterschied ermittelt. LAE wies den geringsten Anteil an lamellären Knochen am Implantatende auf und TI den höchsten.

Beim Zeitgruppenvergleich zeigte *MgF* nach sechs Monaten einen um 30,2 % geringeren Anteil als nach drei Monaten, was einen signifikanten Unterschied darstellt. *MgCa* wies hingegen nach sechs Monaten einen um 70,1 % höheren Anteil als nach drei Monaten auf. Dieser Unterschied war signifikant.

4.1.1.3.3 Periostales Remodeling

4.1.1.3.3.1 Im Implantatbereich

Die Mittelwerte der Auswertung des Parameters periostales Remodeling im Implantatbereich sind in Abbildung 34 graphisch dargestellt.

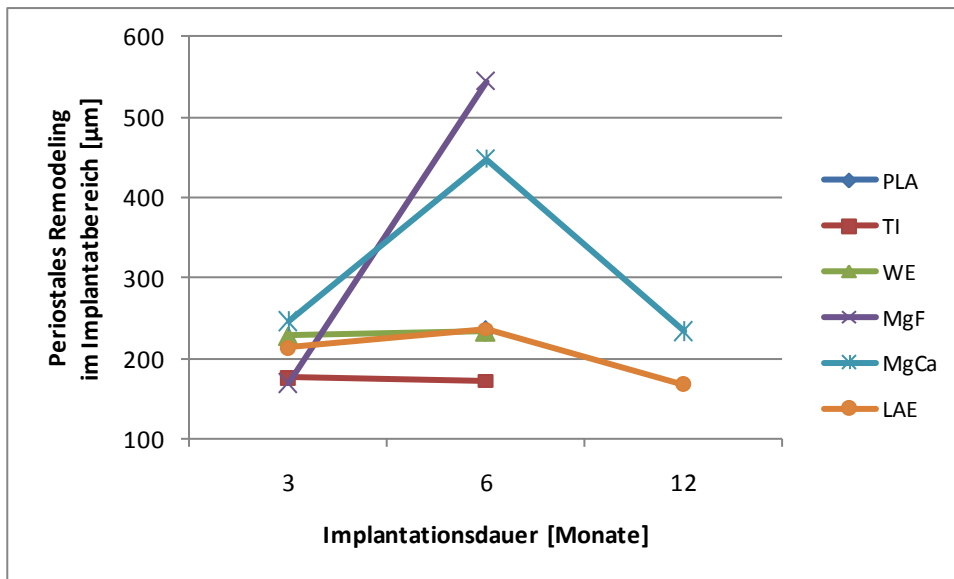


Abb. 34: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des periostalen Remodelings im Implantatbereich [µm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Materialgruppenvergleich der *Dreimonatsgruppen* bzgl. des periostalen Remodelings im Implantatbereich konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Das geringste periostale Remodeling wurde bei MgF und das höchste bei MgCa festgestellt. Der Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* zeigte das geringste periostale Remodeling bei TI und das höchste bei MgF. MgF wies ein signifikant höheres periostales Remodeling im Implantatbereich als PLA, TI, WE und LAE auf. TI zeigte zudem ein signifikant geringeres periostales Remodeling als MgCa.

Bei Zeitgruppenvergleich wies *MgF* nach sechs Monaten ein um 221,9 % höheres periostales Remodeling als nach drei Monaten auf, was einen signifikanten Unterschied darstellt. *MgCa* zeigte nach sechs Monaten ein um 82 % höheres periostales Remodeling als nach drei Monaten und nach zwölf Monaten ein um 47,7 % geringeres periostales Remodeling als nach sechs Monaten. Beide Unterschiede waren signifikant.

4.1.1.3.3.2 Am Implantatende

In Abbildung 35 sind die Mittelwerte der Auswertung des periostalen Remodelings am Implantatende graphisch dargestellt.

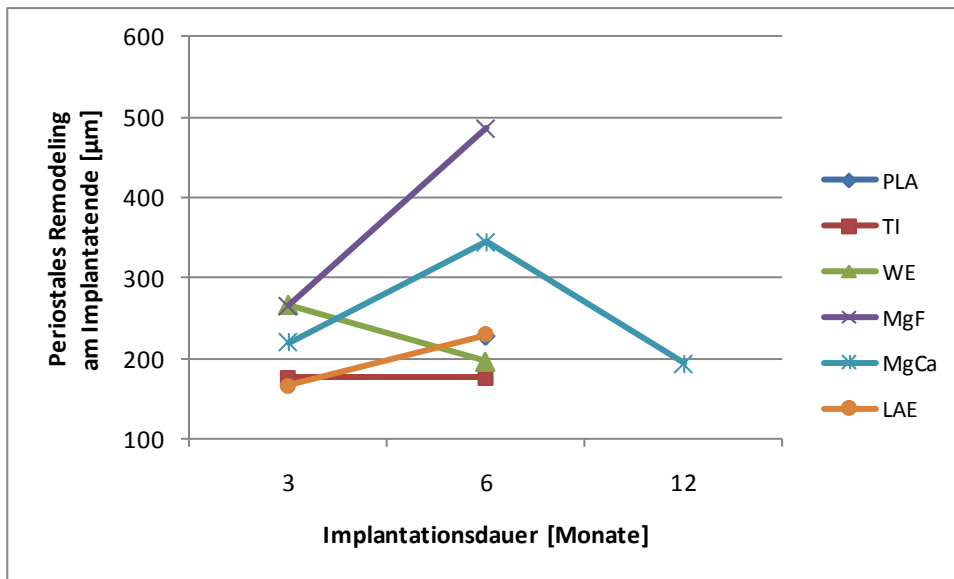


Abb. 35: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des periostalen Remodelings am Implantatende [µm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* wurde ein signifikanter Unterschied berechnet. Das geringste periostale Remodeling wurde bei TI und das höchste bei MgF festgestellt. Ein Vergleich der Zwölfmonatsgruppen bzgl. dieses Parameters konnte nicht durchgeführt werden, da bei LAE kein periostales Remodeling am Implantatende beobachtet wurde.

Bei den Zeitgruppenvergleichen wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt.

4.1.1.3.3 Anteil im Implantatbereich

In Abbildung 36 sind die Ergebnisse der Auswertung des Parameters Anteil des periostalen Remodelings im Implantatbereich graphisch dargestellt.

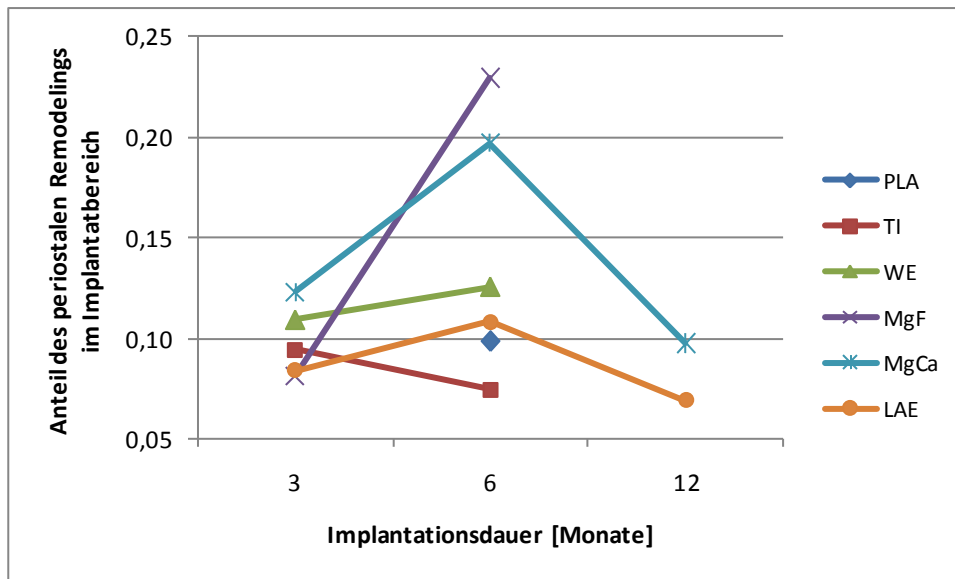


Abb. 36: Graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) des Anteils an periostalem Remodeling im Implantatbereich der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Der Vergleich der *Dreimonatsgruppen* zeigte den geringsten Anteil an periostalem Remodeling im Implantatbereich bei MgF und den höchsten Anteil bei MgCa. Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen diesen beiden Gruppen ermittelt werden. Beim Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* wies TI den geringsten Anteil und MgF den höchsten auf. TI zeigte einen signifikant geringeren Anteil an periostalem Remodeling als WE, MgF und MgCa. MgF zeigte zudem auch einen signifikant höheren Anteil als PLA, WE und LAE.

Beim Zeitgruppenvergleich zeigte *MgF* nach sechs Monaten einen um 182,4 % höheren Anteil als nach drei Monaten, was einen signifikanten Unterschied darstellt. *MgCa* wies nach zwölf Monaten einen um 44,3 % geringeren Anteil an periostalem Remodeling als nach sechs Monaten auf. Ein signifikanter Unterschied konnte hier berechnet werden.

4.1.1.3.3.4 Anteil am Implantatende

Alle Ergebnisse der Auswertung des Anteils des periostalen Remodelings am Implantatende sind in Abbildung 37 graphisch dargestellt.

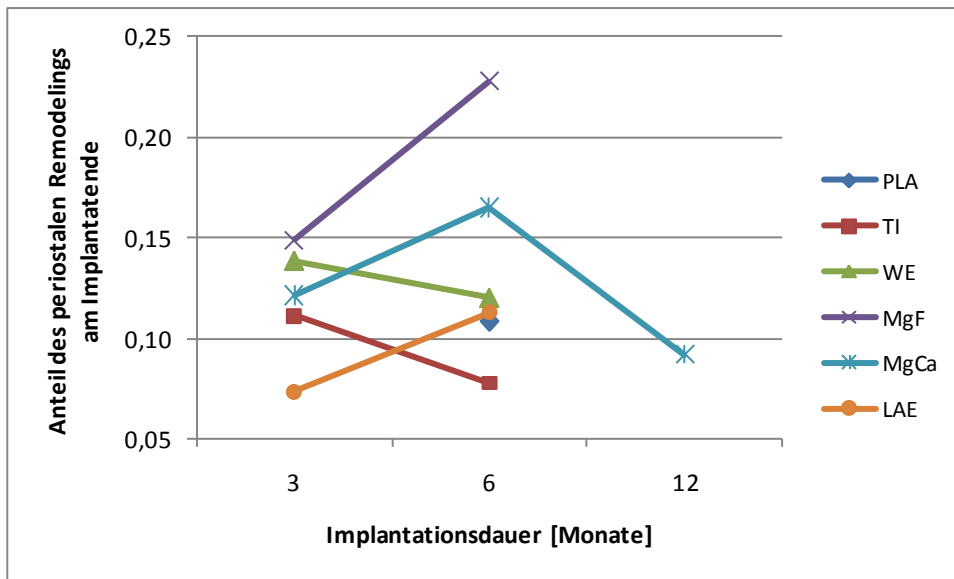


Abb. 37: Graphische Darstellung der Mittelwerte des Anteils an periostalem Remodeling am Implantatende der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* konnte ein signifikanter Unterschied berechnet werden. TI zeigte den geringsten Anteil an periostalem Remodeling am Implantatende und MgF den höchsten Anteil. Ein Vergleich der Zwölfmonatsgruppen war hier nicht möglich, da bei LAE kein periostales Remodeling am Implantatende festgestellt wurde.

Bei den Zeitgruppenvergleichen wurde kein signifikanter Unterschied berechnet.

4.1.2 Van Gieson-Färbung der Querschliffe

Die bei der Auswertung der Van Gieson-gefärbten Schliffe berechneten Mittelwerte und ihre Standardabweichungen sind in Tabelle IX aufgeführt. In Tabelle XXI ist einzusehen, zwischen welchen Material- und Zeitgruppen es signifikante Unterschiede gab. Die genauen p-Werte sind in Tabelle XV aufgeführt. Die prozentuale Berechnung des Vergleichs der verschiedenen Zeitgruppen ist in der Tabelle XXVII dargestellt.

4.1.2.1 Knochenfläche

Die Ergebnisse der Auswertung des Parameters Knochenfläche sind in Abbildung 38 graphisch dargestellt.

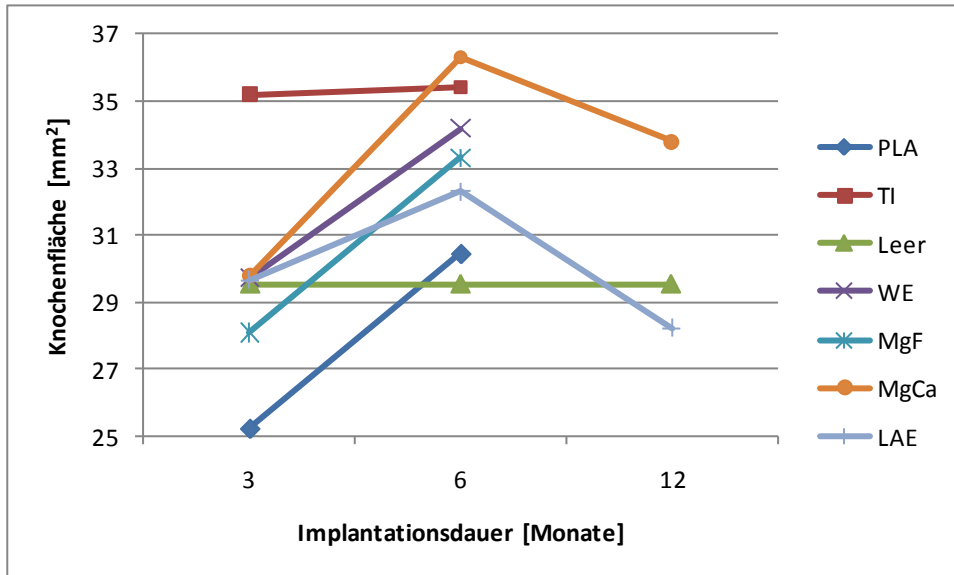


Abb. 38: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Knochenfläche [mm²] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Weder bei den Materialgruppen- noch bei den Zeitgruppenvergleichen konnten signifikante Unterschiede berechnet werden. Unter allen Gruppen wies PLA 3Mo die geringste Knochenfläche auf und MgCa 6Mo die größte.

4.1.2.2 Implantatfläche

Die Implantatflächen von den konventionellen Materialien PLA und TI wurden in die Auswertung nicht einbezogen, da der Durchmesser der PLA-Implantate bei Implantation von denen der anderen Materialgruppen abwich und somit ein Vergleich nicht möglich war und weil Titan zu den nicht-resorbierbaren Implantatmaterialien gehört. Exemplarisch sind in Abbildung 39 makroskopische Aufnahmen von PLA und TI zu sehen, um das Aussehen der Implantate darzustellen.

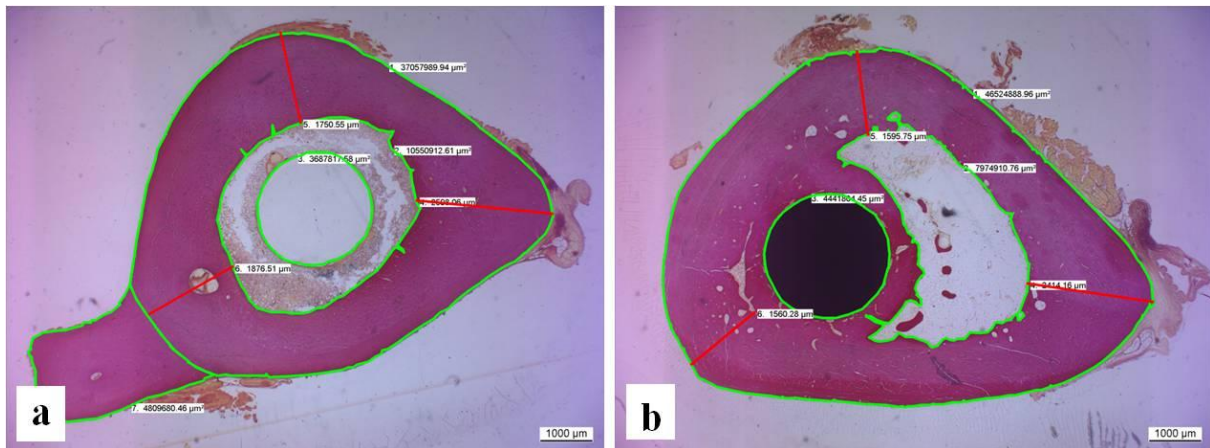


Abb. 39: Makroskopische Aufnahmen der Van-Gieson-gefärbten Tibiaquerschliffe mit konventionellen intramedullären Implantaten nach sechs Monaten Implantationsdauer (6,25fache Vergrößerung). Mit Grün sind die Flächen der Tibia, im linken Bild auch der Fibula, und des Implantates umrandet. Die roten Strecken zeigen die Vermessung der Kortikalis-Dicken.

- a) Querschliff eines Präparates der PLA-Sechsmonatsgruppe
- b) Querschliff eines Präparates der Titan-Sechsmonatsgruppe.

Des Weiteren wurde dieser Parameter bei den Leertibiae aufgrund des fehlenden Implantates nicht ausgewertet.

Die Mittelwerte der Auswertung des Parameters Implantatfläche sind in Abbildung 40 graphisch dargestellt.

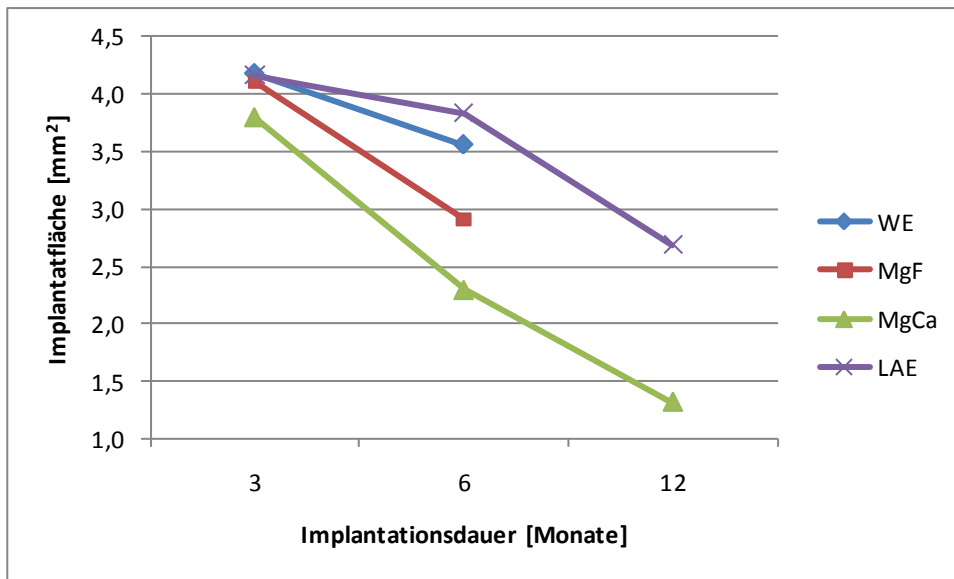


Abb. 40: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Implantatfläche [mm²] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* wurde ein signifikanter Unterschied berechnet. Die geringste Implantatfläche wurde bei MgCa und die größte bei LAE festgestellt (Abb. , Abb.).

Bei den Zeitgruppenvergleichen zeigte *WE* nach sechs Monaten eine um 14,8 % geringere Implantatfläche als nach drei Monaten. Ein signifikanter Unterschied konnte hier ermittelt werden. *MgCa* wies nach zwölf Monaten eine um 65,3 % geringere Implantatfläche als nach drei Monaten auf (Abb.), was einen signifikanten Unterschied darstellt. Bei *LAE* war die Implantatfläche nach zwölf Monaten um 35,4 % geringer als nach drei Monaten und um 29,9 % geringer als nach sechs Monaten (Abb.). Signifikante Unterschiede wurden hier berechnet.

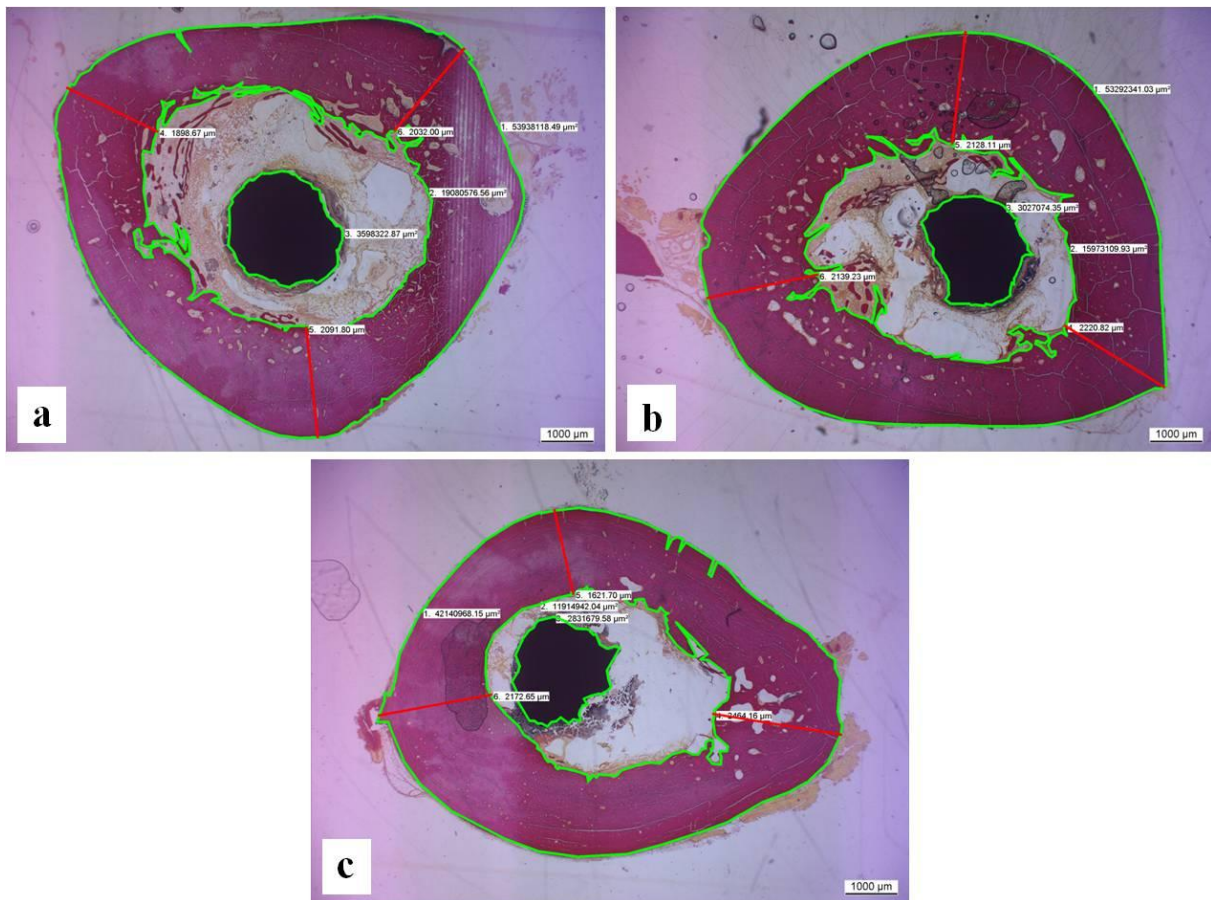


Abb. 41: Makroskopische Aufnahmen der Van-Gieson-gefärbten Tibiaquerschliffe mit intramedullären MgCa-Implantaten nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer (6,25fache Vergrößerung). Mit Grün sind die Flächen der Tibia und des Implantates umrandet. Die roten Strecken zeigen die Vermessung der Kortikalis-Dicken. In den weißen Feldern sind die gemessenen Werte der Flächen und Strecken angegeben.

- a) Querschliff eines Präparates der MgCa-Dreimonatsgruppe
- b) Querschliff eines Präparates der MgCa-Sechsmonatsgruppe
- c) Querschliff eines Präparates der MgCa-Zwölfmonatsgruppe.

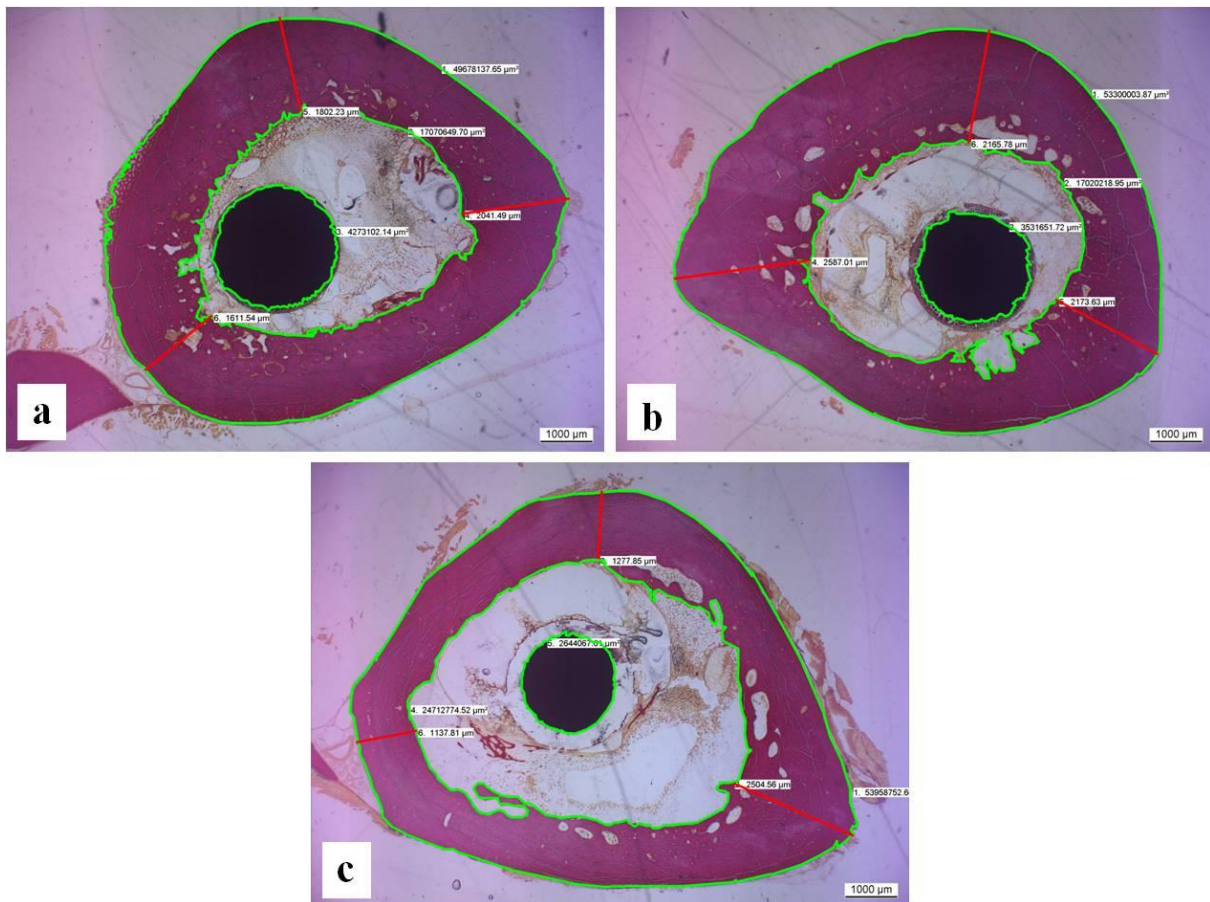


Abb. 42: Makroskopische Aufnahmen der Van-Gieson-gefärbten Tibiaquerschliffe mit intramedullären LAE-Implantaten nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer (6,25fache Vergrößerung). Mit Grün sind die Flächen der Tibia und des Implantates umrandet. Die roten Strecken zeigen die Vermessung der Kortikalis-Dicken. In den weißen Feldern stehen die gemessenen Werte der Flächen und Strecken.

- a) Querschliff eines Präparates der LAE-Dreimonatsgruppe
- b) Querschliff eines Präparates der LAE-Sechsmonatsgruppe
- c) Querschliff eines Präparates der LAE-Zwölfmonatsgruppe.

4.1.2.3 Mittelwert der Kortikalis-Dicke

Die Ergebnisse der Auswertung des Parameters Mittelwert der drei Kortikalis-Dicken sind in Abbildung 43 graphisch dargestellt.

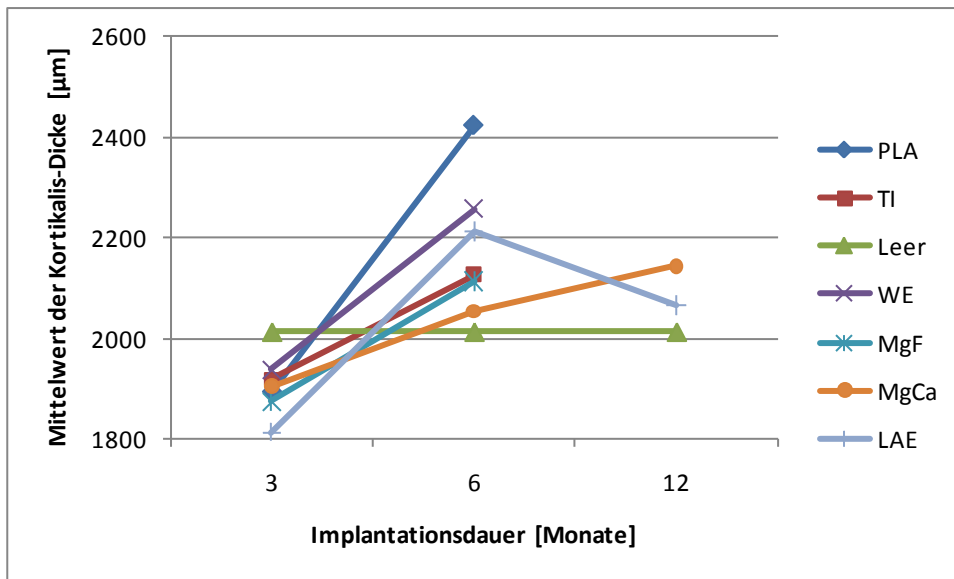


Abb. 43: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Mittelwerte der drei Kortikalis-Dicken [µm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bzgl. dieses Parameters wurden weder bei den Materialgruppen- noch bei den Zeitgruppenvergleichen signifikante Unterschiede ermittelt. Unter allen Gruppen wies LAE 3Mo den geringsten Mittelwert und PLA 6Mo den höchsten Mittelwert auf.

4.1.3 Masson-Trichrom-Goldner-Färbung

Alle Mittelwerte samt ihrer Standardabweichungen der Strecken mit remodelten Knochen und lamellären Knochen, deren berechneter Anteil an der Gesamtstrecke sowie der Anteile des mineralisierten Knochens und des Osteoids an der Gesamtfläche des mineralisierten Knochens und des Osteoids sind in Tabelle X aufgeführt. Die signifikanten Unterschiede sind in Tabelle XXII aufgezeigt und die einzelnen p-Werte in Tabelle XVI. Die prozentuale Berechnung des Vergleichs der verschiedenen Zeitgruppen ist in Tabelle XXVIII dargestellt.

4.1.3.1 Dicke des remodelten Knochens

Die Ergebnisse der Auswertung der Dicke des remodelten Knochens sind in Abbildung 44 graphisch dargestellt.

