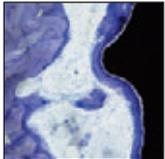


## Die zeitliche Abfolge der Knochenheilung um zwei Implantattypen bei Minischweinen: Vorläufige histologische Ergebnisse



Daniela Carmagnola, DDS, PhD<sup>1</sup>/Silvio Abati, MD, DDS<sup>2</sup>  
 Alessandro Addis, DVM<sup>3</sup>/Giovanni Ferrieri, MD, DMD<sup>4</sup>  
 Matteo Chiapasco, MD<sup>5</sup>/Eugenio Romeo, MD, DMD<sup>6</sup>  
 Giorgio Vogel, MD, DMD<sup>7</sup>

*Ziel dieser Studie war es, die frühen Phasen der Knochenheilung um zwei verschiedene Implantatoberflächen zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden vier Minischweine verwendet. Die Tiere erhielten im Oberkiefer Implantate mit rauer Titanoberfläche (ITI sandgestrahlt/säuregeätzt und Bränemark TiUnite). Die Einschlüferungstermine wurden so gewählt, dass die Einheilungszeiten drei Tage, eine Woche, zwei, drei, vier, fünf, sechs und sieben Wochen betragen. Bei der histologischen Analyse zeigte sich, dass zwischen drei Tagen und sieben Wochen in den Phasen der Knochenheilung um beide Implantattypen ein ähnliches Heilungsmuster zu erkennen war: In den ersten Wochen wurden das Blutkoagulum und die Knochenrückstände durch provisorisches Bindegewebe ersetzt. Später bildeten sich mineralisiertes Gewebe und Knochenmarksbereiche. Beide rauen Oberflächen ermöglichten eine „Kontaktosteogenese“.* (Int J Par Rest Zahnheilkd 2009;29:517–523.)

<sup>1</sup> Privatpraxis, Mailand, Italien.

<sup>2</sup> Privatdozent, Department of Medicine, Surgery and Dentistry, Universität Mailand; Leiter, Clinical Unit of Oral Diagnosis, San Paolo University Hospital, Mailand, Italien.

<sup>3</sup> Assistenzprofessor, Department of Veterinary Medicine, CRABCC Center of Research and Biotechnological Applications in Cardiovascular Surgery, Mailand, Italien.

<sup>4</sup> Assistenzprofessor, Department of Medicine, Surgery and Dentistry, Universität Mailand; Clinical Unit of Oral Diagnosis, San Paolo University Hospital, Mailand, Italien.

<sup>5</sup> Forscher, Department of Medicine, Surgery and Dentistry, Universität Mailand; Leiter, Clinical Unit of Oral Surgery, San Paolo University Hospital, Mailand, Italien; Gast-Privatdozent, Loma Linda University, Loma Linda, Kalifornien, USA.

<sup>6</sup> Privatdozent, Department of Medicine, Surgery and Dentistry, Universität Mailand; Leiter, Clinical Unit of Prosthodontics, San Paolo University Hospital, Mailand, Italien.

<sup>7</sup> Früherer Professor und Leiter, Dental Clinic, Department of Medicine, Surgery and Dentistry, Universität Mailand, Italien.

Korrespondenz an: Daniela Carmagnola, Dental Clinic, Department of Medicine, Surgery and Dentistry, Via Beldiletto 1/3, 20142 Mailand, Italien; E-Mail: daniela.carmagnola@unimi.it.

Die Primärstabilität und der optimale Zeitpunkt der Belastung von Dentalimplantaten sind die wesentlichen Merkmale der Osseointegration und somit des Erfolgs einer Implantattherapie<sup>1</sup>. Das traditionelle Protokoll für die Implantattherapie, das von Adell et al.<sup>2</sup> beschrieben wurde, sah vor, dass die Wiedereröffnung im Anschluss an die Implantatinsertion im Unterkiefer nach einer Einheilungszeit von drei bis vier Monaten und im Oberkiefer nach fünf bis sechs Monaten erfolgte. Mit der Belastung wurde zwei Wochen danach begonnen. Heute sind die Behandler häufig darauf bedacht, die Implantate früher zu belasten, als es zunächst empfohlen wurde<sup>3</sup>.

