

Aus dem
CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Abteilung für Kieferorthopädie, Orthodontie und Kinderzahnmedizin
Direktor: Prof. Dr. Paul-Georg Jost-Brinkmann

Habilitationsschrift

Einsatz von Tiermodellen in der kieferorthopädischen Forschung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Präger

Eingereicht: November 2014

Dekanin: Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Proff

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Werner Götz

Meiner Familie

Inhalt

1. Einleitung und Fragestellungen	6
1.1 Tiermodelle in der Kieferorthopädie	6
1.2 Erkrankungen des Kiefergelenks	7
1.3 Kieferorthopädische Verankerungsschrauben	11
1.4 Orthodontische Zahnbewegung	13
1.5 Zielsetzung	16
2. Eigene Arbeiten	17
2.1 Erkrankungen des Kiefergelenks	17
2.1.1 Effekt von Methotrexat auf die Antigen-induzierte Arthritis des Kiefergelenks (Originalarbeit 1)	
2.1.2 Effekt von Methotrexat auf die Unterkieferentwicklung bei Kaninchen mit Kiefergelenkarthritis (Originalarbeit 2)	27
2.1.3 Histomorphometrie bei der Antigen-induzierten Arthritis des Kaninchenkiefergelenks bei wiederholten Ovalbumin-Injektionen und systemischer Etanercepttherapie (Originalarbeit 3)	36
2.1.4 Einfluss der Antigen-induzierten Arthritis des Kaninchenkiefergelenks auf die Entwicklung des Unterkiefervolumens (Originalarbeit 4)	45
2.2 Kieferorthopädische Verankerungsschrauben	56
Knochengeweberemodellierung am Knochen-Schraube-Interface (Originalarbeit 5)	
2.3 Orthodontische Zahnbewegung	67
Mikroschäden im Alveolarfortsatz des Rattenoberkiefers nach orthodontischer Zahnbewegung (Originalarbeit 6)	
3. Diskussion	78
3.1 Erkrankungen des Kiefergelenks	78
3.2 Kieferorthopädische Verankerungsschrauben	82
3.3 Orthodontische Zahnbewegung	85

4. Zusammenfassung	87
5. Literaturverzeichnis	88
6. Danksagung	95
7. Eidesstattliche Erklärung	96

Abkürzungsverzeichnis

MTX	Methotrexat
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
TNF	Tumornekrosefaktor
IL	Interleukin
RA	Rheumatoide Arthritis
AIA	Antigen-induzierte Arthritis
OA	Ovalbumin
TRAP	Tartrate-Resistant Acid Phosphatase
NSAD	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
COX	Cyclooxygenasehemmer
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
HE	Hämatoxylin-Eosin
CT	Computertomographie

1 Einleitung und Fragestellungen

1.1 Tiermodelle in der Kieferorthopädie

In der kieferorthopädischen Grundlagenforschung ist, wie in der Medizin im Allgemeinen, der Einsatz von Tiermodellen weit verbreitet [123]. Sie dienen der Erprobung und Entwicklung neuer Behandlungsmethoden und erlauben Untersuchungen, die am Patienten nicht durchgeführt werden können. Darüber hinaus ermöglicht das Tiermodell häufig eine histologische Aufarbeitung, so dass klinische und histologische Daten verglichen werden können. Vorteile sind ferner eine Standardisierung und Planbarkeit, sowie die bessere Verfügbarkeit der Beobachtungseinheiten. Da genetisch ähnliche oder gleiche Tiere zum Einsatz kommen können, wird der Einfluss der genetischen Variabilität reduziert.

Als Nachteil ist zu nennen, dass die Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen nicht immer möglich ist.

Aus praktischen Gründen haben sich für verschiedene Fragestellungen unterschiedliche Tiermodelle bewährt.

Die meisten Studien zur orthodontischen Zahnbewegung wurden an Ratten, gefolgt von Hunden durchgeführt [103]. Als Modell zur Erforschung orthodontischer Mini-Implantate oder Verankerungsschrauben dienten in erster Linie Hunde, gefolgt von Schweinen [35]. Untersuchungen zur kraniofazialen Distraction wurden meist an Hunden oder Kaninchen durchgeführt [118], zur Untersuchung von Wachstumsvorgängen wurden neben Primaten, in erster Linie Nagetiere herangezogen [74].

Abgesehen von praktischen Aspekten spielen neuerdings regulatorische Rahmenbedingungen eine wichtige Rolle bei der Versuchsplanung und der Auswahl eines geeigneten Tiermodells.

Das Prinzip der 3R (Replacement, Refinement, Reduction) soll bei der Planung jeder tierexperimentellen Untersuchung beachtet werden [136] und wurde jüngst in der EU-Richtlinie 2010/63/EU verankert. Ziel ist es, Alternativverfahren zu fördern und die Zahl der Versuchstiere zu reduzieren. Bestimmten Tierarten wie Hund, Katze und Primaten wird ein besonderer Status eingeräumt, durch den ihre Verwendung in Tierversuchen erschwert wird. Vor diesem Hintergrund ist zu erwarten, dass diese Tiere in Zukunft durch Kleintiermodelle oder Nutztiere ersetzt werden und die Zahl tierexperimenteller Projekte zurückgehen wird.

1.2 Erkrankungen des Kiefergelenks

Erkrankungen des Kiefergelenks können bei Kindern und Jugendlichen zu schweren Wachstumsstörungen und Funktionseinschränkungen führen.

Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) ist die am häufigsten diagnostizierte chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter [26].

Sie beginnt vor dem Alter von 16 Jahren, mit Spitzen von zwei bis drei und von 11 bis 12 Jahren [99].

Die Krankheit umfasst verschiedene klinische Arthritisformen, einige sind oligo-, andere polyartikulär [29].

Ihr Verlauf ist durch aktive und inaktive Perioden charakterisiert [25].

Es gibt keinen bekannten Grund für die Entzündung der Synovia und JIA wird als Autoimmunkrankheit angesehen [99]. Ihre Inzidenz beträgt bei Kaukasiern in Europa 7,8/100000, ihre Prävalenz 32,6/100000. Oligoarthritis ist der häufigste Subtyp mit einer Inzidenz von 3,7/100000 und einer Prävalenz von 16,8/100000 [121]. Alle Gelenke können betroffen sein und für das Kiefergelenk wird eine Beteiligung zwischen 17 und 87 % angegeben [81].

Eine Kiefergelenkbeteiligung geht nicht immer mit klinischen Symptomen einher, so dass Diagnosestellung und Therapiebeginn verzögert werden können [77]. Chondrale und subchondrale Knochenläsionen können schwere Wachstumsstörungen des Unterkiefers bewirken [9].

Kephalometrische Studien an Kindern mit JIA zeigten morphologische Ähnlichkeiten mit Klasse-II/1-Patienten mit einer steileren Unterkiefergrundebene und einer mandibulären Retrognathie [42]. Aus der reduzierten Ramuslänge resultieren eine verringerte posteriore Gesichtshöhe [30], sowie eine posteriore Rotation des Unterkiefers [127].

Therapie

Neben der funktionellen Behandlung, als Domäne der orofazialen Orthopädie [116], basiert die medizinische Therapie auf nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAD), intraartikulären Glukokortikoidinjektionen und krankheitsmodifizierenden anti-rheumatischen Arzneimitteln wie zum Beispiel Methotrexat (MTX) [37].

MTX spielt seit Dekaden eine wichtige Rolle bei der Therapie rheumatischer Erkrankungen, und es wurden verbesserte allgemeine Wachstumsraten bei Patienten mit JIA unter MTX-Therapie beschrieben [17].

Einige Kinder, insbesondere die mit polyartikulärem und oligoartikulärem Subtyp, profitieren stark von einer frühen Behandlung mit MTX, sie verringert Krankheitssymptome und bremst die Gelenkschädigung [37].

Trotz der erheblichen Zahl wissenschaftlicher Publikationen zum Effekt antirheumatischer Substanzen auf das Wachstum im Allgemeinen, sind die Informationen über den Einfluss von MTX auf die Entwicklung des Unterkiefers spärlich.

In den letzten Jahren wurden Biologicals, die den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) oder Interleukin-1 (IL-1) oder -6 (IL-6) inhibieren in die Therapie der JIA eingeführt [52]. Eine Kombination mit MTX kann der Monotherapie überlegen sein [112]. Dieses könnte darauf beruhen, dass Biologicals teilweise andere Zellen hemmen als MTX. MTX inhibiert in erster Linie die Aktivierung der B- und T-Lymphozyten [39,64].

Im Gegensatz dazu supprimieren TNF-Inhibitoren Monozyten und myeloide dendritische Zellen [15].

TNF- α ist eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine. Während des akuten Entzündungsstadiums wird es von Entzündungszellen, Synovialzellen, subsynovialen Fibroblasten, vaskulär-endothelialen Zellen und Chondrozyten produziert, im chronischen Stadium hingegen von synovialen Zellen [117].

Es kann Knorpel- und Knochengewebe schädigen, eine Apoptose der Chondrozyten und Osteozyten bewirken und damit zur Gelenkschädigung beitragen [40,128]. Bertolini et al. zeigten, dass TNF- α die Osteoclastogenese und die Knochenresorption fördert [8].

Hohe TNF- α -Konzentrationen wurden im Serum und in der Synovialflüssigkeit von Kindern mit JIA gefunden. Eine Beziehung scheint auch zu hoher Schmerzintensität bei JIA zu bestehen [85].

In der Therapie der JIA werden biologische Agenzien wie TNF- α -Hemmer zunehmend häufiger verabreicht, auch stellen sie eine Alternative für Patienten dar, die nicht auf herkömmliche krankheitsmodifizierende Arzneien ansprechen [7,66].