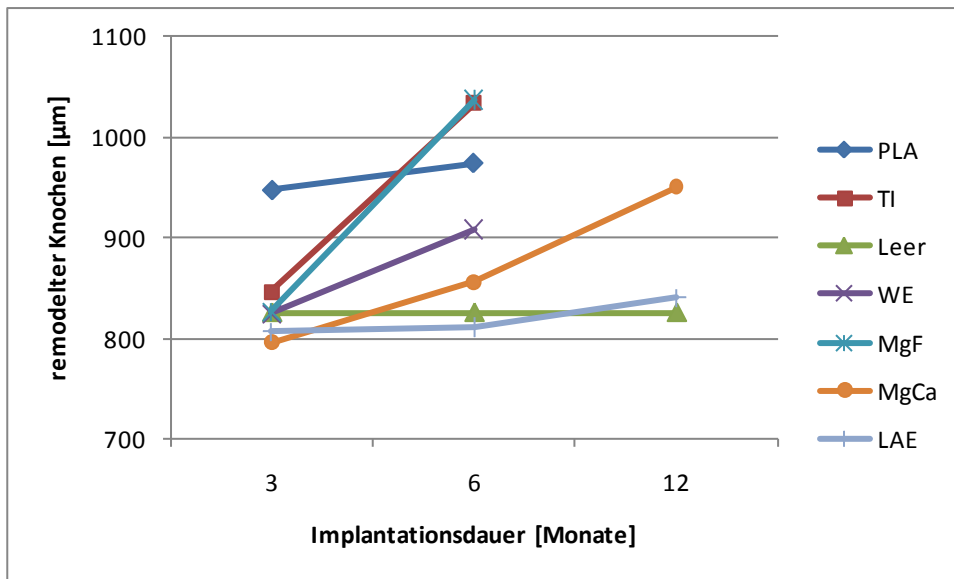


Abb. 44: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Länge der remodelten Knochenstrecke [µm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Beim Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* wurde ein signifikanter Unterschied berechnet. Hier zeigte LAE die geringste Dicke remodelten Knochens und MgF die höchste Dicke.

Der Zeitgruppenvergleich zeigte beim Vergleich vom *MgF* einen signifikanten Unterschied. Nach sechs Monaten wies MgF einen um 25,6 % höhere Dicke an remodelten Knochen auf als nach drei Monaten.

In Abbildung 45 wird exemplarisch anhand von zwei mikroskopischen Aufnahmen von Tibiaquerschliffen mit Titan-Implantaten die Vermessung der remodelten Dicke des Knochens dargestellt.

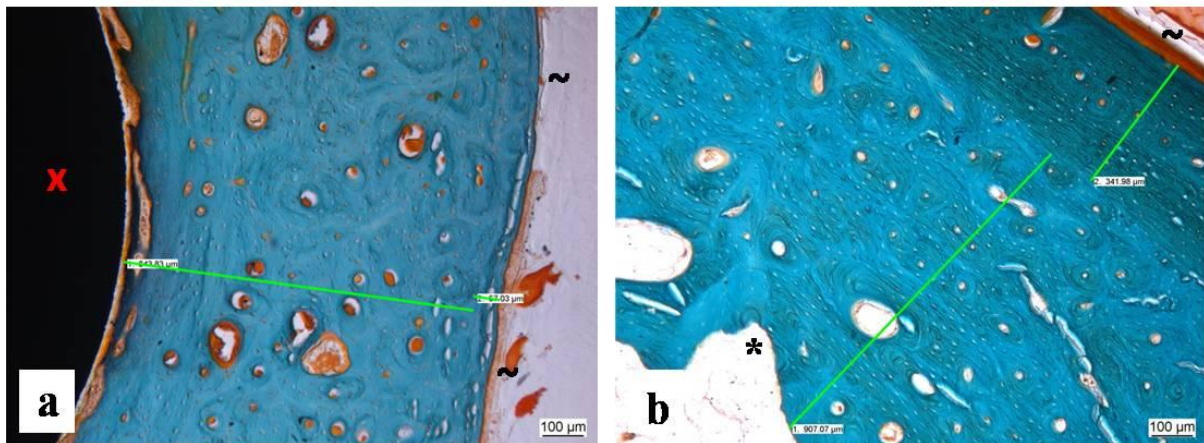


Abb. 45: Mikroskopische Aufnahmen einzelner Sektoren von Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Tibiaquerschliffen mit intramedullären Titan-Implantaten (50fache Vergrößerung). Die grünen Strecken zeigen die Vermessung der Strecke des remodelten und der Strecke des lamellären Knochenbereiches. In den weißen Feldern stehen die gemessenen Werte der Strecken in μm . * = endostaler Bereich, ~ = periostaler Bereich, x = Implantat.

- a) Sektor eines Querschliffes eines Präparates der Titan-Dreimonatsgruppe
- b) Sektor eines Querschliffes eines Präparates der Titan-Sechsmonatsgruppe.

4.1.3.2 Dicke des lamellären Knochens

Die Ergebnisse der Auswertung des Parameters lamelläre Knochendicke sind in Abbildung 46 graphisch dargestellt.

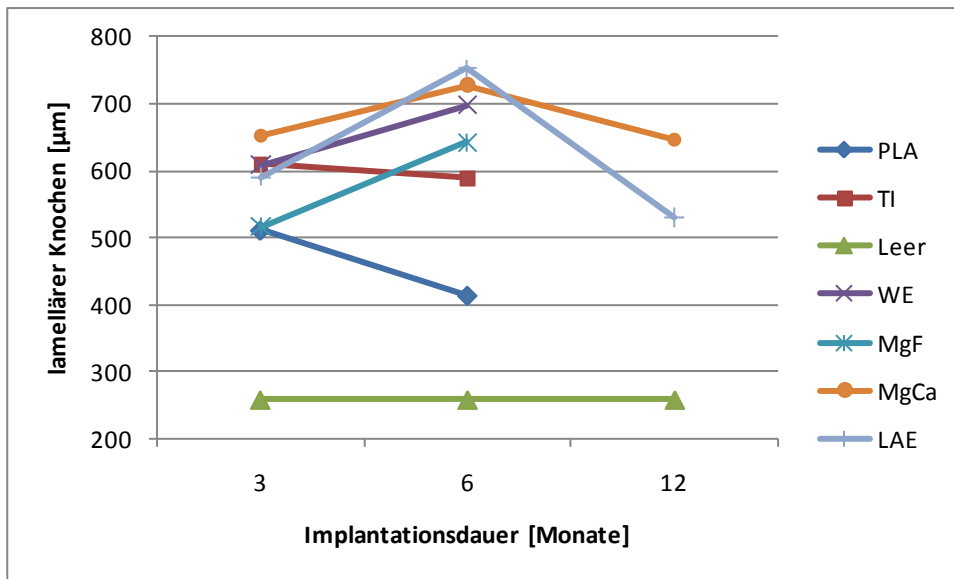


Abb. 46: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Länge der lamellären Knochenstrecke [μm] der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Der Vergleich der *Dreimonatsgruppen* wies die geringste Dicke an lamellären Knochen bei Leer und die höchste Dicke bei MgCa auf. Leer zeigte eine signifikant geringere Dicke als WE, MgCa und LAE. Beim Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* zeigte Leer die geringste Dicke an lamellären Knochen und LAE die höchste. Leer wies eine signifikant geringere Dicke als TI, WE, MgF, MgCa und LAE auf. Außerdem zeigte LAE eine signifikant höhere Dicke als PLA. PLA wies zudem eine signifikant geringere Dicke als WE und MgCa auf. Der Vergleich der *Zwölfmonatsgruppen* zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Leer und MgCa sowie zwischen Leer und LAE. Hier wies Leer die geringste Dicke auf und MgCa die höchste.

Bei den Zeitgruppenvergleichen konnten keine signifikanten Unterschiede berechnet werden.

In Abbildung 47 wird exemplarisch anhand von zwei mikroskopischen Aufnahmen von Tibiaquerschliffen mit LAE-Implantaten die Vermessung der lamellären Dicke des Knochens dargestellt.

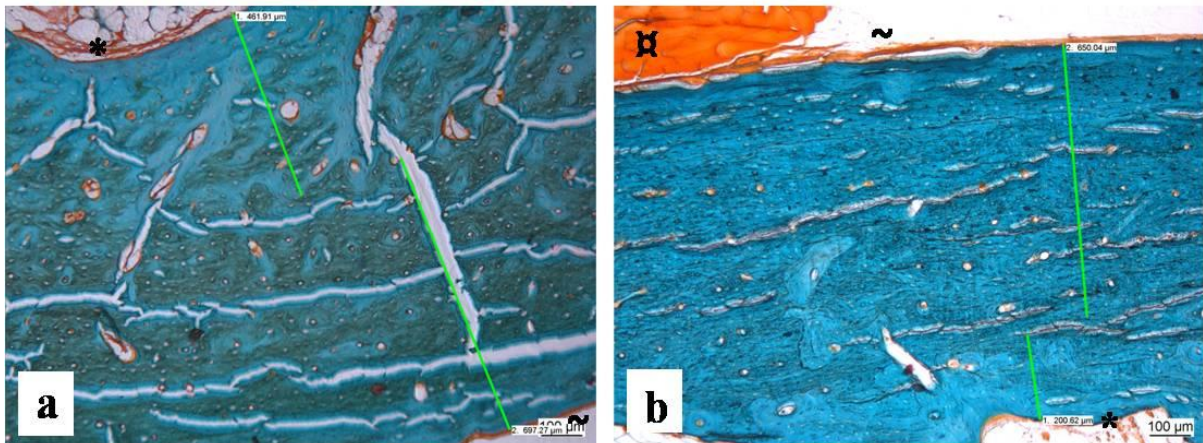


Abb. 47: Mikroskopische Aufnahmen einzelner Sektoren von Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Tibiaquerschliffen mit intramedullären LAE-Implantaten (50fache Vergrößerung). Die grünen Strecken zeigen die Vermessung der Strecke des remodelten und der Strecke des lamellären Knochenbereiches. In den weißen Feldern stehen die gemessenen Werte der Strecken in μm . * = endostaler Bereich, ~ = periostaler Bereich, M = Muskulatur.

a) Sektor eines Querschliffes eines Präparates der LAE-Dreimonatsgruppe

b) Sektor eines Querschliffes eines Präparates der LAE-Zwölfmonatsgruppe.

4.1.3.3 Anteil des remodelten Knochens

In Abbildung 48 sind die Ergebnisse der Auswertung des Anteil des remodelten Knochen an der Gesamtstrecke graphisch dargestellt.

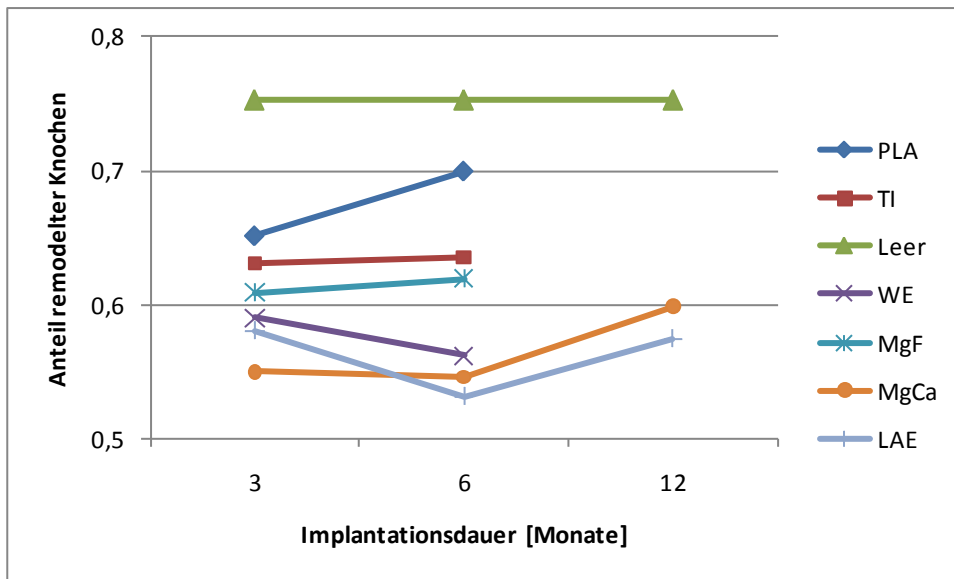


Abb. 48: Graphische Darstellung des durchschnittlichen Anteils der remodelten Knochenstrecke der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Der Vergleich der *Dreimonatsgruppen* zeigte den geringsten Anteil an remodelten Knochen bei MgCa und den höchsten Anteil bei Leer. Leer wies einen signifikant höheren Anteil als MgCa und LAE auf. Beim Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* zeigte LAE den geringsten Anteil an remodelten Knochen und Leer den höchsten Anteil. Leer wies einen signifikant höheren Anteil als WE, MgCa und LAE auf. PLA zeigte ebenfalls einen signifikant höheren Anteil als MgCa und LAE. Bei den *Zwölfmonatsgruppen* wurde ein signifikant höherer Anteil bei Leer als bei MgCa und LAE festgestellt. LAE wies in diesem Vergleich den geringsten Anteil auf.

Bei den Zeitgruppenvergleichen wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt.

4.1.3.4 Anteil des lamellären Knochens

Die Auswertung des Parameters **Anteil lamellärer Knochen** zeigte das entgegengesetzte Verhalten zum Parameter Anteil remodelter Knochen auf.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 49 graphisch dargestellt.

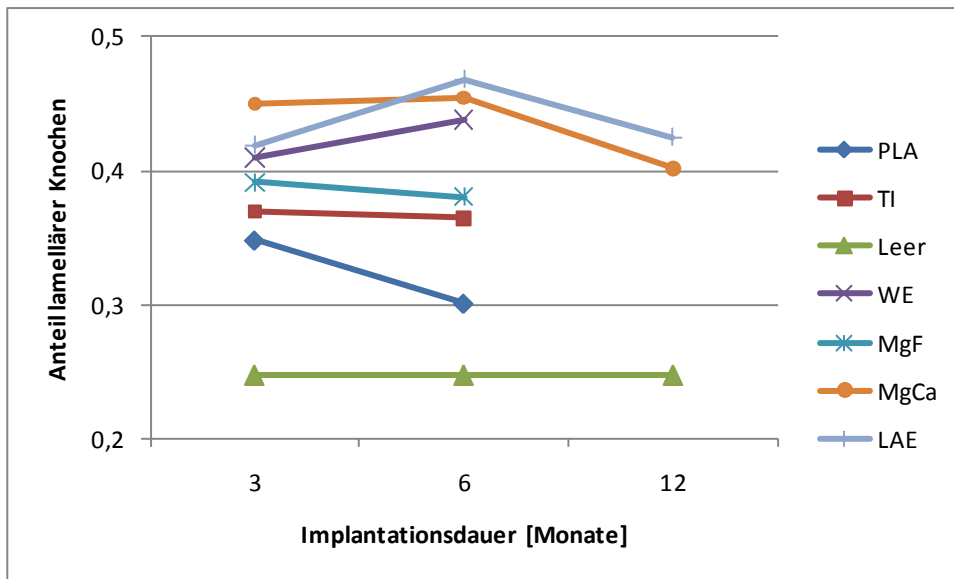


Abb. 49: Graphische Darstellung des durchschnittlichen Anteils der remodelten Knochenstrecke der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bei allen Materialgruppenvergleichen wurden signifikante Unterschiede ermittelt. Bei den **Dreimonatsgruppen** wies MgCa den höchsten Anteil an lamellären Knochen auf und Leer den geringsten Anteil. Leer zeigte einen signifikant geringeren Anteil als MgCa und LAE. Der Vergleich der **Sechsmonatsgruppen** zeigte bei LAE den höchsten Anteil an lamellären Knochen und Leer den geringsten. Leer wies einen signifikant geringeren Anteil als WE, MgCa und LAE auf. PLA zeigte ebenfalls einen signifikant geringeren Anteil als MgCa und LAE. Bei den **Zwölfmonatsgruppen** wurde ein signifikant geringerer Anteil bei Leer als bei MgCa und LAE festgestellt. LAE wies in diesem Vergleich den höchsten Anteil auf.

Bei den Zeitgruppenvergleichen waren keine signifikanten Unterschiede zu ermitteln.

4.1.3.5 Anteil des mineralisierten Knochens

Die Ergebnisse der Auswertung des Parameters Anteil des mineralisierten Knochens sind in Abbildung 50 graphisch dargestellt.

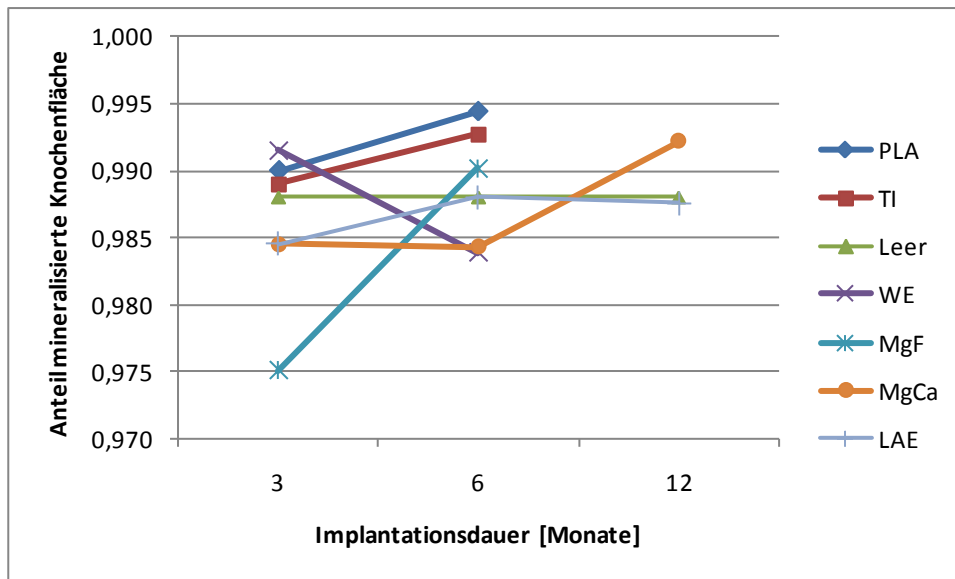


Abb. 50: Graphische Darstellung des durchschnittlichen Anteils der mineralisierten Knochenfläche der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Sowohl bei den Materialgruppen- als auch bei den Zeitgruppenvergleichen wurden signifikante Unterschiede berechnet. Bei den *Dreimonatsgruppen* wies MgF den geringsten Anteil an mineralisierter Knochenfläche auf und WE die größte. MgF zeigte einen signifikant geringeren Anteil als PLA, TI, Leer, WE, MgF und MgCa. MgCa wies zudem einen signifikant geringeren Anteil als WE auf. Der Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* brachte den geringsten Anteil bei WE und den höchsten Anteil bei PLA zum Vorschein. PLA wies einen signifikant höheren Anteil als Leer, WE, MgCa und LAE auf. WE zeigte zudem einen signifikant geringeren Anteil als TI und MgF. MgCa zeigte ebenfalls einen signifikant geringeren Anteil als TI. Beim Vergleich der *Zwölfmonatsgruppen* wies MgCa den höchsten Anteil und LAE den geringsten Anteil auf. Allerdings konnte nur zwischen MgCa und Leer ein signifikanter Unterschied berechnet werden.

Bei den Zeitgruppenvergleichen zeigte *PLA* nach sechs Monaten einen um 0,4 % höheren Anteil als nach drei Monaten. Ein signifikanter Unterschied konnte hier berechnet werden. *WE* wies hingegen nach sechs Monaten einen um 0,8 % geringeren Anteil als nach drei Monaten auf, was einen signifikanten Unterschied darstellt. *MgF* zeigte nach sechs Monaten sogar einen um 1,6 % höheren Anteil als nach drei Monaten. Ein signifikanter Unterschied wur-

de hier berechnet. **MgCa** wies nach zwölf Monaten einen um 0,8 % höheren Anteil als nach drei Monaten und einen um 0,8 % höheren Anteil als nach sechs Monaten auf. Beide Unterschiede waren signifikant.

4.1.3.6 Anteil der Osteoidfläche

Die Auswertung des Parameters Anteil der Osteoidfläche verhielt sich genau gegensätzlich zum Verhalten des Anteils der mineralisierten Knochenfläche.

Die Ergebnisse der Auswertung sind in Abbildung 51 graphisch dargestellt.

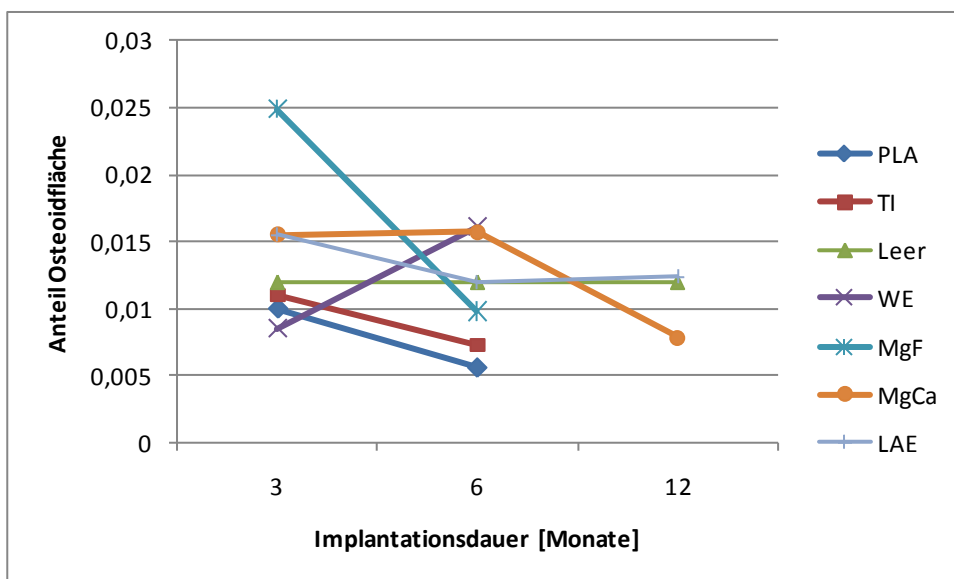


Abb. 51: Graphische Darstellung des durchschnittlichen Anteils der Osteoidfläche der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bei den **Dreimonatsgruppen** wies MgF den höchsten Anteil an Osteoidfläche auf und WE die geringste. MgF zeigte einen signifikant höheren Anteil als PLA, TI, Leer, WE, MgF und MgCa. MgCa wies zudem einen signifikant höheren Anteil als WE auf. Der Vergleich der **Sechsmonatsgruppen** brachte den höchsten Anteil bei WE und den geringsten Anteil bei PLA zum Vorschein. PLA wies einen signifikant geringeren Anteil als Leer, WE, MgCa und LAE auf. WE zeigte zudem einen signifikant höheren Anteil als TI und MgF. MgCa zeigte ebenfalls einen signifikant höheren Anteil als TI. Beim Vergleich der **Zwölfmonatsgruppen** wies

MgCa den geringsten Anteil und LAE den höchsten Anteil auf. Allerdings konnte nur zwischen MgCa und Leer ein signifikanter Unterschied berechnet werden.

Bei den Zeitgruppenvergleichen zeigte **PLA** nach sechs Monaten einen um 44 % geringeren Anteil als nach drei Monaten. Ein signifikanter Unterschied konnte hier berechnet werden. **WE** wies hingegen nach sechs Monaten einen um 89,4 % höheren Anteil als nach drei Monaten auf, was einen signifikanten Unterschied darstellt. **MgF** zeige nach sechs Monaten sogar einen um 60,6 % geringeren Anteil als nach drei Monaten. Ein signifikanter Unterschied wurde hier berechnet. **MgCa** wies nach zwölf Monaten einen um 50 % geringeren Anteil als nach drei Monaten und einen um 50,3 % geringeren Anteil als nach sechs Monaten auf. Beide Unterschiede waren signifikant.

4.1.4 TRAP-Färbung

Alle Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtanzahl an Osteoklasten, der sich endostal befindlichen Osteoklastenanzahl sowie von der Anzahl der kortikalen Osteoklasten sind in Tabelle XI einzusehen. Die signifikanten Unterschiede jedes untersuchten Parameters sind in Tabelle XXIII eingetragen und alle p-Werte befinden sich in Tabelle XVII zur Einsicht. Die prozentualen Unterschiede der Vergleiche der verschiedenen Zeitgruppen sind in Tabelle XXIX dargestellt.

4.1.4.1 Gesamtanzahl der Osteoklasten

Die Ergebnisse der Auswertung der Gesamtanzahl der Osteoklasten sind in Abbildung 52 graphisch dargestellt.

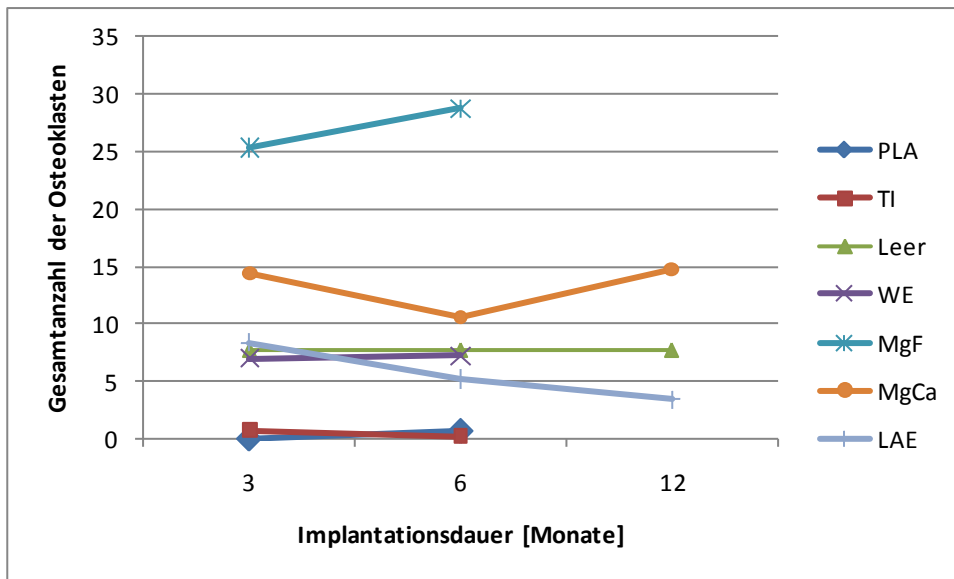


Abb. 52: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Gesamtanzahl der Osteoklasten der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Der Vergleich der *Dreimonatsgruppen* zeigte keine Osteoklasten bei PLA und die meisten Osteoklasten wurden bei MgF gezählt. MgF wies eine statistisch signifikant höhere Gesamtanzahl an Osteoklasten als PLA und TI auf. Beim Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* konnte ein statistisch signifikanter Unterschied berechnet werden. Die meisten Osteoklasten wurden bei MgF und die wenigsten bei TI festgestellt. Der Vergleich der *Zwölfmonatsgruppen* zeigte, dass MgCa eine statistisch signifikant höhere Gesamtanzahl an Osteoklasten als LAE aufwies.

Bei der Auswertung des Parameters Gesamtanzahl Osteoklasten gab es bei den Zeitgruppenvergleichen keine signifikanten Unterschiede.

4.1.4.2 Anzahl der endostalen Osteoklasten

In Abbildung 53 sind die Mittelwerte der Auswertung der Anzahl der endostalen Osteoklasten graphisch dargestellt.

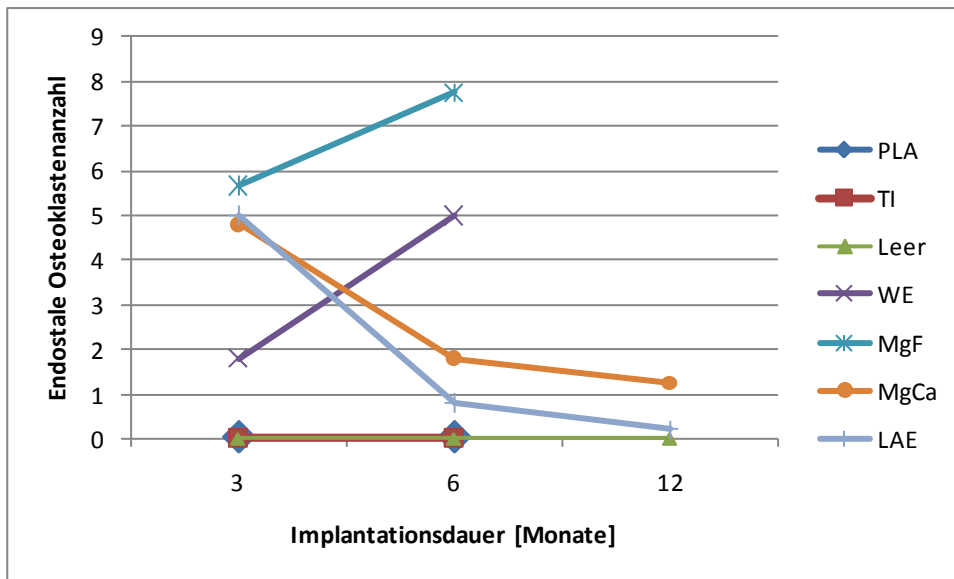


Abb. 53: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Anzahl der Osteoklasten im endostalen Knochenbereich der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Bei jeweils beiden Zeitgruppen von PLA und TI wurden keine Osteoklasten im endostalen Bereich gefunden. Deshalb wurden die entsprechenden Zeitgruppenvergleiche nicht berechnet. Bei Leer wurden ebenfalls keine endostalen Osteoklasten ermittelt.

Der Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* zeigte wie schon erwähnt keine Osteoklasten bei PLA, TI und Leer, die meisten wurden bei MgF festgestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte berechnet werden.

Bei den Zeitgruppenvergleichen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich der *LAE*-Zeitgruppen berechnet.

4.1.4.3 Anzahl der kortikalen Osteoklasten

Die Ergebnisse der Anzahl der kortikalen Osteoklasten sind in Abbildung 54 graphisch dargestellt.

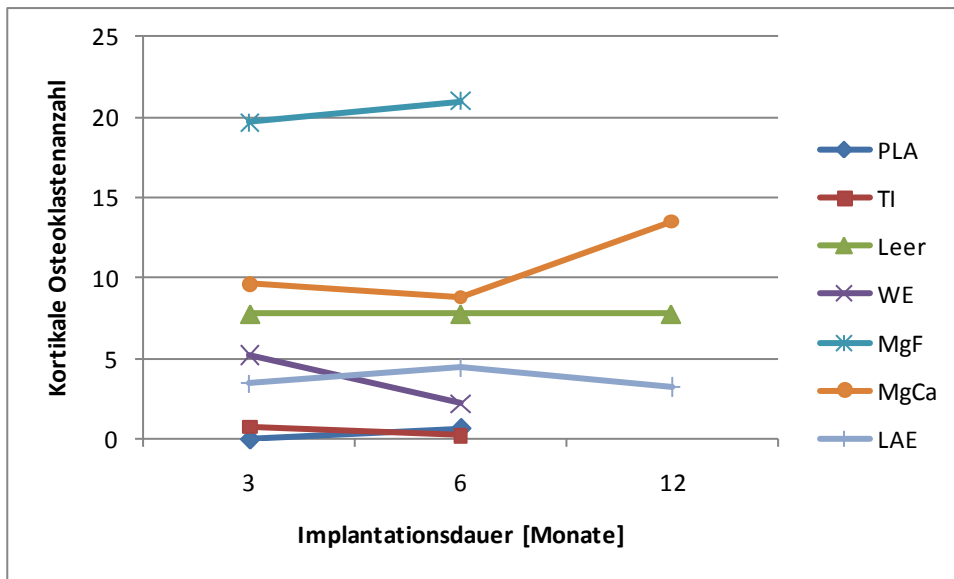


Abb. 54: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Anzahl der Osteoklasten im kortikalen Knochenbereich der verschiedenen Materialgruppen nach drei, sechs und zwölf Monaten Implantationsdauer.

Der Vergleich der *Dreimonatsgruppen* zeigte keine kortikalen Osteoklasten bei PLA und die meisten kortikalen Osteoklasten bei MgF. MgF wies eine signifikant höhere Anzahl als PLA, TI und LAE auf. Beim Vergleich der *Sechsmonatsgruppen* wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied berechnet. Die geringste Anzahl an Osteoklasten wies hier TI auf und die höchste Anzahl MgF.

Bei den Zeitgruppenvergleichen konnten keine signifikanten Unterschiede berechnet werden.

In Abbildung 55 sind exemplarisch Osteoklasten an den verschiedenen Lokalisationen zu erkennen.