In einer Übersichtsarbeit zur Literatur kamen Esposito et al.<sup>4</sup> zu dem folgenden Schluss: „Es ist zwar möglich, orale Implantate sofort nach der Insertion in den Unterkiefer zu belasten, wenn die Knochendichte und -höhe ausreichen und die Patienten sorgfältig ausgewählt werden, aber es ist noch nicht bekannt, wie gut prognostizierbar diese Methode ist.“ Die frühe Belastung der Implantate impliziert, dass die prothetische Phase in den ersten drei bis vier Wochen nach der Implantatinsertion beginnt. Bei der sofortigen Belastung hingegen wird die Restauration innerhalb von 24 Stun-



**Abb. 1** Klinisches Bild eines Bränemark- und eines ITI-Implantats zum Zeitpunkt der Insertion.

**Tabelle 1** Studienprotokoll

	Zeit (Tag)				
	Erster Eingriff	Zweiter Eingriff	Zeitpunkt des Einschläferns	Einheitslungszeit 1	Einheitslungszeit 2
Tier 1	0	+7	+14	21	14
Tier 2	0	+4	+3	7	3
Tier 3	0	+14	+28	42	28
Tier 4	0	+14	+35	49	35

den nach der Implantatinsertion eingegliedert<sup>3</sup>. Szmukler-Moncler et al.<sup>5</sup> berichteten, es sei möglich, Implantate sofort/früh zu belasten, wenn einer extensiven Mikrobewegung am Interface zwischen Knochen und Implantaten vorgebeugt werde.

Esposito et al.<sup>6</sup> veröffentlichten eine Übersichtsarbeit zu randomisierten kontrollierten klinischen Studien, in denen die Wirksamkeit verschiedener Implantatsysteme untersucht wurde. Dabei stellten sie keine klinischen Unterschiede zwischen den Implantatsystemen fest. Es liegen auch histologische Studien vor, in denen von der Leistungsfähigkeit verschiedener Implantatsysteme berichtet wird. Darin geht es insbesondere um den prozentualen Knochen-Implantat-Kontakt (BIC), der – mit oder ohne Belastung – zu bestimmten Zeitpunkten beobachtet wird<sup>7-9</sup>. Trotz dieser umfassenden Untersuchungen können neue Erkenntnisse zu den histologischen Merkmalen der periimplantären Heilungsabläufe gewonnen werden. Abrahamsson et al.<sup>10</sup> untersuchten in einem Experiment mit Beagles die Rate und den Grad der Osseointegration von Titanimplantaten während der frühen Phasen der Einheilung (zwei Stunden bis 12

Wochen nach der Implantatinsertion). Die primäre Knochenbildung begann nach der ersten Woche. Parallelfaseriger und/oder Lamellenknochen lagen nach vier Wochen vor.

In der vorliegenden Studie wurden die Phasen der Knochenheilung um zwei verschiedene raue Titanimplantatoberflächen bei Minischweinen untersucht. Dabei wurden die histologischen Merkmale der frühen Knochenbildung um Implantate und das Niveau der Osseointegration zu dem Zeitpunkt beschrieben, zu dem Dentalimplantate häufig belastet werden.

