Aus der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. N. R. Kübler

Die ultrastrukturelle Untersuchung der Osseointegration von Zirkonoxidimplantaten

-Eine vergleichende Studie im Minischwein-

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Eduardo Mahn

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan
Referentin: Priv.-Doz. Dr. Dr. Depprich
Korreferent: Prof. Dr. Dr. Beikler

Lernen ist eine Tätigkeit, bei der man das Ziel
nie erreicht und zugleich immer befürchten muss,
das schon Erreichte wieder zu verlieren.

Konfuzius

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Historie der Implantologie

1.2. Wechselwirkungen an der Implantat-Knochengrenze

1.3. Knochen-Implantat-Kontakt

1.4. Distanz- und Kontaktosteogenese

1.5. Oberflächenrauhigkeit (In-vivo-Versuche)

1.6. Einfluss der Porengröße

1.7. Titan als Werkstoff

1.8. Keramik als Biomaterial

1.9. Zirkonium(di)oxid als Implantatwerkstoff

2. Fragestellung

3. Material und Methode

3.1. Verwendete Implantate

3.2. Anzahl der Implantate

3.3. Versuchstiere

3.3.1. Tierart

3.3.2. Tierhaltung

3.3.3. Fütterung

3.4. Operation

3.4.1. Anästhesie

3.4.2. Implantatsetzung

3.5. Röntgenkontrolle

3.6. Opferung

3.7. Rasterelektronenmikroskopie

4. Ergebnisse

4.1. Die Zirkonoxidoberfläche der Testimplantate

4.2. Einheilzeit 1 Woche

4.3. Einheilzeit 4 Wochen

4.4. Einheilzeit 12 Wochen

4.5. Energiedispersive Röntgenmikroanalyse (Energy-Dispersive X-Ray)

5. Diskussion

5.1. Material und Methode

5.2. Zirkonoxid als Material der Wahl

5.3. Osseointegration der Implantate

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

8. Anhang

8.1. Danksagung

8.2 Publikation

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
Al	Aluminium
Al_2O_3	Aluminiumoxid
°C	Grad Celsius
C	Kohlenstoff
Cl	Clor
cm	Zentimenter
Co	Kobalt
$CaTi[SO_4]O$	Titanit (Sphen)
CaO	Kalziumoxid
Ce_2O_3	Ceriumoxid
Cr	Chrom
EDX	Energy-dispersive-X-ray
EKG	Elektrokardiogramm
Fe	Eisen
FSZ	Fully stabilized zirconia
FHA	Fluorhydroxylapatit
$Ca_5(PO_4)_3(OH)$	Hydroxylapatit
$FeTiO_3$	Ilmenit (Titaneisenerz)
HCL	Salzsäure
H_2SO_4	Schwefelsäure
HIP	High isostatic pressing
IL1	Interleukin 1
IL2	Interleukin 2
IL6	Interleukin 6
ISO	International Organization for Standardization
kgKG	Kilogram Körpergewicht
kV	kilovolt
K	Kalium
LTT	Lymphozyten Transformationstest

MG 63	Humane Osteosarkom-Zelllinie
ml	Milliliter
mg	Milligram
Mg	Magnesium
mm	Millimeter
mSv	Millisievert
Mo	Molybdän
MPa	Mega Pascal
nm	Nanometer
µm	Mikrometer
O_2	Sauerstoff
N_2	Stickstoff
NaF	Natriumfluorid
P	Phosphor
PGE	Prostaglandin E
PSZ	Partial stabilized zirconia
REM	Rasterelektronenmikroskop
S	Schwefel
Si	Silizium
SLA	Sand-blasted, large grit, acid etched
Ti	Titan
TiO_2	Rutil
TZP	Tetragonal zirconia polycristals
V	Vanadium
Y-TZP	Ytria-tetragonal zirconia polycristals
Y_2O_3	Yttriumoxid
ZrO_2	Zirkon(di)oxid
$ZrSiO_4$	Zirkon

1. Einleitung

1.1. Historie der Implantologie

In der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde wird unter Implantologie das Einbringen von alloplastischem oder xenogenem Material verstanden. Dadurch können die Voraussetzungen für eine prothetische oder epithetische Versorgung geschaffen, eine Rehabilitation funktionell und ästhetisch verbessert oder die physiologischen Involutionsprozesse (Resorption, Funktionsreduktion) vermindert werden *(Koeck und Wagner 2004)*.

Dentale Implantate, sog. „künstliche Zahnwurzeln“ werden als Verankerungsmöglichkeit für Prothesen und Zähne im zahnlosen und teilbezahnten Kiefer sowie als Ersatz von Einzelzähnen verwendet *(Van Steenberghe 1989, Adell et al. 1990, Jemt 1994; Henry et al. 1996)*. Implantatmaterialien oder Biomaterialien im weiteren Sinne sind *nicht vitale Materialien,* die mit bestimmten, zum Teil sehr unterschiedlichen, temporären oder möglichst dauerhaften Zielsetzungen und zur Interaktion mit dem biologischen Milieu in einen Körper eingepflanzt werden.

Mit der Entwicklung der Naturwissenschaften im 18. und 19. Jahrhundert und dem zunehmenden Erkenntnisgewinn auf dem Gebiet der Zahnmedizin wurden vielfältige Versuche unternommen, verlorengegangene Zähne zu ersetzen. Im 19. Jahrhundert wurde versucht, mit Hilfe von Blei, Silber, Gold, Kautschuk und Elfenbein Zahnersatz im Knochen zu verankern, indem die Materialien in die Extraktionsalveolen gesteckt wurden.

In der Mitte des 19. Jahrhunderts begannen Ollier und Barth zeitgleich, sich mit dem Thema Biomaterial und Knochen wissenschaftlich auseinanderzusetzen. Unabhängig voneinander führten sie tierexperimentelle Untersuchungen zum Knochenersatz mit verschiedenen Materialien durch *(Koeck und Wagner 2004)*.

1913 publizierte Greenfield erstmals die Insertion eines Korbimplantates aus Platin-Iridium in der oberen Prämolarenregion, was heute als Vorläufermodell der Hohlzylinderimplantate angesehen wird. Aus dem Jahre 1948 stammt die Entwicklung der subperiostalen Implantate aus korrosionsstabilem Stahl (Vitallium) von Gustav Dahl und ab 1967 wurden von Linkow und Roberts Blattimplantate aus Titan eingesetzt *(Koeck und Wagner 2004)*.