Der TNF- α -Antagonist Etanercept ist ein lösliches dimeres Fusionsprotein. Es besteht aus einem p75-TNF-Rezeptor, der mit der Fc-Region des menschlichen Immunglobulin-G1 verbunden ist. Er bindet kompetitiv TNF- α und inhibiert somit die Bindung dieses proinflammatorischen Zytokins mit seinen Zell-Oberflächenrezeptoren [7,45].

Die Effizienz von Etanercept wurde in einer randomisierten klinischen Studie bei Kindern mit polyartikulärer JIA nachgewiesen [67,68].

Um die Pathologie und die Mechanismen der Therapie der JIA besser zu verstehen, sind Tiermodelle, bei denen der Entzündungsprozess im Kiefergelenk simuliert wird hilfreich.

Tiermodell Kaninchen

Kaninchen wurden zur Untersuchung der kraniofazialen Entwicklung eingesetzt [31,48,49] und die Entwicklung des Kiefer- und Schädelwachstums während der gesamten Wachstumszeit dokumentiert [73]. Dabei wurden zwei- und dreidimensionale bildgebende Verfahren eingesetzt [12,119].

Auch zur Beurteilung entzündlicher Erkrankungen des Kiefergelenks und der damit verbundenen histologischen Veränderungen diente das Kaninchen als Tiermodell [40,117,124,125]

Das Modell der Antigen-induzierten Arthritis (AiA) des Kiefergelenks beim wachsenden Kaninchen wurde zuerst von Kapila und Mitarbeitern [50] etabliert und dann vielfach zur Erforschung von Behandlungsmechanismen bei Kiefergelenkarthritis eingesetzt [58-60,88,114]. Bei diesem wird nach Sensibilisierung auf Ovalbumin (OA), OA mit Freund-Adjuvans in den Gelenkspalt injiziert und eine allergische Reaktion der Synovia provoziert. Das erzeugte histologische Bild ähnelt dem der JIA und in diesem Zusammenhang wurde auch eine Wachstumshemmung des Unterkiefers beobachtet [119].

Die histologische Untersuchung der Gelenke ist ein geeigneter Weg, die für die Krankheit charakteristischen Schäden im Knorpel und Knochengewebe nachzuweisen. Histomorphometrische Methoden, bei denen die Veränderungen systematisch quantifiziert werden, erhöhen aufgrund der höheren Objektivität die Reproduzierbarkeit der histologischen Bewertung und verbessern ihre Reliabilität [91].

1.3 Kieferorthopädische Verankerungsschrauben

Kortikale Verankerungsschrauben und Implantate sind eine Alternative oder Ergänzung zu konventionellen kieferorthopädischen Verankerungsmethoden [28,43,133]. Sie können ohne großen Aufwand eingesetzt werden und sind nur mit wenigen Einschränkungen für den Patienten verbunden. Noch vor wenigen Jahren wurde allerdings über häufige Verluste berichtet [78]. Diese sind bedeutender als bei prothetischen Indikationen, wo die Erfolgsrate mehr als 95 % beträgt [20,126]. Der klinische Erfolg hängt von der Beschaffenheit des Knochen- und Weichgewebes, dem Schraubentyp und der chirurgischen Technik ab, ferner von der kieferorthopädischen Belastung und den hygienischen Verhältnissen [78,134]. Im Tierversuch [44] und in Kadaverstudien [97] übertraf der Kontakt zwischen Knochen und Implantatoberfläche ohne Vorbohren jenen mit Vorbohren. Die Friktion zwischen dem Implantat und dem Knochen spielt für den Behandlungserfolg eine entscheidende Rolle. Sie hängt in erster Linie von der Knochen- und Implantatoberflächenbeschaffenheit sowie von der Kontaktfläche ab [24].

Tiermodell Schwein

Schweine spielen bei der präklinischen Erprobung medizinischer Materialien und Verfahren eine wichtige Rolle [55]. Im Hinblick auf Anatomie und Physiologie sind sie dem Menschen ähnlicher als Nager und gegenüber Hund und Affe unter Umständen einfacher zu halten und zu führen [41,43].

Auch zur Untersuchung biomechanischer Eigenschaften von Implantaten und Verankerungsschrauben wurden in der Vergangenheit Tiermodelle eingesetzt. Häufig wird das Modell Hund benutzt, aber auch das Schwein wurde aufgrund des ähnlichen Aufbaus des Alveolarfortsatzes und seiner Eigenschaft als Omnivor häufig eingesetzt [13,14,34,96]. In vielen Studien inserierte man Verankerungsschrauben in explantierte Schweinknochen, da diese leicht verfügbar sind [131,139]. Gegenüber Explantatmaterial hat die Insertion von Schrauben und Implantaten in den lebenden Organismus den Vorteil der Knochengeweberemodellierung. Ferner kommt das Tiermodell der klinischen Situation sehr nah, da zum einen die Belastung der Implantate oder Schrauben simuliert und physiologische Einflüsse wie Kieferbewegung und Mastikation mitbewertet werden können.

Hausschweine sind für die meisten Fragestellungen ungeeignet, da sie eine hohe Wachstumsrate und ein exzessives Körpergewicht erreichen, aus diesem Grund

wurden spezielle Rassen für Forschungszwecke, Miniaturschweine oder Micropigs, gezüchtet [92]. In Bezug auf die Anatomie, die Heilung und den Umbau des Knochens wird das Schwein als dem Menschen sehr ähnlich angesehen [122]. Obgleich das trabekuläre Netz dichter sein soll [80], besitzt Schweineknochen eine dem Menschen ähnliche Mineraldichte und -konzentration [1]. Die Knochengeweberemodellierungsraten liegen mit 1,2 bis 1,5 mm pro Tag [79,80] im Bereich der menschlichen Rate von 1,0 bis 1,5 mm pro Tag [63].

1.4 Orthodontische Zahnbewegung

Um Zähne zu bewegen ist es erforderlich, den in Bewegungsrichtung liegenden Knochen zu resorbieren und auf der abgewandten Seite neuen Knochen zu bilden. Knochenresorption ist ein ständig stattfindender Prozess im Knochengewebe, der es dem Körper erlaubt, beschädigten Knochen zu beseitigen und diesen durch neu gebildeten Knochen zu ersetzen. Somit können Schäden repariert, die korrekte Funktion des Knochens gewährleistet und ein Zusammenbruch des Gewebes wie Ermüdungsfrakturen verhindert werden. In der Osteologie werden diese Prozesse unter dem Begriff Knochengeweberemodellierung (Remodeling) zusammengefasst. Es wurde postuliert, dass jegliche Knochengeweberemodellierung von Mikroschäden der Knochenmatrix ausgeht [71].

Die Beschreibung der Mikroschäden geht auf Frost zurück [32]. Sie werden auch bei physiologischer Belastung akkumuliert und führen zur Aktivierung der Remodellierung und der Osteozytenapoptose. In Anlehnung an Martin kennt man vier Typen von Mikroschäden: 1. Mikrorisse (microcracks), 2. „diffuse Mikroschäden“, 3. schraffierte Risse und 4. Mikrofrakturen, die bei einem vollständigen Bruch der Trabekel zu finden sind. Das Auftreten des Schadensmusters ist von der Art der Belastung abhängig. Diffuse Schäden sind bei Zug-, Mikrorisse bei Druckbelastung häufiger [72].

Diese beim Stützskelett gemachten Beobachtungen [6,23,131] sind im Bereich des Schädelskeletts selten beschrieben worden. Dennoch wirken auch große Belastungen, insbesondere beim Kauvorgang, auf die Kieferknochen ein.

Auch die Kraftapplikation mittels kieferorthopädischer Apparaturen soll vergleichbare Schäden bewirken. Mikrorisse in Folge der Applikation orthodontischer Kräfte wurden bisher im Alveolarfortsatz des Schweines beschrieben und mit Druckzonen assoziiert [129,130].

Bei der Ratte wurden Mikroschäden im Zusammenhang mit Ermüdungsversuchen an der Ulna nachgewiesen. Infolge zyklischer Belastung auf Zug kam es zu einer intrakortikalen Knochengeweberemodellierung, welche ihren Ausgang von Mikroschäden nahm. Diese stimulierten die Knochenresorption und Veränderungen der Osteozytenintegrität [6,18].

Bei Anwendung orthodontischer Kräfte kommt es zur Knochenresorption im Alveolarfortsatz in die Richtung, in die der Zahn bewegt wird [102].

Mikroschäden im Knochen sollen als Stimulus für die Knochengeweberemodellierung

wirken. Ihre Präsenz stimuliert die Resorption durch Osteoklasten und die Knochenneubildung durch Osteoblasten [65].

Ein vermehrtes Auftreten von Mikroschäden auf der Druckseite der Zahnbewegung sollte also von einer Osteoklastenaktivierung begleitet sein.

Bei der Ratte konnte in den „Druckzonen“ der orthodontischen Zahnbewegung eine verstärkte Osteoklastenaktivität im Zusammenhang mit der Gewebeschädigung nachgewiesen werden [51]

Die Ratte als Modell für die orthodontische Zahnbewegung

Die meisten tierexperimentellen Untersuchungen zur orthodontischen Zahnbewegung wurden bisher an Ratten durchgeführt [103]. Zur Interpretation der Ergebnisse und um eine Übertragung auf andere Spezies, insbesondere auf den Menschen, zuzulassen, ist es erforderlich, Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Arten zu kennen.

Der Knochen des Alveolarfortsatzes der Ratte ist dichter als beim Menschen und nicht aus Osteonen aufgebaut. Darüber hinaus fehlen Markräume und das Osteoid der oberflächlichen Knochenschichten ist weniger ausgeprägt [102].

Der Kalziumhaushalt der Ratte wird, im Gegensatz zum Menschen, stärker durch die intestinale als durch die Resorption von Knochengewebe gesteuert. Auch der Faserapparat und die Wurzelbildung unterscheiden sich [105]. Der Gewebeumbau während der Zahnbewegung verläuft schneller als beim Menschen, jedoch sollen die Mechanismen prinzipiell vergleichbar sein [106]. Sowohl beim Menschen, als auch in Tierstudien wurden verschiedene Phasen der Zahnbewegung nachgewiesen [100], so dass der Ablauf der Zahnbewegung in verschiedenen Phasen vergleichbar sein soll.