### Material und Methode

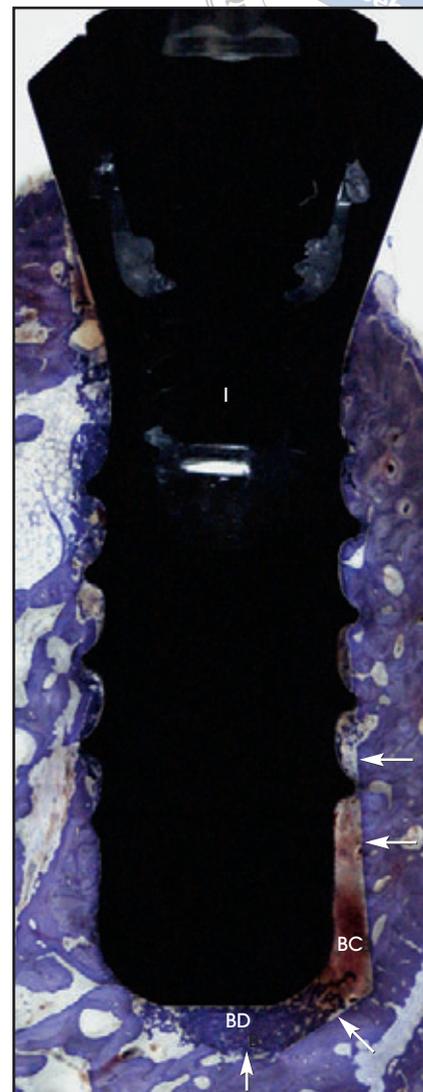
Es wurden vier männliche Minischweine verwendet, die etwa acht bis neun Monate alt waren und durchschnittlich 45 kg wogen. Das Studienprotokoll wurde vom italienischen Gesundheitsministerium genehmigt. Für alle Eingriffe wurden die Tiere mit intramuskulären Injektionen mit Ketaminhydrochlorid (10 mg/kg), 2 % Xylazinhydrochlorid (2 mg/kg), Diazepam (0,2 mg/kg) und Atropinsulfat (2 mg/kg) sediert. Die Anästhesie erfolgte über eine Mund-Nasen-Maske, die eine Mi-

schung aus Isofluran und Sauerstoff abgab. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie diente eine orotracheale Intubation mit der gleichen Gas Mischung in 3,5 % Konzentration. Zum Zeitpunkt des Eingriffs und an den darauffolgenden vier Tagen erhielten die Tiere intramuskulär 4 ml Enrofloxacin (Baytril, Bayer).

Zu Beginn des Experiments wurden die oberen lateralen Schneidezähne beidseitig extrahiert. Nach drei Monaten wurden bei allen Tieren auf einer Seite des Oberkiefers zwei Implantate inseriert, ein ITI- (grobkörnig sandgestrahlt, säuregeätzt (SLA), 3,3 x 8 mm, Straumann) und ein Bränemark-Implantat (TiUnite Mk III, 3,75 x 8,5 mm, Nobel Biocare). Die Implantatinsertion erfolgte entsprechend den Anweisungen der Hersteller. Im unbezahnten Bereich wurde ein krestaler Schnitt geführt und ein Lappen gelöst. In dem freigelegten Bereich wurde das Implantatlager präpariert und die Implantate wurden inseriert. Die Implantate wurden mit Abdeckschrauben versehen. Die Lappen wurden vernäht und nach 10 Tagen wurden die Fäden entfernt. Die Implantate auf der anderen Seite des Oberkiefers wurden zu verschiedenen Zeitpunkten inseriert. Die Einschläferungstermine wurden



**Abb. 2 und 3** (links) Ein Bränemark- und (rechts) ein ITI-Implantat 3 Tage nach der Insertion. Die Pfeile deuten die Umrisse des Implantatbetts an. Der Spalt zwischen dem Implantat (I) und dem Implantatbett ist mit dem Blutkoagulum (BC) und Knochenrückständen (BD) gefüllt, die während des Bohrens entstanden sind (Toluidinblau; Originalvergrößerung x 20).