Der Durchbruch auf dem Gebiet der dentalen Implantologie wird dem schwedischen Orthopäden Brånemark zugeschrieben. Er entwickelte mit seinen Mitarbeitern in den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts ein enossales zweiphasiges Schraubenimplantat-

System aus Reintitan, das durch eine ausreichende Osseointegration eine hohe Erfolgssicherheit aufwies. Den Begriff „Osseointegration“ definierte Brånemark als „direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen organisiertem, lebendem Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates” *(Brånemark et al. 1977)*. Er hatte im Rahmen vitalitätsmikroskopischer Untersuchungen im Kaninchenknochen zufällig die Beobachtung gemacht, dass ein in den Knochen eingebrachter glatter Titanzylinder nach einigen Monaten mit diesem verwachsen war und eine Entfernung ohne Beschädigung des Knochens aufgrund des direkten Kontaktes zum Metallkörper nicht möglich war. Daraus entwickelte er ein neues Konzept zur Einheilung von unbelasteten glatten Implantaten. Etwa zur gleichen Zeit entdeckte auch Schroeder dieses Phänomen an belasteten Implantaten mit rauher Oberfläche. Er prägte den Begriff der „funktionellen Ankylose“ *(Schroeder 1979)*.
Für den Langzeiterfolg eines Implantats sind neben einer schnellen und stabilen Einheilung im Knochen ein hohes Maß an Druck- und Biegefestigkeit sowie biokompatible Eigenschaften essentiell. Die wichtigste Vorraussetzung für eine stabile Osseointegration ist die direkte Anlagerung von Knochen an das Implantatmaterial. Mit verschiedenen Biomaterialien konnte eine ausreichende Knochen-Implantat-Verbindung erreicht werden. Neben Titan *(Brånemark et al. 1977, Adell et al. 1981, Albrektsson 1983, Linkow und Rinaldi 1988)*, verschiedenen Titanlegierungen (*Parr et al. 1985*), poly- und monokristallinem Aluminiumoxid *(Driskell und Heller 1977, Kawahara et al. 1980)*, bioaktivem Glas *(Hench et al. 1973, Gross et al. 1981*) und Hydroxylapatit *(Denissen et al. 1983*) zeigten auch keramikbeschichtete Metalle *(Cook et al. 1987, Denissen et al. 1990, Akagawa et al. 1990)* einen ausreichenden Kontakt zwischen Implantatoberfläche und umgebenden Knochen.

1.2. Wechselwirkungen an der Implantat-Knochengrenze

Davies beschrieb, dass die beim Einbringen eines Implantats ablaufende knöcherne Heilung den Abläufen bei einer Frakturheilung entspricht *(Davies 2003)*. Bei der Frakturheilung ist zu erwarten, dass der Defekt nach 3 bis 4 Wochen überbrückt ist (Beginn nach ca. 1 Woche, Höhepunkt nach 10 bis 14 Tagen). Diese Zeitangaben gelten, wenn sich zwei vitale Knochenenden gegenüberstehen. Bei der Implantation läuft dieser Prozess aber nur von einer Seite ausgehend ab, sodass die Heilung, nach Angaben von *Knöfler und Graf (1989)*, mindestens die doppelte Zeit in Anspruch nehmen müsste. Bei der Implantation steht dem

Knochenende mit dem Implantat ein avitales Gewebe gegenüber *(Knöfler und Graf 1989).* Der Prozess der indirekten Knochen- oder Spaltheilung, wie er nach einer Implantatsetzung stattfindet, lässt sich dabei in 4 Teilabläufe gliedern, die nahtlos ineinander übergehen *(von Rechenberg 200*4). Dabei werden diese Vorgänge durch systemische, hormonelle, auto- und parakrine Abläufe reguliert *(Boyan et al. 1999):*

1) Das periimplantäre Gewebe ist durch zunächst einsetzende Bildung eines komplexen Biofilms gekennzeichnet, der vornehmlich aus Blutbestandteilen wie Fibrin, Proteasen und Thrombozyten besteht *(Koeck und Wagner 2004).* Zellen des initialen Hämatoms/Thrombus sezernieren Entzündungsmediatoren (Prostaglandin E [PGE] und Interleukine), welche die Einwanderung von Entzündungs- und Mesenchymzellen aus dem umgebenden Gewebe bewirken. Der Thrombus wird von einwandernden Zellen durchbaut und umstrukturiert; es entsteht ein lokales Granulationsgewebe. Insbesondere den Interleukinen (Il-1 und Il-6) sowie dem PGE2 kommen hier eine wichtige Bedeutung zu: Osteoklasten werden aktiviert und resorbieren traumatisierte Knochenreste an den Enden. Gleichzeitig scheiden die Osteoblasten vermehrt extrazelluläre Matrix ab, welche später den entstandenen Spalt auszufüllen vermag *(von Rechenberg 2004).*

2) Durch die Organisation des Hämatoms bildet sich ein weicher Kallus, der das Implantat mit dem umgebenden Knochen verbindet. Somit spielt Fibrin eine entscheidende Rolle. Es ist sowohl die erste bindegewebige Verbindung zwischen Implantat und Knochen, als auch Quelle für osteoblastische Zellen zugleich *(Davies 2003)* und dient als Leitschiene für die Einwanderung sich differenzierender Zellen *(Koeck und Wagner 2004).*

3) Diese Zellen differenzieren sich partiell zu Faserknorpel, welcher teilweise kalzifiziert.

4) Der Körper resorbiert den Faserknochen und ersetzt ihn durch lamellären Knochen.

Angestrebt werden daher Modifikationen der Implantatoberflächen, die vor allem die Adhäsion von Fibrin erleichtern sollen. Im weiteren Verlauf organisieren wachsende Kapillaren, Präosteoblasten und Kollagenfasern das Koagulum innerhalb von 7-14 Tagen. Anschließend differenzieren sich die Präosteoblasten zu Osteoblasten und beginnen mit der

Knochenbildung an der Implantatoberfläche. Hier wird Interleukin 1a und 1b und anderen Signalproteinen eine entscheidende Rolle zugeschrieben. *Davies et al. (1998)* beschrieben die Sekretion zweier nicht kollagener Proteine, sog. Osteopontin und Knochen-Sialoprotein als einleitenden Schritt, an deren Bindungsstellen der Kristallisationsprozeß, durch Anlagerung von Kalziumphosphatkomplexen einsetzt *(Davies et al. 1998)*. In der späten Phase der Implantateinheilung kommt es durch Umbauvorgänge, sog. Bone-Remodelling, zunächst zur Bildung von Geflechtknochen, der innerhalb von ungefähr zwei Monaten zu lamellären Knochen umgebaut wird *(Brånemark et al. 1985)*.