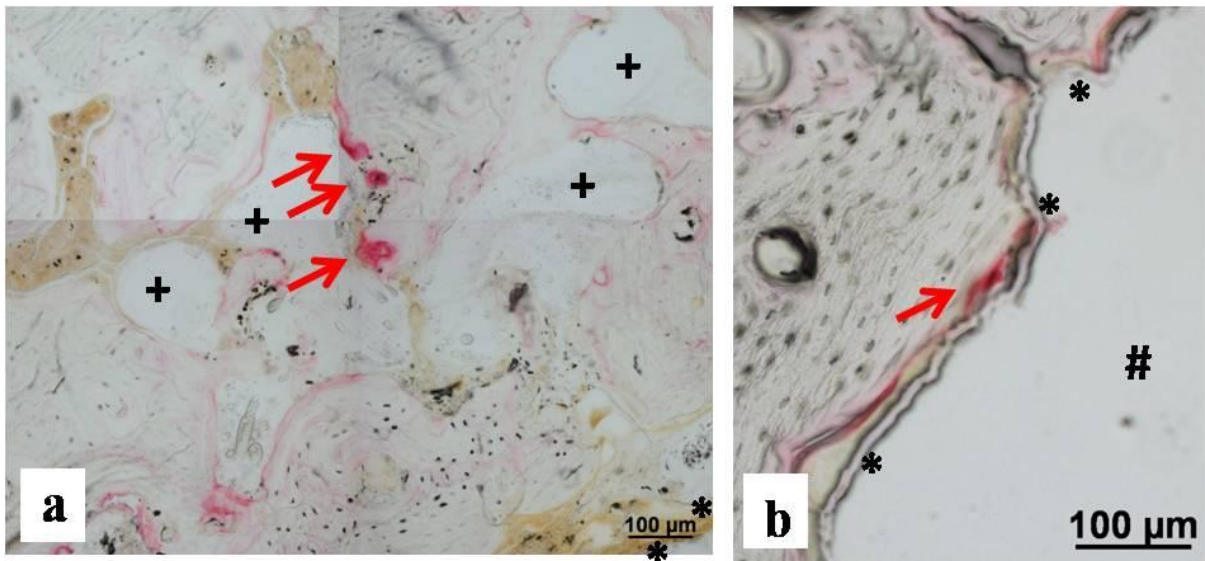


Abb. 55: Mikroskopische Aufnahmen von Osteoklasten in bzw. an der Kortex von TRAP-gefärbten Tibiaquerschliffen mit intramedullären WE- und MgCa-Implantaten nach sechs bzw. drei Monaten Implantationsdauer (200fache Vergrößerung). Die roten Pfeile weisen auf Osteoklasten. # = Knochenmarkhöhle, * = endostal, + = Kavitäten.

- a) Querschliff eines Präparates der WE-Sechsmontatsgruppe
- b) Querschliff eines Präparates der MgCa-Dreimonatsgruppe.

5 Diskussion

In der orthopädischen Chirurgie gelten derzeit sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin Titan und seine Legierungen als erste Wahl bei der Frakturversorgung von gewichttragenden Knochen (SCHMIDT et al. 2000; SINGH u. DAHOTRE 2007). Weil diese aber bedeutende Nachteile wie z.B. die Belastungsabschirmung im heilenden Knochen und somit eine verzögerte Knochenheilung aufweisen (HOFMANN 1995; GOGOLEWSKI 2000; PERREN 2002) und meist die Notwendigkeit einer zweiten OP zur Implantatentfernung mit weiteren Risiken nach sich ziehen (BROWN et al. 1993; MØLSTER et al. 2002; BUSAM et al. 2003; MÜLLER-FÄRBER 2003b), wird gegenwärtig mit großem Interesse an der Entwicklung resorbierbarer Implantate für die Osteosynthese gewichttragender Knochen geforscht (SONG 2007). Die Verwendung von Implantaten auf Magnesiumbasis scheint dabei sehr vielversprechend zu sein (KAESE 2002; MEYER-LINDENBERG et al. 2003; WITTE et al. 2004; SWITZER 2005; SONG 2007; KRAUSE et al. 2010; MEYER-LINDENBERG et al. 2010; THOMANN et al. 2010).

In den Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) wurden diverse Magnesiumlegierungen (WE43, MgCa_{0,8}, MgCa_{0,8} mit einer MgF₂-Beschichtung und LAE442) im Vergleich zum konventionellen, nicht resorbierbaren Titan und dem konventionellen, resorbierbaren PLA in der Kaninchentibia getestet. In beiden Arbeiten wurde der Knochen-Implantat-Verbund histologisch untersucht, indem Querschliffe angefertigt, mit Toluidinblau gefärbt und mittels eines semiquantitativen Scorings ausgewertet wurden. Da jedoch viele Fragestellungen mit Hilfe dieser Färbung nicht beantwortet werden können, war es Ziel der vorliegenden Arbeit, die histologischen Untersuchungen des Implantat-Knochen-Verbundes aus den Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) auszuweiten und mit Hilfe weiterer Färbemethoden (Van Gieson, Masson-Trichrom-Goldner und TRAP) und anderer Untersuchungsverfahren (Längsschliffe) zusätzliche Erkenntnisse über die Implantatmaterialien und ihre Auswirkungen auf den Knochen zu erlangen. Dafür sollte zunächst geklärt werden, welche bisher für Mikrotomschnitte angewendeten histologischen Färbemethoden zur Untersuchung von Knochengewebe bei Trenn-Dünnschliffen eingesetzt werden können, um Fragen zur Knochenstruktur und zum Knochenumbau optimal beantworten zu können. Methoden dazu sind in der zugänglichen Literatur nur spärlich beschrieben. Daher sollten in der

vorliegenden Arbeit zusätzlich die bisher überwiegend für die Histologie von entkalkten Knochenschnitten angewandten Färbetechniken für die Trenn-Dünnschlifftechnik optimiert werden.

Pins der vier oben genannten Magnesiumlegierungen und des konventionellen Titans und der Polylactidsäure (Polylactid (D/DL 70:30)) wurden jeweils über eine Versuchsdauer von drei und sechs Monaten in Kaninchentibiae implantiert; MgCa_{0,8} und LAE442 wurden zusätzlich auch über eine Implantationsdauer von zwölf Monaten eingesetzt (KRAUSE 2008; THOMANN 2008). Zum Vergleich wurden zusätzlich die Tibiae von zwei Tieren ohne Implantate (Leer) untersucht.

In dieser Arbeit wurden **Längsschliffe** der Knochen-Implantat-Verbunde angefertigt und mit Toluidinblau gefärbt, um festzustellen, ob zusätzlich zu denen der Toluidinblau-gefärbten Querschliffe der Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) neue Erkenntnisse gewonnen werden können und um die histologische Untersuchung von Längs- und Querschliffen miteinander zu vergleichen.

Bei den PLA-Gruppen und bei den Leertieren wurde ausnahmslos ein ruhiger **Gesamteindruck** der Knochenstruktur festgestellt. Die Längsschliffe führten damit zum gleichen Ergebnis wie das, was KRAUSE (2008) bereits an den Querschliffen herausgefunden hatte. Die unruhigste Knochenstruktur ermittelte KRAUSE (2008) bei der MgCa-Dreimonatsgruppe bzw. bei der WE-Sechsmonatsgruppe. Die Dreimonatsgruppe von der mit MgF₂-beschichteten MgCa_{0,8}-Gruppe offenbarte genau wie die der unbeschichteten MgCa_{0,8}-Gruppe eine durchgängig unruhige Knochenstruktur, welche den höchsten Mittelwert zeigten. Allerdings wurden keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Material- bzw. Zeitgruppen festgestellt. Der Gesamteindruck aller Präparate der Sechsmonatsgruppe von WE43 wurde als unruhig bezeichnet mit Ausnahme eines Präparates. Die PLA-Sechsmonatsgruppe und Leer wiesen einen signifikant ruhigeren Gesamteindruck auf als WE 6Mo, MgF 6Mo und LAE 6Mo. Nach drei Monaten Implantationsdauer wurde bei LAE ein signifikant unruhigerer Gesamteindruck ermittelt als bei PLA und bei Leer, obgleich der Gesamteindruck ruhiger als bei MgCa 3Mo und MgF 3Mo war. Dies widerspricht der Aussage von KRAUSE (2008), die die Struktur der LAE-Gruppen der Struktur der Leertiere sowie der PLA- und Titangruppen

nahezu gleichsetzte. Bei LAE machten die Drei- und Sechsmontatsgruppen einen signifikant unruhigeren Eindruck als die Zwölfmonatsgruppe. Dieses Resultat deckt sich mit der Vermutung von THOMANN (2008), dass dem Organismus durch die langsamere Freisetzung von Korrosionsprodukten und Wasserstoff und durch die längere Implantationsdauer die Möglichkeit gegeben war, vorhandene strukturelle Veränderungen des Knochens auszugleichen.

Das Vorkommen von **Kavitäten** findet laut AXHAUSEN und BERGMANN (1937) sowohl im Wiederaufbauprozess von lebensfähigem Knochen statt als auch in stärkerer Ausprägung in nekrotischem Knochen. Dass es sich bei den Proben mit vielen Kavitäten um Nekrosen im Knochen handelte, muss eher verneint werden, da diese in der vorliegenden Arbeit auf Zellebene z.B. in Form von Zellnekrosen nicht bestätigt werden konnte, was auch THOMANN (2008) beschrieb. Demzufolge scheint es sich hier beim Auftreten von Kavitäten, die in allen Gruppen vorkamen außer in den PLA-Gruppen und der Leer-Gruppe, um Regenerationsprozesse des Knochens nach der Implantation zu handeln. KRAUSE (2008) stellte die meisten Kavitäten bei WE43 und MgCa_{0,8} fest und die wenigsten bei den konventionellen Materialien. Dieses Resultat wurde in dieser Arbeit mit der höchsten Anzahl an Kavitäten bei der WE-Sechsmontatsgruppe, der MgCa-Dreimonatsgruppe und den PLA-Gruppen bestätigt. Somit bestätigen die Ergebnisse der Längsschliffe die von THOMANN (2008) an den Querschliffen ermittelten Resultate, dass weniger Kavitäten bei den Gruppen mit MgF₂-beschichteten MgCa_{0,8}-Implantaten als bei denen mit den unbeschichteten vorkamen, die Unterschiede waren aber nicht signifikant. Auch in den Langzeitgruppen wurden weniger Kavitäten ermittelt. Die Zwölfmonatsgruppe von LAE442 zeigte mit einer Ausnahme die wenigsten Kavitäten, d.h. der Knochenumbau als Antwort auf das Implantat war nach zwölf Monaten offensichtlich zum Großteil abgeschlossen.

Bezüglich des **periostalen Remodelings** unterschieden sich die Ergebnisse dieser Arbeit von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008). In der vorliegenden Arbeit zeigte LAE 12Mo das geringste Remodeling im periostalen Bereich. Hier war der Knochen offenbar dem Ausgangszustand am ähnlichsten. Der Unterschied zwischen der Zwölfmonatsgruppe und sowohl der Drei- als auch der Sechsmontatsgruppe war signifikant. THOMANN (2008) stellte hingegen ein stärkeres periostales Remodeling bei der Zwölfmonatsgruppe als bei der Drei- und Sechsmontatsgruppe von KRAUSE (2008) fest. In den Längsschliffen wurde das stärkste periostale Remodeling bei der MgF-Sechsmontatsgruppe vorgefunden. Das periostale Remode-

ling könnte darauf hinweisen, dass MgF_2 -beschichtete $\text{MgCa}_{0,8}$ -Implantate einen osteoinduktiven Effekt haben könnten. Von diesem Effekt der Magnesiumimplantate wurde bereits in vielen anderen Arbeiten berichtet (YAMASAKI et al. 2002; ZREIQAT et al. 2002; YAMASAKI et al. 2003; LI et al. 2004; REVELL et al. 2004; WITTE et al. 2005; PIETAK et al. 2008). Die Ergebnisse der Querschliffe von THOMANN (2008) beschreiben, dass der mögliche osteoinduktive Effekt bei den mit MgF_2 -beschichteten $\text{MgCa}_{0,8}$ -Implantaten stärker als bei den unbeschichteten $\text{MgCa}_{0,8}$ -Implantaten war. Dies konnte hier an den Längsschliffen bei den Sechsmontatsgruppen bestätigt werden.

Wie bereits von KRAUSE (2008) angedeutet, wies die WE-Dreimonatsgruppe signifikant weniger **endostales Remodeling** auf als die Sechsmontatsgruppe. Vermutlich kam es durch den recht spät einsetzenden Abbau der Seltene Erden-enthaltenden Implantate zu diesem verzögerten Remodeling. Auf der periostalen Seite trat hingegen nicht dieser deutliche Unterschied auf. Am wenigsten Remodeling im endostalen Bereich war bei beiden PLA-Gruppen und der Leer-Gruppe zu erkennen, am meisten bei TI 3Mo. TI 3Mo wies signifikant mehr endostales Remodeling als Leer, WE 3Mo und LAE 3Mo auf. Diese Ergebnisse stehen teils im Gegensatz zu KRAUSE (2008), die das geringste Remodeling bei WE 3Mo bzw. PLA 6Mo und TI 6Mo und das stärkste Remodeling bei MgCa 3Mo bzw. WE 6Mo feststellte. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen vermuten, dass sich das endostale Remodeling in den Querschliffen zum Teil anders darstellte als in den Längsschliffen. Um diese Aussage bestätigen zu können, wären weitere Untersuchungen erforderlich. Nach zwölf Monaten wurde bei MgCa und LAE signifikant mehr endostales Remodeling festgestellt als bei Leer. Dies lässt sich durch die bereits von THOMANN (2008) beschriebene Reizung durch den beim Abbau der Magnesiumimplantate freigesetzten Wasserstoff erklären.

Das Auftreten einer **periostalen Apposition**, eine Erscheinung bei Magnesiumlegierungen, die bisher nur von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) beschrieben wurde, zeigte sich in der vorliegenden Arbeit dementsprechend auch nur in den Drei- und Sechsmontatsgruppen der Magnesiumlegierungen, weder in den Langzeitgruppen noch in den Gruppen mit den konventionellen Implantatmaterialien PLA und Titan oder in der Leergruppe. Die Auswertung der Längsschliffe führte folglich zum gleichen Ergebnis wie die der Querschliffe. Wie KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) vermuteten, stellt sich die periostale Apposition als eine für die Magnesiumlegierungen typische Primärreaktion auf das Implantat dar, die jedoch

mit fortschreitender Implantationsdauer ausgeglichen wird (KRAUSE 2008; THOMANN 2008).

Um die Biokompatibilität eines Implantatmaterials zu testen, kann laut SUMNER-SMITH und FACKELMAN (2002) u.a. das Knochenanwachsverhalten auf dem Implantat beurteilt werden. BREME (2007) definierte die Anforderungen an Biomaterialien. Dazu zählte er u.a. die Biokompatibilität, günstige mechanische Eigenschaften und die Bioadhäsion, d. h. das Einwachsen des Knochens. Bei allen Gruppen mit Ausnahme der Dreimonatsgruppen von WE, MgF und LAE, allerdings nicht bei jedem Längsschliff, wurde ein **Implantat-Knochen-Kontakt** beobachtet. Bei den Gruppen mit den konventionellen Implantaten PLA und Titan war sogar bei jedem auswertbaren Präparat ein Kontakt zwischen Implantat und Knochen-trabekeln vorhanden. Die Gruppe MgF 6Mo wies signifikant seltener einen Implantat-Knochen-Kontakt auf als die konventionellen Gruppen PLA 6Mo und TI 6Mo und die Magnesiumgruppe MgCa 6Mo. Dieses Resultat und die Tatsache, dass bei der MgF-Dreimonatsgruppe keinerlei Kontakt beobachtet wurde, lässt vermuten, dass die Beschichtung der MgCa_{0,8}-Implantate zu diesen Zeitpunkten eine Anhaftung von Osteoblasten verhinderte. THOMANN (2008) stellte hingegen bei MgF einen Kontakt nach beiden untersuchten Implantationsdauern fest, bei den Dreimonatstieren häufiger als bei den Sechsmonatstieren. Da bei THOMANN (2008) nicht alle untersuchten Präparate eines Tieres die gleichen Ergebnisse zeigten, liegt die Vermutung nahe, dass ein Kontakt nicht in jeder untersuchten Ebene zu beobachten ist. So könnte es sein, dass die Längsschliffe der MgF-Gruppen nicht aus Ebenen stammen, in denen Knochenkontakt auftrat. Bei Betrachtung der WE43-Gruppen zeigte die Dreimonatsgruppe in Übereinstimmung mit den Querschliffen von KRAUSE (2008) noch keinen Kontakt zwischen dem Implantat und den Knochen-trabekeln. Dies passt auch zu den anderen Ergebnissen, dass der Einfluss des WE43-Implantates nach drei Monaten Implantationsdauer noch nicht so deutlich war wie nach sechs Monaten. Auch MgCa_{0,8} zeigte nach sechs Monaten häufiger Implantat-Knochen-Kontakt als nach drei Monaten. In der Literatur sind bereits einige Fälle beschrieben, in denen es nach Implantation eines Nagels oder Pins in die Markhöhle zu einer periimplantären Knochenneubildung kam (DANCKWARDT-LILLIESTRÖM 1969; KAARTINEN et al. 1985; WITTE et al. 2006).

Für Titan und seine Legierungen wurde in der Literatur bereits mehrfach über eine gute Osseointegration berichtet (BRÅNEMARK et al. 1977; BRUNETTE et al. 2001). Auch in der

vorliegenden Arbeit konnten die stärksten **periimplantären Knochenbildungen** bei den Titanimplantaten beobachtet werden. So wies TI nach drei Monaten eine signifikant stärkere periimplantäre Knochenneubildung auf als MgCa und nach sechs Monaten eine signifikant stärkere als alle Mg-Implantatgruppen. Zusammen mit den Ergebnissen von KRAUSE (2008), die anhand der Querschliffe eine ringförmige Knochenneubildung um das ganze Implantat feststellte, ist davon auszugehen, dass die Titanimplantate komplett von neugebildetem Knochen umschlossen waren, denn auch in den Längsschliffen war eine scheinbare Um-mantelung der Implantate auf der gesamten Länge zu erkennen. Bei allen anderen Implantatmaterialien trat dieses Phänomen nicht auf. Allerdings wiesen interessanterweise auch PLA und MgCa nach sechs Monaten signifikant mehr Knochenneubildung mit Kontakt an das Implantat auf als MgF. Dies scheint auf einen Effekt der Implantatmaterialien hinzuweisen, der zu einem verstärkten Remodeling führt, wobei dieser bei MgCa erst bei fortgeschrittener Implantationsdauer stärker ausgeprägt zu sein schien, da es einen signifikanten Unterschied zwischen der MgCa-Drei- und Sechsmontatsgruppe gab. Wie zuvor häufig erwähnt zeigte WE43 auch bzgl. dieses Parameters beim Zeitgruppenvergleich einen signifikanten Unterschied. Der Einfluss des Implantates schien hier später bedeutender zu sein als bei anderen Implantatmaterialien.

Bei der Betrachtung der **periimplantären Knochenneubildung ohne Implantatkontakt** wurde festgestellt, dass TI 3Mo die wenigsten Knochentrabekel in dem Bereich mit einer Entfernung von 200 – 600 μm vom Implantat aufwies. Aufgrund der Tatsache, dass nach drei Monaten Implantationsdauer offensichtlich eine Knochenummantelung des Implantates vorlag und die wenigsten freien Knochentrabekel in der Titan-Dreimonatsgruppe vorgefunden wurden, kann vermutet werden, dass hier der Beginn der Knochenneubildung sehr früh am Implantat einsetzte und eine längere Implantationsdauer zu einer noch weiteren Verdickung der periimplantären Knochenschicht führen könnte. Die Frage ist, ob die Knochenmarkhöhle irgendwann bei Nichtentfernung des Implantates vollkommen zugebaut werden würde. Entsprechende Hinweise sind in der Literatur allerdings nicht beschrieben. Zumindest wurde früher eine Entfernung des Marknagels nach Konsolidierung der Fraktur empfohlen (KÜNTSCHER 1967; ALLGÖWER et al. 1991). Das von der AO empfohlene Intervall zwischen Implantation und Entfernung des Marknagels liegt bei 24 Monaten (ALLGÖWER et al. 1991). Nach MÜLLER-FÄRBER (2003a) sollte eine Implantatentfernung abhängig vom in-

dividuellen Fall entschieden werden. Allerdings ist er der Auffassung, dass Marknägel an den unteren Extremitäten, auch im höheren Alter, entfernt werden sollten, da laut PERREN (2002) große, steife Implantate in den langen Röhrenknochen der statisch belasteten unteren Extremitäten eine Änderung des Kraftflusses und dadurch eine Verminderung der Elastizität innerhalb des implantatgeschützten Knochenbereiches hervorrufen. Des Weiteren warnt MÜLLER-FÄRBER (2003a) vor einer sehr späten Entfernung der Marknägel, da diese, wenn sie länger verbleiben, nur sehr schwer entnommen werden können. Es sind sogar Fälle bekannt, in denen Nägel selbst nach einer Längsosteotomie nicht entfernt werden konnten (MÜLLER-FÄRBER 2003a). Das MgF-Implantat erschien hier wenig osteoinduktiv, da die Dreimonatsgruppe signifikant weniger periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt als MgCa 3Mo und die MgCa 6Mo signifikant weniger als die Seltene Erdenenthaltende Magnesiumlegierungen LAE 6Mo und WE 6Mo aufwies. Bei der Dreimonatsgruppe kann die Fluoridbeschichtung der Grund für den signifikanten Unterschied zu der unbeschichteten Legierung sein. Die Trabekelbildung war bei WE43 jedoch nach sechs Monaten wie auch bei der Knochenneubildung mit Implantatkontakt signifikant höher als nach drei Monaten.

Periimplantäre Fibrose wurde in allen Gruppen außer den Titangruppen beobachtet. Dies kann mit der frühen periimplantären Knochenneubildung erklärt werden, die bei jedem Titanimplantat auftrat. Wie bereits erwähnt, wurde die osteoinduktive Eigenschaft der Magnesiumlegierungen vielfach in der Literatur diskutiert (YAMASAKI et al. 2002; ZREIQAT et al. 2002; YAMASAKI et al. 2003; LI et al. 2004; REVELL et al. 2004; WITTE et al. 2005; PIETAK et al. 2008). Aus dem Bindegewebe kann anschließend durch desmale Ossifikation Knochengewebe gebildet werden (JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004). Allerdings wurde in der Literatur auch eine bindegewebige Abkapselung von Implantaten als eine Fremdkörperreaktion bewertet (COLEMAN et al. 1974). Nach ANDERSON et al. (2007) stehen hingegen eine mäßig dicke Fibroseschicht mit einigen wenigen Abwehrzellen eher für den beginnenden Einbau des Implantates als für eine Abstoßungsreaktion.

Zusammenfassend konnte bei der Auswertung des semiquantitativen Scores an den Toluidinblau-gefärbten Längsschliffen bei den PLA-Gruppen und der LAE 12Mo-Gruppe eine den Leertieren ähnliche ruhige Knochenstruktur festgestellt werden. Alle Implantatmaterialien bewirkten ein zudem mehr oder weniger stärkeres Remodeling.

Die Messungen der **Kortex-Dicke** an den Toluidinblau-gefärbten Längsschliffen sollten Aufschluss darüber bringen, ob sich die Dicke je nach Lokalisation, d.h. im Implantatbereich oder am Implantatende, änderte.

Vergleichbare Untersuchungen fehlen bisher in der zugänglichen Literatur. Der direkte Vergleich von Trans-Kortex und Cis-Kortex miteinander, den beiden gegenüberliegenden Kortexes im Längsschliff, ist in dieser Arbeit nicht anzuraten, da die Benennung von Trans-Kortex und Cis-Kortex unabhängig von der Lage in vivo erfolgte. Nichtsdestotrotz konnten sowohl bei Betrachtung der Trans-Kortex als auch der Cis-Kortex viele signifikante Unterschiede zwischen den Material- und den Zeitgruppen festgestellt werden, allerdings nur im Implantatbereich. Dies wird vermutlich sowohl mit dem intraoperativen Bohrvorgang und dem durch das Implantatmaterial verstärkte Remodeling zusammenhängen als auch mit der mechanischen Festigkeit der Magnesium-Implantate. In der vorliegenden Arbeit traten etwas häufiger Unterschiede zwischen den Sechsmontatsgruppen im Vergleich zu den Dreimonatsgruppen auf. Vermutlich liegt dies daran, dass der Knochen als Reaktion auf den Implantatabbau nach sechs Monaten mehr umgebaut war als nach drei Monaten. Die schmalste Cis-Kortex wurde bei der LAE-Zwölfmonatsgruppe und die schmalste Trans-Kortex bei der WE-Sechsmontatsgruppe festgestellt, was wahrscheinlich mit dem sehr langsamen Abbau des Implantates in diesen beiden Gruppen zusammenhängt. Die breiteste Kortex wurde bei MgF 6Mo und TI 6Mo ermittelt. Bei den MgF-Gruppen fand eine schnellere Degradation des Implantates statt, welche somit vermutlich zu einer vermehrten Wasserstofffreisetzung führte und so das Remodeling begünstigte. Die starken Knochenzubildungen bei Titan wurden bereits bei der vollständigen knöchernen Ummantelung des Implantates beobachtet, welche bereits KRAUSE (2008) beschrieb. Somit scheint Titan ein deutlich verstärktes Remodeling zu verursachen. RAHN et al. (1995) wiesen darauf hin, dass auch ein intensives Remodeling aufgrund der Gefäßschädigung, hervorgerufen durch die Implantation und die Anwesenheit des Implantates, beachtet werden muss. Die im Vergleich zu allen anderen Materialgruppen meist signifikant schmalere Kortex im Implantatbereich von WE 6Mo bestätigt die Vermutung, dass das WE-Implantat zu einer späteren Antwort des Knochens auf das Implantat führte als die anderen Materialien. Auch wies WE43 nach sechs Monaten immer eine signifikant dünnere Kortex im Implantatbereich auf als nach drei Monaten.

Die Betrachtung der Kortex-Breite an den Längsschliffen zeigte, dass es bei allen Materialgruppen im Implantatbereich, abgesehen von WE43 und einmal von LAE442, zu einer leichten Verdickung der Kortikalis nach sechs Monaten Implantationsdauer im Vergleich zu den jeweiligen Dreimonatsgruppen kam. Die deutlichste Wirkung wurde anhand der stark verbreiterten Kortex bei der Titan-Sechsmonatsgruppe ermittelt.

Die histomorphometrisch ermittelten Resultate der **Dicke des Knochens mit endostalem und periostalem Remodeling** und der **Dicke des lamellären Knochens** zeigten viele signifikante Unterschiede zwischen den Material- und den Zeitgruppen im Implantatbereich. Am Implantatende gab es nur wenige signifikante Unterschiede. Der lamelläre Knochen von der LAE-Dreimonatsgruppe war immer am schmalsten unter allen Material-Zeitgruppen, sowohl den absoluten als auch den relativen Wert betrachtend. Dies zeigt zusammen mit dem Ergebnis, dass LAE 3Mo das meiste endostale Remodeling aufwies und sich diesbezüglich signifikant verschieden zu den meisten anderen Materialgruppen verhielt, dass nach drei Monaten Implantationszeit viel Umbau im Knochen stattgefunden hatte. Nach sechs Monaten Implantationsdauer fiel LAE442 diesbezüglich nicht mehr zwischen den anderen Material-Zeitgruppen auf. Am Implantatende zeigte ebenfalls LAE 3Mo den dünnsten lamellären Knochen auf, sowohl absolut betrachtet als auch anteilig. Ein signifikanter Unterschied konnte in diesem Dreimonatsgruppenvergleich berechnet werden. Die Ursache für den breiten remodelten Knochen im endostalen Bereich liegt vermutlich einerseits in dem intensiven Remodeling, hervorgerufen durch die Gefäßschädigung bei der Implantation (RAHN et al. 1995), und andererseits in der Wirkung des Implantatmaterials, welche zum Remodeling des Knochens führt. Im Implantatbereich wies LAE nach drei Monaten signifikant weniger lamellären Knochen als TI, WE und MgF auf. Nach sechs Monaten fiel bezüglich des periostalen Remodelings vor allem die Gruppe MgF auf, welche im Implantatbereich signifikant mehr Remodeling im periostalen Bereich aufwies als die Gruppen PLA, TI, WE und LAE und als MgF nach drei Monaten. Dies könnte auf eine gestörte endostale Durchblutung hinweisen, die zu einer verstärkten periostalen Knochenneubildung führt.

Zusammengefasst konnte bei der Auswertung des endostalen und periostalen remodelten und lamellären Knochens an den Toluidinblau-gefärbten Längsschliffen der osteoinduktive Effekt

der Magnesium-Legierung LAE442 in Form eines verstärkten Umbaus des Knochens nach drei Monaten Implantationsdauer beobachtet werden, welcher zu einem späteren Zeitpunkt aber nicht mehr auftrat. Die Sechsmonatsgruppe der MgF-Gruppen fiel wegen dem starken Remodeling im periostalen Bereich auf. Des Weiteren war auffällig, dass weitaus mehr signifikante Unterschiede zwischen den Material-Zeitgruppen im Implantatbereich ermittelt wurden als am Implantatende, was auf den Einfluss des Implantates auf den Knochen hindeutet.

Bei den **Querschliffen** dienten die **Van Gieson-gefärbten Schliffe** der Untersuchung der Größen der Knochenfläche (bone area), der Implantatfläche (implant area) sowie der Kortikalis-Dicke (cortical width).

Bezüglich der **Knochenfläche** konnten beim Vergleich sowohl der Material- als auch der Zeitgruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dennoch konnte eine Zunahme der Knochenfläche bei allen Materialgruppen nach sechs Monaten im Vergleich zu einer Implantationsdauer von drei Monaten beobachtet werden. Nach zwölf Monaten schien der Umbau des Knochens wieder abzunehmen, MgCa 12Mo und LAE 12Mo wiesen eine geringere Knochenfläche auf als nach sechs Monaten, bei letzterer auch geringer als nach drei Monaten. Die Größe der Knochenfläche von LAE 12Mo war außerdem der Knochenflächen-größe von Leer ähnlich. Die Zunahme der Knochenfläche aller Materialgruppen nach sechs Monaten steht vermutlich im Zusammenhang mit dem vermehrten periostalen Remodeling, da der Anteil im periostalen Bereich ebenfalls nach sechs Monaten höher war als der Anteil im endostalen Bereich. DANCKWARDT-LILLIESTRÖM (1969) sah die Ursache einer periostalen Knochenneubildung in einer gestörten endostalen Durchblutung, hervorgerufen durch den Bohrvorgang und das endostale Räumen. Auch andere Autoren beschrieben die Neubildung von diaphysärem Knochen als Antwort auf den Bohrvorgang, weil dabei die medulläre Zirkulation zerstört wird (RICHANY et al. 1965; STÜRMER u. SCHUCHARDT 1980). Der in diversen Studien beobachtete osteoinduktive Effekt des Magnesiums (YAMASAKI et al. 2002; ZREIQAT et al. 2002; YAMASAKI et al. 2003; LI et al. 2004; REVELL et al. 2004; PIETAK et al. 2008) wird vermutlich ebenfalls zu einer größeren Knochenfläche beigetragen haben.

Von den Materialgruppen- und den Zeitgruppenvergleichen bzgl. der **Implantatfläche** wurden PLA und TI ausgeschlossen, da bei PLA der Implantat-Durchmesser zum Zeitpunkt der Implantation verschieden von dem der anderen Materialgruppen und somit ein Vergleich nicht möglich war. TI wurde ausgeschlossen, da es sich hier um ein nicht-resorbierbares Implantatmaterial handelt. Nach drei Monaten Implantationszeit war der Abbau der Magnesiumimplantate insgesamt nicht sehr weit fortgeschritten. Hier wiesen LAE und WE nach drei Monaten die größten Implantatflächen auf. Bei Betrachtung der Implantatflächen nach drei und sechs Monaten innerhalb der einzelnen Legierungen konnte nur ein signifikanter Unterschied bei WE43 festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von KRAUSE (2008), die bei WE43 eine rascher verlaufende Degradation nach sechs Monaten feststellte. Die bei KRAUSE (2008) ebenfalls nach sechs Monaten Implantationsdauer zunehmende Degradationsgeschwindigkeit bei MgCa0,8 konnte hier nicht bestätigt werden. Nach zwölf Monaten Implantationsdauer zeigte MgCa jedoch eine signifikant kleinere Implantatfläche als nach drei Monaten. Die zunächst langsamere Degradation beschleunigte sich demnach. Die Implantatfläche von LAE verkleinerte sich nach zwölf Monaten signifikant im Vergleich zu der nach drei und sechs Monaten. Die schon von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) vermutete langsamere Degradation von LAE kann mit der hier durchgeführten Auswertung bestätigt werden. THOMANN (2008) stellte fest, dass bei der μ -computertomographischen Untersuchung eine deutlich stärkere Degradation der MgCa-Implantate mit ansteigender Implantationsdauer zu berechnen war als KRAUSE (2008) bei der Auswertung der MgCa-Implantate nach drei und sechs Monaten Implantationsdauer ermittelte. Nach zwölf Monaten hatten die MgCa-Implantate durchschnittlich mehr als die Hälfte ihrer ursprünglichen Querschnittsfläche verloren, bei den LAE-Implantaten wurde hingegen nur ein Verlust von 4 % im Vergleich zur Ausgangsfläche festgestellt (THOMANN 2008).