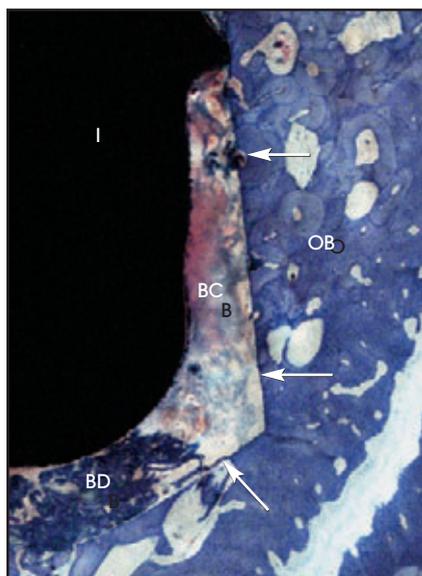
so gewählt, dass die Einheilungszeiten drei Tage, eine Woche, zwei, drei, vier, fünf, sechs und sieben Wochen betragen. (Tabelle 1). Die Tiere wurden mit einer Überdosis Natriumthiopental eingeschläfert. Aus den experimentellen Bereichen wurden Blockbiopsate entnommen und zum Fixieren in 4 % Formalin gelegt. Die einzelnen Knochenbiopsate mit den Implantaten wurden in aufsteigenden Ethanolreihen dehy-

driert und anschließend in Methylmethacrylat infiltriert, durchgeschnitten, auf eine endgültige Dicke von etwa 80 µm beschliffen und poliert. Aus jedem Gewebekblock wurden zwei Schnitte mit Toluidinblau eingefärbt und für die lichtmikroskopische Untersuchung unter einem Nikon-Eclipse-E600-Mikroskop verwendet, das mit einem Programm für die Bildanalyse und -bearbeitung ausgestattet war (Image

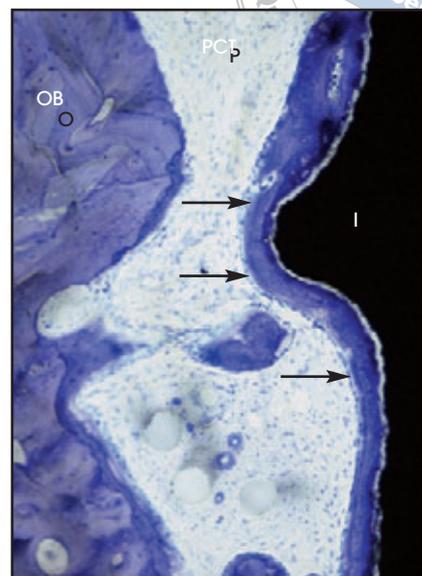
J, NIH). Der BIC wurde als Prozentsatz des mineralisierten Knochens in Kontakt zur Implantatoberfläche ausgedrückt.

### Ergebnisse

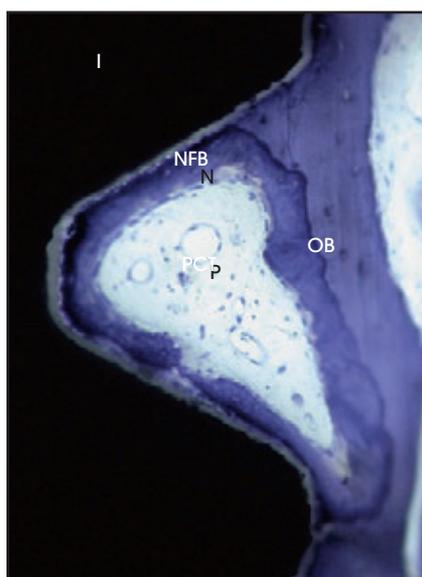
Die Einheilung verlief bei allen Tieren nach den Extraktionen und der Implantatinsertion komplikationslos.