1.3. Der Knochen-Implantat-Kontakt

Bei der Insertion eines Implantates entsteht zwischen Implantatoberfläche und anstehendem Knochen ein Grenzraum. Dieser wird idealerweise von Knochenvorläufer- oder Knochenzellen aufgefüllt, welche – über die Bildung einer neuen mineralisierten Matrix – als reife Knochenzellen das Implantat im Knochen fest verankern *(Schwartz 1997, Davies 2003)*.
Die frühen Beobachtungen von *Brånemark et al. (1969*), dass Titanimplantate direkt, d.h. ohne eine bindegewebige Umscheidung in den Knochen inkorporiert werden können, waren Ausgangspunkt für eine intensive Untersuchung der Grenzfläche zwischen Implantat und umgebendem Knochen. Zunächst waren die ersten Beweise für eine direkte Knochenanlagerung an den Implantatkörper indirekt (Nicht-Mobilität bzw. starre Verbindung zwischen Implantat und Knochen). Erst nach Entwicklung histologischer Techniken, welche ein gemeinsames Präparieren von Knochen-Metall-Biopsien erlaubten, konnten direkte Beweise einer direkten Knochenanlagerung erbracht werden *(Schroeder et al. 1976, Gross und Strunz 1977, Albrektsson et al. 1981, Donath 1988)*.
Lichtmikroskopische Untersuchungen lassen nur eine einfache Beurteilung des Knochen-Implantat-Kontaktes zu. Es kann lediglich beurteilt werden, ob Knochen oder Weichgewebe an die Implantatoberfläche angelagert ist.
Das Knochen-Implantat-Interface ist das Ergebnis komplexer Abläufe und somit ein vom Zusammenspiel vieler Faktoren abhängiges Produkt. Der Auf- und Abbau von Knochen ist hingegen ein ausgewogener Prozess und passt sich physiologischen Reizen an *(Hees und Sinowatz 2000)*. Das anorganische Material liegt zu größten Teilen in Form von Hydroxylapatitkristallen vor und besteht zu 85% aus Kalziumphosphat und zu 10% aus Kalziumkarbonat *(Hees und Sinowatz 2000)*. Laut der Erkenntnis von *Chang et al. (1996)*

kommt der Kontakt eines Implantats mit dem umgebenden Knochen durch die Bildung einer Apatitschicht zustande. In allen Studien wurde zwischen Implantat und Knochen eine amorphe Schicht beschrieben, die sich unabhängig von Implantatmaterial, Präparationstechnik und Studiendesign ausbildet. Bezüglich der Breite (20 - 1000 nm) und der Bestandteile (Mineral, Kollagen, Proteoglykane) dieser Schicht variierten jedoch die Beschreibungen. Der Grund für die Ausbildung dieser amorphen Schicht ist, dass Zellen nicht direkt, sondern nur indirekt über extrazelluläre Glykoproteine an die Implantatoberfläche anheften können *(Nanci et al. 1994)*. Diese Apatitschicht bildet sich nach der Implantation auf der Oberfläche eines Implantatwerkstoffs und lässt sich sowohl in tierexperimentellen Studien, als auch in vitro in 4 Schritte unterteilen: Der Ablauf dieser Einzelschritte geht mit der Sekretion der beiden Proteine Osteopontin und Knochen-Sialoprotein einher; beide enthalten kein Kollagen. Bei beiden Proteinen kommt es an der Bindungsstelle zur Aggregation von Kalzium. Durch Kernbildung entstehen anschließend dreidimensionale kristalline Strukturen. In dieses Gefüge lagern sich kollagene Fasern ein, die selbst ebenfalls von Kalzium umgeben sind und darin eingebettet werden. Somit ist das kollagenenthaltende Kompartiment der neuen Matrix von seiner knöchernen Unterlage durch eine kollagenfreie, kalzifizierte Schicht getrennt *(Davies 1998)*.

In zahlreichen weiteren in vitro und tierexperimentellen Studien wurde der Kontakt zwischen Knochen und verschiedenen Metallen mittels unterschiedlicher Techniken auf ultrastrukturellem Niveau untersucht *(Hansson et al. 1983, Albrektsson und Hansson 1986, Johansson et al. 1989, Davies et al. 1990, Davies und Baldan 1997)*. Es zeigte sich, dass in Abhängigkeit vom Implantatwerkstoff der Knochen-Implantat-Kontakt unterschiedlich aufgebaut sein kann.

In den letzten Jahren wurden zwei verschiedenen Hypothesen zur Knocheneinlagerung an Implantatoberflächen vorgestellt *(Joos et al. 2006)*. *Davies (1997)* postulierte eine *de novo* Knochenapposition über das Knochen-Implantat-Interface an der Implantatoberfläche ohne Kollagenmatrixproteine. Er beschrieb eine afibriläre Zone von < 1 µm auf der Implantatoberfläche, die initial von Osteoblasten deponiert wird. Dieser Schicht entspricht die Ablagerung von Kalzium, Phosphor, Schwefel und nicht kollagenen Matrixproteinen. Da diese Schicht ähnliche morphologische Eigenschaften wie Zementlinien besitzt, wurde sie Zementlinie genannt *(Futami 2000)*. Diese Art von Zementlinie wurde hauptsächlich im Knochen-Implantat-Interface von Keramikimplantaten gesehen *(Joos 2006)*.

Albrektsson et al. (1981) postulierten hingegen, dass die Mineralisation mit der Einlagerung von Kollagenmatrixproteinen beginnt. Kollagenfasern in zufälliger Anordnung fanden sich in

ihren Untersuchungen erst in einem Abstand von einigen Hundert nm. Systematisch angeordnetes Kollagenfaserbündel waren minimal 100 nm von der Titanoberfläche entfernt. Das Implantat selbst war in eine kollagenfreie Proteoglykanschicht von 20 bis 40 nm Dicke eingebettet. Kalzifizierte Substanz war in direktem Kontakt zum Implantat sichtbar; nur wenige Zellen waren in dem Interface erkennbar. *Steflik et al. (1998)* konnten diese Ergebnisse bestätigen. Sie fanden eine 20-50 nm dünne Schicht zwischen Implantat und mineralisiertem Knochen. Diese Zone, der eine „Klebstoff" Funktion zugeschrieben wird *(Joos 2006),* wurde von anderen Autoren jedoch nicht bestätigt *(Meyer 2003).*

Studien über den humanen Knochen-Implantat-Kontakt sind selten, bestätigen aber die Ergebnisse der In-vitro- und Tierstudien, indem sie einen direkten Verbund zwischen Zellen und Knochen mit dem Implantatmaterial zeigten *(Albrektsson et al. 1981, Strunz und Gross 1982, Hansson et al. 1983, Ledermann 1985, Sennerby et al. 1991, Ledermann et al. 1998, Kasemo und Gold 1999).*

1.4. Distanz- und Kontaktosteogenese

Im Jahr *1979* publizierte *Osborn* erstmalig die Bildung von Knochengewebe direkt auf der Implantatoberfläche. Dabei beschrieb er zwei grundlegend verschiedene Mechanismen an der Implantatoberfläche, die sog. Distanz- und die Kontaktosteogenese.