Die Vermessung der drei **Kortikalis-Dicken** von jedem Präparat ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Daraus ist zu schließen, dass sich das Remodeling des Knochens und die damit eventuell verbundene Zunahme der Knochenfläche nicht deutlich in der Dicke der Kortikalis niederschlagen, zumindest nicht in den drei vermessenen Bereichen der Querschliffe. In der Literatur sind ähnliche Untersuchungen bzgl. der Kortikalis-Dicke von Knochen mit intramedullären Implantaten nicht beschrieben, mit denen diese Ergebnisse verglichen werden könnten. Aufgrund der ermittelten Resultate der Vermes-

sung der Kortikalis-Dicke kann angenommen werden, dass diese Art der Auswertung wahrscheinlich nicht geeignet ist, Unterschiede zwischen den Legierungen aufzudecken.

Aus den Ergebnissen der Van Gieson-gefärbten Schriffe konnte ein erster Eindruck des Einflusses des Implantates auf die Knochenstruktur und das Remodeling sowie Erkenntnisse über die Degradation der Implantate gewonnen werden. LAE442 erwies sich als die am langsamsten degradierende Legierung.

Die Auswertung der **Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Schriffe** lieferte Ergebnisse zur Kortexdicke mit remodeltem und lamellärem Knochen, zum Anteil der mineralisierten Knochenfläche und zum Anteil der Osteoidfläche.

Die Betrachtung der Dicke der **Kortex mit remodeltem Knochen** im Querschnitt zeigte keine signifikanten Unterschiede sowohl zwischen den Material- als auch zwischen den Zeitgruppen. Die Ergebnisse des **Anteils des remodelten Knochens** weisen allerdings diverse Unterschiede bei den Materialgruppenvergleichen auf. Leer zeigte einen signifikant höheren Anteil an remodelten Knochen als MgCa_{0,8} und LAE442 zu allen untersuchten Zeitpunkten, also nach drei, sechs und zwölf Monaten. Der geringste Anteil mit remodeltem Knochen war bei LAE 6Mo festgestellt worden. Dies stimmt mit den Ergebnissen von KRAUSE (2008) überein, die hier ebenfalls ein weniger starkes Remodeling im Vergleich zu den anderen Magnesiumlegierungen feststellte.

Die Auswertung des **Anteils mit lamellärem Knochen** sah entsprechend entgegengesetzt zu den Ergebnissen des Anteils mit remodeltem Knochen aus, da der Anteil als Anteil des lamellären Knochens an der Gesamtdicke von remodeltem und lamellärem Knochen berechnet wurde. Folglich wies Leer zu allen drei untersuchten Zeitpunkten einen signifikant geringeren Anteil mit lamellären Knochen als MgCa und LAE auf. Auch die Betrachtung der Dicke der **Kortex mit lamellärem Knochen** zeigte eine signifikant geringere Dicke bei Leer als bei MgCa und LAE nach sechs und zwölf Monaten und signifikant geringer als bei TI, WE43 und MgF nach sechs Monaten. Möglicherweise weisen diese Ergebnisse daraufhin, dass durch den intraoperativen Bohrvorgang eine große Schädigung der Gefäße auftrat, die das Remodeling anfangs be- bzw. verhinderte. Bei den Leertieren baute sich der Knochen ohne jegliche Beeinflussung weiter um. Allerdings stehen diese Ergebnisse im Gegensatz zu den vorherigen, wo vermutet wurde, dass ein vermehrtes periostales Remodeling durch den Bohrvorgang hervorgerufen wird (RICHANY et al. 1965; DANCKWARDT-LILLIESTRÖM 1969; STÜRMER

u. SCHUCHARDT 1980) und außerdem die Implantatmaterialien ein verstärktes Remodeling bewirken (YAMASAKI et al. 2002; ZREIQAT et al. 2002; YAMASAKI et al. 2003; LI et al. 2004; REVELL et al. 2004; KRAUSE 2008; PIETAK et al. 2008; THOMANN 2008).

Bei der Auswertung des **Anteils der mineralisierten Knochenfläche** und der Osteoidfläche wurden viele signifikante Unterschiede ermittelt. Neuer Knochen wird aufgebaut, indem Osteoid, die noch nicht verkalkte Grundsubstanz, durch Osteoblasten gebildet wird, die später durch die Einlagerung von Kalziumphosphat mineralisiert wird (FROST 1963; JUNQUEIRA u. CARNEIRO 2004). Daher erscheint es sinnvoll, durch die Ermittlung der Größe der Osteoidfläche einen Rückschluss auf den Knochenzuwachs zu erzielen. NEU et al. (2001) berichteten, dass die Größe eines Knochens einerseits durch das Längenwachstum und andererseits durch die Zunahme des Knochenquerschnitts bestimmt wird. Die Größe des Knochens zu erfassen ist zudem sinnvoll, da laut ANDREASSEN und OXLUND (2001) ein größerer Knochen die einfachste Anpassung darstellt, um die mechanische Belastbarkeit zu verbessern, da eine größere Querschnittsfläche höheren verformenden Kräften standhalten kann. GLO-RIEUX et al. (2000) konstatierten, dass in den letzten Jahren meist indirekte Methoden zur Evaluierung der Knochenmasse und des Knochenstoffwechsels verwendet wurden, aber viele Informationen über die Knochenentwicklung nur mit Hilfe der Knochenhistomorphometrie erreicht werden können. Aus diesen genannten Gründen erscheinen die hier durchgeführten Messungen als wertvoll.

Da MgF nach drei Monaten einen signifikant kleineren Anteil an mineralisierten Knochen als PLA, TI, Leer, WE und MgCa aufwies genauso wie MgCa nach drei Monaten einen kleineren Anteil als WE, scheint der Umbau der Knochenstruktur sowohl bei der unbeschichteten MgCa_{0,8}-Gruppe als auch insbesondere bei der mit MgF₂-beschichteten MgCa_{0,8}-Gruppe früher nach der Implantation eingesetzt zu haben als bei den WE43-Gruppen. Nach sechs Monaten Implantationsdauer zeigte dementsprechend WE einen signifikant kleineren Anteil an mineralisiertem Knochen als PLA, TI und MgF. Es ist zu vermuten, dass bei Implantation von WE43 erst nach drei bis sechs Monaten ein bemerkbarer Einfluss des Implantatabbaus auf die Knochenstruktur erfolgt. Dies bestätigen die Ergebnisse von KRAUSE (2008) insofern, als dass dort bei WE43 nach drei Monaten das geringste endostale Remodeling festgestellt wurde, nach sechs Monaten Implantationsdauer aber das meiste endostale Remodeling auftrat. Anhand der Fluoreszenzmarkierung stellte KRAUSE (2008) den frühesten Zeitpunkt

des endostalen Remodelings zwei Monate post operationem fest. Die anderen Gruppen zeigten im Vergleich dazu einen früheren Beginn. Das endostale Remodeling der Gruppen LAE442, PLA und TI begann nach einem Monat und das der Gruppe MgCa0,8 bereits nach einer Woche post implantationem. THOMANN (2008) ermittelte für die mit MgF₂-beschichteten MgCa0,8-Gruppen die höchste MAR (mineral apposition rate) und damit den Zeitraum des stärksten Remodelings in den ersten vier Wochen nach Implantation. Auch die weiteren signifikanten Unterschiede dieser Arbeit zwischen den Gruppen bezüglich des Anteils an mineralisierter Knochenfläche passen zu den histologischen Ergebnissen der Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008). PLA wies nach sechs Monaten einen signifikant größeren Anteil als Leer, WE, MgCa und LAE auf, TI nach sechs Monaten einen größeren Anteil als WE und MgCa. Desweiteren zeigte MgCa 12Mo einen signifikant größeren Anteil an mineralisiertem Knochen als Leer. Da der mineralisierte Knochenanteil bei den Sechsmonatsgruppen von PLA und MgF signifikant größer war als bei den Dreimonatsgruppen, zeigte sich auch hier der frühere Beginn des Knochenbaus im Vergleich zu WE, bei dem die Dreimonatsgruppe den signifikant höheren Anteil aufwies als die Sechsmonatsgruppe. Die Zwölfmonatsgruppe der unbeschichteten MgCa0,8-Implantate wies einen signifikant größeren mineralisierten Knochenanteil auf als die Drei- und Sechsmonatsgruppe. Dies lässt vermuten, dass die Theorie von THOMANN (2008) stimmt und die Knochenstruktur mit fortgeschrittener Implantationsdauer ruhiger wirkte und nun weniger Remodeling stattfand. Die LAE-Gruppen wiesen beim Zeitvergleich keine signifikanten Unterschiede auf. Daraus kann geschlossen werden, dass sich der Knochen im Laufe der Versuchsdauer stetig gleichmäßig umgebaut hat und das Implantat zu keinem Zeitpunkt einen vermehrten oder verminderten Einfluss auf die Knochenumbauvorgänge hatte.

Für den **Anteil der Osteoidfläche** an der Gesamtfläche aus mineralisierter Knochenfläche und Osteoidfläche ergaben sich entsprechend gegensätzliche Ergebnisse zu denen des mineralisierten Knochenanteils. Die Ergebnisse können mit den oben genannten Erklärungen begründet werden. WE wies nach drei Monaten eine signifikant kleinere Osteoidfläche auf als MgF und MgCa, nach sechs Monaten Versuchsdauer zeigte WE eine signifikant größere Osteoidfläche als PLA, TI und MgF. Hier kann die Ursache in der späteren Antwort des Knochens auf das Implantat gesehen werden. Dies wird auch bestätigt durch die signifikant größere Osteoidfläche bei WE nach sechs Monaten Versuchsdauer im Vergleich zu der nach drei

Monaten. Bei den Tieren mit MgCa-Implantaten schien auch noch bis mindestens sechs Monate post implantationem eine Knochenneubildung stattzufinden, da MgCa nach drei Monaten eine signifikant größere Osteoidfläche als WE und MgF und nach sechs Monaten eine signifikant größere als PLA und TI aufwies. Die Osteoidfläche von MgCa 12Mo war signifikant kleiner als die nach drei und sechs Monaten Implantationsdauer. Bei den MgF-Gruppen war die Osteoidfläche nach drei Monaten Implantationszeit signifikant größer als nach sechs Monaten, hier wurde also auch anfangs mehr neuer Knochen gebildet als später. Die Osteoidfläche von PLA war nach drei Monaten signifikant größer als nach sechs Monaten Versuchsdauer. Das bestätigt das Resultat von KRAUSE (2008), die hier mit Hilfe der Fluoreszenzmarkierung den Beginn des endostalen Remodelings nach einem Monat post operationem feststellte. Zusammengefasst zeigte die Auswertung der Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Schliffe durch den stetig gleichmäßigen Knochenumbau, dass das LAE442-Implantat zu keinem der untersuchten Zeitpunkte einen vermehrten oder verringerten Einfluss auf das Knochenremodeling aufwies. Außerdem setzte die Wirkung der WE43-Legierung auf die Knochenumbauvorgänge später ein als bei den anderen Magnesiumimplantatmaterialien.

Die Auswertung der **TRAP-gefärbten Präparate** zeigte keine oder nur wenige **Osteoklasten** in den Schliffen mit den konventionellen Implantatmaterialien PLA und Titan. Bei den Gruppen mit Implantaten auf Magnesiumbasis wurden hingegen mehr Osteoklasten beobachtet. Vor allem die MgF-Gruppen zeigten eine deutlich erhöhte Osteoklastenzahl. Nach drei und sechs Monaten wies MgF signifikant mehr Osteoklasten auf als PLA und TI. Bei den Langzeitgruppen wies die MgCa-Zwölfmonatsgruppe signifikant mehr Osteoklasten auf als die entsprechende LAE-Gruppe, was auf einen vermehrten Umbau bei MgCa im Vergleich zu LAE hinweist. Da laut FROST (1969) das Bone Remodeling durch die Osteoklasten eingeleitet wird, die den Knochen resorbieren, liegt die Vermutung nahe, dass bei den konventionellen Implantatgruppen im Gegensatz zu den auf Magnesium basierenden Implantatgruppen wenig Bone Remodeling stattfand oder dieses bereits weitgehend abgeschlossen war. Allerdings passen die Ergebnisse von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) nicht vollkommen zu dieser möglichen Erklärung. KRAUSE (2008) zeigte ein beginnendes endostales Remodeling für PLA und Titan nach einem Monat. Weiterhin wurde der Gesamteindruck der Knochen mit PLA-Implantaten als ruhig bezeichnet, wohingegen die mit Titan-Implantaten nach drei Monaten Implantationszeit meist als unruhig bewertet wurden. Dies scheint darauf hin-

zudeuten, dass der Knochenumbau bei den Titangruppen sehr schnell abgelaufen war, für die Bestätigung dieser Behauptung wären allerdings weitere Untersuchungen erforderlich. THOMANN (2008) berichtete von den mit MgF_2 -beschichteten $\text{MgCa}_{0,8}$ -Implantaten, dass dort die Phase mit dem meisten Bone Remodeling in den ersten vier Wochen post operationem auftrat. In der vorliegenden Arbeit stellte sich der Anteil der Osteoidfläche von MgF nach drei Monaten im Vergleich zu den anderen Material-Zeitgruppen als am größten heraus. Nach sechs Monaten war der Anteil der Osteoidfläche allerdings nicht mehr so groß. Da Osteoklasten nach den Implantationsdauern von drei und sechs Monaten jeweils in großer Anzahl gefunden wurden, scheinen die Ergebnisse dieser Arbeit ebenfalls auf ein vermindertes Remodeling nach sechs Monaten im Vergleich zu dem nach drei Monaten hinzuweisen.

Eine weitere mögliche Erklärung für die Anzahl der Osteoklasten neben dem Bone Remodeling kann bei Betrachtung der Anzahl der **Osteoklasten im endostalen Bereich** aufgestellt werden. Da im Gegensatz zu den Magnesium-Implantaten bei den konventionellen Implantatgruppen nur wenige bzw. keine Osteoklasten nachgewiesen wurden, kann postuliert werden, dass die endostalen Osteoklasten der Magnesium-Gruppen nicht nur am Knochenumbau sondern im Zuge ihrer Phagozytenfunktion auch am Implantatabbau beteiligt waren. Dieser Vorgang ist bei den konventionellen Materialien nicht notwendig, da Titan nicht resorbierbar ist und PLA durch Hydrolyse und enzymatische Spaltung abgebaut wird (MIDDLETON u. TIPTON 1998; VAN DER ELST et al. 2000), nicht durch zelluläre Phagozytose wie sie für die Magnesiumlegierungen häufig beschrieben wurde (WITTE et al. 2005; KRAUSE 2008; THOMANN 2008; VON DER HÖH 2008).

Bei der Gruppe MgF wurden nach drei Monaten signifikant mehr **Osteoklasten im kortikalen Bereich** gefunden als bei den Gruppen PLA, TI und LAE. Dies spricht für den vermehrten Umbau des Knochens der MgF-Dreimonatsgruppe, was auch durch das festgestellte starke peri- und endostale Remodeling sowie den unruhigen Gesamteindruck der Knochenstruktur bestätigt wird (THOMANN 2008). Bei den Langzeitgruppen wurden mehr kortikale Osteoklasten bei der MgCa-Gruppe ermittelt als bei der LAE-Gruppe, allerdings konnte kein statistisch signifikanter Unterschied berechnet werden. Dies dürfte im Zusammenhang mit dem Knochenremodeling stehen und der vermuteten Beteiligung am Implantatabbau. Es wurde eine weiter fortgeschrittene Degradation bei MgCa als bei LAE nach zwölf Monaten beobachtet. Dieses passt zu den Ergebnissen von THOMANN (2008), die bei MgCa etwas mehr peri-

und endostales Remodeling feststellte und der außerdem die Knochenstruktur bei MgCa unruhiger erschien als bei LAE.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei den Magnesiumlegierungen mehr Osteoklasten auftraten als bei den konventionellen Implantatmaterialien, was vor allem für die MgCa_{0,8}-Legierung mit der MgF₂-Beschichtung galt.

Die Trenn-Dünnschlifftechnik nach DONATH (1987) wurde für die Proben der vorliegenden Arbeit gewählt, da dies eine etablierte Methode zur Herstellung unentkalkter histologischer Schnitte von nicht schneidbaren Materialien wie z.B. Titan ist (ROMEIS 1989; KRAUSE 2008). Titan wurde in der Arbeit von KRAUSE (2008) und daher auch für diese Arbeit als Vergleichsmaterial verwendet. Somit konnte diese Technik auch als einheitliche Methode zur Schliffherstellung aller Materialgruppen angewendet werden. THOMANN (2008) verwendete aus diesen Gründen dieselbe Methode. Laut ROMEIS (1989) ist die Dünn-Schliffpräparat-Herstellung als eine echte Alternative zu den Hartmikrotomschnitten anzusehen, da sie bei optimaler Fixierung und Einbettung eine gleich gute Erhaltung weichgeweblicher und zellulärer Details bietet, dabei aber die Erhaltung der Hartgewebestrukturen überragt. Außerdem können die implantierten Materialien sowie ihre direkt angrenzende Umgebung lichtmikroskopisch untersucht werden (PLENK 1986; DONATH 1987), was bei den Mikrotomschnitten nicht möglich ist, da sich das Metallimplantat beim Schneiden herausschält (VON DER HÖH 2008). Neben der Erhaltung des Implantates ist es ein weiterer Vorteil der Trenn-Dünnschlifftechnik, dass aufgrund des Materialverlustes der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Schliffen größer war, damit die Bereiche nicht direkt angrenzend aneinander waren und somit auch nie die gleiche Zelle zweimal erfasst werden kann. Eine allgemeine Schwierigkeit war allerdings auch der große Materialverlust, der bei der Herstellung der Trenn-Dünnschliffe auftrat, wie HAMMER bereits 1997 beschrieb.

In dieser Arbeit wurden Längsschliffe des Knochen-Implantat-Verbundes angefertigt und mit Toluidinblau angefärbt, um diese mit den Toluidinblau-gefärbten Querschliffen der Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) zu vergleichen. Für diesen Vergleich wurde dasselbe Protokoll verwendet. Dabei stellte sich heraus, dass das Remodeling am Längsschliff sehr gut beurteilt werden konnte, die Knochenmarkzellen allerdings weniger gut. Deshalb

sind die Querschliffe für die Auswertung mittels des semiquantitativen Scores besser geeignet als die Längsschliffe. Außerdem bieten die Querschliffe den Vorteil, dass nicht so viel Material bei der Herstellung verwendet wird wie bei der Herstellung der Längsschliffe. Beim Vergleich der Masson-Trichrom-Goldner-Färbung mit der Toluidinblau-Färbung wurde festgestellt, dass die Toluidinblau-Färbung (Protokoll nach KRAUSE (2008)) besser zur Beurteilung des Knochenremodelings geeignet war als die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung, bei der dieselben Messungen durchgeführt worden waren, da in den Toluidinblau-gefärbten Schliffen die Anordnung der Knochenstrukturen sehr deutlich zu erkennen war. Ob Toluidinblau-gefärbte Längsschliffe oder Querschliffe vorlagen war bezüglich der Färbequalität und der Auswertungsergebnisse des semiquantitativen Scores unerheblich. Um das Remodeling als Antwort des Knochens auf das Implantat in Bezug auf die Lage zum Implantat beurteilen zu können, erscheint die materialverbrauchende Herstellung der Längsschliffe als lohnenswert, da solche Ergebnisse mit den Querschliffen nicht möglich sind.

Die Van Gieson-gefärbten Querschliffe stellten sich in der eigenen Arbeit als gut geeignet für die Messungen der Knochenfläche (bone area), der Implantatfläche und der Kortikalis-Dicke (cortical width) (PARFITT 1987) heraus. Allerdings war diese Färbung nicht unbedingt notwendig, da diese histomorphometrischen Auswertemethoden auch an mit anderen Methoden gefärbten Schliffen, wie z.B. Toluidinblau oder Masson-Trichrom-Goldner, durchgeführt werden konnten.

Die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung gilt laut ROMEIS (1989) als Standardfärbung für die Knochenhistomorphometrie. Dementsprechend häufig wird sie auch in der Literatur bei Untersuchungen von Knochengewebe erwähnt (REVELL 1983; RADLANSKI u. KLARKOWSKI 2001; GUSCHMANN et al. 2003; YANG et al. 2003; FUNK 2004; WÜRZLER et al. 2004; EINDORF 2005; JANKE 2005; MAI et al. 2005; WITTE et al. 2006; VON DER HÖH 2008). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung als vorteilhaft, da sie sich als eine sehr gute Übersichtsfärbung für den Knochen eignete. Die mineralisierte Knochenmatrix, die sich grün darstellt, konnte gut von der nicht-mineralisierten, rot oder orange angefärbten Knochenmatrix unterschieden werden. Die Unterscheidung war sogar so deutlich, dass mittels einer einfachen, semiautomatischen Bildanalyse die Flächen des mineralisierten und des nicht-mineralisierten Knochens berechnet

werden können. Dies wäre an den Toluidinblau-gefärbten Schliffen aufgrund des mangelnden Farbkontrastes nicht möglich gewesen. Bei den Vorversuchen zur Etablierung der Färbung an den Trenn-Dünnschliffen wurde festgestellt, dass sich das Osteoid bei etwas dickeren Schliffen eher orange als rot darstellte, wie es normalerweise in der Literatur beschrieben ist (GLORIEUX et al. 2000; YANG et al. 2003; FUNK 2004). Möglicherweise präsentiert sich bei dickeren Schliffen das Osteoid eher orange, da die Färbung nur die Oberfläche des Trenn-Dünnschliffes anfärbt und nicht den kompletten Schliff. Je mehr ungefärbtes Gewebe sich darunter befindet, umso heller und somit weniger rot erscheint das Osteoid. So ist auch zu erklären, warum dieses Phänomen bisher noch nicht beschrieben wurde, da diese Färbung am Knochen meist an den dünneren Mikrotomschnitten durchgeführt wurde (GUSCHMANN et al. 2003; YANG et al. 2003; WITTE et al. 2006).

Die enzymhistochemische TRAP-Färbung, bei der das Enzym „tartrate resistant acid phosphatase“ rot angefärbt wird, stellte sich an den Trenn-Dünnschliffen als gut durchführbar heraus. Vorher wurde vermutet, dass die Enzyme vielleicht nicht ausreichend erreicht würden, da die Anfärbung der Trenn-Dünnschliffe laut LANG (2006) nur an der Oberfläche erfolgt. Diese Annahme konnte widerlegt werden. Trotz der bekannten TRAP-Aktivität auch in anderen Zellen (BIANCO et al. 1987; BIANCO et al. 1988; NAKANO et al. 2004) ist diese Färbung als zuverlässiger und wichtiger Marker für Osteoklasten und seine Vorläuferzellen anerkannt (BALLANTI et al. 1997). In der vorliegenden Arbeit kam es manchmal zu etwas schwächeren Anfärbungen der Osteoklasten, was vermutlich an der unterschiedlichen Schliffdicke lag, die trotz Bemühungen vermutlich nicht immer exakt gleich war.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Biokompatibilität und des Einflusses des Implantates auf den Knochen bis auf wenige Differenzen mit den Ergebnissen der Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) übereinstimmten. Die Magnesiumlegierung LAE442 konnte als das am besten geeignete, resorbierbare Implantatmaterial für die Osteosynthese im Vergleich zu den Legierungen WE43, mit MgF_2 -beschichtetes $MgCa_{0,8}$ und unbeschichtetes $MgCa_{0,8}$ bestätigt werden.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit lässt den Schluss zu, dass die in den Untersuchungen von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) angewendete Toluidinblau-Färbung an sich ausreichend für eine erste Aussage zur Biokompatibilität war. Dennoch sollten histologische

Untersuchungen durch die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung zur Beurteilung der Fläche des Osteoids im Vergleich zur mineralisierten Knochenfläche sowie durch die Untersuchung der Anzahl der Osteoklasten mit der TRAP-Färbung ergänzt werden, weil dadurch weitere wichtige Aussagen z.B. über das Knochenremodeling erhalten werden können.

6 Zusammenfassung

Melanie Schäfer (2011): Vergleichende histologische Untersuchungen von intramedullären Implantaten auf Magnesiumbasis im Kaninchenmodell

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die vier Magnesiumlegierungen (WE43, MgCa0,8, mit MgF₂-beschichtetes MgCa0,8 und LAE442) vergleichend zu den beiden konventionellen Implantatmaterialien Titan und PLA und zu Leertieren aus den Arbeiten von KRAUSE (2008) und THOMANN (2008) histologisch zu untersuchen, um mit Hilfe weiterer Färbemethoden und anderer Untersuchungsverfahren neue Erkenntnisse über die Implantatmaterialien und ihre Auswirkungen auf den Knochen zu erhalten. Des Weiteren sollte geklärt werden, welche histologischen Färbemethoden zur Untersuchung von Knochengewebe bei Trenn-Dünnschliffen angewendet werden sollten, um essentielle Fragestellungen für die Evaluierung resorbierbarer Knochenimplantate optimal beantworten zu können.

Für die histologischen Untersuchungen wurden die rechten Tibiae von insgesamt 62 Kaninchen verwendet, in deren Markhöhle zylinderförmige Pins (Länge 25 mm, Durchmesser 2,5 mm bzw. 2 mm bei PLA) implantiert worden waren. Als Implantatmaterialien waren die Magnesiumlegierungen WE43, unbeschichtetes MgCa0,8, mit MgF₂-beschichtetes MgCa0,8 und LAE442 und die konventionellen Materialien Titan und PLA verwendet worden. Alle Materialien waren für einen Versuchszeitraum von drei und sechs Monaten in den Tieren belassen worden, die Magnesiumlegierungen MgCa0,8 und LAE442 zusätzlich auch über zwölf Monate. Die Versuchsgruppengröße pro Material und Versuchsdauer betrug fünf Tiere, für die konventionellen Material-Zeitgruppen drei Tiere. Von den in Technovit 7200 VLC[®] eingebetteten Tibiae wurden Schliffe mittels der Trenn-Dünnschlifftechnik nach DONATH (1987) angefertigt. Die einerseits hergestellten Längsschliffe wurden mit Toluidinblau und die andererseits hergestellten Querschliffe wurden mit der Van Gieson-, Masson-Trichrom-Goldner- und TRAP-Färbung gefärbt. Die Auswertung erfolgte mittels Scoring und histomorphometrisch.

Die gute Biokompatibilität der Magnesiumlegierungen im Allgemeinen konnte anhand der histologischen Untersuchungen bestätigt werden. Alle Implantatmaterialien schienen sich osteoinduktiv zu verhalten, wobei das PLA den geringsten Knochenumbau zeigte. Das kon-

ventionelle Titan führte hingegen zum stärksten Umbau im endostalen Bereich, die Implantate wurden von neugebildetem Knochen vollständig ummantelt. Die am Knochenabbau beteiligten Osteoklasten kamen bei den konventionellen Implantatmaterialgruppen kaum im endostalen und kortikalen Bereich vor im Gegensatz zu den auf Magnesium-basierenden Implantatgruppen. Bei den Gruppen mit der Magnesiumlegierung WE43 war nach drei Monaten Implantationsdauer noch kein so starker Einfluss auf den Knochen durch das Implantat festzustellen wie nach sechs Monaten. Bei den MgF_2 -beschichteten MgCa0,8-Gruppen war bereits nach drei Monaten Versuchsdauer ein starker Knochenumbau zu bemerken. Des Weiteren fiel hier eine im Vergleich zu allen anderen untersuchten Materialien vermehrte Anzahl an Osteoklasten, vor allem im kortikalen Bereich, auf. Ein Implantat-Knochen-Kontakt, wie er bei allen anderen Materialien deutlich festzustellen war, war selten zu beobachten. Die Beschichtung des Implantates schien folglich die Anhaftung der Osteoblasten zu hemmen. Die Magnesiumlegierungen, die auch über einen Zeitraum von zwölf Monaten untersucht wurden, zeigten durchweg eine gute Verträglichkeit. Bei der MgCa0,8-Implantatgruppe wirkte die Gesamtstruktur des Knochens nach zwölf Monaten deutlich ruhiger, außerdem war zu diesem Zeitpunkt eine Mineralisierung des Großteils der Knochenfläche zu verzeichnen. Die Implantate waren nach zwölf Monaten deutlich stärker degradiert als nach drei Monaten. Die LAE442-Implantate degradierten im Vergleich zu MgCa0,8 langsamer. Auch der Gesamteindruck des Knochens von den LAE442-Gruppen war, besonders nach zwölf Monaten, deutlich ruhiger und ähnelte so am meisten dem Knochen eines Tieres ohne Implantat. Aufgrund der sehr guten Biokompatibilität und der langsamen Korrosion bewies sich LAE442 unter den Magnesiumlegierungen als ein hervorragend geeignetes Material für den Einsatz im Knochen.

Als histologische Färbung zur Erfassung des Knochenzustandes erwies sich die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung als optimal. Sie bot einen guten Überblick und eine gute Abgrenzung von mineralisiertem und nicht mineralisiertem Knochen. Die Toluidinblau-Färbung stellte sich ebenfalls als eine gute Übersichtsfärbung dar, um erste Aussagen zur Biokompatibilität zu gewinnen. Hier konnte remodelter und alter Knochen gut unterschieden werden. Des Weiteren bot die TRAP-Färbung eine gute Ergänzung, um Aussagen über das Knochenremodeling zu erhalten.

7 Summary

Melanie Schäfer (2011): Comparative histological investigations of intramedullar magnesium based implants in a rabbit model

In the present investigation, four magnesium alloys (WE43, uncoated MgCa0.8, MgF₂-coated MgCa0.8 and LAE442) were compared histologically to the reference conventional materials titanium and PLA and to empty bones of the studies of KRAUSE (2008) and THOMANN (2008) in order to obtain new information about implant materials and their influence on bone by using further staining methods and different examination methods. Additionally, it was important to experience the optimal histological staining method for analysing bone tissue in sections processed by using the cutting and grinding technique of DONATH (1987) in order to be able to respond to essential questions for evaluation of degradable bone implants.

For histological investigation, right tibiae of a total of 62 rabbits were used. In their marrow cavities cylindrical pins (length of 25 mm, diameter of 2.5 mm alternatively 2 mm at PLA) were implanted. As implant materials, the magnesium alloys WE43, uncoated MgCa0.8, MgF₂-coated MgCa0.8 and LAE442 and the conventional materials titanium and PLA were used. All materials stayed implanted for an investigation period of three and six months, the magnesium alloys MgCa0.8 and LAE442 also for twelve months. The size of experimental groups was five animals in each material and each investigation period, only three animals in the conventional material-period groups. Microsections of the tibiae embedded in Technovit 7200 VLC[®] were processed applying DONATH's cutting and grinding technique (1987). The produced longitudinal sections were stained with Toluidine Blue, whereas the produced transversal sections were stained with Van Gieson, Goldner's Masson trichrome and TRAP. Analysis was performed by scoring and histomorphometrically.

In general, good biocompatibility of magnesium alloys could be confirmed by histological investigations. All implant materials seemed to be osteoinductive, whereas the synthetical PLA showed minimal remodelling of bone. Noticeable changes in bone were seen at conventional titanium. In this case, there was a lot of remodelling in endosteal area, the implant was completely surrounded by new formed bone. In conventional implant material groups, there were few osteoclasts in endosteal and cortical area in contrast to magnesium based implant

groups. In groups of the magnesium alloy WE43, there was less influence on bone of the implant after three months than after six months. After three months investigation period, there was a lot of bone remodelling in MgF₂-coated MgCa0.8 groups. Furthermore, the number of osteoclasts was here highly increased compared to all other examined materials, especially in cortical area. An implant-bone-contact clearly seen at all other materials was rarely noticed. The coat of implant obviously seemed to inhibit the attachment of osteoclasts. The magnesium alloys also tested over a twelve months period showed a good biocompatibility. Bone structure of MgCa0.8 implant groups was noticeably calmer. Additionally, there was a mineralisation of most of the bone matrix at this investigation period. The implants were degraded clearly more intense after twelve months than after three months. The LAE442 implants degraded slower than MgCa0.8. Additionally, the overall impression of bone of all LAE442 groups, especially after twelve months implantation period, was noticeably calmer and was therefore similar to bone of an animal without implant. Very good biocompatibility and slow corrosion confirmed LAE442 to be an excellent appropriate material for use in bone among the examined magnesium alloys.