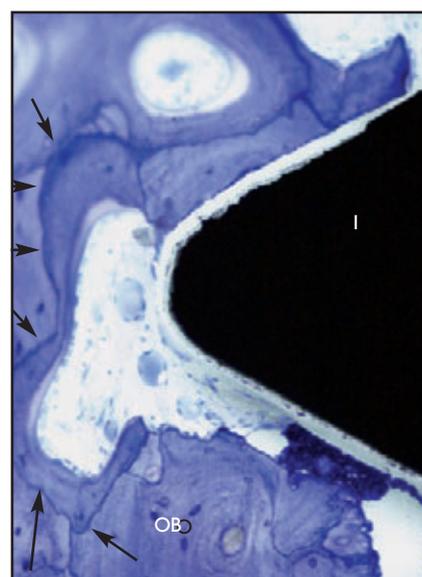
**Abb. 4** (links) ITI-Implantat (I) 3 Tage nach der Insertion. Die Pfeile deuten die Form des Implantatbetts an. Das Blutkoagulum (BC) und die Knochenrückstände (BD) füllen den Spalt zwischen dem Implantat und dem ursprünglichen Knochen (OB) (Toluidinblau; Originalvergrößerung x 100).



**Abb. 5** (rechts) ITI-Implantat (I) 21 Tage nach der Insertion. Die Pfeile deuten den Saum des mineralisierten Gewebes an der Titanoberfläche an. Lateral dazu ist ein Bereich mit provisorischem Bindegewebe (PCT) zu sehen (Toluidinblau; Originalvergrößerung x 100). OB = ursprünglicher Knochen.



**Abb. 6** (links) Bränemark-Implantat (I) 21 Tage nach der Insertion. Die Titanoberfläche ist von neugebildetem Knochen (NFB) gesäumt, der sich im Remodelingprozess befindet. Der Spalt zwischen den Windungen ist von provisorischem Bindegewebe (PCT) besetzt (Toluidinblau; Originalvergrößerung x 200). OB = ursprünglicher Knochen.



**Abb. 7** (rechts) Bränemark-Implantat (I) 28 Tage nach der Insertion. Lateral zum Implantatgewinde ist das Remodeling des neugebildeten Knochens zu erkennen. Die Pfeile deuten die Osteoidanlagerung an (Toluidinblau; Originalvergrößerung x 200). OB = ursprünglicher Knochen.

#### Allgemeine histologische Beobachtungen

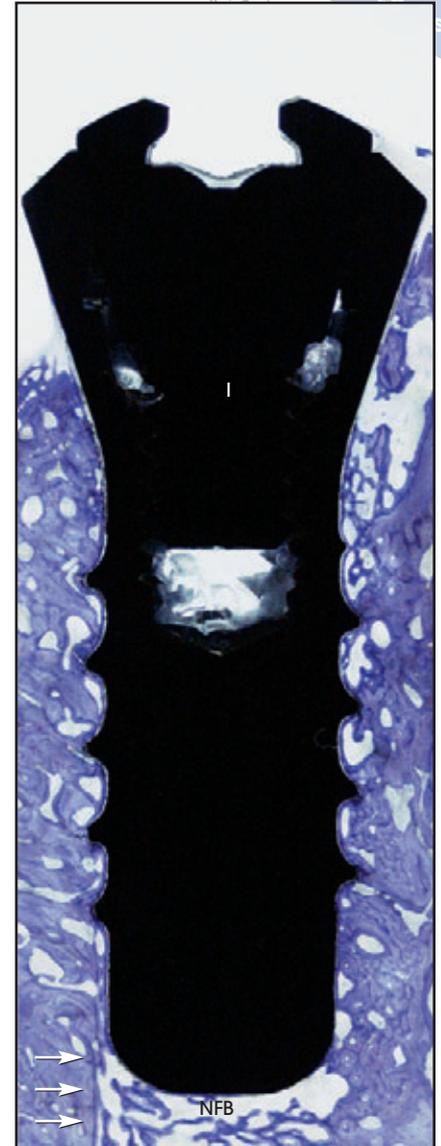
In den Abbildungen 2 und 3 sind histologische Überblicke über ein Bränemark- und ein ITI-Implantat zu sehen, beide nach drei Tagen Einheilung. Zu diesem Zeitpunkt war der Gewebebereich um die Implan-

tate durch das Vorhandensein des Blutkoagulums und der Knochenrückstände charakterisiert (Abb. 4). Die Form des Implantatbetts war leicht zu erkennen, vor allem im apikalen Bereich der Implantate (Abb. 4). Im koronalen Bereich standen die Implantate anscheinend in engem Kontakt zum ursprünglichen