Vorteilhaft ist, dass Ratten preisgünstig und in großer Zahl verfügbar sind. Ihre Haltung ist wenig aufwendig, die histologische Aufarbeitung des Gewebes ist etabliert und einfach. Histologische Färbungen werden dadurch erleichtert, dass viele Antikörper für Nagetiere entwickelt wurden und günstig kommerziell erhältlich sind. Auch transgene Stämme sind speziell bei Nagetieren entwickelt worden.

Gegenüber anderen Nagetieren besticht die Ratte durch wichtige Vorteile: Die Rattenseitenzähne sind mehrwurzelig und der menschlichen Form ähnlicher, als bei Kaninchen. Gegenüber der Maus ist ihr Vorteil, dass sie zehnmal größer ist, so dass die Praktikabilität orthodontischer Apparaturen besser ist.

Bei der Bewertung der Zahnbewegung ist zu beachten, dass im Gegensatz zur Mesialdrift der Seitenzähne beim Menschen, die Rattenmolaren nach distal driften und bei den Inzisivi eine permanente kontinuierliche Eruption stattfindet. Diese Umstände zusammengenommen müssen bei der Beurteilung der Zahnbewegung einbezogen werden und könnten die Ergebnisse verzerren.

Ein Rattenmolar ist etwa 50 mal kleiner als ein menschlicher Molar [103], beim Bau einer orthodontischen Apparatur muss die applizierte Kraft der Größe der Wurzeloberfläche angepasst werden [47].

1.5 Zielsetzung

In den Studien 1 und 3 wurde die Auswirkung einer experimentellen Arthritis auf das Kaninchenkiefergelenk histologisch untersucht, in den Studien 2 und 4 deren Einfluss von auf das Unterkieferwachstum quantifiziert.

In den Studien 1 und 2 wurde die Arthritis mit MTX, in den Studien 3 und 4 mit Etanercept behandelt.

Ziel von Studie 5 war es, den Alveolarfortsatz des Rattenoberkiefers histologisch auf Mikroschäden hin zu untersuchen und eventuelle Zusammenhänge mit der orthodontischen Zahnbewegung nachzuweisen.

Studie 6 hatte zum Ziel, den Einfluss des Vorbohrens auf das Einheilen von kieferorthopädischen Verankerungsschrauben im Alveolarfortsatz des Schweineunterkiefers zu untersuchen.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Erkrankungen des Kiefergelenks

2.1.1 Effekt von Methotrexat auf die Antigen-induzierte Arthritis des Kiefergelenks (Originalarbeit 1)

Rafayelyan S, Meyer P, Radlanski RJ, Minden K, Jost-Brinkmann PG, Präger TM: Effect of methotrexate upon antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. J Oral Pathol Med. 2014 Sep 22 [Epub ahead of print]

JIA führt zu entzündlichen Veränderungen des Kiefergelenks. Diese können anhand des Modells der Antigen-induzierten Arthritis des Kaninchenkiefergelenks simuliert werden. Dabei ähnelt das histologische Bild dem der JIA. Seit Jahrzehnten werden zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat eingesetzt. In der ersten Studie wurde bei zwei Kaninchengruppen (je sechs weibliche Tiere im Alter von 10 Wochen pro Gruppe) nach vorheriger Sensibilisierung auf Ovalbumin eine beidseitige Arthritis erzeugt. Dieses erfolgte durch die einmalige Injektion von Ovalbumin in beide Kiefergelenke. Bei einer der beiden Gruppen wurde die Arthritis durch wöchentliche intramuskuläre Methotrexatgaben therapiert, eine dritte Gruppe mit sechs Kontrolltieren blieb ohne jegliche Manipulation. In der 22. Alterswoche erfolgte die Euthanasie, anschließend die histologische Aufarbeitung der Kiefergelenke. Dabei wurden sagittale Schnitte angefertigt und diese mit H-E, Safranin-O und TRAP gefärbt. Zur Auswertung wurden der Mankin-Score und die Zahl der Osteoblasten bestimmt. In der Arthritisgruppe zeigte sich eine chronische Entzündung mit Degeneration des Gelenkknorpels. Die Degenerationszeichen waren in der MTX-Gruppe signifikant reduziert. Die Gelenke der Kontrollgruppe waren unauffällig. Es konnte eine Korrelation zwischen der Zahl der Osteoklasten und dem Mankin-Score festgestellt werden. Die systemische Verabreichung von MTX scheint einen positiven Effekt auf den Entzündungsprozess im Gelenk bei AIA zu haben, jedoch war dieser in der hier benutzten Dosierung nicht in der Lage, die Arthritis vollständig zu kurieren.

*Rafayelyan S, Meyer P, Radlanski RJ, Minden K, Jost-Brinkmann PG, Präger TM:
Effect of methotrexate upon antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular
joint. J Oral Pathol Med. 2014 Sep 22. Epub ahead of print
<http://dx.doi.org/10.1111/jop.12265>*

Die folgenden Seiten werden in der elektronischen Version nicht angezeigt.

2.1.2 Effekt von Methotrexat auf die Unterkieferentwicklung bei Kaninchen mit Kiefergelenkarthritis (Originalarbeit 2)

Präger T, Meyer P, Rafayelyan S, Jost-Brinkmann PG: Effect of methotrexate on the mandibular development of arthritic rabbits. Eur J Orthod. 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]

Bei JIA werden schwere Wachstumsstörungen des Unterkiefers beobachtet. Die Behandlung der Krankheit mit MTX führt zur Verbesserung des allgemeinen Wachstums. Über die Auswirkung auf die Unterkieferentwicklung ist allerdings wenig bekannt. In dieser Studie wurden die Tiere aus Studie 1 in dreiwöchigen Abständen prospektiv röntgenkephalometrisch untersucht. Dabei zeigte sich, dass das Unterkieferwachstum bei Arthritis im Vergleich zu den Kontrolltieren sowohl vertikal, als auch sagittal, signifikant gehemmt wurde. Die Gruppe mit MTX-Therapie zeigte gegenüber den Kontrolltieren eine Wachstumshemmung, jedoch war diese geringer ausgeprägt. Die hier verabreichte intramuskuläre MTX-Gabe scheint das Wachstum des Unterkiefers bei Arthritis günstig zu beeinflussen.

Präger T, Meyer P, Rafayelyan S, Jost-Brinkmann PG: Effect of methotrexate on the mandibular development of arthritic rabbits. Eur J Orthod. 2014 Dec 17.

[Epub ahead of print]

<http://dx.doi.org/10.1093/ejo/cju070>

Die folgenden Seiten werden in der elektronischen Version nicht angezeigt.

2.1.3 Histomorphometrie bei der Antigen-induzierten Arthritis des Kaninchenkiefergelenks bei wiederholten Injektionen und systemischer Etanercepttherapie (Originalarbeit 3)

Rafayelyan S, Radlanski R, Minden K, Pischon N, Jost-Brinkmann PG, Präger T: Histomorphometry in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. J Oral Pathol Med. 2015;44:67-74

Die in Studie 1 induzierte Arthritis bestätigte die Beobachtungen von Kapila et al.[50], die 12 Wochen nach einer einmaligen OA-Injektion Zeichen einer chronischen Entzündung im Kiefergelenk nachweisen konnten. Demgegenüber konnten Küseler et al. [61] diese Entzündungszeichen nach 7 bis 10 Wochen nicht mehr nachweisen. Infolgedessen modifizierten Kristensen et al. [60] das Modell, indem sie die Injektionen in dreiwöchigen Abständen wiederholten. In Studie 3 folgten wir dieser Methodik. Bei zwei Gruppen (n=6) von 10 Wochen alten weiblichen Kaninchen wurde wie in Studie 1 eine Arthritis durch OA-Injektion nach vorheriger Sensibilisierung erzeugt. Bei beiden Gruppen wurden diese Injektionen in dreiwöchigen Abständen bis zum Versuchsende in der 22. Woche wiederholt. Eine dieser Gruppen wurde durch wöchentliche subkutane Etanercept-Injektionen behandelt. Sechs weitere Kaninchen dienten als Kontrolltiere und beendeten den Versuch ohne jegliche Manipulation. Der Methodik von Studie 1 folgend wurden alle Kiefergelenke histologisch aufgearbeitet und an den sagittalen Schnitten der Mankin-Score und die Zahl der Osteoklasten bestimmt. Dabei zeigten sich in der Arthritisgruppe nebeneinander Zeichen chronischer und akuter Entzündung und schwere Gelenkschäden. Unter Therapie waren die Entzündungszeichen reduziert, die Kontrollgruppe war histologisch unauffällig.

Rafayelyan S, Radlanski R, Minden K, Pischon N, Jost-Brinkmann PG, Präger T: Histomorphometry in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. J Oral Pathol Med. 2015;44:67-74.

Epub 2014 Jun 16.

<http://dx.doi.org/101111/jop.12201>

Die folgenden Seiten werden in der elektronischen Version nicht angezeigt.

2.1.4 Einfluss der Antigen-induzierten Arthritis des Kaninchenkiefergelenks auf die Entwicklung des Unterkiefervolumens (Originalarbeit 4)

Präger T, Rafayelyan S, Landau H, Pischon N, Minden K, Jost-Brinkmann PG, Müller-Hartwich R, Mußler A: Effect of untreated and treated temporomandibular joint arthritis on mandibular volume development in growing rabbits. J Orofac Orthop. 2015;76:265-74

Bei JIA werden schwere Wachstumsstörungen des Unterkiefers beobachtet. Die Behandlung der Krankheit mit Etanercept führt zur Reduktion der Entzündung. Über die Auswirkung auf die Unterkieferentwicklung ist allerdings wenig bekannt. In dieser Studie wurden die Tiere aus Studie 3 in dreiwöchigen Abständen prospektiv mittels Spiralcomputertomographie untersucht. Anschließend wurde die Entwicklung der Unterkiefer durch Volumetrie beurteilt.