Goldner's Masson trichrome turned out to be the optimal staining method for gathering information about bone condition. It featured a good overview and an excellent demarcation of mineralised and non-mineralised bone. Toluidine Blue staining also showed to be a good staining method to get an overview. Remodelled and old bone could be well differentiated. Furthermore, the TRAP staining turned out to be a good supplementation for receiving information about bone remodelling.

8 Literaturverzeichnis

ADLER, C.-P. (2005):

Knochenkrankheiten.

3. Aufl. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg

AGINS, H. J., N. W. ALCOCK, M. BANSAL, E. A. SALVATI, P. R. WILSON, P. M. PELLICCI u. P. G. BULLOUGH (1988):

Metallic wear in failed titanium-alloy total hip replacements. A histological and quantitative analysis.

J Bone Joint Surg Am 70, 347-356

ALLGÖWER, M., M. E. MÜLLER, R. SCHNEIDER u. H. WILLENEGGER (1991):

Manual of internal fixation.

3. Aufl. Springer Verlag, Berlin

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS (ASTM) (1990):

ASTM B275-90: Standard practice for codification of certain nonferrus metals and alloys, cast and wrought

in: Annual Book of ASTM Standards.

Philadelphia, PA

AN, Y. H., u. R. J. FRIEDMAN (1998):

Animal models in orthopaedic research.

1. Aufl. CRC Press, Boca Raton

AN, Y. H., u. K. L. MARTIN (2003):

Handbook of histology methods for bone and cartilage.

1. Aufl. Humana Press, Totowa NJ

ANDERS, G. (1986):

Die Wirkung von Magnesium auf kalzergische Reaktionen und auf den Knochen.

Magnes Bull 8, 5-44

ANDERSON, J. M., A. RODRIGUEZ u. D. T. CHANG (2007):

Foreign body reaction to biomaterials.

Semin Immunol 20, 86-100

ANDREASSEN, T. T. u. H. OXLUND (2001):

The effects of growth hormone on cortical and cancellous bone.

J Musculoskel Neuron Interact 2, 49-58

- ARENS, S., M. HANSIS, U. SCHLEGEL, H. EIJER, G. PRINTZEN, W. J. ZIEGLER u. S. M. PERREN (1996 a):
Infection after open reduction and internal fixation with dynamic compression plates - clinical and experimental data.
Injury 27, Suppl 3, 27-33
- ARENS, S., U. SCHLEGEL, G. PRINTZEN, W. J. ZIEGLER, S. M. PERREN u. M. HANSIS (1996 b):
Influence of materials for fixation implants on local infection. An experimental study of steel versus titanium DCP in rabbits.
J Bone Joint Surg Br 78, 647-651
- AXHAUSEN, G., u. E. BERGMANN (1937):
Die Ernährungsunterbrechungen am Knochen
in: LUBARSCH, O., F. HENKE u. R. RÖSSLE (Hrsg.): *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*.
Springer Verlag, Berlin, Bd. 9, Teil 3, Knochen und Gelenke
- BAAK, J. P. A., u. J. OORT (1983):
A manual of morphometry in diagnostic pathology.
Springer Verlag, Berlin
- BAKER, J. R. (1958):
Principles of biological microtechnique: A study of fixation and dyeing.
Methuen and Co Ltd, London
- BAKER, J. R. (1960):
Experiments on the action of mordants I. "Single-bath" mordant dyeing.
Q J Microsc Sci 101, 255-272
- BAKER, J. R. (1962):
Experiments on the action of mordants 2. Aluminium-haematein.
Q J Microsc Sci 103, 493-517
- BALLANTI, P., S. MINISOLA, M. T. PACITTI, L. SCARNECCHIA, R. ROSSO, G. F. MAZZUOLI u. E. BONUCCI (1997):
Tartrate-resistant acid phosphate activity as osteoclastic marker: Sensitivity of cytochemical assessment and serum assay in comparison with standardized osteoclast histomorphometry.
Osteoporos Int 7, 39-43
- BANCROFT, J. D., u. M. GAMBLE (2008):
Theory and practice of histological techniques.
6. Aufl. Churchill Livingstone, Edinburgh

BARKA, T., u. P. J. ANDERSON (1963):

Phosphatases

in: BARKA, T. u. P. J. ANDERSON (Hrsg.): Histochemistry: theory, practice, and bibliography.

Hoerber Medical Division, Harper & Row, New York, Evanston, London, 212-256

BIANCO, P., P. BALLANTI u. E. BONUCCI (1988):

Tartrate-resistant acid phosphatase activity in rat osteoblasts and osteocytes.

Calcif Tissue Int 43, 167-171

BIANCO, P., M. COSTANTINI, L. C. DEARDEN u. E. BONUCCI (1987):

Expression of tartrate-resistant acid phosphatase in bone marrow macrophages.

Basic Appl Histochem 31, 433-440

BIANCO, P., G. SILVESTRINI, P. BALLANTI u. E. BONUCCI (1992):

Paramyxovirus-like nuclear inclusions identical to those of Paget's disease of bone detected in giant cells of primary oxalosis.

Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 421, 427-433

BOCKHOLDT, B. (2005):

Morphologische und histomorphometrische Untersuchungen der Aortenwand in einem Vergleichskollektiv und in Todesfällen durch spontane (nicht traumatische und nicht arteriosklerotische) Aortenruptur unter Berücksichtigung forensisch relevanter Fragestellungen.

Berlin, Medizinische Fakultät Charité, Habil.-Schr.

BONETTA, M. (2006):

Einfluss des Bohrmehls auf die Kallusbildung bei Tibiadefekten : Eine histomorphologische Untersuchung an der Schafstibia.

Freiburg, Albert-Ludwigs-Universität, Medizinische Fakultät, Diss.

BÖSTMAN, O. M. (1992):

Intense granulomatous inflammatory lesions associated with absorbable internal fixation devices made of polyglycolide in ankle fractures.

Clin Orthop Relat Res 278, 193-199

BÖSTMAN, O., E. HIRVENSALO, J. MÄKINEN u. P. ROKKANEN (1990):

Foreign-body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers.

J Bone Joint Surg Br 72, 592-596

BRÅNEMARK, P. I., B. O. HANSSON, R. ADELL, U. BREINE, J. LINDSTRÖM, O. HALLÉN u. A. OHMAN (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

BRAUN, M., C. KRAUSE, D. BORMANN, J. STAHL u. BÄUMER, W., SCHWAB, B., KRAMER, S., KIETZMANN, M., BACH, FR.-W., LENARZ, T. (2007):

Untersuchungen zur Biokompatibilität von Magnesiumlegierungen als degradable Implantatwerkstoffe.

Biomaterialien 8, 183

BREME, J., E. EISENBARTH u. V. BIEHL (2007):

Titanlegierungen in der Medizintechnik

in: PETERS, M. u. C. LEYENS (Hrsg.): Titan und Titanlegierungen.

Wiley-VCH, Weinheim, 431-462

BRINKER, W. O., G. FLO, T. BRADEN, G. NOSER u. D. MERKLEY (1975):

Removal of Bone Plates in Small Animals.

J Am Anim Hosp Assoc 11, 577-586

BROWN, R. M., E. F. WHEELWRIGHT u. J. CHALMERS (1993):

Removal of metal implants after fracture surgery - indications and complications.

J R Coll Surg Edinb 38, 96-100

BRÜCKNER, L. (1978):

Beitrag zur Frage der Metallentfernung nach Osteosynthesen.

ZBL Chir 103, 108-111

BRUNETTE, D. M., P. TENGVALL, M. TEXTOR u. P. THOMSEN (2001):

Titanium in medicine: Material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications.

Springer Verlag, Berlin

BUHL, M. (2001):

Histologische Studie zum zeitlichen Heilungsablauf der subtrochantären Mehrfragmentfraktur des Schaffemurs mit Hilfe der polychromen Sequenzmarkierung.

Marburg, Philipps-Universität, Fachbereich Humanmedizin, Diss.

BUSAM, M. L., R. J. ESTHER u. W. T. OBREMSKY (2003):

Hardware Removal: Indications and Expectations.

J Am Acad Orthop Surg 14, 113-120

CHAMBERS, T. J. (1985):

The pathobiology of the osteoclast.

J Clin Pathol 38, 241-252

CHITGOPKAR, S. D. (2005):

Internal fixation of femoral shaft fractures in children by intramedullary Kirschner wires (a prospective study): Its significance for developing countries.

BMC Surg 5, 6

- CLAES, L., u. IGNATIUS, A. (1998):
Biodegradierbare Implantate und Materialien.
Hefte zu Der Unfallchirurg, Springer Verlag, Berlin
- COLE, A. A., u. L. M. WALTERS (1987):
Tartrate-resistant acid phosphatase in bone and cartilage following decalcification and cold-embedding in plastic.
J Histochem Cytochem 35, 203-206
- COLEMAN, D. L., R. N. KING u. J. D. ANDRADE (1974):
The foreign body reaction: A chronic inflammatory response.
J Biomed Mater Res 8, 199-211
- COOPER, R. R., J. W. MILGRAM u. R. A. ROBINSON (1966):
Morphology of the osteon. An electron microscopic study.
J Bone Joint Surg Am 48, 1239-1271
- CORTEN, F. G., H. CAULIER, J. P. VAN DER WAERDEN, W. KALK, F. H. CORSTENS
u. J. A. JANSEN (1997):
Assessment of bone surrounding implants in goats: ex vivo measurements by dual X-ray absorptiometry.
Biomaterials 18, 495-501
- DANCKWARDT-LILLIESTRÖM, G. (1969):
Reaming of the medullary cavity and its effect on diaphyseal bone. A fluorochromic, microangiographic and histologic study on the rabbit tibia and dog femur.
Acta Orthop Scand Suppl 128, 1-153
- DEPPRICH, R. (2003):
Die osteoinduktive Potenz verschiedener gentechnisch modifizierter Bone Morphogenetic Proteins - Eine vergleichende Untersuchung im Rattenmodell -
Würzburg, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Medizinische Fakultät, Diss.
- DETTMAR, K. (2003):
Vergleichende Etablierung und Charakterisierung eines orthotopen Kolonkarzinom-Xenograft-Modells.
München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Tierärztliche Fakultät, Diss.
- DISEGI, J. A. (2000):
Titanium alloys for fracture fixation implants.
Injury 31, Suppl 4, 14-17
- DISEGI, J. A., u. L. ESCHBACH (2000):
Stainless steel in bone surgery.
Injury 31, Suppl 4, 2-6

DO, T., u. M. CLAYTON (2005):

Bigelow's wire technique for a humeral shaft fracture: brief case report and historical perspective.

Iowa Orthop J 25, 190-193

DONATH, K. (1987):

Die Trenn-Dünnschliff-Technik zur Herstellung histologischer Präparate von nicht schneidbaren Geweben und Materialien - Apparate- und Methodenbeschreibung -

HERAEUS KULZER GMBH

[Internet:http://www.kulzer-technik.de/index.php/fuseaction/download/lrn_file/prospekt_ger_sonderdruck_trenn_duennschliff_technik_donath_1987.pdf]

EHRlich, P., R. KRAUSE, M. MOSSE, H. ROSIN u. WEIGERT C. (1910):

Enzyklopädie der Mikroskopischen Technik.

Urban & Schwarzenberg, Berlin, Wien

EINDORF, T. (2005):

Histologische Evaluation eines biodegradierbaren Implantats zur Spondylodese der Halswirbelsäule.

Berlin, Freie Universität, Diss.

ERHARDT, A. (2008):

Einführung in die digitale Bildverarbeitung.

Springer Verlag, Berlin

ERIKSEN, E. F., D. W. AXELROD u. F. MELSEN (1994):

Bone histomorphometry.

Raven Press, New York

ESENWEIN, S. A., S. ESENWEIN, G. HERR, G. MUHR, W. KÜSSWETTER u. C. H. HARTWIG (2001):

Osteogene Aktivität BMP-3-beschichteter Titanprüfkörper unterschiedlicher Oberflächenbeschaffenheit im orthotopen Lager des Riesenkaninchens.

Chirurg 72, 1360-1368

EVERTS, V., J. M. DELAISSÉ, W. KORPER, D. C. JANSEN, W. TIGCHELAAR-GUTTER, P. SAFTIG u. W. BEERTSEN (2002):

The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation.

J Bone Miner Res 17, 77-90

FRANKE, M. (2007):

Geweberegeneration und Biokompatibilität nach Implantation von Hydroxylapatit-Polyethylen in Weichgewebe und Ulnadefekt beim Kaninchen.

Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin, Diss.

- FREWEIN, J. (2004):
Bewegungsapparat.
8. Aufl. Parey Verlag, Stuttgart
- FRIEDENSTEIN, A. J. (1973):
Determined and inducible osteogenic precursor cells
in: ELLIOTT, K. (Hrsg.): Hard tissue growth, repair and remineralization.
Elsevier, Amsterdam, 169-186
- FROST, H. M. (1963):
Bone remodeling dynamics.
Charles C Thomas Company, Springfield, Illinois
- FROST, H. M. (1966):
Bone dynamics in metabolic bone disease.
J Bone Joint Surg Am 48, 1192-1203
- FROST, H. M. (1969):
Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling.
Calcif Tissue Res 3, 211-237
- FUNK, J. (2004):
Die Wirkung von systemisch appliziertem rekombinantem speziesspezifischen Wachstumshormon auf den Knochenumbau am Achsenskelett.
Berlin, Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Diss.
- GERET, V., B. A. RAHN, R. MATHYS u. S. PERREN (1983):
Quantitative Analyse der in vivo Gewebeverträglichkeit von Hydroxylapatit Ceros 80[®].
Hefte Unfallheilkd 165, 75-76
- GLORIEUX, F. H., R. TRAVERS, A. TAYLOR, J. R. BOWEN, F. RAUCH, M. NORMAN u. A. M. PARFITT (2000):
Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children.
Bone 26, 103-109
- GOGOLEWSKI, S. (2000):
Bioresorbable polymers in trauma and bone surgery.
Injury 31, 28-32
- GUSCHMANN, M., J. FREGE, E. LÜBBERT, S. GOLLA, B. RUDOLPH, K. HAAKE u. B. STÖVER (2003):
Seltene mesenchymale Läsionen bei Geschwisterkindern.
Pathologie 24, 220-225

HADJIDAKIS, D. J. u. I. I. ANDROULAKIS (2006):

Bone remodeling.

Ann N Y Acad Sci 1092, 385-396

HAFERKAMP, H., V. N. M. KAESE, K. PHILIPP, T. H. B. PHAN-TAN u. R. ROHDE (2001):

Untersuchungen an magnesiumbasierten Legierungen als neue Materialien in der Implantologie.

Mat.-wiss. u. Werkstofftech. 32, 116-120

HALLAB, N., J. J. JACOBS u. J. BLACK (2000):

Hypersensitivity to metallic biomaterials: a review of leukocyte migration inhibition assays.

Biomaterials 21, 1301-1314

HAMMER, F. (1997):

Vergleich von Nd:YAG Laserkürettage und konventioneller Wurzelreinigung bezüglich histologischer und morphologischer Veränderungen; eine in vivo Studie.

Marburg, Philipps-Universität Marburg a.d.Lahn, Medizinisches Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Diss.

HARASEN, G. (2003):

Common long bone fractures in small animal practice - Part 1.

Can Vet J 44, 333-334

HASSEL, T., F.-W. BACH, A. GOLOVKO u. C. KRAUSE (2006):

Investigation of the mechanical properties and the corrosion behaviour of low alloyed magnesium-calcium alloys for use as absorbable biomaterial in the implant technique

in: PEKGULERYUZ, M. O. (Hrsg.): Magnesium technology in the global age.

Canadian Institute of Mining Metallurgy and Petroleum, Montreal, 359-370

HIERHOLZER, S. u. G. HIERHOLZER (1991):

Osteosynthese und Metallallergie.

Thieme, Stuttgart, New York

HOFMANN, G. O. (1995):

Biodegradable implants in traumatology: a review on the state-of-the-art.

Arch Orthop Trauma Surg 114, 123-132

HOLMES, R. E., R. W. WARDROP u. L. M. WOLFORD (1988):

Hydroxylapatite as a bone graft substitute in orthognathic surgery: histologic and histometric findings.

J Oral Maxillofac Surg 46, 661-671

- HÖPFEL-KREINER, I., u. H. VON MAYERSBACH (1978):
The influence of glycol methacrylate (GMA) and paraffin embedding on freeze substituted and fixed tissues for enzyme histochemistry.
Acta Histochem 63, 224-234
- HUANG, J., Y. REN, Y. JIANG, B. ZHANG u. K. YANG (2007):
In vivo study of degradable magnesium and magnesium alloy as bone implant.
Front Mater Sci China 1, 405-409
- ITO, S., u. R. J. WINCHESTER (1963):
The fine structure of the gastric mucosa in the bat.
J Cell Biol. 16, 541-577
- JANKE, C. T. W. (2005):
Knochenneubildung durch induktive Implantate der TGF-Beta-Familie: eine tierexperimentelle Studie zum Synergismus von BMP-2-Mutanten und TGF-Beta bei der heterotopen Osteoinduktion.
Würzburg, Universität Würzburg, Medizinische Fakultät, Diss.
- JANNING, C. (2008):
Auswirkungen eines Magnesiumkorrosionsproduktes ($Mg(OH)_2$) aus degradierbaren Magnesiumimplantaten auf den umliegenden, spongiösen Knochen im Kaninchenmodell.
Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule, Klinik für Kleintiere, Diss.
- JANSEN, J. A., W. J. DHERT, J. P. VAN DER WAERDEN u. A. F. VON RECUM (1994):
Semi-quantitative and qualitative histologic analysis method for the evaluation of implant biocompatibility.
J Investig Surg 7, 123-134
- JOHANSSON, C. B., u. P. MORBERG (1995):
Importance of ground section thickness for reliable histomorphometrical results.
Biomaterials 16, 91-95
- JOHNSON, C. S., C. P. JEROME u. R. BROMMAGE (2000):
Unbiased determination of cytokine localization in bone: colocalization of interleukin-6 with osteoblasts in serial sections from monkey vertebrae.
Bone 26, 461-467
- JUNQUEIRA, L. C., u. J. CARNEIRO (2004):
Histologie.
6. Aufl. Springer Medizin, Heidelberg
- KAARTINEN, E., P. PAAVOLAINEN, T. SILVENNOINEN, P. SLÄTIS u. E. KARAHARJU (1985):
Radiographic changes in cortical bone after intramedullary nailing. An experimental investigation on rabbits.
Acta radiol 26, 107-112

KAESE, V. (2002):

Beitrag zum korrosionsschützenden Legieren von Magnesiumwerkstoffen.
VDI, Düsseldorf

KALLENBERGER, A., R. MATHYS u. W. MÜLLER (1983):

Untersuchungen der Gewebeerträglichkeit von Hydroxylapatit (Ceros 80) an kultivierten Fibroblasten.
Hefte Unfallheilkd 165, 71-74

KAMMER, C. (2000):

Magnesium-Taschenbuch.
Aluminium-Verlag, Düsseldorf

KANNAN, M. B., u. R. K. RAMAN (2008):

In vitro degradation and mechanical integrity of calcium-containing magnesium alloys in modified-simulated body fluid.
Biomaterials 29, 2306-2314

KAYE, M. (1984):

When is it an osteoclast?
J Clin Pathol 37, 398-400

KIM, C. H., E. TAKAI, H. ZHOU, D. VON STECHOW, R. MÜLLER, D. W. DEMPSTER u. X. E. GUO (2003):

Trabecular bone response to mechanical and parathyroid hormone stimulation: the role of mechanical microenvironment.
J Bone Miner Res 18, 2116-2125

KLEIN, C. P., Y. ABE, H. HOSONO u. K. DE GROOT (1987):

Comparison of calcium phosphate glass ceramics with apatite ceramics implanted in bone. An interface study - II.
Biomaterials 8, 234-236

KLEIN, K. (2008):

In vivo Studie verschiedener Hydrogele mit variabler Porenstruktur im Vergleich.
Zürich, Universität Zürich, Vetsuisse-Fakultät, Departement Pferde, Musculoskeletal Research Unit (MSRU), Diss.

KRAMSCH, D. M., u. C. T. CHAN (1978):

The effect of agents interfering with soft tissue calcification and cell proliferation on calcific fibrous-fatty plaques in rabbits.
Circ Res 42, 562-571

KRAUSE, A. (2008):

Untersuchung der Degradation und Biokompatibilität von degradablen, intramedullären Implantaten auf Magnesiumbasis im Kaninchenmodell.

Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Klinik für Kleintiere, Diss.

KRAUSE, A., N. VON DER HÖH, D. BORMANN, C. KRAUSE, F.-W. BACH, H. WINDHAGEN, u. A. MEYER-LINDENBERG (2010):

Degradation behaviour and mechanical properties of magnesium implants in rabbit tibiae.

J Mater Sci 45, 624-632

KÜNTSCHER, G. (1967):

Practice of intramedullary nailing.

Charles C Thomas Company, Springfield

LABS, K. (2001):

Klinische Langzeitergebnisse und experimentelle Untersuchungen zur Stimulierbarkeit des Ein- und Umbauverhalten einer autologen vorderen Kreuzbandplastik.

Berlin, Humboldt-Universität, Medizinische Fakultät Charité, Habil.-Schr.

LAMBOTTE, A. (1932):

L'utilisation du magnesium comme materiel perdu dans l'osteosynthèse.

Bull Mém Soc Nat Chir 28, 1325-1334

LANE, J., u. Z. A. RÁLIS (1983):

Changes in dimensions of large cancellous bone specimens during histological preparation as measured on slabs from human femoral heads.

Calcif Tissue Int 35, 1-4

LANE, J. M., u. H. S. SANDHU (1987):

Current approaches to experimental bone grafting.

Orthop Clin North Am 18, 213-225

LANG, G. (2006):

Histotechnik.

Springer, Wien

LEITING, S., S. ASSENMACHER, H. BRAUER, U. OBERTACKE u. G.

VOGGENREITER (2001):

Gewebereaktion auf Titanpartikel - Histologische Untersuchungen an Plattenbettgewebe (LC-DCP).

Mat.-wiss. u. Werkstofftech. 32, 172-177

LI, L., J. GAO u. Y. WANG (2004):

Evaluation of cyto-toxicity and corrosion behavior of alkali-heat-treated magnesium in simulated body fluid.

Surf Coat Technol 185, 92-98

- LI, Z., X. GU, S. LOU u. Y. ZHENG (2008):
The development of binary Mg-Ca alloys for use as biodegradable materials within bone.
Biomaterials 29, 1329-1344
- LIEBICH, H.-G. (2004):
Funktionelle Histologie der Haussäugetiere.
4. Aufl. Schattauer, Stuttgart
- LINK, T. M., W. BERNING, S. SCHERF, U. JOOSTEN, A. JOIST, K. ENGELKE u. H. E. DALDRUP-LINK (2000):
CT of metal implants: reduction of artifacts using an extended CT scale technique.
J Comput Assist Tomogr 24, 165-172
- LIPPMAN, C. R., M. HAJJAR, B. ABSHIRE, G. MARTIN, R. W. ENGELMAN u. D. W. CAHILL (2004):
Cervical spine fusion with bioabsorbable cages.
Neurosurg Focus 16, E4
- LOUTIT, J. F., u. K. M. TOWNSEND (1982a):
Longevity of osteoclasts in radiation chimaeras of beige and osteopetrotic microphthalmic mice.
Br J Exp Pathol 63, 214-220
- LOUTIT, J. F., u. K. M. TOWNSEND (1982b):
Longevity of osteoclasts in radiation chimaeras of osteopetrotic beige and normal mice.
Br J Exp Pathol 63, 221-223
- LOWENSTAM, H. A., u. S. WEINER (1989):
On biomineralization.
Oxford Univ. Press, New York
- LÜDINGHAUSEN, V. M., P. MEISTER u. J. PROBST (1970):
Osteosynthese und Metallose.
Med. Welt 44, 1913-1916
- LÜLLMANN-RAUCH, R. (2003):
Histologie.
Thieme, Stuttgart
- MAHNKEN, A. H., R. RAUPACH, J. E. WILDBERGER, B. JUNG, N. HEUSSEN, T. G. FLOHR, R. W. GUNTHER u. S. SCHALLER (2003):
A new algorithm for metal artifact reduction in computed tomography: in vitro and in vivo evaluation after total hip replacement.
Invest Radiol 38, 769-775

MAI, R., A. REINSDORF, E. PILLING, G. LAUER, M. GELINSKY u. U. ECKELT (2005):
Frei modellierbare Hydroxylapatit-Kollagen-Komposite zur Sanierung ossärer Defekte.
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 9, 12-17

MAKAR, G., u. J. KRUGER (1993):
Corrosion of magnesium.
Int Mater Rev 38, 138-153

MARKS, S. C. (1983):
The origin of osteoclasts: evidence, clinical implications and investigative challenges of an
extra-skeletal source.
J Oral Pathol 12, 226-256

MATSUSUE, Y., T. YAMAMURO, S. YOSHII, M. OKA, Y. IKADA, S. HYON u. Y.
SHIKINAMI (1991):
Biodegradable screw fixation of rabbit tibia proximal osteotomies.
J Appl Biomater 2, 1-12

MCBRIDE, E. D. (1938):
Absorbable Metal in Bone Surgery.
J Am Med Assoc 111, 2464-2467

MEACHIM, G. u. D. F. WILLIAMS (1973):
Changes in nonosseous tissue adjacent to titanium implants.
J Biomed Mater Res 7, 555-572

MEEK, G. A., u. H. Y. ELDER (1977):
Analytical and quantitative methods in microscopy.
Cambridge University Press, Cambridge, New York

MEYER-LINDENBERG, A., M. PRUSS, M. FEHR u. L. BRUNNBERG (1996):
Stabilisierung von Frakturen der langen Röhrenknochen bei kleinen Hunden und Katzen.
Prakt. Tierarzt 77, 987-994

MEYER-LINDENBERG, A., M. THOMANN, A. KRAUSE, D. BORMANN, B. VON RE-
CHENBERG u. H. WINDHAGEN (2010):
Untersuchungen zum Einsatz einer Magnesiumbasislegierung als neues resorbierbares Im-
plantatmaterial für die Osteosynthese.
Kleintierprax 7, 349-363

MEYER-LINDENBERG, A., H. WINDHAGEN, M. NIEMEYER, E. SWITZER, F. WITTE,
V. KAESE, T. FABIAN u. A. SCHIESZLER (2003):
Untersuchungen zum Einsatz degradabler metallischer Osteosynthese-Materialien auf Magne-
siumbasis
in: DVG (Hrsg.): 49. Jahreskongress der Fachgruppe "Kleintierkrankheiten" der Deutschen
Veterinärmedizinischen Gesellschaft, Leipzig, 174-176

- MIDDLETON, J. C., u. A. J. TIPTON (1998):
Synthetic biodegradable polymers as medical devices.
Medical Plastics and Biomaterials
- MILLER, S. C. u. W. S. JEE (1987):
The bone lining cell: a distinct phenotype?
Calcif Tissue Int 41, 1-5
- MINKIN, C. (1982):
Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function.
Calcif Tissue Int 34, 285-290
- MØLSTER, A., J. BEHRING, N. R. GJERDET u. A. EKELAND (2002):
Removal of osteosynthetic implants.
Tidsskr Nor Laegeforen 122, 2274-2276
- MORAN, C. A., F. G. MULLICK, K. G. ISHAK, F. B. JOHNSON u. W. B. HUMMER (1991):
Identification of titanium in human tissues: probable role in pathologic processes.
Hum Pathol 22, 450-454
- MÜLLER-FÄRBER, J. (2003a):
Die Metallentfernung in der Unfallchirurgie.
Unfallchirurg 106, 653-670
- MÜLLER-FÄRBER, J. (2003b):
Die Metallentfernung nach Osteosynthesen.
Orthopäde 32, 1039-57
- NAKANO, Y., S. TOYOSAWA u. Y. TAKANO (2004):
Eccentric localization of osteocytes expressing enzymatic activities, protein, and mRNA signals for type 5 tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP).
J Histochem Cytochem 52, 1475-1482
- NEU, C. M., F. RAUCH, F. MANZ u. E. SCHOENAU (2001):
Modeling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography.
Osteoporos Int 12, 538-547
- OBERHOLZER, M. (1983):
Morphometrie in der klinischen Pathologie.
Springer, Berlin

- O'DRISCOLL, S. W., F. W. KEELEY u. R. B. SALTER (1988):
Durability of regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. A follow-up report at one year.
J Bone Joint Surg Am. 70, 595-606
- OSBORN, J. F. (1985):
Die physiologische Integration von Hydroxylapatitkeramik in das Knochengewebe.
Hefte Unfallheilkd 174, 104-105
- OWEN, M. (1978):
Histogenesis of bone cells.
Calcif Tissue Res 25, 205-207
- PARDO, A., M. C. MERINO, A. E. COY, R. ARRABAL, F. VIEJO u. E. MATYKINA (2008):
Corrosion behaviour of magnesium/aluminium alloys in 3.5 wt.% NaCl.
Corros Sci 50, 823-834
- PARFITT, A. M. (1987):
Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Summary of proposed system.
Bone Miner 2, 595-610
- PARFITT, A. M. (1994):
Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone.
J Cell Biochem 55, 273-286
- PERREN, S. M. (1991):
The concept of biological plating using the limited contact-dynamic compression plate (LC-DCP). Scientific background, design and application.
Injury 22, Suppl 1, 1-41
- PERREN, S. M. (2002):
Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology.
J Bone Joint Surg Br 84, 1093-1110
- PETRTÝL, M., J. HERT u. P. FIALA (1996):
Spatial organization of the haversian bone in man.
J Biomech 29, 161-169
- PIETAK, A., P. MAHONEY, G. J. DIAS u. M. P. STAIGER (2008):
Bone-like matrix formation on magnesium and magnesium alloys.
J Mater Sci Mater Med 19, 407-415

PIHLAJAMÄKI, H., O. BÖSTMAN, M. MANNINEN, U. PÄIVARINTA u. P. ROKKANEN (1994):

Tissue-implant interface at an absorbable fracture fixation plug made of polylactide in cancellous bone of distal rabbit femur.

Arch Orthop Trauma Surg 113, 101-105

PINEDA, S., A. POLLACK, S. STEVENSON, V. GOLDBERG u. A. CAPLAN (1992):

A semiquantitative scale for histologic grading of articular cartilage repair.

Acta Anat 143, 335-340

PISCHINGER, A. (1926):

Die Lage des isoelektrischen Punktes histologischer Elemente als Ursache ihrer verschiedenen Färbbarkeit.

Cell Tissue Res 3, 169-197

PISCHINGER, A. (1927):

Diffusibilität und Dispersität von Farbstoffen und ihre Beziehung zur Färbung bei verschiedenen H-Ionen-Konzentrationen.

Cell Tissue Res 5, 347-385

PITAS, I. (2000):

Digital image processing algorithms and applications.

Wiley-VCH, New York

PLENK, H. (1986):

The microscopic evaluation of hard tissue implants

in: WILLIAMS, D. F. (Hrsg.): Techniques of biocompatibility testing.

CRC Press, Boca Raton, FL, 35-81

POHLER, O. E. M. (1983):

Degradation of metallic orthopedic implants

in: RUBIN, L. R. (Hrsg.): Biomaterials in reconstructive surgery.

The C.V. Mosby Company, St. Louis, 158-228

POHLER, O. E. M. (2000):

Unalloyed titanium for implants in bone surgery.

Injury 31, Suppl 4, 7-13

PONGRATZ, M. (2008):

Evaluation von zwei verschiedenen Osteotomiemethoden in einer experimentellen Studie an Schafen.