Knochen. In den ersten drei bis vier Wochen hatte sich entlang der Oberfläche beider Implantate ein dünner Saum aus neuem Knochengewebe gebildet (Abb. 5). Lateral zu diesem knöchernen Gewebe waren in den Bereichen zwischen den Windungen häufig Bereiche mit nicht mineralisiertem Gewebe



**Abb. 8 und 9** (links) Brånemark- und (rechts) ITI-Implantat 42 bzw. 35 Tage nach der Insertion. Das präparierte Implantatbett (Pfeile) ist noch zu erkennen. Der Spalt zwischen dem Implantat (!) und dem Implantatbett ist jetzt mit neugebildetem Knochen (NFB) gefüllt. An der Längsseite beider Implantate liegt mineralisiertes Gewebe vor (Toluidinblau; Originalvergrößerung x 16).



(provisorisches Bindegewebe) zu erkennen (Abb. 5 und 6). Nahe den Implantaten waren Anzeichen für ein Geweberemodelling zu erkennen (Abb. 7). In den Biopsaten, die zu späteren Zeitpunkten entnommen wurden (Abb. 8 und 9), lag mineralisierter Knochen vor, in dem noch ein Remodelling ablief. Es handelte sich hauptsächlich um Faser- und Lamellenknochen. In manchen

Biopsaten war die Form des Implantatbetts noch nach bis zu 42 Tagen zu erkennen. Der Spalt zwischen Implantat und Knochen war mit neugebildetem Knochen gefüllt. Die Bereiche zwischen den Windungen enthielten häufig mineralisiertes Gewebe (Faser- und Lamellenknochen).

#### *Histometrische Ergebnisse*

Die Messungen des BIC bei den beiden Implantattypen nach verschiedenen Einheilungszeiten sind in Tabelle 2 zu sehen. Der prozentuale Kontakt zwischen mineralisiertem Knochen und Implantaten nahm bei beiden Implantattypen im Lauf der Zeit zu. Der BIC stieg bei den ITI-Implantaten von 37,0 % am dritten

**Tabelle 2** Prozentualer Knochen-Implantat-Kontakt zu den verschiedenen Einheilungszeitpunkten

	3 T.	7 T.	14 T.	21 T.	28 T.	35 T.	42 T.	49 T.
ITI	37,0	57,0	86,1	93,7	84,3	92,6	93,7	85,1
BRA	84,4	62,9	91,7	79,5	87,9	73,1	84,5	74,1

ITI = ITI-SLA-Implantat; BRA = Brånemark-TiUnite-Implant.

Tag auf 85,1 % nach sieben Wochen an. Die entsprechenden Werte für die Brånemark-Implantate betragen 84,4 % und 74,1%. Der höchste BIC-Wert wurde für die ITI-Implantate (93,7 %) nach 21 Tagen erzielt, für die Brånemark-Implantate (91,7 %) nach 14 Tagen.