Präger T, Rafayelyan S, Landau H, Pischon N, Minden K, Jost-Brinkmann PG, Müller-Hartwich, R, Mußler A: Effect of untreated and treated temporomandibular joint arthritis on mandibular volume development in growing rabbits. J Orofac Orthop. 2015;76:265-74.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00056-015-0288-2>

Die folgenden Seiten werden in der elektronischen Version nicht angezeigt.

2.2 Kieferorthopädische Verankerungsschrauben

Knochengeweberemodellierung am Knochen-Schraube-Interface

(Originalarbeit 5)

Präger T, Mischkowski R, Laube N, Jost-Brinkmann PG, Müller-Hartwich R:

Remodeling along the bone-screw interface. J Orofac Orthop 2008;69:337-48

Zur Untersuchung orthodontischer Mini-Implantate und Verankerungsschrauben wurden bisher auch größere Tiermodelle, als das Kaninchen eingesetzt, insbesondere der Alveolarfortsatz des Hundes und des Schweines dienten dabei als Tiermodell. In dieser Studie sollte die Frage beantwortet werden, welchen Einfluss die Vorbohrung auf die Knochengeweberemodellierung im Alveolarfortsatz hat. Zu diesem Zweck wurden 24 FAMI-Verankerungsschrauben in das Prämolarenggebiet des Miniaturschweins inseriert. Diese Schrauben wurden randomisiert, auf der einen Seite mit und auf der anderen Seite ohne Vorbohren, eingebracht. Nach drei Monaten geschlossener Einheilzeit wurde der Knochenumbau mittels polychromer Fluoreszenzmarkierung beurteilt, ferner der Schraube-zu-Knochen-Kontakt bestimmt. Zu diesem Zweck wurden Dünnschliffpräparate angefertigt. Weder beim Kontakt noch beim Anteil neugebildeten Knochens zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Präger T, Mischkowski R, Laube N, Jost-Brinkmann PG, Müller-Hartwich R:

Remodeling along the bone-screw interface.

J Orofac Orthop 2008;69:337-48

<http://dx.doi.org/10.1007/s00056-008-0806-6>

2.3 Orthodontische Zahnbewegung

Mikroschäden im Alveolarfortsatz des Rattenoberkiefers nach orthodontischer Zahnbewegung (Originalarbeit 6)

Präger T, Meyer P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann PG, Müller-Hartwich R:
Microdamage in the alveolar process of rat maxillae after orthodontic tooth movement. J Orofac Orthop. 2015;76:41-50.

Mikroschäden spielen eine entscheidende Rolle bei der Knochengeweberemodellierung und wurden beim Schwein im Zusammenhang mit orthodontischer Zahnbewegung beschrieben. Die Ratte ist das Tiermodell, welches bisher am häufigsten zur Untersuchung der orthodontischen Zahnbewegung eingesetzt wurde. In dieser Studie wurde der Oberkieferalveolarfortsatz der Ratte nach orthodontischer Zahnbewegung auf Mikroschäden und einen möglichen Zusammenhang mit der orthodontischen Zahnbewegung hin untersucht.

Präger T, Meyer P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann PG, Müller-Hartwich R:
Microdamage in the alveolar process of rat maxillae after orthodontic tooth movement. J Orofac Orthop. 2015;76:41-50.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00056-014-0260-6>

3. Diskussion

3.1 Erkrankungen des Kiefergelenks

In beiden histologischen Studien waren die typischen Zeichen einer Arthritis bei allen Gelenken mit Antigeninjektion nachweisbar und bestätigten die erfolgreiche Induktion einer AIA. Die Unterschiede zwischen den beiden Arthritisgruppen und ihrer jeweiligen Kontrollgruppe waren signifikant.

Die histomorphometrische Auswertung zeigte deutliche Unterschiede zwischen den drei Gruppen, eine signifikante Korrelation konnte zwischen dem Mankin-Score und der Zahl der TRAP-positiven Zellen festgestellt werden.

Dieses bestätigt zum einen die Beobachtungen von Kapila et al. [50], die nach einer vergleichbaren Beobachtungszeit Zeichen einer Arthritis fanden, zum anderen auch Kristensen et al. [60], die das Modell von Kapila et al. modifizierten und die OA-Injektionen in dreiwöchigen Abständen wiederholten.

Durch die Anwendung der gleichen histomorphometrischen Methodik konnten wir bestätigen, dass beide Vorgehensweisen eine langandauernde Arthritis provozieren, die Entzündungsreaktion jedoch infolge der Wiederholungsinjektionen stärker ausfällt und nebeneinander Zeichen akuter und chronischer Entzündung zeigt. Das so erzeugte histologische Bild kommt dem klinischen Verlauf der JIA näher, da diese Phasen der Exazerbation und der Remission aufweist [69,110].

In beiden Studien bewirkte die Therapie eine Reduktion der histomorphometrischen Entzündungsparameter. Da die Medikation den einzigen Unterschied zwischen den Arthritis- und den Therapietieren darstellte, spricht dieses für einen positiven Therapieeffekt.

MTX

MTX wirkt in niedriger Dosierung immunsuppressiv, in dem es die T-Zellen hemmt [21], die Produktion von IL-1 reduziert und dessen Bindung an die Zielzellen blockiert, so dass ihm eine cartilagoprotektive Wirkung zugesprochen wird [16,37]. Diese Wirkung könnte die hier gemachten Beobachtungen erklären und steht im Einklang mit Habu et al., die einen Zusammenhang zwischen IL-1 und der Zerstörung des Gelenkknorpels nachweisen konnten [36]. Auch IL-1- und IL-6-Inhibitoren sind bei der Behandlung der JIA erfolgreich [19].

Kristensen et al. [58] gehen davon aus, dass das verringerte Kondylenwachstum bei

Arthritis-Kaninchen auf die Schädigung des kondylären Knorpels zurückzuführen ist. Somit erscheint ein protektiver Effekt von MTX auf den Knorpel plausibel. Auch im Kniegelenk des Kaninchens entfaltete MTX eine schützende Wirkung auf den Knorpel bei AIA [84]. Da es auch Osteoklasten inhibiert [137] könnte es den in späteren Stadien der JIA beobachteten knöchernen Zusammenbruch verzögern. Die hier verabreichte Dosis orientierte sich an einer menschlichen Low-Dose-Therapie [101]. Angaben über die Dosierung bei Kiefergelenkarthritis des Kaninchens fehlen unseres Wissens in der Literatur und zur Behandlung einer experimentellen Arthritis des Kaninchenkniegelenks fand sich eine große Spannweite [70,83]. Eine Überdosierung ist zu vermeiden, da sie eine Schädigung der Wachstumsplatte bewirken kann [27,140].

Etanercept

Die Etanercept-Therapie war nicht in der Lage, den entzündlichen Prozess im Kiefergelenk vollständig zu supprimieren, jedoch reflektierten der kleinere Mankin-Score und die geringere Zahl TRAP-positiver Zellen eine moderate Besserung.

Andernorts konnte bei einem ähnlichen Tiermodell mit intraartikulärer Etanercept-Gabe keine signifikante Reduktion der synovialen Entzündung bewirkt werden [59,115].

Etanercept ist ein speziell für die Inhibition menschlicher Zytokine gentechnisch erzeugter Wirkstoff, dessen Wirksamkeit in anderen Spezies zu hinterfragen ist.

Die von uns gewählte Dosierung orientierte sich am Menschen [53,142], unseres Wissens existieren keine Dosierungsangaben für Etanercept bei wachsenden Kaninchen.

Wachstum

Das Unterkieferwachstum war am stärksten bei den Kontrolltieren, und bei Therapie stärker, als in den jeweiligen Arthritisgruppen. Dieses steht im Einklang mit den Beobachtungen anderer bei diesem Tiermodell [113,119].

Ebenso wie JIA [95] scheint AIA das Unterkieferwachstum zu hemmen, wobei insbesondere die Strecken, die in Relation zum Kondylus stehen eine starke Wachstumshemmung zeigten. Der Kondylus wird als Wachstumszentrum oder als Schrittmacher für das regionale Wachstum angesehen [4]. Seine vertikale Hemmung erscheint plausibel und bestätigt die Ergebnisse von Tavakkoli-Jou et al. [119].

Das allgemeine Wachstum von Kindern mit JIA konnte durch MTX-Therapie

verbessert werden [17]. Bei polyartikulärer JIA minimierte MTX die Gelenkdestruktion und verbesserte kraniofaziale Dysmorphologien [46].

Kaninchenmodell

New Zealand White Rabbits stellen ein bewährtes Modell zur Untersuchung des Kaninchenkiefergelenks und des Unterkieferwachstums dar [4,73]. Ähnlichkeiten zwischen dem Kaninchen- und dem humanen Kiefergelenk wurden beschrieben [76,82,108].

Vor dem Hintergrund einer zunehmend restriktiveren Zulassung tierexperimenteller Studien [135], stellt das Kaninchen eine akzeptable Alternative zu Primatenstudien dar. Positiv ist, dass eigene Versuchsergebnisse mit den Ergebnissen anderer verglichen werden können [4,11,113-115].

Das hier eingesetzte Kiefergelenkarthritis-Modell produziert ein histologisches Bild, welches dem der JIA oder der rheumatoiden Arthritis ähnelt. Habu et al. beschrieben Zeichen akuter und chronischer Infektion nebeneinander [36]. Mononukleäre Entzündungszellen sollen dabei die Quelle der Zytokine sein und die chronische Entzündung unterhalten [138].