Zürich, Universität Zürich, Vetsuisse-Fakultät, Departement Pferde, Musculoskeletal Research Unit (MSRU), Diss.

- RADLANSKI, R. J., u. M. C. KLARKOWSKI (2001):
Bone remodeling of the human mandible during prenatal development.
J Orofac Orthop 62, 191-201
- RAHN, B. A., P. GALLINARO, A. BALTENSPERGER u. S. M. PERREN (1971):
Primary bone healing. An experimental study in the rabbit.
J Bone Joint Surg Am 53, 783-786
- RAHN, B. A., u. S. M. PERREN (1972):
Alizarinkomplexon - Fluorochrom zur Markierung von Knochen- und Dentinanbau.
Specialia Experientia 28, 180
- RAHN, B. A., S. M. PERREN u. E. GAUTIER (1995):
Vascular Remodelling.
Injury 26, Suppl 2, 11-19
- RECKER, R. R. (1983):
Bone histomorphometry: techniques and interpretation.
CRC Press, Boca Raton
- REHM, K. E., H. J. HELLING u. L. CLAES (1994):
Report of the Biodegradable Implants Study Group.
Aktuelle Traumatol 24, 70-73
- REHM, K. E., H. J. HELLING u. C. GATZKA (1997):
Neue Entwicklungen beim Einsatz resorbierbarer Implantate.
Orthopäde 26, 489-497
- REICHE, D. (2006):
Roche-Lexikon Medizin.
5. Aufl. Urban & Fischer, München
- REIFENRATH, J. (2005):
Vergleich des Knorpelregenerates über degradablen Magnesiumschwämmen mit einer osteokartilaginären Umkehrplastik sowie einer Leerbohrung im Kaninchenmodell.
Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Klinik für Kleintiere, Diss.
- REIFENRATH, J., E. WILLBOLD, H. ULRICH, C. PALM, J. NELLESEN, H. A. CROSTACK, D. BORMANN, A. MEYER-LINDENBERG, M. RUDERT u. F. WITTE (2007):
Der Einfluss von subchondralen Magnesiumimplantaten auf das peri-implantäre Gewebe.
Biomaterialien 8, 188
- REVELL, P. A. (1983):
Histomorphometry of bone.
J Clin Pathol 36, 1323-1331

REVELL, P., E. DAMIEN, X. ZHANG, P. EVANS u. C. HOWLETT (2004):
The effect of magnesium ions on bone bonding to hydroxyapatite.
Key Eng Mater 254-256, 447-450

RICHANY, S. F., H. SPRINZ, K. KRANER, J. ASHBY u. T. G. MERRILL (1965):
The role of the diaphyseal medulla in the repair and regeneration of the femoral shaft in the adult cat.
J Bone Joint Surg Am 47, 1565-1584

ROBINSON, R. A. (1967):
The healing of osseous tissue.
National Academy of Sciences-National Research Council, Washington D.C.

ROKKANEN, P. U., O. BÖSTMAN, E. HIRVENSALO, E. A. MÄKELÄ, E. K. PARTIO, H. PÄTIÄLÄ, S. I. VAINIONPÄÄ, K. VIHTONEN u. P. TÖRMÄLÄ (2000):
Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology.
Biomaterials 21, 2607-2613

ROMEIS, B. (1989):
Mikroskopische Technik.
17. Aufl. Urban und Schwarzenberg, München, Wien

ROSENGREN, A., L. M. BJURSTEN, N. DANIELSEN, H. PERSSON u. M. KOBER (1999):
Tissue reactions to polyethylene implants with different surface topography.
J Mater Sci Mater Med 10, 75-82

ROSTOCK, P. (1937):
Ist das Magnesium als Naht- und Schiehnungsmaterial für Knochenoperationen geeignet?
Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie, 486-492

RUSS, J. C., u. R. T. DEHOFF (2000):
Practical stereology.
2. Aufl. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York

SAJONSKI, H., u. SMOLLICH ALFRED (1990):
Zelle und Gewebe.
7. Aufl. Hirzel, Leipzig

SATO, T., H. KAWANO u. S. KATO (2002):
Study of androgen action in bone by analysis of androgen-receptor deficient mice.
J Bone Miner Metabol 20, 326-330

SCHAUER, A., u. G. SCHEIBE (1959):

Über die Verwendung der reversibel polymeren Metachromasie von Pseudoisocyanin zur Gewebsfärbung.

Histochemie 1, 190-195

SCHELL, H. (2003):

Einfluss des Osteosyntheseimplantates auf die Frakturheilung im Tibia-Defektmodell: Vergleich eines medial montierten Fixateur externe mit einem kraniomedial montierten Fixateur externe und einer unaufgebohrten Marknagelung.

Berlin, Freie Universität, Fachbereich Veterinärmedizin, Diss.

SCHENK, R. K. (1998):

Struktur und Funktion des Knochens

in: BONATH, K. H. u. W. D. PRIEUR (Hrsg.): Orthopädische Chirurgie und Traumatologie.

Ulmer, Stuttgart, Bd. 3, 34-46

SCHENK, R. K., u. H. R. WILLENEGGER (1977):

Zur Histologie der primären Knochenheilung - Modifikationen und Grenzen der Spaltheilung in Abhängigkeit von der Defektgröße.

Unfallheilkunde 80, 155-160

SCHETT, G. (2003):

Die Rolle von Osteoklasten bei der arthritischen Knochenerosion.

J Miner Stoffwechs 10, 6-9

SCHMIDT, C., A. A. IGNATIUS u. L. E. CLAES (2000):

Proliferation and differentiation parameters of human osteoblasts on titanium and steel surfaces.

J Biomed Mater Res 54, 209-215

SCHNED, A. R., K. J. WHEELER, C. A. HODOROWSKI, J. A. HEANEY, M. S.

ERNSTOFF, R. J. AMDUR u. R. D. HARRIS (1996):

Tissue-shrinkage correction factor in the calculation of prostate cancer volume.

Am J Surg Pathol 20, 1501-1506

SCHRAVEN, J. (2006):

Biokompatibilität eines neuartigen Knochenklebstoffes im Großtiermodell.

Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Medizin, Diss.

SCHUDLO, M. M., T. N. VARSEGOVA, T. A. STUPINA, I. V. BORISOVA, S. V.

GORDICHUK, L. V. VOINKOVA u. A. V. KOBELEV (2003):

The holmes effect problem in quantitative telepathology (methodical aspects).

Proceedings of the Chelyabinsk Scientific Center 1, 130-135

SINGH, R., u. N. B. DAHOTRE (2007):

Corrosion degradation and prevention by surface modification of biometallic materials.

J Mater Sci Mater Med 18, 725-751

SMEETS, R. (2004):

rhBMP-2 zur Knochenaugmentation bei transgingivaler Implantateinheilung.
Aachen, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Medizinische Fakultät,
Diss.

SONG, G. (2007):

Control of biodegradation of biocompatible magnesium alloys.
Corros Sci 49, 1696-1701

SONG, G., u. A. ATRENS (1999):

Corrosion mechanisms of magnesium alloys.
Adv Eng Mater 1, 11-33

SRIVASTAVA, S., G. TORALDO, M. N. WEITZMANN, S. CENCI, F. P. ROSS u. R.
PACIFICI (2001):

Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B
ligand (RANKL)-induced JNK activation.
J Biol Chem 276, 8836-8840

STAIGER, M. P., A. M. PIETAK, J. HUADMAI u. G. DIAS (2006):

Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review.
Biomaterials 27, 1728-1734

STEINEMANN, S. G., u. P. A. MÄUSLI (1988):

Titanium alloys for surgical implants - Biocompatibility from physicochemical principles
in: LACOMBÉ, P., R. TRICOT u. G. BÉRENGER (Hrsg.): Proceedings of the Sixth World
Conference on Titanium.
Cannes, Frankreich, 535-540

STROGANOV, G. B., E. SAVITSKY, N. TIKHOVA, V. TEREKHOVA u. V. E. A. FE-
DOROVNA (1972):

Magnesium-base alloys for use in bone surgery.
Patentschrift

STÜRMER K.M., u. SCHUCHARDT W. (1980):

Neue Aspekte der gedeckten Marknagelung und des Aufbohrens der Markhöhle im Tierexpe-
riment. Teil III: Knochenheilung, Gefäßversorgung und Knochenumbau.
Unfallheilkunde 83, 433-445

TAKAHASHI, N., N. UDAGAWA, M. TAKAMI u. T. SUDA (2002):

Cells of Bone: Osteoclast Generation
in: BILEZIKIAN, J. P., L. G. RAISZ u. G. A. RODAN (Hrsg.): Principles of bone biology.
Academic Press, San Diego, 87-102

SUMNER-SMITH, G., u. G. E. FACKELMAN (2002):

Bone in clinical orthopedics.

2. Aufl. Thieme, Stuttgart

SWITZER, E. (2005):

Resorbierbares metallisches Osteosynthesematerial.

Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Klinik für Kleintiere, Diss.

SZMUKLER-MONCLER, S., H. SALAMA, Y. REINGEWIRTZ u. J. H. DUBRUILLE (1998):

Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: Review of experimental literature.

J Biomed Mater Res B Appl Biomater 43, 192-203

THOMANN, M. (2008):

Untersuchungen zur Degradation und Biokompatibilität von intramedullären Implantaten auf Magnesiumbasis im Kaninchenmodell: Prüfung der Degradation im Langzeitversuch und Untersuchung des Einflusses einer Fluoridbeschichtung.

Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule, Klinik für Kleintiere, Diss.

THOMANN, M., C. KRAUSE, N. ANGRISANI, D. BORMANN, T. HASSEL, H.

WINDHAGEN, u. A. MEYER-LINDENBERG (2010):

Influence of a magnesium-fluoride coating of magnesium-based implants (MgCa0.8) on degradation in a rabbit model.

J Biomed Mater Res A, 93, 1609-1619

THULL, R. (2003):

Oberflächenmodifikationen zur Verbesserung von Biokompatibilität und mechanischen Eigenschaften von orthopädischen Implantaten.

Der Orthopäde 32, 51-59

THURLBECK, W. M., u. A. M. CHURG (1995):

Pathology of the lung.

2. Aufl. Thieme, New York

TOPF, J., u. P. MURRAY (2003):

Hypomagnesemia and Hypermagnesemia.

Rev Endocr Metab Disord 4, 195-206

TROITSKII, V., u. D. TSITRIN (1944):

The resorbing metallic alloy "Osteosintezit" as material for fastening broken bones.

Khirurgiya 8, 41-44

UNGETHÜM, M., u. W. WINKLER-GNIEWEK (1984):

Toxikologie der Metalle und Biokompatibilität metallischer Implantatwerkstoffe.

Z Orthop Ihre Grenzgeb 122, 99-105

VAN BLITTERSWIJK, C. A., J. J. GROTE, W. KUÿPERS, C. J. BLOK-VAN HOEK u. W. T. DAEMS (1985):

Bioreactions at the tissue/hydroxyapatite interface.
Biomaterials 6, 243-251

VAN DER ELST, M., P. PATKA u. C. WERKEN (2000):

Resorbierbare Implantate für Frakturfixierungen.
Unfallchirurg 103, 178-182

VELDE, J. T., R. BURKHARDT, K. KLEIVERDA, L. LEENHEERS-BINNENDIJK u. W. SOMMERFELD (1977):

Methyl-methacrylate as an embedding medium in histopathology.
Histopathology 1, 319-330

VERBRUGGE, J. (1934):

Le Matériel Métallique Résorbable En Chirurgie Osseuse.
La Press Med 23, 460-465

VOLGGER, M. (2008):

Lichtmikroskopie - Theorie und Anwendung
Cell Imaging und Ultrastrukturforschung - Universität Wien
[Internet:http://www.univie.ac.at/elearning_mikroskopie/1_grundlagen/faerbung/methoden/1_methoden.htm]

VON DER HÖH, N. (2008):

Einfluss der Oberflächenbearbeitung von resorbierbaren Knochenimplantaten aus Magnesium-Calcium-Legierungen auf das Degradationsverhalten im Kaninchenmodell.
Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule, Klinik für Kleintiere, Diss.

VORMANN, J. (2003):

Magnesium: nutrition and metabolism.
Mol Aspects Med 24, 27-37

WACKER, W. E. C. (1980):

Magnesium and man.
Harvard University Press, Cambridge (USA)

WALLIN, R. F., u. P. J. UPMAN (1998):

A Practical Guide to ISO 10993-6: Implant Effects
MEDICAL DEVICE AND DIAGNOSTIC INDUSTRY
[Internet: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/98/08/013.html>]

WEINSTEIN, R. S., R. L. JILKA, A. M. PARFITT u. S. C. MANOLAGAS (1998):

Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone.
J Clin Invest 102, 274-282

WENING, J. V., A. KATZER, W. MÜLLER, D. BRIEM u. J. M. RUEGER (1999):
Splenektomie und Frakturheilung.
Unfallchirurgie 25, 1-11

WHITE, E., u. E. C. SHORS (1986):
Biomaterial aspects of Interpore-200 porous hydroxyapatite.
Dent Clin North Am 30, 49-67

WIESNER, E., u. R. RIBBECK (2000):
Lexikon der Veterinärmedizin.
4.Aufl. Enke, Stuttgart

WILLIAMS, D. F. (1986/1987):
Proceedings of Consensus Conference of the European Society for Biomaterials /// Definitions in biomaterials, European Society for Biomaterials.
Elsevier, Cheshire, England / Amsterdam

WILLIAMS, D. F., u. G. MEACHIM (1974):
A combined metallurgical and histological study of tissue-prosthesis interactions in orthopedic patients.
J Biomed Mater Res 8, 1-9

WITTE, F., I. ABELN, E. SWITZER, V. KAESE, A. MEYER-LINDENBERG u. H. WINDHAGEN (2007a):
Evaluation of the skin sensitizing potential of biodegradable magnesium alloys.
J Biomed Mater Res A 86, 1041-1047

WITTE, F., J. FISCHER, F. BECKMANN, M. STÖRMER u. N. HORT (2007b):
Three-dimensional microstructural analysis of Mg–Al–Zn alloys by synchrotron-radiation-based microtomography.
Scr Mater 58, 453-456

WITTE, F., J. FISCHER, J. NELLESEN, H. A. CROSTACK, V. KAESE, A. PISCH, F. BECKMANN u. H. WINDHAGEN (2006):
In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys.
Biomaterials 27, 1013-1018

WITTE, F., V. KAESE, H. HAFERKAMP, E. SWITZER, A. MEYER-LINDENBERG, C. J. WIRTH u. H. WINDHAGEN (2005):
In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response.
Biomaterials 26, 3557-3563

WITTE, F., C. PODOLSKY, T. HASSEL u. A. LUCAS (2004):
Fertigung von Magnesium-Implantaten.
wt Werkstattstechnik online 94, 692-696

- WITTE, F., H. ULRICH, C. PALM u. E. WILLBOLD (2007c):
Biodegradable magnesium scaffolds: Part II: Peri-implant bone remodeling.
J Biomed Mater Res A 81, 757-765
- WOLFF, J. (1892):
Das Gesetz der Transformation der Knochen.
Hirschwald, Berlin
- WU, G., H. FAN, C. ZHAI u. Y. P. ZHOU (2005):
The effect of Ca and rare earth elements on the microstructure, mechanical properties and corrosion behaviour of AZ91D.
Mater Sci Eng A 408, 255-263
- WÜRZLER, K. K., M. HEISTERKAMP, H. BÖHM, N. R. KÜBLER, W. SEBALD u. J. F. REUTHER (2004):
Unterkieferrekonstruktion mit autologem Knochen und einem induktiven Implantat beim Göttinger Minischwein.
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 8, 75-82
- YAMASAKI, Y., Y. YOSHIDA, M. OKAZAKI, A. SHIMAZU, T. KUBO, Y. AKAGAWA u. T. UCHIDA (2003):
Action of FGMgCO₃Ap-collagen composite in promoting bone formation.
Biomaterials 24, 4913-4920
- YAMASAKI, Y., Y. YOSHIDA, M. OKAZAKI, A. SHIMAZU, T. UCHIDA, T. KUBO, Y. AKAGAWA, Y. HAMADA, J. TAKAHASHI u. N. MATSUURA (2002):
Synthesis of functionally graded MgCO₃ apatite accelerating osteoblast adhesion.
J Biomed Mater Res 62, 99-105
- YANG, R., C. M. DAVIES, C. W. ARCHER u. R. G. RICHARDS (2003):
Immunohistochemistry of matrix markers in Technovit 9100 New-embedded undecalcified bone sections.
Eur Cell Mater 6, 57-71
- ZREIQAT, H., C. R. HOWLETT, A. ZANNETTINO, P. EVANS, G. SCHULZE-TANZIL, C. KNABE u. M. SHAKIBAEI (2002):
Mechanisms of magnesium-stimulated adhesion of osteoblastic cells to commonly used orthopaedic implants.
J Biomed Mater Res 62, 175-184

9 Anhang

Tabelle I: Übersicht über die Versuchsgruppen mit Auflistung der verwendeten Legierung, der Implantationsdauer, der Tierkurzbezeichnung und evtl. Besonderheiten.

| Legierung | Versuchsdauer | Tierkurzbezeichnung | Besonderheit |
|------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|
| PLA | 3 Monate | SP4 | nur distale Hälfte |
| | | SP5 | |
| | | SP6 | |
| PLA | 6 Monate | SP1 | |
| | | SP2 | |
| | | SP3 | |
| Titan | 3 Monate | ST4 | |
| | | ST5 | |
| | | ST6 | |
| Titan | 6 Monate | ST1 | |
| | | ST2 | |
| | | ST3 | |
| WE43 | 3 Monate | SW16 | |
| | | SW17 | |
| | | SW18 | |
| | | SW19 | |
| | | SW20 | |
| WE43 | 6 Monate | SW11 | |
| | | SW12 | |
| | | SW13 | |
| | | SW14 | |
| | | SW15 | |
| MgF | 3 Monate | MgF16 | |
| | | MgF17 | |
| | | MgF18 | |
| | | MgF19 | |
| | | MgF20 | |
| MgF | 6 Monate | MgF11 | |
| | | MgF12 | |
| | | MgF13 | |
| | | MgF14 | |
| | | MgF15 | Leertibia (rechts) |

Fortsetzung Tabelle I

| Legierung | Versuchsdauer | Tierkurzbezeichnung | Besonderheit |
|-----------|---------------|---------------------|--------------------|
| MgCa0,8 | 3 Monate | SM6 | nur distale Hälfte |
| | | SM7 | |
| | | SM8 | |
| | | SM9 | |
| | | SM10 | |
| MgCa0,8 | 6 Monate | SM1 | |
| | | SM2 | |
| | | SM3 | |
| | | SM4 | |
| | | SM5 | |
| MgCa0,8 | 12 Monate | MgCa11 | |
| | | MgCa12 | |
| | | MgCa13 | |
| | | MgCa14 | |
| | | MgCa15 | |
| LAE442 | 3 Monate | SL1 | |
| | | SL2 | |
| | | SL3 | |
| | | SL4 | |
| | | SL5 | |
| LAE442 | 6 Monate | SL6 | |
| | | SL7 | |
| | | SL8 | |
| | | SL9 | |
| | | SL10 | |
| LAE442 | 12 Monate | LAE12 | |
| | | LAE13 | |
| | | LAE14 | |
| | | LAE15 | Leertibia (rechts) |
| | | LAE16 | |

Tabelle II: Herstellung der Färbelösung für die Toluidinblau-Färbung an Trenn-Dünnschliffen.

| Reagenzien | Zusammensetzung der Lösungen |
|--------------------------|---|
| Toluidinblau-Färbelösung | <ol style="list-style-type: none"> 1. Phosphatpuffer: 3,56 % iges Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat und 0,312 % iges Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat im Verhältnis 947:53 mischen, davon eine 50 % ige Lösung herstellen 2. Toluidinblau-Färbelösung: 1 % ige Toluidinblau O-Lösung herstellen 3. Toluidinblau-Färbelösung und Phosphatpuffer im Verhältnis 1:8 mischen 3. Lösung filtrieren 4. Färben bei 60 °C |

Tabelle III: Herstellung der Lösungen für die Van Gieson-Färbung an Trenn-Dünnschliffen.

| Reagenzien | Zusammensetzung der Lösung |
|-------------------|--|
| Aceton-Ethanol | Verhältnis = 1:1 |
| Van Gieson-Lösung | 1 % ige Säurefuchsinlösung und filtrierte, gesättigte, wässrige Pikrinsäurelösung im Verhältnis 1:10 mischen |

Tabelle III: Herstellung der Lösungen für die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung an Trenn-Dünnschliffen.

| Reagenzien | Zusammensetzung der Lösungen |
|------------------|--|
| HCl-Alkohol | 37 % ige HCl und 70 % iges 2-Propanol im Verhältnis 4:21 mischen |
| Goldner I-Lösung | 1. 1 % iges Säurefuchsin und 0,2 % ige Essigsäure im Verhältnis 100:1 mischen 2. 1 % iges Xylidin-Ponceau und 0,2 % ige Essigsäure im Verhältnis 100:1 mischen 3. 0,5 % iges Azophloxin 0,2 % ige Essigsäure im Verhältnis 500:1 mischen 4. Säurefuchsin-Lösung und Xylidin-Ponceau-Lösung im Verhältnis 1:2 mischen, diese Lösung, Azophloxin-Lösung und 0,2 % ige Essigsäure im Verhältnis 5:1:44 mischen |
| Orange G-Lösung | 3 % ige Molybdätosphosphorsäure-Lösung in 2 % iger Orange G-Lösung herstellen |
| Lichtgrün-Lösung | 0,1 % iges Lichtgrün und 0,2 % ige Essigsäure im Verhältnis 500:1 mischen |

Tabelle V: Herstellung der Lösungen für die enzymhistologische TRAP-Färbung an Trenn-Dünnschliffen.

| Reagenzien | Zusammensetzung der Lösungen |
|------------------|---|
| Acetatpuffer | 0,75 % ige L(+) Tartaric Acid und 2,721875 % iges Natriumacetat im Verhältnis 1:1 mischen |
| TRAP-Färbelösung | 0,05 % iges Naphthol AS-MX Phosphat und 0,11 % iges Fast Red TR Salt (beides im oben hergestellten Acetatpuffers aufgelöst) mischen; Färben bei 37 °C |

Anhang

Tabelle VI: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Scoreparameter aus der Auswertung der Toluidinblau-gefärbten Längsschliffe.

| Gruppe | Gesamteindruck | | Kavitäten | | peri. Remod. | |
|-----------|---------------------|------|---------------------|------|-----------------|------|
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 | 0 |
| PLA 06Mo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,33 | 0,58 |
| TI 03Mo | 0,33 | 0,58 | 0,33 | 0,58 | 1,00 | 0 |
| TI 06Mo | 0,67 | 0,58 | 0,33 | 0,58 | 0,67 | 1,16 |
| Leer | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,60 | 0,55 |
| WE 03Mo | 0,60 | 0,55 | 0,60 | 0,89 | 1,20 | 0,45 |
| WE 06Mo | 0,86 | 0,38 | 1,43 | 1,13 | 1,57 | 0,79 |
| MgF 03Mo | 1,00 | 0 | 1,10 | 1,20 | 1,20 | 1,14 |
| MgF 06Mo | 0,75 | 0,46 | 0,88 | 1,13 | 2,13 | 0,84 |
| MgCa 03Mo | 1,00 | 0 | 1,20 | 1,10 | 1,60 | 0,55 |
| MgCa 06Mo | 0,80 | 0,45 | 1,00 | 1,23 | 1,60 | 1,34 |
| MgCa 12Mo | 0,50 | 0,53 | 0,50 | 0,71 | 1,00 | 0,94 |
| LAE 03Mo | 0,83 | 0,41 | 0,67 | 0,82 | 1,33 | 0,52 |
| LAE 06Mo | 0,83 | 0,41 | 0,67 | 1,21 | 1,67 | 0,52 |
| LAE 12Mo | 0,17 | 0,41 | 0,50 | 1,23 | 0,33 | 0,52 |
| Gruppe | end. Remod. | | peri. Appos. | | Impl-Kn-Kontakt | |
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | 0,67 | 0,58 | 0 | 0 | | |
| PLA 06Mo | 0,67 | 0,58 | 0 | 0 | 1,00 | 0 |
| TI 03Mo | 2,67 | 0,58 | 0 | 0 | 1,00 | 0 |
| TI 06Mo | 2,00 | 1,00 | 0 | 0 | 1,00 | 0 |
| Leer | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| WE 03Mo | 0,80 | 0,45 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| WE 06Mo | 1,86 | 0,90 | 0,14 | 0,38 | 0,71 | 0,49 |
| MgF 03Mo | 1,30 | 1,06 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MgF 06Mo | 1,13 | 0,84 | 0 | 0 | 0,17 | 0,41 |
| MgCa 03Mo | 1,00 | 0,71 | 0,20 | 0,45 | 0,20 | 0,45 |
| MgCa 06Mo | 2,00 | 1,41 | 0,20 | 0,45 | 1,00 | 0 |
| MgCa 12Mo | 1,10 | 0,88 | 0 | 0 | 0,75 | 0,46 |
| LAE 03Mo | 0,83 | 0,75 | 0,17 | 0,41 | 0 | 0 |
| LAE 06Mo | 1,50 | 1,23 | 0 | 0 | 0,20 | 0,45 |
| LAE 12Mo | 1,20 | 0,45 | 0 | 0 | 0,50 | 0,71 |
| Gruppe | Knochen neu mit I-K | | Knochen neu ohne IK | | Fibrose | |
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | | | | | | |
| PLA 06Mo | 2,00 | 1,00 | 0 | 0 | 2,00 | 1,41 |
| TI 03Mo | 4,00 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TI 06Mo | 3,33 | 1,16 | 0,33 | 0,58 | 0 | 0 |
| Leer | | | | | | |
| WE 03Mo | 0 | 0 | 0,20 | 0,45 | 0,80 | 0,45 |
| WE 06Mo | 0,71 | 0,49 | 1,00 | 0 | 1,00 | 0,58 |
| MgF 03Mo | 0 | 0 | 0,13 | 0,35 | 0,50 | 0,54 |
| MgF 06Mo | 0,17 | 0,41 | 0,17 | 0,41 | 1,17 | 0,98 |
| MgCa 03Mo | 0,20 | 0,45 | 1,00 | 0 | 1,00 | 0 |
| MgCa 06Mo | 1,60 | 0,89 | 0,80 | 0,45 | 1,20 | 0,45 |
| MgCa 12Mo | 1,00 | 0,76 | 0,50 | 0,54 | 0,63 | 0,74 |
| LAE 03Mo | 0 | 0 | 0,50 | 0,58 | 0,75 | 0,50 |
| LAE 06Mo | 0,20 | 0,45 | 1,00 | 0 | 1,00 | 0 |
| LAE 12Mo | 0,50 | 0,71 | 1,00 | 0 | 1,00 | 0 |

Tabelle IVI: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Dicke der Trans-Kortex [μm] und Cis-Kortex [μm] im Implantatbereich und am Implantatende aus der Auswertung der Toluidinblau-gefärbten Längsschliffe.

| Gruppe | Trans-Kortex Implantatbereich [μm] | | Trans-Kortex Implantatende [μm] | |
|-----------|--|-----|---|-------|
| | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | | | | |
| PLA 06Mo | 2.020 | 85 | 1.995 | 155 |
| TI 03Mo | 1.795 | 176 | 2.669 | 1.545 |
| TI 06Mo | 2.290 | 519 | 2.517 | 781 |
| Leer | | | | |
| WE 03Mo | 1.848 | 427 | 1.908 | 399 |
| WE 06Mo | 1.600 | 340 | 1.690 | 428 |
| MgF 03Mo | 2.057 | 472 | 2.025 | 389 |
| MgF 06Mo | 2.360 | 455 | 2.297 | 486 |
| MgCa 03Mo | 2.083 | 374 | 2.001 | 501 |
| MgCa 06Mo | 2.218 | 270 | 2.309 | 340 |
| MgCa 12Mo | 2.161 | 248 | 2.293 | 341 |
| LAE 03Mo | 1.934 | 479 | 1.807 | 449 |
| LAE 06Mo | 2.145 | 258 | 2.259 | 172 |
| LAE 12Mo | 2.095 | 68 | 2.693 | 1.023 |
| Gruppe | Cis-Kortex Implantatbereich [μm] | | Cis-Kortex Implantatende [μm] | |
| | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | | | | |
| PLA 06Mo | 1.967 | 406 | 1.876 | 288 |
| TI 03Mo | 1.687 | 274 | 2.492 | 1.296 |
| TI 06Mo | 2.110 | 257 | 2.318 | 232 |
| Leer | | | | |
| WE 03Mo | 1.953 | 226 | 1.935 | 283 |
| WE 06Mo | 1.680 | 188 | 1.686 | 210 |
| MgF 03Mo | 1.893 | 366 | 1.825 | 398 |
| MgF 06Mo | 2.049 | 545 | 1.955 | 503 |
| MgCa 03Mo | 1.994 | 808 | 2.046 | 840 |
| MgCa 06Mo | 2.089 | 349 | 2.073 | 228 |
| MgCa 12Mo | 1.748 | 268 | 1.823 | 310 |
| LAE 03Mo | 1.957 | 202 | 1.860 | 161 |
| LAE 06Mo | 1.793 | 138 | 1.789 | 247 |
| LAE 12Mo | 1.513 | 320 | 1.930 | 648 |

Tabelle VIII: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Dicke [μm] des remodelten Knochens mit endostalem und periostalem Remodeling und der lamellären Knochendicke im Implantatbereich und am Implantatende sowie ihrer Anteile an der Summe aus endostaler und periostaler remodelter und lamellärer Dicke aus der Auswertung der Toluidinblau-gefärbten Längsschliffe.