Sowohl bei der Distanz- als auch bei der Kontaktosteogenese besteht zunächst ein vaskularisierter Granulationsgewebsspalt zwischen Implantat und umgebendem Knochen. Bei der Distanzosteogenese wandern Osteoblasten auf die Implantatoberfläche zu. Die neu gebildete Matrix wird zwischen der Knochenoberfläche und dem Implantat sezerniert. Die Bildung von Knochenmatrix geht nicht von der Implantatoberfläche selbst aus. Das Implantat wird von außen eingeschlossen („von außen nach innen", *Steinemann et al. 1988),* beziehungsweise durch zentripetales Knochenwachstum in den Knochen integriert *(Osborn 1979, Steflik und Meenaghan 1998),* wobei typischerweise eine unterschiedlich dicke faserreiche Bindegewebsmembran an der Grenzfläche zwischen Implantat und Knochen gefunden wird *(Koeck und Wagner 2004)*. Bei der Kontaktosteogenese wandern noch undifferenzierte Zellen bis auf die Oberfläche des Implantats. Erst dort differenzieren sie sich zu Osteoblasten. Die Synthese von Knochenmatrix erfolgt in diesem Fall von der Implantatoberfläche aus („von innen nach außen", zentrifugales Knochenwachstum, *Steinemann et al. 1988).* Um diese Art der Knochenbildung vom appositionellen Wachstum

der Distanzosteogenese zu unterscheiden, wurde von *Davies (1998)* der Terminus „de novo-Knochenbildung“ eingeführt. Die knochenbildenden Zellen wandern in Richtung des vaskularisierten Granulationsgewebsspaltes (zentrifugales Knochenwachstum), aus dem ihre Blutversorgung erfolgt *(Davies 1998, Matsuo et al. 1999).* Es kann davon ausgegangen werden, dass bei jeder enossalen Implantatheilung beide Prozesse nebeneinander (Distanz- und Kontaktosteogenese) ablaufen *(Davies 1998).*

1.5. Oberflächenrauhigkeit

Unterschieden werden muss der Begriff Rauhigkeit von dem der Topographie eines Implantates, da Implantate die gleiche Rauhigkeit mit unterschiedlicher Topographie besitzen können *(Cooper 2000)* und dies wiederum Auswirkungen auf die Knochenhaftung an das Implantat hat *(Schwartz und Boyan 1994).* Zahlreiche Untersuchungen über den Einfluss der Rauhigkeit von Implantaten auf das Knochenwachstum zeigten, dass mit steigender Rauhigkeit die Knochenformationsrate sowie der Anteil an direktem Knochenkontakt am Implantat steigt *(Cooper 2000, Nöth et al. 1999, Abrahamsson et al. 2001, Khang et al. 2001, Li et al. 2002).*

Über den genauen Mechanismus, warum Zellen an einer strukturierten Oberfläche eher haften und eine vermehrte Bindung eingehen, ist noch wenig bekannt. Die durch die Aufrauung vergrößerte Oberfläche liefert wohl eine bessere Angriffsfläche für Proteine und Wachstumsfaktoren *(Schwartz und Boyan 1994),* außerdem werden die Zellmechanismen zur Anheftung begünstigt *(Cooper 2000).* Eine bessere knöcherne Einheilung kann als eine prozentuale Zunahme des Knochen-Implantat-Verbundes dargestellt werden. *Buser et al. (1991)* konnten dies beispielshaft mit einer signifikant größeren Knochenkontaktrate (50 bis 60%) bei der „sandgestrahlten-säuregeätzten“ (SLA)-Oberflächen im Vergleich zu maschinierten Oberflächen (20 bis 25%) am Werkstoff Titan belegen. Für die Säurebehandlung mit HCl/H_2SO_4, wie dies bei der SLA-Oberfläche erfolgt, wird ein zusätzlicher stimulierender Einfluss auf die Knochenapposition angenommen, indem durch die Säure sekundäre Unebenheiten in die Oberfläche geätzt und Restpartikel, die nach dem Sandstrahlen noch lose in der Struktur eingebettet sind, gelöst werden *(Buser et al. 1991).* Auch *Wennerberg et al. (1995, 1997)* demonstrierten in einem In-vivo-Versuch am Kaninchen für rauhere Implantatoberflächen aus Titan nach einer Einheilungszeit von 12

Monaten signifikant bessere Ergebnisse verglichen mit glatt-maschinierten Oberflächen. Die Ergebnisse wurden in neueren Studien weiter bestätigt *(Novaes 2002, Rupprecht 2002)*.
Buser et al. (1998) führten Ausdrehversuche an Implantaten mit verschiedenen Oberflächen durch. Die Drehmomentwerte der mittel-rauhen SLA-Implantate waren nach 4, 8 und 12 Wochen zwischen 75% und 125% höher als die Drehmomente der glatteren (nur geätzte) Implantate. Bei einem ähnlichen Versuch der gleichen SLA-Oberfläche mit anschließendem sogennanten Push-out-Test (Test, bei den die zylindrischen Implantate aus dem Knochen gedrückt werden und die nötige Kraft gemessen wird) kamen auch *Wilke und Mitarbeiter (1998)* zu vergleichbaren Ergebnissen. Sie schlossen daraus, dass bei der SLA-Oberfläche die knöcherne Heilung durch Kombination aus chemischer und mechanischer Modifikation verbessert sei.
Die Gruppe von *Cordiolli (2000)* untersuchte vier verschiedene Implantatoberflächen (maschiniert, sand-gestrahlt, Titan-Plasma-Spray und doppelgeätzt) in einen In-vivo-Versuch im Kaninchen. Nach 5 Wochen Einheilzeit wurden Ausdrehmomentversuche durchgeführt und die Proben histomorphometrisch analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass die doppelgeätzte Oberfläche, d.h. die Osseotite-Oberfläche der Firma 3i, viel höhere Lösemomente erreichte als die maschinierten Oberfläche. Die Titan-Plasma-Spray Oberfläche, die für ihre große Rauhigkeit bekannt ist, zeigte ebenfalls deutlich bessere Ergebnisse als die glatteren Oberflächen. Andere Studien bestätigen, dass eine Oberfläche mit einer mittleren Rauhigkeit das Optimum für die knöcherne Einheilung ist *(Wennerberg et al. 1998, Shalabi et al. 200, Puleo und Thomas 2006).*