## Diskussion

Die vorliegende Studie zeigte, dass um die SLA- und die TiUnite-Oberflächen zwischen dem dritten Tag und der siebten Woche ein ähnliches Knochenheilungsmuster vorlag: In den ersten Wochen wurden das Blutkoagulum und die Knochenrückstände durch ein provisorisches Bindegewebe ersetzt. Später bildeten sich mineralisiertes Gewebe und Knochenmarksbereiche. Beide rauen Oberflächen ermöglichten eine „Kontaktosteogenese“. Außerdem wurde beobachtet, dass die Präparation des Implantatbetts und die Positionierung des Implantats nicht immer perfekt zusammenpassen.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen überein, von denen bereits Abrahamsson et al.<sup>10</sup> berichtet haben. Sie verglichen das Muster der frühen Knochenbildung bei SLA- und maschinieren Oberflächen bei Hunden über einen Zeitraum von zwei Stunden bis 12 Wochen. Die

Autoren beobachteten in den ersten Einheilungsphasen das Vorliegen von Erythrozyten und Fibrin. Darauf folgten die Proliferation von vaskulären Strukturen und die Migration von mesenchymalen Zellen. Dies führte nach einer bis zwei Wochen zur Bildung von Faserknochen.

Ein ähnliches Muster der Knochenbildung wurde bezüglich der Heilung von Extraktionsalveolen bei Hunden beschrieben. Cardaropoli et al.<sup>11</sup> beobachteten in den ersten drei Tagen der Einheilung ein Blutkoagulum in den Extraktionsbereichen. Es wurde später durch eine provisorische Matrix ersetzt. Nach zwei Wochen wurde Faserknochen beobachtet und nach einem Monat hatte sich in den Extraktionsalveolen hauptsächlich mineralisiertes Gewebe gebildet.

An den Ereignissen, die in der vorliegenden Studie beschrieben werden, sind die Merkmale der Osseointegration von Implantaten zu erkennen, die von Davies<sup>12</sup> beschrieben wurden. Davies<sup>12</sup> erklärte, die Osseointegration finde dank drei verschiedener Mechanismen statt: Osseokonduktion, Knochenneubildung und Knochenremodeling, Distanz- und Kontaktosteogenese. Nachdem der Fibrinklumpen sich gebildet und an der Implantatoberfläche angeheftet hat, wie an den ersten Tagen nach der Implantat-

insertion zu sehen war (Abb. 2 bis 4), beginnen die osteogenen Zellen mit der Produktion von Knochen von den Wänden des Implantatbetts zum Implantat hin (Distanzosteogenese). Gleichzeitig beginnen migrierende Zellen die Implantatoberfläche zu säumen (Kontaktosteogenese) (Abb. 5 und 6). So wird die Knochenneubildung initiiert. Sie wird durch das Remodeling abgeschlossen (Abb. 7).

In der vorliegenden Studie wurden lineare Messungen durchgeführt, um den Anteil der Titanoberfläche zu ermitteln, der mit Knochen bedeckt war und in Kontakt zu mineralisiertem und nicht mineralisiertem Gewebe stand. Solche Untersuchungen wurden in jeder Einheilungsphase nur an zwei Schnitten von jedem Biopsat durchgeführt. Deshalb konnten keine Schlussfolgerungen gezogen und auch keine statistischen Analysen durchgeführt werden. Allerdings entsprach der Trend der Ergebnisse zum BIC wohl den deskriptiven Phasen der Knochenheilung. Dabei zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen SLA- und TiUnite-Oberflächen. Davies<sup>12</sup> nahm an, dass raue Oberflächen die Osseointegration begünstigen, da die Fläche, die für die Anheftung von Fibrin zur Verfügung steht, größer ist. Außerdem beugen die mechanischen Eigenschaften der Ablösung des Fibrins (und damit der Bildung eines Spalts zwischen Fibrinklumpen und Titan) vor. Abrahamsson et al.<sup>10</sup> verglichen die Osseointegrationsrate von maschinieren und rauen Implantatoberflächen. Sie definierten die SLA-Oberfläche als „osteophil“, da sie die frühe Osseointegration begünstige und auf der maschinieren Oberfläche ein doppelt so hoher Knochenkontakt beobachtet wurde. Ein Vergleich zwischen den vorliegenden Ergebnissen und denen

von Abrahamsson et al. zum BIC ist nicht möglich, weil unterschiedliche Spezies verwendet wurden.