| Gruppe | end. Remodeling Implantatbereich [μm] | | end. Remodeling Implantatende [μm] | | Anteil end. Remodeling Implantatbereich | | Anteil end. Remodeling Implantatende | |
|-----------|--|-------|---|-------|---|--------|--|--------|
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | | | | | | | | |
| PLA 06Mo | 962 | 326 | 1.090 | 264 | 0,4468 | 0,1931 | 0,5560 | 0,1707 |
| TI 03Mo | 867 | 422 | 935 | 436 | 0,4478 | 0,2203 | 0,5234 | 0,2404 |
| TI 06Mo | 1.577 | 1.017 | 1.654 | 1.155 | 0,5397 | 0,1213 | 0,5503 | 0,1244 |
| Leer | | | | | | | | |
| WE 03Mo | 1.205 | 447 | 1.030 | 252 | 0,5503 | 0,1671 | 0,5328 | 0,1085 |
| WE 06Mo | 808 | 344 | 792 | 276 | 0,4266 | 0,1678 | 0,4736 | 0,1366 |
| MgF 03Mo | 1.212 | 499 | 1.093 | 499 | 0,5272 | 0,1610 | 0,5379 | 0,1942 |
| MgF 06Mo | 1.428 | 640 | 1.326 | 434 | 0,5583 | 0,1620 | 0,6099 | 0,1234 |
| MgCa 03Mo | 1.422 | 622 | 1.313 | 591 | 0,6204 | 0,1190 | 0,6535 | 0,1423 |
| MgCa 06Mo | 1.207 | 394 | 1.172 | 418 | 0,4870 | 0,1164 | 0,4934 | 0,1211 |
| MgCa 12Mo | 1.014 | 387 | 1.081 | 166 | 0,4731 | 0,2228 | 0,5455 | 0,1603 |
| LAE 03Mo | 1.592 | 291 | 1.538 | 331 | 0,7478 | 0,1556 | 0,7565 | 0,1484 |
| LAE 06Mo | 1.192 | 382 | 1.145 | 391 | 0,5253 | 0,1302 | 0,5456 | 0,1442 |
| LAE 12Mo | 1.049 | 401 | 1.158 | 490 | 0,5060 | 0,1268 | 0,5741 | 0,1788 |
| Gruppe | lam. Knochen Implantatbereich [μm] | | lam. Knochen Implantatende [μm] | | Anteil lam. Knochen Implantatbereich | | Anteil lam. Knochen Implantatende | |
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | | | | | | | | |
| PLA 06Mo | 1.103 | 491 | 764 | 434 | 0,4711 | 0,1633 | 0,3536 | 0,1498 |
| TI 03Mo | 999 | 519 | 778 | 443 | 0,4893 | 0,2155 | 0,4211 | 0,2162 |
| TI 06Mo | 1.029 | 233 | 1.028 | 317 | 0,4014 | 0,1022 | 0,3849 | 0,1184 |
| Leer | | | | | | | | |
| WE 03Mo | 729 | 347 | 666 | 294 | 0,3403 | 0,1584 | 0,3425 | 0,1356 |
| WE 06Mo | 831 | 301 | 682 | 253 | 0,4521 | 0,1680 | 0,4147 | 0,1461 |
| MgF 03Mo | 897 | 345 | 700 | 295 | 0,4068 | 0,1543 | 0,3630 | 0,1389 |
| MgF 06Mo | 680 | 208 | 530 | 216 | 0,2926 | 0,1084 | 0,2535 | 0,1042 |
| MgCa 03Mo | 628 | 262 | 495 | 247 | 0,2812 | 0,0818 | 0,2495 | 0,0988 |
| MgCa 06Mo | 1.014 | 369 | 985 | 410 | 0,4145 | 0,1471 | 0,4242 | 0,1798 |
| MgCa 12Mo | 1.097 | 567 | 896 | 498 | 0,4708 | 0,2218 | 0,4086 | 0,1633 |
| LAE 03Mo | 489 | 346 | 455 | 308 | 0,2101 | 0,1233 | 0,2067 | 0,1125 |
| LAE 06Mo | 844 | 411 | 710 | 347 | 0,3665 | 0,1448 | 0,3417 | 0,1575 |
| LAE 12Mo | 957 | 235 | 782 | 158 | 0,4810 | 0,1278 | 0,4259 | 0,1788 |
| Gruppe | peri. Remodeling Implantatbereich [μm] | | peri. Remodeling Implantatende [μm] | | Anteil peri. Remodeling Implantatbereich | | Anteil peri. Remodeling Implantatende | |
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | | | | | | | | |
| PLA 06Mo | 234 | 114 | 227 | 97 | 0,0985 | 0,0442 | 0,1085 | 0,0401 |
| TI 03Mo | 176 | 90 | 176 | 92 | 0,0944 | 0,0605 | 0,1110 | 0,0696 |
| TI 06Mo | 172 | 70 | 176 | 71 | 0,0744 | 0,0298 | 0,0777 | 0,0386 |
| Leer | | | | | | | | |
| WE 03Mo | 228 | 121 | 267 | 160 | 0,1094 | 0,0564 | 0,1386 | 0,0664 |
| WE 06Mo | 233 | 126 | 197 | 112 | 0,1257 | 0,0702 | 0,1203 | 0,0675 |
| MgF 03Mo | 169 | 134 | 265 | 278 | 0,0812 | 0,0681 | 0,1487 | 0,1829 |
| MgF 06Mo | 545 | 381 | 486 | 356 | 0,2294 | 0,1286 | 0,2278 | 0,1161 |
| MgCa 03Mo | 246 | 122 | 220 | 173 | 0,1230 | 0,0432 | 0,1214 | 0,0651 |
| MgCa 06Mo | 448 | 309 | 344 | 229 | 0,1970 | 0,1658 | 0,1648 | 0,1283 |
| MgCa 12Mo | 234 | 183 | 193 | 146 | 0,0976 | 0,0679 | 0,0918 | 0,0609 |
| LAE 03Mo | 213 | 55 | 166 | 7 | 0,0841 | 0,0191 | 0,0735 | 0,0134 |
| LAE 06Mo | 236 | 125 | 229 | 77 | 0,1082 | 0,0592 | 0,1127 | 0,0406 |
| LAE 12Mo | 168 | 12 | | | 0,0692 | 0,0055 | | |

Tabelle IX: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Parameter Knochenfläche [μm^2], Implantatfläche [μm^2] und des Mittelwertes der drei Kortikalis-Dicken [μm] aus der Auswertung der Van Gieson-gefärbten Schliffe.

| Gruppe | Knochenfläche [μm^2] | | Implantatfläche [μm^2] | | Mittelwert Dicke 1-3 [μm] | |
|------------------|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|--|-----|
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | 25.238.000 | 216.123 | | | 1.893 | 90 |
| PLA 06Mo | 30.443.000 | 2.679.040 | | | 2.424 | 257 |
| TI 03Mo | 35.186.000 | 5.607.000 | | | 1.919 | 122 |
| TI 06Mo | 35.410.000 | 4.343.160 | | | 2.126 | 359 |
| Leer | 29.543.537 | 6.341.369 | | | 2.012 | 355 |
| WE 03Mo | 29.714.000 | 3.252.760 | 4.172.800 | 284.809 | 1.938 | 238 |
| WE 06Mo | 34.182.000 | 3.967.720 | 3.555.900 | 254.046 | 2.257 | 317 |
| MgF 03Mo | 28.082.000 | 3.959.090 | 4.107.400 | 468.069 | 1.873 | 179 |
| MgF 06Mo | 33.306.448 | 4.078.395 | 2.906.996 | 1.185.216 | 2.113 | 428 |
| MgCa 03Mo | 29.772.000 | 2.952.160 | 3.797.100 | 294.808 | 1.904 | 100 |
| MgCa 06Mo | 36.310.000 | 2.980.280 | 2.292.700 | 895.210 | 2.053 | 183 |
| MgCa 12Mo | 33.786.000 | 5.673.930 | 1.319.600 | 1.180.860 | 2.144 | 328 |
| LAE 03Mo | 29.665.000 | 5.812.410 | 4.163.000 | 314.785 | 1.813 | 217 |
| LAE 06Mo | 32.297.000 | 3.329.120 | 3.835.600 | 227.656 | 2.212 | 132 |
| LAE 12Mo | 28.222.000 | 2.178.640 | 2.688.700 | 63.155 | 2.066 | 381 |

Anhang

Tabelle X: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Dicke des remodelten [μm] und des lamellären [μm] Knochens und ihrer Anteile an der Summe aus remodelten und lamellären Knochens sowie die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Anteile der mineralisierten Knochenfläche und der Osteoidfläche an der Summe aus mineralisierter Knochenfläche und Osteoidfläche aus der Auswertung der Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Querschliffe.

| Gruppe | rem.Knochen [μm] | | lam.Knochen [μm] | | Anteil rem.Knochen | |
|-----------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|--------------------|--------|
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | 948 | 223 | 512 | 220 | 0,6519 | 0,1159 |
| PLA 06Mo | 975 | 214 | 414 | 140 | 0,6991 | 0,0987 |
| TI 03Mo | 846 | 169 | 609 | 434 | 0,6307 | 0,2081 |
| TI 06Mo | 1.034 | 330 | 589 | 226 | 0,6354 | 0,1338 |
| Leer | 825 | 229 | 258 | 122 | 0,7527 | 0,1408 |
| WE 03Mo | 824 | 187 | 609 | 357 | 0,5903 | 0,1017 |
| WE 06Mo | 908 | 241 | 698 | 192 | 0,5619 | 0,1160 |
| MgF 03Mo | 826 | 308 | 516 | 190 | 0,6088 | 0,1302 |
| MgF 06Mo | 1.037 | 236 | 642 | 230 | 0,6195 | 0,1253 |
| MgCa 03Mo | 796 | 224 | 653 | 214 | 0,5500 | 0,1237 |
| MgCa 06Mo | 856 | 178 | 728 | 249 | 0,5459 | 0,1092 |
| MgCa 12Mo | 951 | 254 | 647 | 294 | 0,5983 | 0,1529 |
| LAE 03Mo | 807 | 204 | 591 | 242 | 0,5809 | 0,1538 |
| LAE 06Mo | 811 | 199 | 753 | 358 | 0,5319 | 0,1490 |
| LAE 12Mo | 840 | 512 | 530 | 187 | 0,5750 | 0,1948 |
| Gruppe | Anteil lam.Knochen | | Anteil min.Knochen | | Anteil Osteoid | |
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | 0,3481 | 0,1159 | 0,9900 | 0,0061 | 0,0100 | 0,0061 |
| PLA 06Mo | 0,3009 | 0,0987 | 0,9944 | 0,0027 | 0,0056 | 0,0027 |
| TI 03Mo | 0,3693 | 0,2081 | 0,9890 | 0,0100 | 0,0110 | 0,0100 |
| TI 06Mo | 0,3646 | 0,1338 | 0,9927 | 0,0046 | 0,0073 | 0,0046 |
| Leer | 0,2473 | 0,1408 | 0,9880 | 0,0063 | 0,0120 | 0,0063 |
| WE 03Mo | 0,4097 | 0,1017 | 0,9915 | 0,0044 | 0,0085 | 0,0044 |
| WE 06Mo | 0,4381 | 0,1160 | 0,9839 | 0,0062 | 0,0161 | 0,0062 |
| MgF 03Mo | 0,3912 | 0,1302 | 0,9751 | 0,0124 | 0,0249 | 0,0124 |
| MgF 06Mo | 0,3805 | 0,1253 | 0,9902 | 0,0061 | 0,0098 | 0,0061 |
| MgCa 03Mo | 0,4500 | 0,1237 | 0,9845 | 0,0082 | 0,0155 | 0,0082 |
| MgCa 06Mo | 0,4541 | 0,1092 | 0,9843 | 0,0080 | 0,0157 | 0,0080 |
| MgCa 12Mo | 0,4017 | 0,1529 | 0,9922 | 0,0050 | 0,0078 | 0,0050 |
| LAE 03Mo | 0,4191 | 0,1538 | 0,9845 | 0,0136 | 0,0155 | 0,0136 |
| LAE 06Mo | 0,4681 | 0,1490 | 0,9880 | 0,0064 | 0,0120 | 0,0064 |
| LAE 12Mo | 0,4250 | 0,1948 | 0,9876 | 0,0086 | 0,0124 | 0,0086 |

Tabelle XI: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Gesamtanzahl der Osteoklasten, der Anzahl der Osteoklasten in Endostnähe und der Osteoklasten im kortikalen Bereich aus der Auswertung der TRAP-gefärbten Schliffe.

| Gruppe | Osteoklasten gesamt | | Osteokl. endostal | | Osteokl. kortikal | |
|-----------|---------------------|-------|-------------------|------|-------------------|-------|
| | MW | SD | MW | SD | MW | SD |
| PLA 03Mo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PLA 06Mo | 0,67 | 0,58 | 0 | 0 | 0,67 | 0,58 |
| TI 03Mo | 0,75 | 1,50 | 0 | 0 | 0,75 | 1,50 |
| TI 06Mo | 0,2 | 0,45 | 0 | 0 | 0,2 | 0,45 |
| Leer | 7,75 | 8,42 | 0 | 0 | 7,75 | 8,42 |
| WE 03Mo | 7 | 4,12 | 1,8 | 1,10 | 5,2 | 3,70 |
| WE 06Mo | 7,2 | 3,49 | 5 | 3,46 | 2,2 | 1,79 |
| MgF 03Mo | 25,33 | 16,51 | 5,67 | 6,69 | 19,67 | 12,03 |
| MgF 06Mo | 28,75 | 11,79 | 7,75 | 3,59 | 21,00 | 11,97 |
| MgCa 03Mo | 14,4 | 9,86 | 4,80 | 4,32 | 9,60 | 6,23 |
| MgCa 06Mo | 10,6 | 7,93 | 1,80 | 4,03 | 8,80 | 4,32 |
| MgCa 12Mo | 14,75 | 2,63 | 1,25 | 2,50 | 13,50 | 4,36 |
| LAE 03Mo | 8,4 | 8,02 | 5 | 4,58 | 3,4 | 3,58 |
| LAE 06Mo | 5,2 | 3,11 | 0,8 | 0,84 | 4,4 | 2,70 |
| LAE 12Mo | 3,4 | 2,97 | 0,20 | 0,45 | 3,20 | 2,68 |

Tabelle XII: Untersuchung der Toluidinblau-gefärbten Präparate mittels des Scorings auf signifikante Unterschiede mit Angabe der p-Werte aus der Varianzanalyse, den t-Tests und den Post-Hoc-Vergleichen sowie der Angabe der Gruppen, zwischen denen ein signifikanter Unterschied besteht. In der zweiten Spalte sind die Gruppen aufgeführt, zwischen denen verglichen wurde. Bezüglich jeden Parameters sind zuerst die Materialgruppenvergleiche und anschließend die Zeitgruppenvergleiche zu sehen.

| Toluidinblau-Färbung: semiquantitativer Score | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Gesamteindruck | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | < 0,001 | 0,032 0,032 | LAE 3Mo Leer LAE 3Mo PLA 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,003 | 0,032 0,025 0,009 0,032 0,025 0,009 | PLA 6Mo LAE 6Mo PLA 6Mo MgF 6Mo PLA 6Mo WE 6Mo Leer LAE 6Mo Leer MgF 6Mo Leer WE 6Mo |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,104 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | nicht berechnet, da alle Präparate mit Score 0 bewertet wurden | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,519 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,356 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,170 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,129 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,018 | 0,038 0,038 | LAE 3Mo LAE 12Mo LAE 6Mo LAE 12Mo |
| Kavitäten | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,230 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,238 | | kein signifikanter Unterschied |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,503 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | nicht berechnet, da alle Präparate mit Score 0 bewertet wurden | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 1,000 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,205 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,690 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,370 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,955 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XII

| Toluidinblau-Färbung: semiquantitativer Score | | | | |
|--|--|------------------------------|----------------------------------|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| periostales Remodeling | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,510 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,019 | 0,026 | Leer MgF 6Mo |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,250 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,184 | | kein signifikanter Unterschied |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,667 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,367 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,176 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,545 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,001 | 0,013 0,001 | LAE 3Mo LAE 12Mo LAE 6Mo LAE 12Mo |
| endostales Remodeling | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,003 | 0,039 0,037 0,001 0,042 | Leer MgF 3Mo TI 3Mo LAE 3Mo TI 3Mo Leer TI 3Mo WE 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,024 | 0,014 | Leer WE 6Mo |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,016 | 0,035 0,025 | LAE 12Mo Leer MgCa 12Mo Leer |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 1,000 | | kein signifikanter Unterschied |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,374 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,037 | | WE 3Mo WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,708 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,220 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,452 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XII

| Toluidinblau-Färbung: semiquantitativer Score | | | | |
|--|---|---|--------------------------|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| periostale Apposition | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,584 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,645 | | kein signifikanter Unterschied |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | nicht berechnet, da alle Präparate mit Score 0 bewertet wurden | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | nicht berechnet, da alle Präparate mit Score 0 bewertet wurden | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | nicht berechnet, da alle Präparate mit Score 0 bewertet wurden | | |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,424 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | nicht berechnet, da alle Präparate mit Score 0 bewertet wurden | | |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,367 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,391 | | kein signifikanter Unterschied |
| Implantat-Knochen-Kontakt | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | < 0,001 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,003 | 0,027 0,027 0,027 | MgF 6Mo PLA 6Mo MgF 6Mo TI 6Mo MgF 6Mo MgCa 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,545 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht berechnet, da PLA 3Mo diesbzgl. nicht ausgewertet werden konnte | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | nicht berechnet, da alle Präparate mit Score 1 bewertet wurden | | |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,008 | | WE 3Mo WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,363 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,016 | 0,035 | MgCa 3Mo MgCa 6Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,398 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XII

| Toluidinblau-Färbung: semiquantitativer Score | | | | |
|---|---|---|---|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| periimplantäre Knochenneubildung | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | < 0,001 | < 0,001 | TI 3Mo MgCa 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | < 0,001 0,033 < 0,001 < 0,001 0,024 0,015 0,034 | TI 6Mo LAE 6Mo TI 6Mo MgCa 6Mo TI 6Mo MgF 6Mo TI 6Mo WE 6Mo PLA 6Mo LAE 6Mo PLA 6Mo MgF 6Mo MgCa 6Mo MgF 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,424 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht berechnet, da PLA 3Mo diesbzgl. nicht ausgewertet werden konnte | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,423 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,008 | | WE 3Mo WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,363 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,027 | 0,025 | MgCa 3Mo MgCa 6Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,398 | | kein signifikanter Unterschied |
| periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,003 | 0,001 | MgCa 3Mo MgF 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | 0,027 0,027 | MgF 6Mo WE 6Mo MgF 6Mo LAE 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,033 | | MgCa 12Mo LAE 12Mo |

Fortsetzung Tabelle XII

| Toluidinblau-Färbung: semiquantitativer Score | | | | |
|---|---|---|--------------------------|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| periimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt | | | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht berechnet, da PLA 3Mo diesbzgl. nicht ausgewertet werden konnte | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,423 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,016 | | WE 3Mo We 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,841 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,148 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,139 | | kein signifikanter Unterschied |
| Fibrose | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,038 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,067 | | kein signifikanter Unterschied |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,197 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht berechnet, da PLA 3Mo diesbzgl. nicht ausgewertet werden konnte | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | nicht berechnet, da alle Präparate mit Score 0 bewertet wurden | | |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,533 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,128 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,204 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,463 | | kein signifikanter Unterschied |

Tabelle XIII: Untersuchung der Toluidinblau-gefärbten Präparate mittels der histomorphometrischen Auswertung der Kortex-Dicken auf signifikante Unterschiede mit Angabe der p-Werte aus der Varianzanalyse, den t-Tests und den Post-Hoc-Vergleichen sowie der Angabe der Gruppen, zwischen denen ein signifikanter Unterschied besteht. In der zweiten Spalte sind die Gruppen aufgeführt, zwischen denen verglichen wurde. Bezüglich jeden Parameters sind zuerst die Materialgruppenvergleiche und anschließend die Zeitgruppenvergleich zu sehen.

| Toluidinblau-Färbung: Kortex-Dicke | | | | | |
|---|---|---|---|--|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe | |
| Trans-Kortex-Dicke im Implantatbereich | | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,050 | 0,007 0,037 | TI 3Mo TI 3Mo | MgCa 3Mo MgF 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001 0,005 0,008 | WE 6Mo WE 6Mo WE 6Mo WE 6Mo WE 6Mo PLA 6Mo PLA 6Mo | TI 6Mo PLA 6Mo MgF 6Mo MgCa 6Mo LAE 6Mo MgF 6Mo MgCa 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,186 | | kein signifikanter Unterschied | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten im Implantatbereich ermittelt werden konnten | | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,001 | | TI 3Mo | TI 6Mo |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,011 | | WE 3Mo | WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,010 | | MgF 3Mo | MgF 6Mo |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,231 | | kein signifikanter Unterschied | |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,078 | | kein signifikanter Unterschied | |
| Trans-Kortex-Dicke am Implantatende | | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,502 | | kein signifikanter Unterschied | |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,059 | | kein signifikanter Unterschied | |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,678 | | kein signifikanter Unterschied | |

Fortsetzung Tabelle XIII

| Toluidinblau-Färbung: Kortex-Dicke | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Trans-Kortex-Dicke am Implantatende | | | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten am Implantatende ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,889 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,390 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,343 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,422 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,142 | | kein signifikanter Unterschied |
| Cis-Kortex-Dicke im Implantatbereich | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,208 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | < 0,001 0,013 < 0,001 0,046 0,001 0,001 | WE 6Mo TI 6Mo WE 6Mo MgF 6Mo WE 6Mo MgCa 6Mo WE 6Mo LAE 6Mo LAE 6Mo TI 6Mo LAE 6Mo MgCa 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,038 | | MgCa 12Mo LAE 12Mo |

Fortsetzung Tabelle XIII

| Toluidinblau-Färbung: Kortex-Dicke | | | | |
|---|---|---|--------------------------|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Cis-Kortex-Dicke im Implantatbereich | | | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten im Implantatbereich ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | < 0,001 | | TI 3Mo TI 6Mo |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | < 0,001 | | WE 3Mo WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,188 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,042 | < 0,001 | MgCa 6Mo MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | < 0,001 | 0,005 0,001 0,030 | LAE 3Mo LAE 6Mo LAE 3Mo LAE 12Mo LAE 6Mo LAE 12Mo |
| Cis-Kortex-Dicke am Implantatende | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,653 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,074 | | kein signifikanter Unterschied |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,855 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten am Implantatende ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,839 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,140 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,654 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,725 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,848 | | kein signifikanter Unterschied |

Tabelle XIV: Untersuchung der Toluidinblau-gefärbten Präparate mittels der histomorphometrischen Auswertung von remodeltem und lamellären Knochen auf signifikante Unterschiede mit Angabe der p-Werte aus der Varianzanalyse, den t-Tests und den Post-Hoc-Vergleichen sowie der Angabe der Gruppen, zwischen denen ein signifikanter Unterschied besteht. In der zweiten Spalte sind die Gruppen aufgeführt, zwischen denen verglichen wurde. Bezüglich jeden Parameters sind zuerst die Materialgruppenvergleiche und anschließend die Zeitgruppenvergleich zu sehen.

| Toluidinblau-Färbung: Strecken und Anteile remodelter und lamellärer Knochen | | | | | |
|---|---|---|--|--|---|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe | |
| endostales Remodeling im Implantatbereich | | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | < 0,001 | 0,029 0,026 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001 | TI 3Mo TI 3Mo TI 3Mo TI 3Mo LAE 3Mo LAE 3Mo | WE 3Mo MgF 3Mo MgCa 3Mo LAE 3Mo WE 3Mo MgF 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | 0,015 < 0,001 < 0,001 < 0,001 0,004 | WE 6Mo WE 6Mo WE 6Mo WE 6Mo PLA 6Mo | TI 6Mo MgF 6Mo MgCa 6Mo LAE 6Mo MgF 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,769 | | kein signifikanter Unterschied | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten im Implantatbereich ermittelt werden konnten | | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,004 | | TI 3Mo | TI 6Mo |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | < 0,001 | | WE 3Mo | WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,086 | | kein signifikanter Unterschied | |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,001 | 0,002 | MgCa 3Mo | MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 | LAE 3Mo LAE 3Mo | LAE 6Mo LAE 12Mo |

Fortsetzung Tabelle XIV

| Toluidinblau-Färbung: Strecken und Anteile remodelter und lamelläer Knochen | | | | |
|--|---|--|--|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| endostales Remodeling am Implantatende | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,069 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,023 | 0,038 | MgF 6Mo WE 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,777 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten am Implantatende ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,201 | | TI 3Mo TI 6Mo |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,040 | | WE 3Mo WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,256 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,486 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,103 | | kein signifikanter Unterschied |
| Anteil des endostalen Remodelings im Implantatbereich | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 < 0,001 0,003 0,021 0,010 | LAE 3Mo TI 3Mo LAE 3Mo WE 3Mo LAE 3Mo MgF 3Mo LAE 3Mo MgCa 3Mo MgCa 3Mo MgF 3Mo MgCa 3Mo TI 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | 0,015 0,003 0,020 | WE 6Mo TI 6Mo WE 6Mo MgF 6Mo WE 6Mo LAE 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,490 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XIV

| Toluidinblau-Färbung: Strecken und Anteile remodelter und lamellärer Knochen | | | | |
|---|---|---|--------------------------|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Anteil des endostalen Remodelings im Implantatbereich | | | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten im Implantatbereich ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,082 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,001 | | WE 3Mo WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,372 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | < 0,001 | < 0,001 0,001 | MgCa 3Mo MgCa 6Mo MgCa 3Mo MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 | LAE 3Mo LAE 6Mo LAE 3Mo LAE 12Mo |
| Anteil des endostalen Remodelings am Implantatende | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,024 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,235 | | kein signifikanter Unterschied |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,792 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten am Implantatende ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,814 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,251 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,305 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,052 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,024 | 0,026 | LAE 3Mo LAE 6Mo |

Fortsetzung Tabelle XIV

| Toluidinblau-Färbung: Strecken und Anteile remodelter und lamellärer Knochen | | | | |
|---|---|---|---|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| lamellärer Knochen im Implantatbereich | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | < 0,001 | 0,022 0,002 0,037 0,001 < 0,001 | TI 3Mo MgCa 3Mo TI 3Mo LAE 3Mo WE 3Mo LAE 3Mo MgF 3Mo MgCa 3Mo MgF 3Mo LAE 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | 0,005 < 0,001 0,050 < 0,001 0,028 | MgF 6Mo PLA 6Mo MgF 6Mo TI 6Mo MgF 6Mo WE 6Mo MgF 6Mo MgCa 6Mo TI 6Mo WE 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,198 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten im Implantatbereich ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,794 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,138 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | < 0,001 | | MgF 3Mo MgF 6Mo |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 | MgCa 3Mo MgCa 6Mo MgCa 3Mo MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 | LAE 3Mo LAE 6Mo LAE 3Mo LAE 12Mo |

Fortsetzung Tabelle XIV

| Toluidinblau-Färbung: Strecken und Anteile remodelter und lamellärer Knochen | | | | |
|---|---|--|--|---|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| lamellärer Knochen am Implantatende | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,188 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,020 | 0,045 | MgF 6Mo MgCa 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,529 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten am Implantatende ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,290 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,892 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,135 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,024 | 0,032 | MgCa 3Mo MgCa 6Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,151 | | kein signifikanter Unterschied |
| Anteil des lamellären Knochens im Implantatbereich | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | < 0,001 | 0,041 0,001 < 0,001 0,002 < 0,001 < 0,001 | TI 3Mo WE 3Mo TI 3Mo MgCa 3Mo TI 3Mo LAE 3Mo LAE 3Mo WE 3Mo LAE 3Mo MgF 3Mo MgCa 3Mo MgF 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 0,003 | MgF 6Mo PLA 6Mo MgF 6Mo WE 6Mo MgF 6Mo MgCa 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,831 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XIV

| Toluidinblau-Färbung: Strecken und Anteile remodelter und lamellärer Knochen | | | | |
|---|---|---|-----------------------------|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Anteil des lamellären Knochens im Implantatbereich | | | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten im Implantatbereich ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,080 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,001 | | WE 3Mo WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | < 0,001 | | MgF 3Mo MgF 6Mo |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 | MgCa 3Mo MgCa 6Mo MgCa 3Mo MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 0,015 | LAE 3Mo LAE 6Mo LAE 3Mo LAE 12Mo LAE 6Mo LAE 12Mo |
| Anteil des lamellären Knochens am Implantatende | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,025 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,113 | | kein signifikanter Unterschied |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,873 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten am Implantatende ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,729 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,227 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,048 | | MgF 3Mo MgF 6Mo |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,028 | 0,047 | MgCa 3Mo MgCa 6Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,052 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XIV

| Toluidinblau-Färbung: Strecken und Anteile remodelter und lamellärer Knochen | | | | |
|---|---|--|---|---|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| periostales Remodeling im Implantatbereich | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,042 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | 0,005 0,001 0,004 0,005 0,009 | MgF 6Mo PLA 6Mo MgF 6Mo TI 6Mo MgF 6Mo WE 6Mo MgF 6Mo LAE 6Mo TI 6Mo MgCa 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,102 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten im Implantatbereich ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,888 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,827 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | < 0,001 | | MgF 3Mo MgF 6Mo |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,001 | 0,028 0,029 | MgCa 6Mo MgCa 3Mo MgCa 6Mo MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,491 | | kein signifikanter Unterschied |
| periostales Remodeling am Implantatende | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,854 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,021 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 12 Monate | MgCa 12Mo | nicht durchführbar, da bei LAE 12Mo kein periostales Remodeling am Implantatende ermittelt wurde | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten am Implantatende ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,999 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,278 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,239 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,389 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo | 0,137 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XIV

| Toluidinblau-Färbung: Strecken und Anteile remodelter und lamelläre Knochen | | | | |
|--|---|--|--|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Anteil des periostalen Remodelings im Implantatbereich | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,015 | 0,018 | MgCa 3Mo MgF 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | 0,001 < 0,001 0,040 < 0,001 0,007 0,001 | TI 6Mo WE 6Mo TI 6Mo MgF 6Mo TI 6Mo MgCa 6Mo MgF 6Mo PLA 6Mo MgF 6Mo WE 6Mo MgF 6Mo LAE 6Mo |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,062 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten im Implantatbereich ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,243 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,215 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | < 0,001 | | MgF 3Mo MgF 6Mo |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,004 | 0,049 | MgCa 6Mo MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,162 | | kein signifikanter Unterschied |
| Anteil des periostalen Remodelings am Implantatende | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | TI 3Mo, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,821 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,024 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 12 Monate | MgCa 12Mo | nicht durchführbar, da bei LAE 12Mo kein periostales Remodeling am Implantatende ermittelt wurde | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 6Mo | nicht durchführbar, da für PLA 3Mo keine Daten am Implantatende ermittelt werden konnten | | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,507 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,535 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,344 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,419 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo | 0,089 | | kein signifikanter Unterschied |

Tabelle XV: Untersuchung der Van Gieson-gefärbten Präparate auf signifikante Unterschiede mit Angabe der p-Werte aus der Varianzanalyse, den t-Tests und den Post-Hoc-Vergleichen sowie der Angabe der Gruppen, zwischen denen ein signifikanter Unterschied besteht. In der zweiten Spalte sind die Gruppen aufgeführt, zwischen denen verglichen wurde. Bezüglich jeden Parameters sind zuerst die Materialgruppenvergleiche und anschließend die Zeitgruppenvergleich zu sehen.

| Van Gieson-Färbung | | | | |
|----------------------------------|---|------------------------------|--------------------------|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/t-Test) | p-Wert (Post-Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Knochenfläche | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,332 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,119 | | kein signifikanter Unterschied |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,293 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,061 | | kein signifikanter Unterschied |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,957 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,070 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,078 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,055 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,364 | | kein signifikanter Unterschied |
| Implantatfläche | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,289 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,027 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 12 Monate | MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,197 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XV

| Van Gieson-Färbung | | | | | |
|--|---|-----------------|-------------------|--|----------------------|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/) | p-Wert (Post-Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe | |
| Implantatfläche | | | | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | | |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,005 | | WE 3Mo | WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,133 | | kein signifikanter Unterschied | |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,004 | 0,004 | MgCa 3Mo | MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | < 0,001 | < 0,001 0,002 | LAE 3Mo LAE 6Mo | LAE 12Mo LAE 12Mo |
| Mittelwert Kortikalis-Dicke 1 - 3 | | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,843 | | kein signifikanter Unterschied | |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,368 | | kein signifikanter Unterschied | |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,795 | | kein signifikanter Unterschied | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,054 | | kein signifikanter Unterschied | |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,319 | | kein signifikanter Unterschied | |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,088 | | kein signifikanter Unterschied | |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,248 | | kein signifikanter Unterschied | |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,261 | | kein signifikanter Unterschied | |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,078 | | kein signifikanter Unterschied | |

Tabelle XVI: Untersuchung der Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Präparate auf signifikante Unterschiede mit Angabe der p-Werte aus der Varianzanalyse, den t-Tests und den Post-Hoc-Vergleichen sowie der Angabe der Gruppen, zwischen denen ein signifikanter Unterschied besteht. In der zweiten Spalte sind die Gruppen aufgeführt, zwischen denen verglichen wurde. Bezüglich jeden Parameters sind zuerst die Materialgruppenvergleiche und anschließend die Zeitgruppenvergleiche zu sehen.

| Masson-Trichrom-Goldner-Färbung | | | | |
|--|---|---------------------------------------|--|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Dicke des remodelten Knochens | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,902 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,038 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,544 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,808 | | kein signifikanter Unterschied |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,148 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,281 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,044 | | MgF 3Mo MgF 6Mo |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,142 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,958 | | kein signifikanter Unterschied |
| Dicke des lamellären Knochens | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,009 | 0,022 0,005 0,038 | Leer WE 3Mo Leer MgCa 3Mo Leer LAE 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | 0,040 0,021 0,046 < 0,001 0,001 < 0,001 < 0,001 0,005 | PLA 6Mo WE 6Mo PLA 6Mo MgCa 6Mo Leer TI 6Mo Leer MgCa 6Mo Leer MgF 6Mo Leer WE 6Mo LAE 6Mo Leer LAE 6Mo PLA 6Mo |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | < 0,001 | < 0,001 0,017 | Leer MgCa 12Mo Leer LAE 12Mo |