1.6. Einfluss der Porengröße

Hulbert et al. (1970) stellten, ausgehend von ihren Untersuchungsergebnissen, die These auf, dass der Porendurchmesser auf der Implantatoberfläche wichtig sei, wenn man einwachsenden Knochenzellen die Anheftung auf einem Implantat ermöglichen möchte. Der Einwachsprozess von Knochenbälkchen in kleine Poren der Oberfläche kann nach *Italä et al. (2001)* in mehrere Schritte unterteilt werden:

- Eindringen undifferenzierter mesenchymaler Zellen
- Differenzierung der Zellen
- Bildung neuer Knochengrundsubstanz

Hulbert et al. (1970) waren davon ausgegangen, dass ideal große Poren bzw. Kavitäten so beschaffen sein müssten, dass ganze Blutgefäße hineinwachsen könnten. Ein Havers`sches System besteht aus maximal 6 lamellär angeordneten Osteozytenschichten und benötigt einen Durchmesser von ca. 200 µm. Von diesem minimalen Durchmesser gingen *Hulbert et al. (1970)* seinerzeit aus.

Rauheiten von Oberflächen lassen eine Unterteilung in Mikrometerstrukturen (größer als 1µm) und Submikrometer- oder Nanometerstrukturen (kleiner als 1µm) zu. Zellen besitzen eine unterschiedliche Empfindlichkeit auf mikrotopografische Oberflächenmodifikationen. *Zinger et al. (2004)* konnten z. B. zeigen, dass Zellen auf nanoporösen Oxidoberflächen ausgedehnter wachsen und mehr und längere Filopodien entwickeln. Sie inkubierten humane Knochenzellen (MG 63-Zellen) auf Titanoberflächen mit Poren/Kavitäten von verschiedenen definierten Durchmessern und stellten fest, dass Zellen in der Lage sind, in Kavitäten mit einem Durchmesser von 30 bis 100 µm einzuwachsen. Strukturen mit einem Porendurchmesser bis 10 µm wurden von den Zellen hingegen nicht erkannt; die Zellen wuchsen darüber hinweg. Nur die Ränder der Kavitäten wurden zur Anheftung genutzt. Kavitäten mit einem Durchmesser über 30 µm wurden offensichtlich von den Zellen wahrgenommen; die Zellen wuchsen ein. Dabei hefteten sie sich nicht nur an die Ränder, sondern wuchsen bis auf den Grund der Kavitäten und bildeten dreidimensionale Strukturen aus. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Zellen, um eine gute Retention in einer Oberfläche zu erreichen, Porenstrukturen zum Einwachsen benötigen, deren Durchmesser größer ist als sie selbst *(Zinger et al. 2004).*

Als allgemeiner Konsens in der Literatur galt lange Zeit, den Angaben von *Italä et al. (2001)* folgend, eine Kavität zwischen 100 und 400 µm (minimale Porengröße von 75 bis 100 µm) als optimale Porengröße für Implantatoberflächen, obwohl Italä und seine Mitarbeiter bereits selbst ein Einwachsen von Zellen in Kavitäten von 50 bis 125 µm hatten zeigen können. Ihre Ergebnisse erzielten *Italä et al. (2001) und Zinger et al. (2004)* allerdings anhand unbelasteter In-vitro-Untersuchungen.

Li et al. (2002) demonstrierten in einen In-vivo-Versuch von Titanimplantaten an Beagle-Hunden, dass neuer Knochen in 200 µm durchmessenden Kavitäten sehr gut und mit direktem Oberflächenkontakt wächst. In einem In-vivo Versuch an Minischweinen von *Schliephake et al. (1991)* kam es jedoch bei einer ähnlichen Fragestellung bei Implantaten mit Porengrößen von 150 µm in hohem Maße zu Implantatverlusten. In der Vergleichsgruppe, bei der Implantate mit einem Porendurchmesser von 260 µm verwendet wurden, war eine bis zu drei

Mal so hohe Knochenbildung feststellbar. Klinisch kam es in dieser Gruppe zu keinem Implantatverlust. Nach Auswertung ihrer Ergebnisse schlussfolgerten *Schliephake et al. (1991),* dass eine Porengrösse von 100 µm für das Einwachsen osteonaler Strukturen notwendig ist, während 200 µm dann benötigt werden, wenn sich ganze Osteone in den Kavitäten ausbilden sollen. Damit schließen sich *Schliephake et al. (1991)* den Ergebnissen von *Hulbert et al. (1970)* an. *Hulbert et al. (1970)* betonten zudem, dass der Abstand zwischen den Kavitäten genau so wichtig sei wie der Durchmesser der Kavitäten selbst. Zahlenangaben machten sie zu dieser Aussage allerdings nicht.

1.7. Titan als Implantatwerkstoff

Seit mittlerweile mehr als 30 Jahren hat sich reines Titan wegen seiner besonderen biophysikalischen Eigenschaften und seiner hervorragenden Gewebeverträglichkeit als Material der Wahl für dentale Implantate grundsätzlich bewährt *(Balamurugan 2007).* Bereits Ende des 18. Jahrhunderts entdeckten William Gregor (1791) und Martin H. Klaproth (1795) unabhängig voneinander das Dioxid eines neuen Metalls, das von Klaproth nach den Riesen der griechischen Mythologie „Titanium“ genannt wurde. Titan (Symbol Ti, Ordnungszahl 22) gehört zu den relativ häufigen Elementen der Erdkruste. Es steht an 10. Stelle der Elementhäufigkeit (0.41 Gewichtsprozent) und ist damit häufiger als beispielsweise Kohlenstoff, Schwefel oder Phosphor. Titan tritt nie elementar auf, sondern immer nur chemisch gebunden. Es findet sich in zahlreichen Gesteinen und Mineralien, überwiegend in geringer Konzentration und häufig vergesellschaftet mit Eisenerzen. Wichtige Mineralien sind z.B. Ilmenit (Titaneisenerz) $FeTiO_3$ (Abb. 1), Rutil TiO_2 (Abb. 2) und Titanit (Sphen) $CaTi[SO_4]O$. Titan kommt überall im pflanzlichen und tierischen bzw. menschlichen Organismus vor, nimmt allerdings nicht aktiv an Stoffwechselvorgängen teil *(Schmidt 1992).*