In den Schnitten aus den frühen Einheilungsphasen wurde häufig am dritten Tag ein Spalt zwischen dem Implantat und dem Implantatbett beobachtet. Von diesem Ergebnis berichteten auch Abrahamsson et al.<sup>10</sup>. Das hängt wahrscheinlich mit der chirurgischen Präparation zusammen. Der Spalt war mit Knochenrückständen gefüllt, die beim Bohren entstanden waren, ebenso mit dem Blutkoagulum, das sich während des Eingriffs gebildet hatte. Diese Diskrepanz beeinträchtigte oder beeinflusste die Osseointegration offensichtlich nicht langfristig. Zu späteren Zeitpunkten der Einheilung hatte er sich der Spalt mit mineralisiertem Gewebe gefüllt, auch wenn seine Kontur noch sichtbar war. In manchen Bereichen hingegen schien die Implantatoberfläche in engem Kontakt zum ursprünglichen Knochen zu stehen. Die Stabilität reichte also für die Wundheilung und die regelrechte Osseointegration aus.

Die Einheilung verläuft bei Menschen, Hunden und Mischweinen unterschiedlich schnell. Deshalb ist es schwierig, Zusammenhänge zu biologischen Abläufen herzustellen. Raghavendra et al.<sup>1</sup> vermuteten in einer Analyse zur bestehenden Literatur der frühen periimplantären Knochenheilung, „der kritische Zeitrahmen für die Implantateinheilung beim Menschen liege zwei bis drei Wochen nach der Insertion“. Sie kamen zu dem Schluss, das die Primärstabilität, die bei einer funktionellen Belastung durch die Interaktion zwischen Remodeling und Osseointegration entsteht, wesentlich für eine erfolgreiche Implantattherapie ist. In der vorliegenden Studie hatte sich nach drei bis vier Wochen an der Implantatoberfläche ein dünner

Saum aus neuem Knochengewebe gebildet. In den Bereichen zwischen den Windungen lag provisorisches Bindegewebe vor. Um die Implantate waren Anzeichen für ein Geweberemodelling zu erkennen. Eventuell entspricht ein solches Muster einer heiklen Phase der Knochenheilung, in der das Interface nicht durch Mikrobewegung und Belastung gestört werden darf. Es sind jedoch weitere histologische Studien erforderlich, in denen belastete und unbelastete Implantate in den verschiedenen Phasen der Knochenintegration verglichen werden, um diese Hypothese zu bestätigen.

### Danksagung

Dieses Projekt wurde durch ein Stipendium der ITI-Stiftung zur Förderung der Implantologie, Schweiz, gefördert.

### Literatur

1. Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: A review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:425–431.
2. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osteointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 1981;10:387–416.
3. Gapski R, Wang HL, Mascarenhas P, Lang NP. Critical review of immediate implant loading. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:515–527.
4. Esposito M, Worthington HV, Thomsen P, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: Different times for loading dental implants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003878.
5. Szmukler-Moncler S, Salama H, Reingewirtz Y, Dubrille JH. Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: Review of experimental literature. *J Biomed Mater Res* 1998;43:192–203.

6. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Thomsen P, Worthington HV. A 5-year follow-up comparative analysis of the efficacy of various osseointegrated dental implant systems: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:557–568.
7. Abrahamsson I, Berglundh T, Moon IS, Lindhe J. Peri-implant tissues at submerged and non-submerged titanium implants. *J Clin Periodontol* 1999;26:600–607.
8. Abrahamsson I, Zitzmann NU, Berglundh T, Wennerberg A, Lindhe J. Bone and soft tissue integration to titanium implants with different surface topography: An experimental study in the dog. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:323–332.
9. Berglundh T, Abrahamsson I, Lindhe J. Bone reactions to longstanding functional load at implants: An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2005;32:925–932.
10. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:381–392.
11. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003;30:809–818.
12. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 1998;11:391–401