Röntgendiagnostik

Kephalometrische Studien mit Fernröntgenbildern sind ein etabliertes Verfahren, um das Wachstum des Unterkiefers bei dieser Spezies zu untersuchen [5,11,62,119]. In neueren Studien wurde durch den Einsatz der Computertomographie eine dritte Dimension hinzugezogen [3,59].

Volumetrie untersucht das Volumen eines Körpers und ist basiert auf einem dreidimensionalen bildgebenden Verfahren. Es wurde zur Quantifizierung der räumlichen Verhältnisse im Kiefer- und Gesichtsbereich erfolgreich eingesetzt [111,120,141,143]. Es ist geeignet, zuverlässig die knöchernen Verhältnisse im Kiefer und Gesichtsbereich darzustellen. Unter dem Einfluss der Arthritis konnte eine geringere Volumenzunahme des Unterkiefers beobachtet werden, wobei der hemmende Effekt im Kondylusbereich am stärksten ausfiel. Die hemmende Wirkung einer Arthritis auf das Wachstum des Kondylus spiegelt das klinische Bild der JIA wieder, bei der eine Verkürzung des aufsteigenden Astes mit einem offenen Biss entsteht [93].

Schwächen des Modells

Es existieren fundamentale Unterschiede zwischen dem AIA-Modell und JIA. Beim Modell nimmt die Entzündung ihren Ausgang von der Synovia, deren Entzündung dem Bild der JIA ähnelt. JIA hingegen ist nicht auf ein Gelenk beschränkt, vielmehr handelt es sich um einen systemischen Prozess, der alle Bindegewebe und die Kaumuskulatur einbezieht und weit früher als die Gelenkmanifestation beginnt. Somit bietet dieses Modell zwar die Gelegenheit den Effekt der Entzündung und ihrer Therapie auf das Kiefergelenk und die Entwicklung des Unterkiefers zu beurteilen, jedoch nicht auf den gesamten Organismus.

Histomorphometrie

Die histologische Untersuchung erlaubt eine Bewertung der therapeutischen Wirkung von Arzneimitteln. Mittels Histomorphometrie kann diese quantifiziert werden [91]. Abgesehen von der Grundfärbung mit H-E, erlaubt die Safranin-O-Färbung eine Beurteilung des Knorpelschadens, da die Intensität der Färbung zum Proteoglykangehalt proportional ist [109], die TRAP-Färbung hingegen gibt Aufschluss über subchondrale Knochenresorption, da sie repräsentativ für die Zahl der Osteoklasten ist.

3.2 Kieferorthopädische Verankerungsschrauben

Es wurde der Einfluss der Vorbohrung auf den Schraube-zu-Knochen Kontakt bei orthodontischen Verankerungsschrauben nach einer geschlossenen Einheilzeit von 3 Monaten untersucht. In beiden Gruppen wurde ein Knochen-zu-Schraube-Kontakt von durchschnittlich etwa 65 % gemessen. Dieses liegt weit über den von Deguchi et al [24] postulierten 5 %, die erforderlich sind, um ausreichend Widerstand gegen orthodontische Kräfte zu bieten. Der prozentuale Kontakt zwischen Knochen und Schraube glich Werten, die für dentale Implantate beschrieben wurden [13,132]. Für den Hund wurden geringere Werte angegeben, jedoch ist dessen Kortikalisstärke geringer, als die des Schweines [24,87]. Der Knochenkontakt eines Implantates soll proportional zur Kortikalisdicke sein und wird als maßgeblicher Parameter für seine Haltekraft angesehen [44].

Die Fluoreszenzmarkierung erlaubte es, den neugebildeten Knochen vom ortständigen abzugrenzen und ins Verhältnis zu setzen. Somit war es möglich, das bei der Insertion entstandene Knochen trauma abzuschätzen.

Als Ursachen kommen thermische Schäden, Drucknekrosen und zu große Vorbohrungen in Betracht [104], die Heilung erfolgte durch Knochenneubildung.

Etwa zwei Drittel der Kontaktfläche wurde von neuem Knochen gebildet. Daraus folgt, dass während der Einheilzeit weniger als 25 % Kontakt bestanden haben muss. Da der Anteil des neugebildeten Knochens auch in der Gruppe ohne Vorbohrung vergleichbar hoch war, muss auch dort eine erhebliche Schädigung stattgefunden haben. Als Ursache kommen Drucknekrosen, ein Zusammenbruch des Trabekelsystems [13], Mikrorisse oder Durchblutungsstörungen in Betracht [54].

Da ein Split-mouth-Design mit randomisierter Verteilung der Seite gewählt wurde, sollte die Insertionsseite keinen Einfluss auf die Zielgröße haben.

Die FAMI-Schraube ist vom Hersteller für beide Insertionsarten zugelassen, so dass der Schraubentyp als Einflussfaktor auf die Zielgröße Schraube-zu-Knochen-Kontakt wegfällt.

Der Insertionsort lag im Bereich der Prämolaren und somit nahe dem Kauzentrum. Dieses wirkt stimulierend auf den Knochenumbau [75].

Abgesehen von der Sofortbelastung stellt auch die Einheilung über mehrere Wochen ein anerkanntes Vorgehen bei der Insertion von Implantaten dar. Dabei ist die geschlossene Einheilung eine Alternative zur offenen [28,86]. Das geschlossene Einheilen wird vor allem für prothetische Implantate empfohlen und soll es dem Hartgewebe ermöglichen, Nekrosen durch Knochenneubildung auszuheilen [107]

Die Vorbohrung reduziert das Eindrehmoment und die Belastung für die Schraube [10]. Die hier beobachteten 4 Schraubenbrüche ereigneten sich ausschließlich in der Gruppe ohne Vorbohrung.

Der geringe Unterschied zwischen den Gruppen deutet darauf hin, dass der aus beiden Traumata resultierende Reiz ähnlich groß ist. Gewebeschädigungen führen zu einer Beschleunigung des Knochenumbaus in der Knochenregion [33].

Die Dünnschlifftechnik ist eine Routinemethode um Hartgewebe zu untersuchen und ist in der dentalen Implantologie etabliert, um das Implantat-Knochen-Interface zu beurteilen. Nachteilig ist jedoch, dass das Untersuchungsobjekt bei der Schnittherstellung zerstört wird, so dass andere Untersuchungen nur vorher durchgeführt werden können. Außerdem werden bei der Präparateherstellung unter Umständen wichtige Schichten zerstört und der letztlich zur Auswertung gelangende Schnitt könnte nicht repräsentativ sein. Diese Nachteile bestehen bei der Mikrocomputertomographie nicht, bei der eine für die hier durchgeführten Histomorphometrie hinreichende Auflösung gegeben ist [90].

Tiermodell Schwein

Da beim Menschen systematische histologische Untersuchungen zum Einheilverhalten von orthodontischen Implantaten, insbesondere mit polychromer Sequenzmarkierung, aus ethischen Gründen nicht möglich sind, musste auf ein Tiermodell zurückgegriffen werden. Im Gegensatz zu den anderen hier vorgestellten Tiermodellen, zeichnet sich das Miniaturschwein durch eine Größe aus, die es uns ermöglichte, Verankerungsschrauben in gleicher Dimension wie beim Menschen einzusetzen. Auch die Physiologie des Kauens und die Kieferanatomie kommen dem Menschen näher, als bei Nagern [41]. Die hier ermittelte Mineralappositionsrate bestätigt andernorts gemessene Wert für das Minischwein und liegt nur etwa 20 % über dem des Menschen [94].

Auch ethische Gründe sprechen für das Versuchstier Schwein, da der Einsatz von Primaten und Haustieren zunehmend erschwert wird. Außerdem wurde dieses Tiermodell schon von anderen Autoren herangezogen und ermöglicht einen Vergleich mit Studienergebnissen anderer [13,14].

Als Nachteil ist allerdings zu nennen, dass Wundheilungsstörungen häufiger vorkommen [89]. Sie waren auch der Grund, warum hier eine geschlossene Einheilung mit Mukoperiostlappen gewählt wurde.

Die etwa doppelt so dicke Kortikalis wie beim Menschen [98] führt unter Umständen zu einem erhöhten Drehmoment bei Schraubeninsertion [139], so dass Schraubenfrakturen und thermische Schäden begünstigt werden [44].

3.3 Orthodontische Zahnbewegung

Sowohl in Bereichen mit, als auch ohne orthodontische Zahnbewegung konnten Mikroschäden im Alveolarfortsatz nachgewiesen werden. Diese wurden bei der Spezies Ratte unseres Wissens bisher zwar bei langen Röhrenknochen und bei Wirbelkörpern, nicht jedoch im Alveolarfortsatz beschrieben [6,22]. Da die Ratte das für die Untersuchung der orthodontischen Zahnbewegung am häufigsten verwendete Tiermodell ist [103], ist diese Beobachtung für die Untersuchung der Zahnbewegung von Bedeutung.

Über den Zusammenhang von Mikroschäden und Zahnbewegung wurde bisher beim Schwein berichtet [129,130].

Das hier verwendete „Bulk staining“-Verfahren geht auf Frost zurück [32]. Dabei wird der ganze Knochen vor seiner weiteren Verarbeitung mit basischem Fuchsin gefärbt, welches durch Kapillarkräfte in sämtliche Fissuren zieht. Schäden, die nach der Färbung entstanden sind konnten somit zweifelsfrei als Artefakte abgegrenzt werden. Das hier Studiendesign, bei der die Oberkiefermolaren gegen die verblockten Inzisivi bewegt werden wurde vielfach beschrieben. Im Gegensatz zum Unterkiefer, der eine höhere Beweglichkeit zeigt und größeren Kräften beim Kauvorgang ausgesetzt ist [56], sind diese Einflüsse im Oberkieferalveolarfortsatz geringer, so dass mit einer geringeren Belastung des Knochens zu rechnen ist. Da Mikroschäden auch infolge physiologischer Belastungen auftreten und somit zu einer falsch positiven Bewertung führen, sollten die Mikroschäden im Oberkiefer eher auf die Zahnbewegung, als auf die andere Einflüsse zurückzuführen sein, wie dies im Unterkiefer der Fall ist.