Abb. 1: Ilmenit , (Quelle: Wikipedia)

Abb. 2: Rutil, (Quelle: Wikipedia)

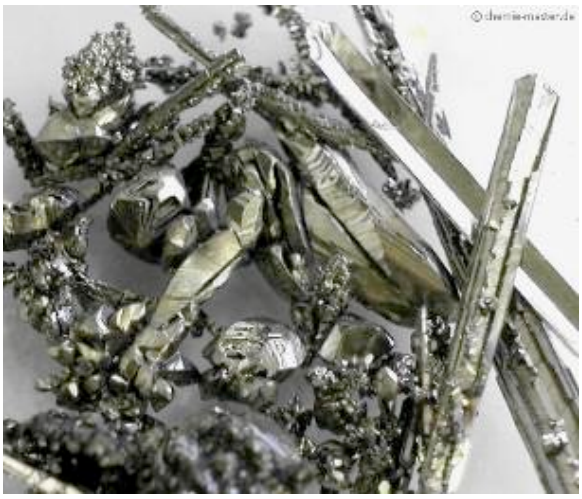

Abb. 3: Titan, (Quelle: Wikipedia)

Abb 4: Titan, (Quelle: Wikipedia)

Metallisches Titan (Abb. 3 und 4) zeichnet sich durch geringes Gewicht, große mechanische Festigkeit, einen hohen Schmelzpunkt und geringe thermische Ausdehnung aus. Die Kristallstruktur des Titans kann in 2 Formen auftreten, die temperaturabhängig sind: Oberhalb von 882 °C wandelt sich das hexagonale α-Ti in das kubische β-Ti um, wobei die β-Phase die mechanisch günstigeren Eigenschaften besitzt. Die mechanischen Eigenschaften und das korrosive Verhalten von Titan lassen sich durch geringfügige Legierungszusätze von Aluminium, Vanadium, Mangan, Molybdän, Palladium, Kupfer, Zirkonium und Zinn erheblich verbessern und auch für tiefere Temperaturen stabilisieren *(Schmidt 1992).*

Für die Herstellung dentaler Implantate wird Titan sowohl in Reinform als auch in Legierungen verwendet. Bei diesen Legierungen handelt es sich um die vanadiumhaltige Ti-6Al-4V-Legierung und die vanadiumfreie Legierung aus Ti-6Al-7Nb. In-vivo-Studien konnten bei Verwendung von Reintitan als Werkstoff für dentale Implantate eine bessere Knocheneinheilung zeigen *(Wagner und Valentin 1987, Han et al. 1998). Thomson und Puleo*

(1995, 1996) zeigten in ihrer In-vitro-Studie, dass die Ti4+ und Al3+ Ionen (aus Ti-6Al-4V) die normale Differenzierung von Osteoblasten hemmen. Die Autoren folgerten daraus, dass diese Ionen zu Implantatverlusten beitragen können, da sie die normale Knochenentwicklung hemmen.

Obwohl es sich bei Titan um ein eher unedles Metall handelt, das somit zur Freisetzung von Ionen in einer Elektrolytlösung neigt, weist Titan eine hohe Korrosionsfestigkeit auf. Grund hierfür ist die Ausbildung einer passivierenden Oxidschicht an der Oberfläche nach Kontakt mit Luft und Flüssigkeiten. Diese Schicht besteht hauptsächlich aus TiO_2, aber auch andere Oxide wie TiO und TiO_5 sind enthalten *(Steinemann 1988, Schmidt 1992)*. Die Dicke der Oxidschicht beträgt nach einer Minute bereits 10 nm. Der Dickenzuwachs sistiert bei einer Schichtstärke von etwa 200 nm *(Spiekermann 1994)*. Die Oxidschicht des Titans nimmt Einfluss auf die Osseointegration von Implantaten und die Zellanlagerung auf deren Oberfläche *(Ellingson 1998)*. In zahlreichen experimentellen und klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Kombination aus der Oxidschicht des Titans und einer rauen Oberfläche die Knochenanlagerung an Titanimplantate begünstigt *(Koeck und Wagner 2004)*.

Viele Jahre lang wurde angenommen, dass Titan absolut korrosionstabil ist und Titanimplantate im Körper nicht aufgelöst werden können. Bei einer Abtragung von 25 nm Schichtdicke pro Tag würde es hochgerechnet ca. 100.000 Jahre brauchen, um eine Implantatschraube aufzulösen *(Steinemann 1988)*. Auf die erheblichen Zeiträume der Korrosion von Titan weisen auch *Hayashi et al. (1993)* hin. Eine Möglichkeit, dass sich Titanpartikel vom Implantat ablösen, besteht jedoch bei dessen mechanischer Einbringung in den Körper *(Steinemann 1988)*. Weitere Untersuchungen zeigten, dass eine zwar schwache, aber doch nachweisbare Korrosion zwischen Titan und Dentallegierungen unter Speicheleinfluss stattfindet *(Reclaru und Meyer 1994)*. Titan kann jedoch auch durch andere Prozesse korrodieren. Es wurde über vermehrtes Korrosionsverhalten von Titan durch Kontakt mit Fluorid berichtet *(Siirila und Kononen 1991, Toumelin-Chemla et al. 1996)*. *Tschernitschek (2005)* zeigte, dass Fluoride in geringen Konzentrationen von 0,02 % bis 0,19% keine relevante Korrosion bei neutralem pH-Wert verursachen, dass aber eine 0,05% NaF Lösung bei niedrigerem pH Wert (z.B. pH 4,0) eine korrodierende Wirkung auf Titan besitzt. Da die Titanoberfläche sowohl H+ als auch OH-Gruppen besitzt, reagiert sie amphoter. Die Anzahl saurer Gruppen entspricht auf der Oberfläche jedoch der Anzahl basischer Gruppen. Diese neutrale Oberfläche trägt zur besonderen Verträglichkeit der Titanoberfläche im Organismus bei *(Schmidt 1992)*. Nur die aus der Oberfläche herausragenden Hydroxylgruppen sind in der Lage, Reaktionen mit anderen chemischen

Gruppen der Umgebung einzugehen. Der Körper erkennt weder das TiO_2 als solches noch das darunter liegende Titan, sondern stets nur eine Schicht OH- und H+-Gruppen. Alle Reaktionen, die auf der Oberfläche des Titans ablaufen, werden somit durch die Eigenschaften seines oberflächigen Dioxids bestimmt.