Fortsetzung Tabelle XVI

| Masson-Trichrom-Goldner-Färbung | | | | |
|--|--|------------------------------|---|---|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Dicke des lamellären Knochens | | | | |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,267 | | kein signifikanter Unterschied |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,901 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,367 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,112 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,623 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,090 | | kein signifikanter Unterschied |
| Anteil des remodelten Knochens | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,016 | 0,007 0,044 | Leer MgCa 3Mo Leer LAE 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | 0,001 0,002 0,048 < 0,001 0,012 | Leer MgCa 6Mo Leer WE 6Mo MgCa 6Mo PLA 6Mo LAE 6Mo Leer LAE 6Mo PLA 6Mo |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,019 | 0,045 0,033 | Leer MgCa 12Mo Leer LAE 12Mo |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,379 | | kein signifikanter Unterschied |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,955 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,465 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,820 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,443 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,648 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XVI

| Masson-Trichrom-Goldner-Färbung | | | | |
|--|--|------------------------------|---|---|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Anteil des lamellären Knochens | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,016 | 0,007 0,044 | Leer Leer MgCa 3Mo LAE 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | < 0,001 0,001 0,002 0,012 0,048 | Leer Leer Leer PLA 6Mo PLA 6Mo LAE 6Mo MgCa 6Mo MgCa 6Mo |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,019 | 0,045 0,033 | Leer Leer MgCa 12Mo LAE 12Mo |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,379 | | kein signifikanter Unterschied |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,955 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,465 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,820 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,443 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,648 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XVI

| Masson-Trichrom-Goldner-Färbung | | | | |
|--|--|------------------------------|---|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Anteil mineralisierte Knochenfläche | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | < 0,001 | 0,002 < 0,001 0,018 < 0,001 0,002 < 0,001 | MgCa 3Mo WE 3Mo MgF 3Mo Leer MgF 3Mo MgCa 3Mo PLA 3Mo TI 3Mo WE 3Mo MgF 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | < 0,001 0,001 < 0,001 < 0,001 0,001 0,016 < 0,001 | PLA 6Mo LAE 6Mo PLA 6Mo Leer PLA 6Mo MgCa 6Mo PLA 6Mo WE 6Mo MgCa 6Mo TI 6Mo WE 6Mo MgF 6Mo WE 6Mo TI 6Mo |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,005 | 0,020 | MgCa 12Mo Leer |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,031 | | PLA 3Mo PLA 6Mo |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,168 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | < 0,001 | | WE 3Mo WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | < 0,001 | | MgF 3Mo MgF 6Mo |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 | MgCa 3Mo MgCa 12Mo MgCa 6Mo MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,328 | | kein signifikanter Unterschied |

Fortsetzung Tabelle XVI

| Masson-Trichrom-Goldner-Färbung | | | | |
|--|--|------------------------------|---|---|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Anteil Osteoidfläche | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | < 0,001 | 0,002 < 0,001 0,018 < 0,001 0,002 < 0,001 | MgCa 3Mo WE 3Mo Leer MgCa 3Mo PLA 3Mo TI 3Mo WE 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | < 0,001 0,001 < 0,001 < 0,001 0,001 0,016 < 0,001 | PLA 6Mo LAE 6Mo Leer MgCa 6Mo WE 6Mo TI 6Mo MgF 6Mo TI 6Mo |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,050 | 0,020 | MgCa 12Mo Leer |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,031 | | PLA 3Mo PLA 6Mo |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,168 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | < 0,001 | | WE 3Mo WE 6Mo |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | < 0,001 | | MgF 3Mo MgF 6Mo |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | < 0,001 | < 0,001 < 0,001 | MgCa 3Mo MgCa 12Mo MgCa 6Mo MgCa 12Mo |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,328 | | kein signifikanter Unterschied |

Tabelle VII: Untersuchung der TRAP-gefärbten Präparate auf signifikante Unterschiede mit Angabe der p-Werte aus der Varianzanalyse, den t-Tests und den Post-Hoc-Vergleichen sowie der Angabe der Gruppen, zwischen denen ein signifikanter Unterschied besteht. In der zweiten Spalte sind die Gruppen aufgeführt, zwischen denen verglichen wurde. Bezüglich jeden Parameters sind zuerst die Materialgruppenvergleiche und anschließend die Zeitgruppenvergleiche zu sehen.

| TRAP-Färbung | | | | |
|----------------------------------|--|------------------------------|--------------------------|--|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| Osteoklasten gesamt | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,006 | 0,019 0,022 | MgF 3Mo MgF 3Mo PLA 3Mo TI 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,026 | 0,001 | MgCa 12Mo LAE 12Mo |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,219 | | kein signifikanter Unterschied |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,456 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,936 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,718 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,667 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,346 | | kein signifikanter Unterschied |
| endostale Osteoklasten | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,162 | | kein signifikanter Unterschied |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | 0,001 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,422 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | | | nicht berechnet, da in diesen Gruppen keine endostalen Osteoklasten gefunden wurden |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | | | nicht berechnet, da in diesen Gruppen keine endostalen Osteoklasten gefunden wurden |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,084 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,483 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,338 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,031 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |

Fortsetzung Tabelle XVII

| TRAP-Färbung | | | | |
|----------------------------------|--|------------------------------|--------------------------|---|
| | Vergleich der Gruppen | p-Wert (ANOVA/ t-Test) | p-Wert (Post- Hoc) | signifikanter Unterschied zwischen Gruppe und Gruppe |
| kortikale Osteoklasten | | | | |
| <i>Materialgruppenvergleiche</i> | | | | |
| 3 Monate | PLA 3Mo, TI 3Mo, Leer, WE 3Mo, MgF 3Mo, MgCa 3Mo, LAE 3Mo | 0,002 | 0,013 0,016 0,039 | PLA 3Mo MgF 3Mo TI 3Mo MgF 3Mo LAE 3Mo MgF 3Mo |
| 6 Monate | PLA 6Mo, TI 6Mo, Leer, WE 6Mo, MgF 6Mo, MgCa 6Mo, LAE 6Mo | < 0,001 | | keine signifikanten Unterschiede in den Post-Hoc-Vergleichen |
| 12 Monate | Leer, MgCa 12Mo, LAE 12Mo | 0,054 | | kein signifikanter Unterschied |
| <i>Zeitgruppenvergleiche</i> | | | | |
| PLA | PLA 3Mo, PLA 6Mo | 0,219 | | kein signifikanter Unterschied |
| Titan | TI 3Mo, TI 6Mo | 0,456 | | kein signifikanter Unterschied |
| WE | WE 3Mo, WE 6Mo | 0,141 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgF | MgF 3Mo, MgF 6Mo | 0,857 | | kein signifikanter Unterschied |
| MgCa | MgCa 3Mo, MgCa 6Mo, MgCa 12Mo | 0,385 | | kein signifikanter Unterschied |
| LAE | LAE 3Mo, LAE 6Mo, LAE 12Mo | 0,800 | | kein signifikanter Unterschied |

Tabelle XVIII: Übersicht über vorhandene signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Material-Zeitgruppen aus der Auswertung des Scoring der Toluidinblau-gefärbten Präparate. x = signifikanter Unterschied, grau unterlegt = Materialgruppenvergleiche, farblos unterlegt = Zeitgruppenvergleiche.

| Gesamteindruck | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | x | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | x | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | x | | x | | | | | | | | | | | | | | x |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | x | x | | x | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | x | x | | x | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | x |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | x | | | | | | | x | | | |

| Periostales Remodeling | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | x |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | x | | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | x |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | x | | | | | | | x | | | |

Fortsetzung Tabelle XVIII

| Endostales Remodeling | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | x | x | | | x | | | | | | | | | | |
| Leer | | x | | | x | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | x | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | x | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | | x | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | x | x |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | x | |

| Implantat-Knochen-Kontakt | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | x | x | | | | x | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | x | | | | | | x | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fortsetzung Tabelle XVIII

| Perimplantäre Knochenneubildung | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | x | | | | | | | | | | | x | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | x | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | x | x | x | x | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | | x | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | x | x | | | | x | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | x | | | x | | | x | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | x | x | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Perimplantäre Knochenneubildung ohne Implantatkontakt | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | | | | | x | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | x | | | x | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | x |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | x | |

Tabelle VIII: Übersicht über vorhandene signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Material-Zeitgruppen aus der Auswertung der Kortex-Dicken der Toluidinblau-gefärbten Präparate. x = signifikanter Unterschied, grau unterlegt = Materialgruppenvergleiche, farblos unterlegt = Zeitgruppenvergleiche.

| Trans-Kortex-Dicke im Implantatbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | x | x | | | x | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | x | | | | | | | | | | x | | | | | |
| MgCa 3Mo | | x | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | x | x | x | | | | |
| TI 6Mo | | x | | | | | | | | | x | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | x | x | | | x | x | x | | | |
| MgF 6Mo | | | | | x | | | x | | | x | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | x | | | x | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Cis-Kortex-Dicke im Implantatbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | x | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | x | | | x |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | x | | | | | | | | | x | | | x | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | | x | | | x | x | x | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | x | | | x | | x | |
| LAE 6Mo | | | | | | | x | | x | | x | | x | | | | x |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | x | | | | x |
| LAE 12Mo | | | | | | | x | | | | | | | x | | x | |

Tabelle XX: Übersicht über vorhandene signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Material-Zeitgruppen aus der Auswertung der endostalen und periostalen remodelten und lamellären Knochen-
dicken der Toluidinblau-gefärbten Präparate. x = signifikanter Unterschied, grau unterlegt = Material-
gruppenvergleiche, farblos unterlegt = Zeitgruppenvergleiche.

| Endostales Remodeling im Implantatbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | x | x | x | x | | x | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | x | | | | | x | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | x | | | | | x | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | x | | | | | | | | | | | | | | x | |
| LAE 3Mo | | x | | x | x | | | | | | | | | x | | | x |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| TI 6Mo | | x | | | | | | | | | x | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | | x | | | x | x | x | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | x | | | x | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | x | | | | x | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | x | | | | | | | | | | |

| Endostales Remodeling am Implantatende | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | | | | | x | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fortsetzung Tabelle XX

| Anteil des endostalen Remodelings im Implantatbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | x | x | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | x | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | x | x | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | x | | | x | | x | | | | | | x | | | x | |
| LAE 3Mo | | x | | x | x | x | | | | | | | | x | | | x |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | x | | | | x | | x | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | x | | | | x | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | x | | | | | | | | | | |

| Anteil des endostalen Remodelings am Implantatende | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | x | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | x | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fortsetzung Tabelle XX

| Lamelläre Knochen im Implantatbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | x | x | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | x | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | x | x | | | | | x | | | | | |
| MgCa 3Mo | | x | | | x | | | | | | | | x | | | x | |
| LAE 3Mo | | x | | x | x | | | | | | | | | x | | | x |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | x | x | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | x | | | x | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | x | | | x | x | | x | | x | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | x | | | | | | x | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | x | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | x | | | | | | | | | | |

| Lamelläre Knochen am Implantatende | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | x | | | | | | x | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fortsetzung Tabelle XX

| Anteil des lamellären Knochens im Implantatbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | x | | x | x | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | x | | | | | x | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | x | x | | | | | x | | | | | |
| MgCa 3Mo | | x | | | x | | | | | | | | x | | | x | |
| LAE 3Mo | | x | | x | x | | | | | | | | | x | | | x |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | | | | | x | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | x | | | x | | | x | | x | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | x | | | | | | x | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | x | | | | | | | | | | x |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | x | | | | | | | x | | | |

| Anteil des lamellären Knochens am Implantatende | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fortsetzung Tabelle XX

| Periostales Remodeling im Implantatbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | x | x | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | x | | | x | x | | x | | | x | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | x | | | x | | | | | | | x | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Anteil des periostalen Remodelings im Implantatbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | x | | | | | | x | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | x | x | x | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | | x | x | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | x | | | x | x | | x | | | x | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | x | | | | | | | x | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle XXI: Übersicht über vorhandene signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Material-Zeitgruppen aus der Auswertung der Van Gieson-gefärbten Präparate. x = signifikanter Unterschied, grau unterlegt = Materialgruppenvergleiche, farblos unterlegt = Zeitgruppenvergleiche.

| | | Implantatfläche | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------|-----------------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mg Ca 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | x |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mg Ca 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | x |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mg Ca 12Mo | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | x | | | | | | x | | | | |

Tabelle VIII: Übersicht über vorhandene signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Material-Zeitgruppen aus der Auswertung der Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Präparate. x = signifikanter Unterschied, grau unterlegt = Materialgruppenvergleiche, farblos unterlegt = Zeitgruppenvergleiche.

| Dicke des remodelten Knochens | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Dicke des lamellären Knochens | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | x | | x | x | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | x | | x | x | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | x | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | x | | x | x | x | x | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | x | | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | x | x |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | x | |

Fortsetzung Tabelle XXII

| Anteil des remodelten Knochens | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | x | x | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mg Ca 3Mo | | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | x | x | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | x | | x | x | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | x | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mg Ca 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | x | x |
| Mg Ca 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | x | | |

| Anteil des lamellären Knochens | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | x | x | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mg Ca 3Mo | | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | x | x | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | x | | x | x | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | x | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mg Ca 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | x | | x | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | x | x |
| Mg Ca 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | x | |

Fortsetzung Tabelle XXII

| Anteil der mineralisierten Knochenfläche | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | x | | | x | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | x | x | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | x | x | x | x | | x | | | | | | x | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | x | x | | | | | | | | | | | x | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | x | | | | | | | | | x | x | | x | x | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | x | | x | | | | |
| Leer | | | | | | | | x | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | x | x | | | x | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | x | | | | | | x | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | x | x | | | | | | | x | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | x | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| MgCa 12Mo | | | | | | x | | | | | | | x | | x | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Anteil der Osteoidfläche | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | x | | | x | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | x | x | | | | | x | | | | | | |
| MgF 3Mo | x | x | x | x | | x | | | | | | x | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | x | x | | | | | | | | | | | x | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | x | | | | | | | | | x | x | | x | x | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | x | | x | | | | |
| Leer | | | | | | | | x | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | x | | | | x | x | | | x | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | x | | | | | | x | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | x | x | | | | | | | x | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | x | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| MgCa 12Mo | | | | | | x | | | | | | | x | | x | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle VIII: Übersicht über vorhandene signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Material-Zeitgruppen aus der Auswertung der TRAP-gefärbten Präparate. x = signifikanter Unterschied, grau unterlegt = Materialgruppenvergleiche, farblos unterlegt = Zeitgruppenvergleiche.

| Gesamtanzahl der Osteoklasten | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | x | x | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | x |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | x | | |

| Kortikale Osteoklastenanzahl | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|---------|--------|------|--------|---------|----------|---------|------|-----------|----------|
| | PLA 3Mo | TI 3Mo | Leer | WE 3Mo | MgF 3Mo | MgCa 3Mo | LAE 3Mo | PLA 6Mo | TI 6Mo | Leer | WE 6Mo | MgF 6Mo | MgCa 6Mo | LAE 6Mo | Leer | MgCa 12Mo | LAE 12Mo |
| PLA 3Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| TI 3Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 3Mo | x | x | | | | | x | | | | | | | | | | |
| MgCa 3Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 3Mo | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| PLA 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgF 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 6Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MgCa 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAE 12Mo | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle XXIV: Übersicht über die prozentuale Entwicklung der einzelnen untersuchten Parameter zwischen den verschiedenen Zeitgruppen aus der Auswertung der Toluidinblau-gefärbten Präparate mit dem Scoringsystem.

| Entwicklung | | | |
|----------------------|----------------|----------------------|-----------------|
| Gruppenvergleich | Gesamteindruck | Kavitäten | peri. Remod. |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | 0% | 0% | -67,00% |
| TI 3Mo - TI 6Mo | 103,03% | 0% | -33,00% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | 43,33% | 138,33% | 30,83% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | -25,00% | -20,00% | 77,50% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | -20,00% | -16,67% | 0% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | -37,50% | -50,00% | -37,50% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | -50,00% | -58,33% | -37,50% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | 0% | 0% | 25,56% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | -79,52% | -25,37% | -80,24% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | -79,52% | -25,37% | -75,19% |
| Entwicklung | | | |
| Gruppenvergleich | end. Remod. | peri. Appos. | Impl-Kn-Kontakt |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | 0% | 0% | - |
| TI 3Mo - TI 6Mo | -25,09% | 0% | 0% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | 132,50% | 100,00% | 100,00% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | -13,08% | 0% | 100,00% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | 100,00% | 0% | 400,00% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | -45,00% | -100,00% | -25,00% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | 10,00% | -100,00% | 275,00% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | 80,72% | -100,00% | 100,00% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | -20,00% | 0% | 150,00% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | 44,58% | -100,00% | 0,50% |
| Entwicklung | | | |
| Gruppenvergleich | K-Neubildung | K-Neubildung ohne IK | Fibrose |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | - | - | - |
| TI 3Mo - TI 6Mo | -16,75% | 100,00% | 0% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | 100,00% | 400,00% | 25,00% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | 100,00% | 30,77% | 134,00% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | 700,00% | -20,00% | 20,00% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | -37,50% | -37,50% | -47,50% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | 400,00% | -50,00% | -37,00% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | 100,00% | 100,00% | 33,33% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | 150,00% | 0% | 0% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | 0,50% | 100,00% | 33,33% |

Tabelle XXV: Übersicht über die prozentuale Entwicklung der einzelnen untersuchten Parameter zwischen den verschiedenen Zeitgruppen aus der Auswertung der Kortex-Dicken der Toluidinblau-gefärbten Präparate.

| Entwicklung | | |
|----------------------|---------------------------|------------------------|
| Gruppenvergleich | Trans-Kortex Impl.bereich | Trans-Kortex Impl.ende |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | - | - |
| TI 3Mo - TI 6Mo | 27,62% | -5,68% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | -13,40% | -11,40% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | 14,68% | 13,43% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | 6,44% | 15,36% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | -2,54% | -0,71% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | 3,74% | 14,55% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | 10,92% | 25,03% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | -2,31% | 19,23% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | 8,36% | 49,07% |
| Entwicklung | | |
| Gruppenvergleich | Cis-Kortex Impl.bereich | Cis-Kortex Impl.ende |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | - | - |
| TI 3Mo - TI 6Mo | 25,11% | -6,98% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | -13,98% | -12,85% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | 8,24% | 7,09% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | 4,76% | 1,34% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | -16,33% | -12,06% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | -12,35% | -10,88% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | -8,34% | -3,87% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | -15,66% | 7,94% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | -22,69% | 3,76% |

Tabelle XXVI: Übersicht über die prozentuale Entwicklung der einzelnen untersuchten Parameter zwischen den verschiedenen Zeitgruppen aus der Auswertung der endostalen und periostalen remodelten und lamellären Knochenstrecke der Toluidinblau-gefärbten Präparate

| Entwicklung | | | | |
|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| Gruppenvergleich | end. Remodeling Impl.bereich | end. Remodeling Impl.ende | Anteil end.Rem. | Anteil end. Rem. |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | - | - | - | - |
| TI 3Mo - TI 6Mo | 81,95% | 76,90% | 20,51% | 5,14% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | -32,96% | -23,12% | -22,47% | -11,10% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | 17,85% | 21,27% | 5,89% | 13,38% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | -15,14% | -10,72% | -21,50% | -24,49% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | -16,00% | -7,76% | -2,86% | 10,56% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | -28,72% | -17,65% | -23,75% | -16,52% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | -25,11% | -25,57% | -29,76% | -27,88% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | -12,06% | 1,13% | -3,67% | 5,22% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | -34,14% | -24,73% | -32,33% | -24,11% |
| Entwicklung | | | | |
| Gruppenvergleich | lam. Knochen Impl.bereich | lam. Knochen Impl.ende | Anteil lam. Knochen | Anteil lam. Knochen |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | - | - | - | - |
| TI 3Mo - TI 6Mo | 3,06% | 32,14% | -17,96% | -8,59% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | 13,97% | 2,39% | 32,87% | 21,08% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | -24,21% | -24,26% | -28,07% | -30,17% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | 61,46% | 98,75% | 47,40% | 70,05% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | 8,17% | -8,97% | 13,57% | -3,67% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | 74,66% | 80,93% | 67,40% | 63,81% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | 72,46% | 56,05% | 74,43% | 65,29% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | 13,37% | 10,16% | 31,23% | 24,65% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | 95,52% | 71,90% | 128,91% | 106,02% |
| Entwicklung | | | | |
| Gruppenvergleich | peri. Remodeling Impl.bereich | peri. Remodeling Impl.ende | Anteil peri. Rem. | Anteil peri. Rem. |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | - | - | - | - |
| TI 3Mo - TI 6Mo | -2,25% | -0,03% | -21,12% | -29,98% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | 2,47% | -26,22% | 14,89% | -13,23% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | 221,94% | 83,16% | 182,43% | 53,19% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | 81,79% | 56,80% | 60,19% | 35,82% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | -47,73% | -43,83% | -50,43% | -44,30% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | -4,98% | -11,92% | -20,60% | -24,35% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | 10,88% | 37,98% | 28,58% | 53,30% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | -28,87% | -100,00% | -36,00% | -100,00% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | -21,13% | -100,00% | -17,71% | -100,00% |

Tabelle IXII: Übersicht über die prozentuale Entwicklung der einzelnen untersuchten Parameter zwischen den verschiedenen Zeitgruppen aus der Auswertung der Van Gieson-gefärbten Präparate.

| Entwicklung | | | |
|----------------------|---------------|-----------------|----------------------|
| Gruppenvergleich | Knochenfläche | Implantatfläche | Mittelwert Dicke 1-3 |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | 20,62% | - | 28,06% |
| TI 3Mo - TI 6Mo | 0,64% | - | 10,82% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | 15,04% | -14,78% | 16,47% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | 18,60% | -29,23% | 12,79% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | 21,96% | -39,62% | 7,81% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | -6,95% | -42,44% | 4,42% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | 13,48% | -65,25% | 12,57% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | 8,87% | -7,86% | 22,05% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | -12,62% | -29,90% | -6,61% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | -4,86% | -35,41% | 13,99% |

Tabelle XII: Übersicht über die prozentuale Entwicklung der einzelnen untersuchten Parameter zwischen den verschiedenen Zeitgruppen aus der Auswertung der Masson-Trichrom-Goldner-gefärbten Präparate.

| Entwicklung | | | |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Gruppenvergleich | rem.Knochen | lam.Knochen | Anteil rem.Knochen |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | 2,84% | -19,02% | 7,24% |
| TI 3Mo - TI 6Mo | 22,18% | -3,37% | 0,75% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | 10,15% | 14,63% | -4,81% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | 25,57% | 24,52% | 1,76% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | 7,55% | 11,49% | -0,74% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | 11,12% | -11,13% | 9,61% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | 19,51% | -0,91% | 8,79% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | 0,57% | 27,42% | -8,44% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | 3,53% | -29,63% | 8,11% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | 4,12% | -10,33% | -1,01% |
| Gruppenvergleich | Anteil lam.Knochen | Anteil min.Knochen | Anteil Osteoid |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | -13,56% | 0,44% | -44,00% |
| TI 3Mo - TI 6Mo | -1,27% | 0,37% | -33,64% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | 6,93% | -0,77% | 89,41% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | -2,74% | 1,55% | -60,58% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | 0,91% | -0,02% | 1,29% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | -11,54% | 0,80% | -50,32% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | -10,73% | 0,78% | -49,68% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | 11,69% | 0,36% | -22,58% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | -9,21% | -0,04% | 3,36% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | 1,40% | -0,04% | -19,98% |

Tabelle XXIX: Übersicht über die prozentuale Entwicklung der einzelnen untersuchten Parameter zwischen den verschiedenen Zeitgruppen aus der Auswertung der TRAP-gefärbten Präparate.

| Entwicklung | | | |
|----------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Gruppenvergleich | Osteokl. gesamt | Osteokl. endostal | Osteokl. kortikal |
| PLA 3Mo - PLA 6Mo | 100,00% | 0% | 100,00% |
| TI 3Mo - TI 6Mo | -73,33% | 0% | -73,33% |
| WE 3Mo - WE 6Mo | 2,86% | 177,78% | -57,69% |
| MgF 3Mo - MgF 6Mo | 13,50% | 36,68% | 6,76% |
| MgCa 3Mo - MgCa 6Mo | -26,39% | -62,50% | -8,33% |
| MgCa 6Mo - MgCa 12Mo | 39,15% | -30,56% | 53,41% |
| MgCa 3Mo - MgCa 12Mo | 2,43% | -73,96% | 40,63% |
| LAE 3Mo - LAE 6Mo | -38,10% | -84,00% | 29,41% |
| LAE 6Mo - LAE 12Mo | -34,62% | -75,00% | -27,27% |
| LAE 03Mo - LAE 12Mo | -59,52% | -96,00% | -5,88% |

Danksagung

An erster Stelle danke ich Frau Prof. Dr. med. vet. Andrea Meyer-Lindenberg herzlichst für die Überlassung des sehr interessanten Themas, die freundliche Betreuung und die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Ich habe mich im SFB immer sehr wohl gefühlt und möchte die lehrreiche Zeit nicht missen.

Frau Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, MSRU, Vetsuisse Faculty Zürich, gilt ein sehr großer Dank für ihre stets freundliche, fachliche und kompetente Unterstützung bei der Entwicklung der histologischen Auswertung und bei der Einführung in die Statistik. Vielen Dank für die ganzen Tipps, auch für „Nicht-fachliches“. Ebenso danke ich den Mitarbeitern und Doktoranden der MSRU (namentlich Käthi, Michèle, Karina, Anja, Andrea, Sven, Maren, Hannah, Nico, Marcella und Bernie) für ihre offene und freundliche Aufnahme. Die Zeit in Zürich wird mir immer in guter Erinnerung bleiben.

Meinen SFB-Kolleginnen Dr. Nina Angrisani, Dr. Janin Reifenrath, Dr. Dina Dziuba und Dr. Martina Thomann möchte ich für die unzähligen Vorschläge, Korrekturen, Erklärungen, Diskussionen, Aufmunterungen und einfach fürs „Dasein“ von ganzem Herzen danken. Ohne eure Unterstützung wäre diese Arbeit wohl noch nicht fertig.

An dieser Stelle danke ich auch Diana Strauch ganz herzlich, die mir bei der Herstellung der sehr arbeitsintensiven Trenn-Dünnschliffe unter die Arme gegriffen hat.

Meinem Schreibtischnachbarn über meine gesamte Doktorandenzeit in Hannover, Andreas Hühnerschulte, danke ich für so manch interessantes, manch aufmunterndes und manch albernbes Gespräch, egal ob mit oder ohne Kaffee.

Ein großer Dank geht auch an meine Mitdoktorandin Dr. Nina Erdmann für ihr Verständnis, die Aufmunterungen und ihre regelmäßigen Kaffeebesuche.

Den restlichen „SFB‘ lern“, unserer CT-Tante Mella, den Tierpflegerinnen Rike und Michi und den „späteren Mitdoktorandinnen“ Mareike, Caro und Berit danke ich für das sehr gute Arbeitsklima.

Danksagung

Meiner „Herde“ Nina, Eva, Martina, Dina, Diane, Sid, Andi, Nina samt den dazugehörigen besseren Hälften danke ich für die lustigen und leckeren Herdenabende, die nicht wegzudenkenden Mittagspausen und so manch weiteres Event (Umzüge, Maschseefest, ...). Meine Hannoverzeit verbinde ich immer unweigerlich mit euch. Schön, dass es euch gibt.

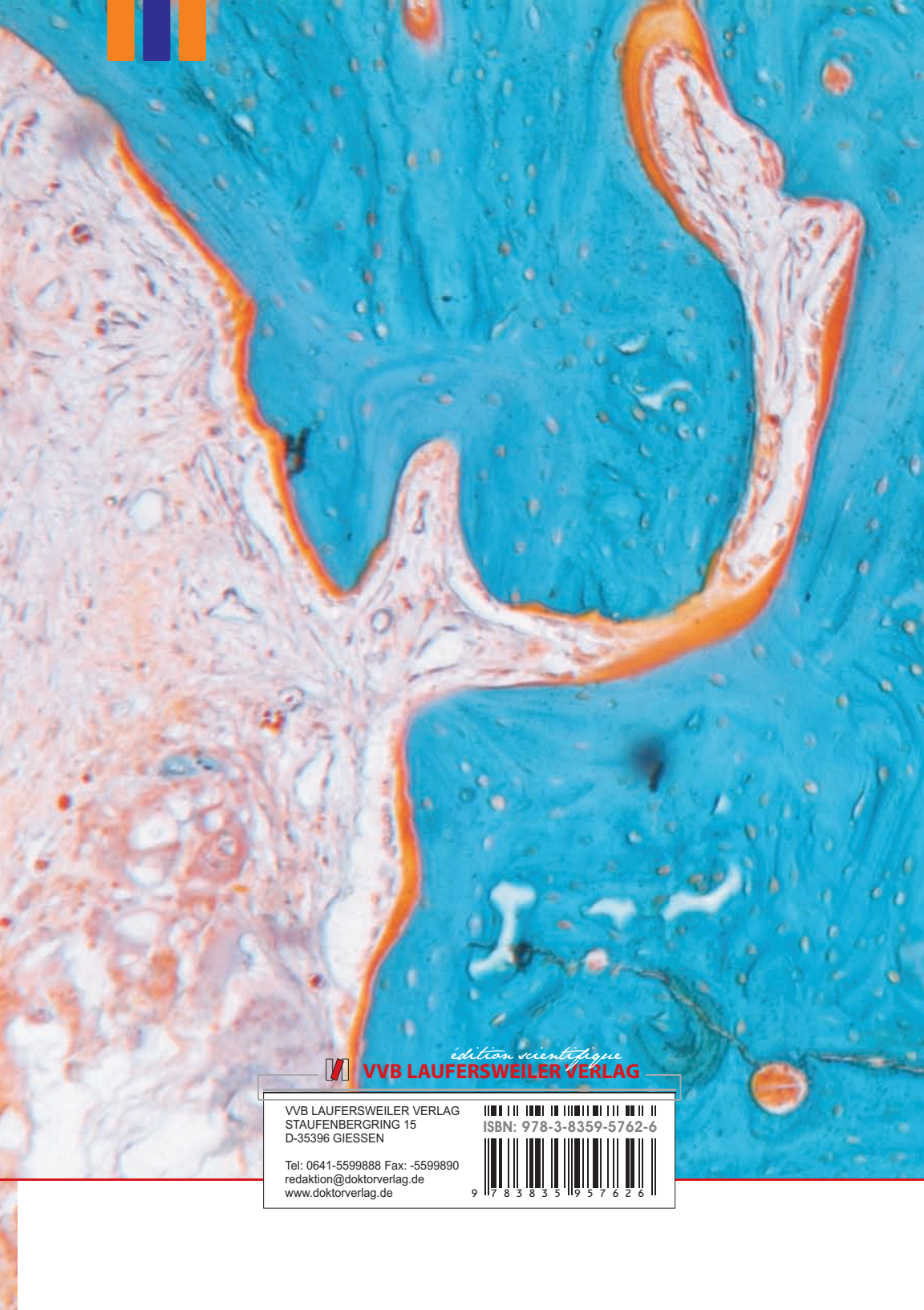
Ein herzlicher Dank geht auch an Franzi, die mich netterweise bei der Statistik unterstützt hat.

Meiner besten Freundin Andrea Keller danke ich, dass sie immer ein offenes Ohr für mich hat, für die aufmunternden Worte, die alles nur noch halb so schlimm aussehen lassen, ihr unglaubliches Verständnis und die interessanten Gespräche. Und natürlich last but not least: Danke für die Summary-Korrektur.

Meinen Eltern, ohne die ich nicht das wäre, was ich heute bin, danke ich von ganzem Herzen für ihre Liebe, ihre stete Unterstützung und ihren Glauben an mich. Danke, dass ihr mir das Studium und die Doktorarbeit ermöglicht habt. Danke, dass ihr immer zu mir haltet und mich immer wieder aufbaut, wenn es nötig ist. Ihr seid die besten Eltern.

Den besten Schwestern der Welt Tine und Silke danke ich für ihre aufmunternden Worte, für „alles auf dem Herzen liegende loswerden können“ und die lustigen Stunden, die wir zusammen verbringen. Ohne euch wäre meine Welt nicht so schön.

Zum Schluss gilt mein herzlichster Dank meinem Mann Jakob Schäfer, der die Entstehung dieser Arbeit „hautnah“ miterleben musste. Danke für deine großartige Unterstützung in allen Lebenslagen, dein Verständnis, deine Geduld und dass ich mich immer auf dich verlassen kann. Aber vor allem danke, dass du mich so liebst, wie ich bin. Bei dir bin ich Zuhause.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

ISBN: 978-3-8359-5762-6

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de



9 783835 195762 6