Das Split-mouth-Design ist kritisch zu bewerten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kraftapplikation auf der Bewegungsseite zu Schäden auf der Kontrollseite geführt hat. Diesem Nachteil steht aber der Vorteil gegenüber, dass interindividuelle Einflussfaktoren keine Rolle spielen. Hätte man also eine unbelastete Kontrollgruppe zusätzlich etabliert, so wäre diese zwar frei von Einflüssen der Zahnbewegung gewesen, jedoch hätten interindividuelle Unterschiede das Versuchsergebnis beeinflusst. Auf die von uns während des Genehmigungsverfahrens eingeplante unbelastete Kontrollgruppe wurde aber aus ethischen Gründen verzichtet. Das räumliche Zusammentreffen der Mikroschäden mit Resorptionslakunen bestätigt andernorts gemachte Beobachtungen [38] und stützt die Hypothese Martins et al. [71], wonach jegliche Knochengeweberemodellierung von Mikroschäden ausgehen soll.

Mikrorisse und diffuse Knochenschäden waren hier über den ersten Tag hinaus

nachweisbar. Dieses ist im Gegensatz zu Beobachtungen beim Schwein [129,130]. Eine Reparatur geschädigten Knochens ist bei unserem Versuchsaufbau unwahrscheinlich, da der Knochengeweberemodellierungszyklus der Ratte mit sechs Wochen angegeben wird, unser Versuch aber nur maximal 4 Wochen dauerte [22].

Im Gegensatz zu Beobachtungen im Schweineunterkiefer [129,130] konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen Druck- und Zugseite nachweisen. Zwar waren die Cracks auf der mesialen Seite, also der Druckseite, relativ gesehen häufiger, als distal, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant.

In diesem Versuch wurde eine kontinuierliche Kraft von 25 cN auf 3 Molaren appliziert, so dass bei gleichmäßiger Verteilung jeder Molar mit etwa 8 cN belastet wurde. Dieses ist unter den 10 cN, die Ren als Maximalkraft für Rattenmolaren angibt [103] und lässt eine physiologische Belastung erwarten.

Das biologische Alter unserer Ratten lag mit 10 Wochen über dem biologischen Alter des von Verna et al. verwendeten Hausschweines [2,57]. Da sich Mikroschäden mit zunehmender Gewebeeralterung im Skelett ansammeln sollen, ist zu erwarten, dass diese in unserem Modell zahlreicher gewesen sind, als bei Verna et al. Auch könnte das unterschiedliche Alter begründen, warum unsere Unterschiede zwischen Zug und Druckseite nicht signifikant waren. Die bereits bestehenden Schäden könnten Unterschiede „verwässert“ haben. Eine Wiederholung des Versuchs mit viel jüngeren Tieren könnte diese Fragestellung klären.

4. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden drei in der kieferorthopädischen Forschung etablierte Tiermodelle eingesetzt.

Das Kaninchenmodell diente dazu, mit zwei Methoden, der einmaligen und wiederholten OA-Injektion, eine Kiefergelenkarthritis zu erzeugen. Diese wurde histologisch nachgewiesen, auch konnte anhand des Mankin-Scores und der Zahl der TRAP-positiven Zellen gezeigt werden, dass bei Wiederholungsinjektion die Entzündung heftiger ausfällt. Durch Therapie mit Etanercept oder Methotrexat ist eine Reduktion der Entzündung möglich. Durch Röntgenkephalometrie beziehungsweise Volumetrie konnte ein wachstumshemmender Effekt der Arthritis nachgewiesen werden. Die Therapie führte dabei zu einer Besserung, konnte aber keine vollständige Normalisierung der Unterkieferentwicklung im Vergleich zu den Kontrollgruppen bewirken.

FAMI Schrauben heilten bei Insertion in den Unterkieferalveolarfortsatz des Miniaturschweines unabhängig davon, ob vorgebohrt wurde oder nicht ein. Der Knochen-zu-Schraube-Kontakt betrug nach dreimonatiger geschlossener Einheilung unabhängig vom Insertionsmodus in etwa 65 %, der Anteil neu gebildeten Knochens war mit und ohne Vorbohrung gleich. Die Mineralappositionsrate des Miniaturschweines lag leicht über der des Menschen.

Im Oberkieferalveolarfortsatz der Ratte fand sich unabhängig von orthodontischer Belastung und von deren Dauer Mikroschäden in Form von Mikrorissen und diffusen Mikroschäden. Die andernorts beobachtete signifikante Häufung auf der „Druckseite“ am ersten Tag nach Beginn der Zahnbewegung konnte für die hier angewandten Versuchsbedingungen nicht bestätigt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Aerssens J, Boonen S, Lowet G et al. (1998) Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 139:663-670
2. Andersson H, Wallgren M, Rydhmer L et al. (1998) Photoperiodic effects on pubertal maturation of spermatogenesis, pituitary responsiveness to exogenous GnRH, and expression of boar taint in crossbred boars. *Anim Reprod Sci* 54:121-137
3. Aoyama S, Kino K, Amagasa T et al. (2000) Differential diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38:550-553
4. Bang S, Enlow DH (1967) Postnatal growth of the rabbit mandible. *Arch Oral Biol* 12:993-998
5. Bayram B, Uckan S, Cetinsahin A et al. (2010) Repositioning of the masseter muscle and its effect on skeletal growth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109:e1-5
6. Bentolila V, Boyce TM, Fyhrie DP et al. (1998) Intracortical remodeling in adult rat long bones after fatigue loading. *Bone* 23:275-281
7. Berard RA, Laxer RM (2013) Etanercept (Enbrel) in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 13:1623-1630
8. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS et al. (1986) Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 319:516-518
9. Billiau AD, Hu Y, Verdonck A et al. (2007) Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: prevalence, clinical and radiological signs, and relation to dentofacial morphology. *J Rheumatol* 34:1925-1933
10. Boyle JM, 3rd, Frost DE, Foley WL et al. (1993) Torque and pullout analysis of six currently available self-tapping and "emergency" screws. *J Oral Maxillofac Surg* 51:45-50
11. Bryndahl F, Eriksson L, Legrell PE et al. (2006) Bilateral TMJ disk displacement induces mandibular retrognathia. *J Dent Res* 85:1118-1123
12. Bryndahl F, Legrell PE, Eriksson L et al. (2004) Titanium screw implants in optimization of radiographic evaluation of facial growth in longitudinal animal studies. *Angle Orthod* 74:610-617
13. Büchter A, Kleinheinz J, Wiesmann HP et al. (2005) Interface reaction at dental implants inserted in condensed bone. *Clin Oral Implants Res* 16:509-517
14. Büchter A, Wiechmann D, Koerdt S et al. (2005) Load-related implant reaction of mini-implants used for orthodontic anchorage. *Clin Oral Implants Res* 16:473-479
15. Catrina AI, Trollmo C, af Klint E et al. (2005) Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: extended report. *Arthritis Rheum* 52:61-72
16. Chan ES, Cronstein BN (2002) Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res* 4:266-273
17. Chedeville G, Quartier P, Miranda M et al. (2005) Improvements in growth parameters in children with juvenile idiopathic arthritis associated with the effect of methotrexate on disease activity. *Joint Bone Spine* 72:392-396
18. Colopy SA, Benz-Dean J, Barrett JG et al. (2004) Response of the osteocyte syncytium adjacent to and distant from linear microcracks during adaptation to cyclic fatigue loading. *Bone* 35:881-891
19. Correll CK, Binstadt BA (2014) Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res* 75:176-183
20. Creugers NH, Kreulen CM, Snoek PA et al. (2000) A systematic review of single-tooth restorations supported by implants. *J Dent* 28:209-217
21. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C et al. (2001) Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 60:729-735
22. Dai R, Ma Y, Sheng Z et al. (2008) Effects of genistein on vertebral trabecular bone

- microstructure, bone mineral density, microcracks, osteocyte density, and bone strength in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab* 26:342-349
23. Dai RC, Liao EY, Yang C et al. (2004) Microcracks: an alternative index for evaluating bone biomechanical quality. *J Bone Miner Metab* 22:215-223
 24. Deguchi T, Takano-Yamamoto T, Kanomi R et al. (2003) The use of small titanium screws for orthodontic anchorage. *J Dent Res* 82:377-381
 25. Duurland CL, Wedderburn LR (2014) Current developments in the use of biomarkers for juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 16:406
 26. Espinosa M, Gottlieb BS (2012) Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rev* 33:303-313
 27. Fan C, Cool JC, Scherer MA et al. (2009) Damaging effects of chronic low-dose methotrexate usage on primary bone formation in young rats and potential protective effects of folinic acid supplementary treatment. *Bone* 44:61-70
 28. Favero L, Brollo P, Bressan E (2002) Orthodontic anchorage with specific fixtures: related study analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 122:84-94
 29. Ferrell EG, Ponder LA, Minor LS et al. (2014) Limitations in the classification of childhood-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 41:547-553
 30. Fjeld MG, Arvidsson LZ, Stabrun AE et al. (2009) Average craniofacial development from 6 to 35 years of age in a mixed group of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Odontol Scand* 67:153-160
 31. Frankenhuis-Van Den Heuvel TH, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM et al. (1992) A longitudinal radiographic study of the periosteal migration along the growing rabbit mandible. *J Dent Res* 71:398-402
 32. Frost HM (1960) Presence of microscopic cracks in vivo in bone. *Henry Ford Hospital Med Bull* 8:25 – 35
 33. Frost HM (2001) From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* 262:398-419
 34. Gedrange T, Proff P, Bayerlein T et al. (2006) Histological and fluorescence microscopic examination of the bone/implant interface in orthodontic miniscrews (Mondeal). *Folia Morphol (Warsz)* 65:70-71
 35. Gritsch K, Laroche N, Morgon L et al. A systematic review of methods for tissue analysis in animal studies on orthodontic mini-implants. *Orthod Craniofac Res* 15:135-147
 36. Habu M, Tominaga K, Sukedai M et al. (2002) Immunohistochemical study of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist in an antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 31:45-54
 37. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW (2013) Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep* 13:337-346
 38. Hazenberg JG, Hentunen TA, Heino TJ et al. (2009) Microdamage detection and repair in bone: fracture mechanics, histology, cell biology. *Technol Health Care* 17:67-75
 39. Herman S, Zurgil N, Langevitz P et al. (2008) Methotrexate selectively modulates TH1/TH2 balance in active rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 26:317-323
 40. Hirota Y, Habu M, Tominaga K et al. (2006) Relationship between TNF-alpha and TUNEL-positive chondrocytes in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 35:91-98
 41. Honig JF, Merten HA (1993) Subperiosteal versus epiperiosteal forehead augmentation with hydroxylapatite for aesthetic facial contouring: experimental animal investigation and clinical application. *Aesthetic Plast Surg* 17:93-98
 42. Hu Y, Billiau AD, Verdonck A et al. (2009) Variation in dentofacial morphology and occlusion in juvenile idiopathic arthritis subjects: a case-control study. *Eur J Orthod* 31:51-58
 43. Huang LH, Shotwell JL, Wang HL (2005) Dental implants for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 127:713-722
 44. Huja SS, Litsky AS, Beck FM et al. (2005) Pull-out strength of monocortical screws placed in the maxillae and mandibles of dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 127:307-313