Untersuchungsergebnisse früherer Arbeiten hatten gezeigt, dass Titan nicht mit Stoffwechselvorgängen interferieren und somit keine Allergien auslösen kann. Diese Annahme basierte auf den folgenden Thesen *(Schmidt 1992)*:

1. Titan und sein Hydroxid besitzen nur eine geringe Löslichkeit im Körper;
2. Titan neigt kaum zur Chelatbildung und bildet, wenn dann nur stabile Komplexe;
3. Diese stabilen Komplexe wiederum können im Körper nicht transportiert werden.

Die Freisetzung von Ionen aus einem Metall stellt eine Grundvoraussetzung für allergische oder systemtoxische Reaktionen dar, was jedoch durch die Oxidschicht des Titans weitgehend verhindert wird. Es ist bis heute keine Hypersensitivität gegen reines Titan bekannt *(Duchna et al. 1998)*. Aufgrund der geringen Reaktionsbereitschaft mit seiner Umgebung wird Titan häufig als inertes Metall bezeichnet. Menschliche Immunzellen können jedoch durch TiO_2 aktiviert werden, wodurch die Bildung freier Radikale induziert wird *(Hedenborg 1988; Stejskal et al. 1999)*. Weiterhin wird eine Metallintoxikation durch Titan diskutiert. Erhöhte Titanwerte in der Nähe von Implantaten wurden tierexperimentell ermittelt *(Meyer et al. 2006; Bianco et al. 1996)*, auch wurden Ablagerungen von Titanpartikeln in regionären Lymphknoten nach Implantatsetzung nachgewiesen *(Weingart et al. 1994)*. Es ist davon auszugehen, dass diese feinen Partikel im Rahmen der Implantation mechanisch aus der Oberfläche herausgelöst und von Makrophagen in die Lymphknoten transportiert wurden. Die gefundenen Ablagerungen waren in keiner der Untersuchungen von histologisch erkennbaren Entzündungszeichen begleitet. Eine andere Untersuchung kommt zu dem Ergebnis, dass Fibroblasten im Kontakt mit kleinen Co-Cr-Mo-Legierungspartikeln ihr Wachstum deutlich reduzieren, dass aber auch direkter Kontakt zu kleinen Titanpartikeln das Wachstum reduziert *(Evans 1994)*. Es wird angenommen, dass eine Beschädigung der Zellmembran und nicht Phagozytose für die Zellschädigung ausschlaggebend ist *(Evans 1991*).

Mit verfeinerten immunologischen In-vitro-Testverfahren wie dem Lymphozyten Transformationstest (LTT) konnten im Einzelfall sogar zelluläre Sensibilisierungen gegenüber Titan aufgezeigt werden, wobei deren klinische Relevanz noch nicht abschließend beurteilt werden kann *(Mayer et al. 2000)*. Auch wird für Titan eine Beteiligung bei der Induktion von Autoimmunreaktionen diskutiert (*Stejskal und Stejskal 1999)*.

Je länger ein Material im Gewebe verbleibt, desto größer ist auch die Konzentration seiner

Korrosionsprodukte *(Bianco et al. 1996)*. Dentalimplantate sind für einen lebenslangen Verbleib im Kieferbereich konzipiert. Nicht selten werden im Zuge dentaler Rekonstruktionen mitunter 6 oder mehr Implantate in den Ober- und/oder Unterkiefer eines Patienten eingebracht. So bleibt die Ablagerung von Titanpartikeln insgesamt als kritisch zu bewerten *(Weingart et al. 1994)*.

Ein Problem des Titans als Implantatwerkstoff stellt hauptsächlich dessen graue Farbe dar. Beim Einsatz von Titanimplantaten in der Oberkieferfront- oder Prämolarenregion kann das Durchscheinen der grauen Farbe durch dünnes periimplantäres Weichgewebe zu ästhetischen Beeinträchtigungen führen, besonders in solchen Fällen, in denen die Weichgewebesituation nicht optimal ist *(Wohlwend et al. 1996, Heydecke et al. 1999, Biow und Dunne 2004)*.

Eine zunehmende generelle Ablehnung von metallischen Materialien als Implantatwerkstoffe seitens der Patienten, eine (vermeintlich) vermehrte Neigung zu allergischen Reaktionen gegenüber Metallen, sowie ein deutlich erhöhter ästhetischer Anspruch an den Zahnersatz führen in den letzten Jahren bei den Patienten und ihren Behandlern in erhöhten Maße zu einer kritischen Haltung gegenüber Titan und zu dem Wunsch nach metallfreien Implantaten. Zusätzlich ist eine Zunahme des allgemeinen Interesses an modernen zahnfarbenen Implantatmaterialien zu verzeichnen *(Meyer 2002, Kohal et al. 2004)*.

1.8. Keramik als Biomaterial

Keramik besteht aus anorganischen, feinkörnigen Rohstoffen, die in Verbindung mit Wasser nach dem Brennen bei ca. 900 °C eine feste Verbindung eingehen. Durch das Erreichen dieser hohen Temperatur erhält der Stoff eine besondere Festigkeit. Die Bezeichnung Keramik stammt aus dem Altgriechischen: "keramos" war die Bezeichnung für Ton und die aus ihm durch Brennen hergestellten formbeständigen Erzeugnisse. Heute ist der Begriff weiter gefasst, er schließt z.B. auch Werkstoffe auf der Grundlage von Metalloxiden ein. Unter „Technischer Keramik“ werden keramische Produkte für technische Anwendungen verstanden. Entsprechend ihrer chemischen Zusammensetzung werden die Werkstoffe der Technischen Keramik in die Hauptgruppen Silikat-, Oxid- und Nichtoxid-Keramik gegliedert. Keramiken sind chemisch sehr stabil, haben eine hohe mechanische Festigkeit, sind durch ihren inerten Charakter exzellent biokompatibel und höchst beständig gegenüber Korrosion *(Rieger 2001)*. Keramiken sind röntgendicht und elfenbeinfarben und ähneln optisch dem Zahnhartgewebe *(Ichigawa et al. 1992)*.