45. Hunt L, Emery P (2013) Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 13:1441-1450
46. Ince DO, Ince A, Moore TL (2000) Effect of methotrexate on the temporomandibular joint and facial morphology in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 118:75-83
47. Isaacson RJ, Lindauer SJ, Davidovitch M (1993) On tooth movement. *Angle Orthod* 63:305-309
48. Kantomaa T (1984) Effect of increased posterior displacement of the glenoid fossa on mandibular growth: a methodological study on the rabbit. *Eur J Orthod* 6:15-24
49. Kantomaa T (1984) Effect of increased upward displacement of the glenoid fossa on mandibular growth. *Eur J Orthod* 6:183-191
50. Kapila S, Lee C, Tavakkoli Jou MR et al. (1995) Development and histologic characterizations of an animal model of antigen-induced arthritis of the juvenile rabbit temporomandibular joint. *J Dent Res* 74:1870-1879
51. Kawarizadeh A, Bourauel C, Zhang D et al. (2004) Correlation of stress and strain profiles and the distribution of osteoclastic cells induced by orthodontic loading in rat. *Eur J Oral Sci* 112:140-147
52. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR et al. (2012) Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr* 12:29
53. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM et al. (2004) Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 50:353-363
54. Kim JW, Ahn SJ, Chang YI (2005) Histomorphometric and mechanical analyses of the drill-free screw as orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 128:190-194
55. Kobayashi E, Hishikawa S, Teratani T et al. (2013) The pig as a model for translational research: overview of porcine animal models at Jichi Medical University. *Transplant Res* 1:8
56. Koolstra JH (2002) Dynamics of the human masticatory system. *Crit Rev Oral Biol Med* 13:366-376
57. Korenbrot CC, Huhtaniemi IT, Weiner RI (1977) Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biol Reprod* 17:298-303
58. Kristensen KD, Hauge EM, Dalstra M et al. (2011) Association between condylar morphology and changes in bony microstructure and sub-synovial inflammation in experimental temporomandibular joint arthritis. *J Oral Pathol Med* 40:111-120
59. Kristensen KD, Stoustrup P, Kùseler A et al. (2009) Intra-articular vs. systemic administration of etanercept in antigen-induced arthritis in the temporomandibular joint. Part I: histological effects. *Pediatr Rheumatol Online J* 7:5
60. Kristensen KD, Stoustrup P, Kùseler A et al. (2008) Quantitative histological changes of repeated antigen-induced arthritis in the temporomandibular joints of rabbits treated with intra-articular corticosteroid. *J Oral Pathol Med* 37:437-444
61. Kùseler A, Pedersen TK, Barlach J et al. (2004) Contrast-enhanced MRI compared to histological findings in the temporomandibular joint of antigen-induced arthritis in young rabbits. *Clin Exp Rheumatol* 22:441-446
62. Kwon TG, Park HS, Lee SH et al. (2007) Influence of unilateral masseter muscle atrophy on craniofacial morphology in growing rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 65:1530-1537
63. Laiblin C, Jaeschke G (1979) [Clinical chemistry examinations of bone and muscle metabolism under stress in the Gottingen miniature pig--an experimental study]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 92:124-128
64. Lee CK, Lee EY, Chung SM et al. (2004) Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Arthritis Rheum* 50:3831-3843
65. Lee TC, Mohsin S, Taylor D et al. (2003) Detecting microdamage in bone. *J Anat* 203:161-

66. Lin J, Ziring D, Desai S et al. (2008) TNF α blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 126:13-30
67. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. (2000) Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 342:763-769
68. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY et al. (2006) Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:1987-1994
69. Lurati A, Salmaso A, Gerloni V et al. (2009) Accuracy of Wallace criteria for clinical remission in juvenile idiopathic arthritis: a cohort study of 761 consecutive cases. *J Rheumatol* 36:1532-1535
70. Mannoni A, Altman RD, Muniz OE et al. (1993) The effects of methotrexate on normal and osteoarthritic lapine articular cartilage. *J Rheumatol* 20:849-855
71. Martin RB (2002) Is all cortical bone remodeling initiated by microdamage? *Bone* 30:8-13
72. Martin RB (2003) Fatigue microdamage as an essential element of bone mechanics and biology. *Calcif Tissue Int* 73:101-107
73. Masoud I, Shapiro F, Moses A (1986) Longitudinal roentgen cephalometric study of the growth of the New Zealand white rabbit: cumulative and biweekly incremental growth rates for skull and mandible. *J Craniofac Genet Dev Biol* 6:259-287
74. Meikle MC (2007) Remodeling the dentofacial skeleton: the biological basis of orthodontics and dentofacial orthopedics. *J Dent Res* 86:12-24
75. Melsen B, Lang NP (2001) Biological reactions of alveolar bone to orthodontic loading of oral implants. *Clin Oral Implants Res* 12:144-152
76. Mills DK, Daniel JC, Scapino R (1988) Histological features and in-vitro proteoglycan synthesis in the rabbit craniomandibular joint disc. *Arch Oral Biol* 33:195-202
77. Minden K, Niewerth M, Listing J et al. (2002) Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 46:2392-2401
78. Miyawaki S, Koyama I, Inoue M et al. (2003) Factors associated with the stability of titanium screws placed in the posterior region for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 124:373-378
79. Mosekilde L, Kragstrup J, Richards A (1987) Compressive strength, ash weight, and volume of vertebral trabecular bone in experimental fluorosis in pigs. *Calcif Tissue Int* 40:318-322
80. Mosekilde L, Weisbrode SE, Safron JA et al. (1993) Calcium-restricted ovariectomized Sinclair S-1 minipigs: an animal model of osteopenia and trabecular plate perforation. *Bone* 14:379-382
81. Munir S, Patil K, Miller E et al. (2014) Juvenile idiopathic arthritis of the axial joints: a systematic review of the diagnostic accuracy and predictive value of conventional MRI. *AJR Am J Roentgenol* 202:199-210
82. Nagy NB, Daniel JC (1992) Development of the rabbit craniomandibular joint in association with tooth eruption. *Arch Oral Biol* 37:271-280
83. Neidel J, Sova L, Schroers B et al. (1997) Methotrexate inhibits cartilage destruction in antigen-induced arthritis in the rabbit by lowering the activity of matrix-degrading proteases [Abstract]. *J Bone Joint Surg* 79B:18
84. Neidel J, Schroers B, Sintermann F (1998) The effects of high-dose methotrexate on the development of cartilage lesions in a lapine model of osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 117:265-269
85. Nordahl S, Alstergren P, Kopp S (2000) Tumor necrosis factor- α in synovial fluid and plasma from patients with chronic connective tissue disease and its relation to temporomandibular joint pain. *J Oral Maxillofac Surg* 58:525-530
86. Ohashi E, Pecho OE, Moron M et al. (2006) Implant vs screw loading protocols in orthodontics. *Angle Orthod* 76:721-727

87. Ohmae M, Saito S, Morohashi T et al. (2001) A clinical and histological evaluation of titanium mini-implants as anchors for orthodontic intrusion in the beagle dog. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 119:489-497
88. Ohtani T, Habu M, Khanal A et al. Local effects of intra-articular injection of anti-rabbit tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 41:96-105
89. Olsen ML, Aaboe M, Hjorting-Hansen E et al. (2004) Problems related to an intraoral approach for experimental surgery on minipigs. *Clin Oral Implants Res* 15:333-338
90. Park YS, Yi KY, Lee IS et al. (2005) Correlation between microtomography and histomorphometry for assessment of implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 16:156-160
91. Pastoureau PC, Hunziker EB, Pelletier JP (2010) Cartilage, bone and synovial histomorphometry in animal models of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 18 Suppl 3:S106-112
92. Pearce AI, Richards RG, Milz S et al. (2007) Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater* 13:1-10
93. Pedersen TK, Kuseler A, Gelineck J et al. (2008) A prospective study of magnetic resonance and radiographic imaging in relation to symptoms and clinical findings of the temporomandibular joint in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 35:1668-1675
94. Piert M, Zittel TT, Becker GA et al. (2001) Assessment of porcine bone metabolism by dynamic. *J Nucl Med* 42:1091-1100
95. Pirttiniemi P, Peltomäki T, Müller L et al. (2009) Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage. *Eur J Orthod* 31:1-11
96. Pithon MM, Nojima MG, Nojima LI (2012) Primary stability of orthodontic mini-implants inserted into maxilla and mandible of swine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113:748-754
97. Präger T, Holtgrave EA (2003) Primary stability of self-drilling and conventional screw implants for orthodontic anchorage. *J Dent Res* 82:301
98. Präger TM, Brochhagen HG, Mussler A et al. (2013) Investigation of bone conditions for orthodontic anchorage plates in the anterior mandible. *J Orofac Orthop* 74:409-419
99. Prakken B, Albani S, Martini A (2011) Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 377:2138-2149
100. Proffit WR, Fields HW. *Contemporary orthodontics*. Michigan: Mosby; 2000
101. Ramanan AV, Whitworth P, Baidam EM (2003) Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 88:197-200
102. Reitan K (1967) Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *Am J Orthod* 53:721-745
103. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM (2004) The rat as a model for orthodontic tooth movement--a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod* 26:483-490
104. Robinson RC, Mosby EL, Eick JD (1992) Bone hole diameter as a function of drill guide length and drilling method in rigid internal fixation. *J Oral Maxillofac Surg* 50:613-617
105. Romanos GE, Schroter-Kermani C, Hinz N et al. (1992) Immunohistochemical localization of collagenous components in healthy periodontal tissues of the rat and marmoset (*Callithrix jacchus*). I. Distribution of collagen types I and III. *J Periodontal Res* 27:101-110
106. Rygh P, Reitan K (1972) Ultrastructural changes in the periodontal ligament incident to orthodontic tooth movement. *Trans Eur Orthod Soc*:393-405
107. Sagara M, Akagawa Y, Nikai H et al. (1993) The effects of early occlusal loading on one-stage titanium alloy implants in beagle dogs: a pilot study. *J Prosthet Dent* 69:281-288
108. Savalle WP, Weijs WA, James J et al. (1990) Elastic and collagenous fibers in the temporomandibular joint capsule of the rabbit and their functional relevance. *Anat Rec* 227:159-166
109. Schmitz N, Laverty S, Kraus VB et al. (2010) Basic methods in histopathology of joint

- tissues. *Osteoarthritis Cartilage* 18 Suppl 3:S113-116
110. Shenoi S, Wallace CA (2010) Remission in juvenile idiopathic arthritis: current facts. *Curr Rheumatol Rep* 12:80-86
 111. Steinbacher DM, Gougoutas A, Bartlett SP (2011) An analysis of mandibular volume in hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg* 127:2407-2412
 112. Stoll ML, Cron RQ (2014) Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J* 12:13
 113. Stoustrup P, Kristensen KD, Kuseler A et al. (2008) Reduced mandibular growth in experimental arthritis in the temporomandibular joint treated with intra-articular corticosteroid. *Eur J Orthod* 30:111-119
 114. Stoustrup P, Kristensen KD, Kuseler A et al. (2010) Condylar lesions in relation to mandibular growth in untreated and intra-articular corticosteroid-treated experimental temporomandibular joint arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 28:576-583
 115. Stoustrup P, Kristensen KD, Kuseler A et al. (2009) Intra-articular vs. systemic administration of etanercept in antigen-induced arthritis in the temporomandibular joint. Part II: mandibular growth. *Pediatr Rheumatol Online J* 7:6
 116. Stoustrup P, Kuseler A, Kristensen KD et al. (2013) Orthopaedic splint treatment can reduce mandibular asymmetry caused by unilateral temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Orthod* 35:191-198
 117. Sakedai M, Tominaga K, Habu M et al. (2004) Involvement of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8 in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 33:102-110
 118. Swennen G, Dempf R, Schliephake H (2002) Cranio-facial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part II: Experimental studies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31:123-135
 119. Tavakkoli-Jou M, Miller AJ, Kapila S (1999) Mandibulofacial adaptations in a juvenile animal model of temporomandibular joint arthritis. *J Dent Res* 78:1426-1435
 120. Tecco S, Saccucci M, Nucera R et al. (2011) Condylar volume and surface in Caucasian young adult subjects. *BMC Med Imaging* 10:28
 121. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I et al. (2014) Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Joint Bone Spine* 81:112-117
 122. Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Kessler P et al. (2005) Bone regeneration in osseous defects using a resorbable nanoparticulate hydroxyapatite. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1626-1633
 123. Thyagarajan T, Totey S, Danton MJ et al. (2003) Genetically altered mouse models: the good, the bad, and the ugly. *Crit Rev Oral Biol Med* 14:154-174
 124. Tominaga K, Alstergren P, Kurita H et al. (1999) Clinical course of an antigen-induced arthritis model in the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 28:268-273
 125. Tominaga K, Alstergren P, Kurita H et al. (1999) Serotonin in an antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *Arch Oral Biol* 44:595-601
 126. Tong DC, Rioux K, Drangsholt M et al. (1998) A review of survival rates for implants placed in grafted maxillary sinuses using meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13:175-182
 127. Twilt M, Schulten AJ, Nicolaas P et al. (2006) Facioskeletal changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:823-825
 128. van den Berg WB, Joosten LA, Kollias G et al. (1999) Role of tumour necrosis factor alpha in experimental arthritis: separate activity of interleukin 1beta in chronicity and cartilage destruction. *Ann Rheum Dis* 58 Suppl 1:I40-48
 129. Verna C, Dalstra M, Lee TC et al. (2004) Microcracks in the alveolar bone following orthodontic tooth movement: a morphological and morphometric study. *Eur J Orthod* 26:459-467
 130. Verna C, Dalstra M, Lee TC et al. (2005) Microdamage in porcine alveolar bone due to functional and orthodontic loading. *Eur J Morphol* 42:3-11
 131. Wawrzinek C, Sommer T, Fischer-Brandies H (2008) Microdamage in cortical bone due to the

- overtightening of orthodontic microscrews. *J Orofac Orthop* 69:121-134
132. Wehrbein H (1994) Endosseous titanium implants as orthodontic anchoring elements. Experimental studies and clinical application. *J Orofac Orthop* 55:236-250
 133. Wehrbein H, Göllner P (2007) Skeletal anchorage in orthodontics--basics and clinical application. *J Orofac Orthop* 68:443-461
 134. Wehrbein H, Yildirim M, Diedrich P (1999) Osteodynamics around orthodontically loaded short maxillary implants. An experimental pilot study. *J Orofac Orthop* 60:409-415
 135. Wells C (1975) Prehistoric and historical changes in nutritional diseases and associated conditions. *Prog Food Nutr Sci* 1:729-779
 136. Wells DJ (2012) Animal welfare and the 3Rs in European biomedical research. *Ann N Y Acad Sci* 1245:14-16
 137. Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ (2008) Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 47:249-255
 138. Westacott CI, Sharif M (1996) Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction? *Semin Arthritis Rheum* 25:254-272
 139. Wilmes B, Rademacher C, Olthoff G et al. (2006) Parameters affecting primary stability of orthodontic mini-implants. *J Orofac Orthop* 67:162-174
 140. Xian CJ, Cool JC, Scherer MA et al. (2007) Cellular mechanisms for methotrexate chemotherapy-induced bone growth defects. *Bone* 41:842-850
 141. Yavuz MS, Buyukkurt MC, Tozoglu S et al. (2009) Evaluation of volumetry and density of mandibular symphysis bone grafts by three-dimensional computed tomography. *Dent Traumatol* 25:475-479
 142. Yim DS, Zhou H, Buckwalter M et al. (2005) Population pharmacokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 45:246-256
 143. Yitschaky O, Redlich M, Abed Y et al. (2011) Comparison of common hard tissue cephalometric measurements between computed tomography 3D reconstruction and conventional 2D cephalometric images. *Angle Orthod* 81:11-16

7. Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Professor Dr. Paul-Georg Jost-Brinkmann, Leiter der Abteilung für Kieferorthopädie, Orthodontie und Kinderzahnmedizin, der die Erstellung der Habilitation durch seine langjährige Unterstützung und Förderung sowie sein motivierendes Engagement ermöglicht hat.

Ferner bedanke ich mich bei meinem früheren Abteilungsleiter Herrn Professor em. Dr. Rainer-Reginald Miethke für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Weiterhin danke ich Frau Professor Dr. Eva Holtgrave für ihre Hilfe und dafür, mein Interesse für das Arbeiten an in-vivo-Modellen in der Kieferorthopädie geweckt zu haben. Auch danke ich meinem Abteilungsleiter aus der Kölner Zeit, Herrn Professor Dr. Dr. Joachim Zöllner für seine wertvollen Anregungen. Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Omar Aziz gilt besonderer Dank dafür, dass er bei mir die Freude am tierexperimentellen Arbeiten geweckt hat.

Herrn Professor Ralf Radlanski und seiner gesamten Abteilung danke ich dafür, dass sie uns zu jeder Tages- und Nachtzeit die Nutzung ihrer Infrastruktur ermöglichten.

Herrn Professor Dr. Dr. Robert Mischkowski möchte ich dafür danken, mich unkonventionell bei gemeinsamen wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt zu haben.

Herrn Dr. Dr. Philipp Meyer gilt mein Dank für die Unterstützung und sein Durchhaltevermögen bei der ersten Kaninchenstudie. Ebenso bedanke ich mich bei Dr. Sören Gartenschläger und Dr. Axel Mußler für ihre große Einsatzbereitschaft, auch während der Nacht bildgebende Verfahren für die gemeinsame Forschung anzuwenden. Bei Frau Dr. Helga Landau bedanke ich mich vor allem dafür, bei mir die Freude am Thema Arthritis geweckt zu haben. Dank gilt insbesondere auch Frau Barbara Danielowski und Herrn Rainer Toll für die wertvolle Unterstützung bei den histologischen Arbeiten. Meinem Doktoranden Smbat Rafayelyan danke ich für sein großes Engagement und für seinen Einsatz unter widrigsten äußeren Bedingungen. Besonders bedanke ich mich bei meiner Familie, Renata und Robert, für ihre Unterstützung und Geduld.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen

Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur

Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum Unterschrift