Die Anwendung keramischer Implantatmaterialien reicht bis in die ersten Jahrzehnte des vergangenen Jahrhunderts zurück. Nachdem die Vorkriegswerkstoffe noch mangelnde Festigkeit, Reinheit und Erprobung aufwiesen, wurde in 1965 von Sandhaus in England Alumina (für Hüftgelenke), auch als „Degussit Al 23“ bekannt, vorgestellt und patentiert. Von Bedeutung für die dentale Implantologie sind bis jetzt hauptsächlich Aluminiumoxidkeramiken, die eine mono- und polykristalline Kristallstruktur aufweisen können. Aluminiumoxidkeramiken zur Herstellung dentaler Implantate setzen sich zu 99,7 % aus Aluminiumoxid und zu einem geringen Anteil aus Magnesiumoxid zusammen. Die Kristallgröße der polykristallinen Körper beträgt 3-5 µm bei einer sehr dichten Anordnung der Kristalle *(Spiekermann 1994)*. Daraus resultiert die mikroskopisch glatte Oberflächenstruktur. Die Aluminiumoxidkeramik reagiert bioinert, so dass der Verbund zwischen Knochen und Implantat rein mechanischer Natur ist. Vorteile des Werkstoffes sind die hohe Druckfestigkeit und die guten Einheilungseigenschaften *(Wheeler et al. 1998)*. Demgegenüber stehen seine geringe Biegefestigkeit und die Gefahr des Sprödbruches. Die in den frühen 80er-Jahren vor allem in Deutschland stark propagierten Implantate aus Aluminiumoxid (Tübinger Sofortimplantat) konnten die in sie gesetzten Anforderungen nicht erfüllen, da sie wegen ihres ungünstigen Elastizitätskoeffizienten häufig frakturierten. Dentale Keramikimplantate wurden in der Folge von den Titanimplantaten verdrängt *(Buser und Belser 1998)*.

Nach der Einführung von Hydroxylapatit ($Ca_5(PO_4)_3(OH)$) als Biomaterial in die Zahnheilkunde in den frühen 70er-Jahren ist die Einführung von Zirkonium(di)oxid als TZP (Tetragonal Zirconia Polycristals) in den späten 70ern von großer Bedeutung. TZP zeichnet sich im Vergleich zu Aluminiumoxid (Al_2O_3) vor allem durch hohe Dichte, feine Partikelgröße, hohe Reinheit und doppelt so hohe Bruchfestigkeit und Bruchzähigkeit aus *(Marx 1993*).

Aufgrund gestiegener ästhetischer Ansprüche hinsichtlich anspruchsvolleren dentalen Restaurationen und anhaltender Bedenken bezüglich langfristiger Biokompatibilität metallischer Implantate, steigt das allgemeine Interesse an dentalen Vollkeramiksystemen in den letzten Jahren erneut an *(Geigestorfer und Fässler 1999)*. Nach Al_2O_3 ist nun hauptsächlich Zirkonium(di)oxid (ZrO_2) Gegenstand der Forschung keramischer Implantatmaterialien geworden *(Kohal et al. 2004)*.

1.9. Zirkonium(di)oxid[1] als Implantatwerkstoff

Zirkonium (Abb. 5) ist ein chemisches Element im Periodensystem der Elemente mit dem Symbol Zr und der Ordnungszahl 40. Zirkonium wurde 1789 von Martin Heinrich Klaproth, dem späteren Entdecker des Titans, entdeckt und nach dem Mineral Zirkon, einem Zirkoniummineral, benannt.

In der Natur kommt Zirkonium als Zirkon ($ZrSiO_4$) und Baddeleyit (ZrO_2) vor. Das meiste Zirkonium dürfte aus dem Mineral Zirkon (Abb. 6) stammen, das man aus so genannten Seifenlagerstätten abbaut. Solche Lagerstätten entstehen, wenn sich verwitterungsresistente Mineralien zum einen dadurch anreichern, dass alle anderen Minerale des Gesteins, in dem sie enthalten sind, zersetzt werden oder aber, wenn solche resistente Minerale durch Strömungen (wie Ebbe und Flut) angereichert werden. Es gibt große Vorkommen in Indien, Afrika, Australien und in den USA. Dort hat sich das Mineral Zirkon ($ZrSiO_4$) als so genanntes Inselsilikat angereichert. In dem Erz Baddeleyit liegt monoklines Zirkonium(di)oxid ohne Verunreinigungen durch Siliziumoxid und Eisenoxid vor. Baddeleyit wird bei der Förderung von Kupfer und Uran in Südafrika gewonnen. Bei der Gewinnung von Titanerzen fällt Zirkon als Nebenprodukt an. In beiden Rohstoffen finden sich Verunreinigungen durch Hafnium sowie Lanthanoide und radioaktive Actinoide, z.B. Thorium und Uran *(Junge 2002)*. Zirkone finden Verwendung als Schmucksteine und Edelsteine. Ihre Herstellung erfolgt auch künstlich.

Abb. 5: Das Element Zikonium (Zr) (Quelle: Wikipedia)

Abb. 6: Das Mineral Zirkon ($ZrSiO_4$) (Quelle: Wikipedia)

[1] Im deutschen Sprachgebrauch werden die Bezeichnungen Zirkoniumdioxid und Zirkoniumoxid synonym verwendet, obwohl es sich korrekterweise um Zirkoniumdioxid handelt.

Für die Herstellung von Zirkonoxidkeramik wird Zirkonoxid mit drei Molprozent Yttriumoxid (Y_2O_3) legiert, anschließend wärmebehandelt (kalziniert) und gemahlen. Der resultierende Rohstoff ist hochrein, reaktionsfreudig und praktisch frei von allen störenden Verunreinigungen, einschließlich von strahlenden Anteilen. Hochreines, von α-Emissionen vollkommen unbelastete ZrO_2-Keramik ist heutzutage technisch realisierbar. Dennoch werden wechselnde Organdosen zwischen 1,04 und 3,78 mSv/Jahr/mm² *(Lechner 2000)* gefunden. Zum Vergleich: Die Kunststoffmasse "Paladur" – eines der am weitesten verbreiteten Methacrylate in der zahnärztlichen Prothetik – hat eine Strahlung von 2,29 mSv/ Jahr/mm².
Auch andere Werkstoffe wie Al_2O_3-Keramiken und CrCo-Legierungen (für herausnehmbaren Zahnersatz) geben radioaktive Strahlung ab, die geringfügig niedriger oder in vergleichbarer Größenordnung liegt *(Cales 1990)*. Herkömmliche Aufbrennkeramik, wie sie seit Jahrzehnten in der Zahnheilkunde zur Verblendung von Metallkronen verwendet wird, zeigt eine Organdosis von 4,2 mSv/Jahr/mm². Die natürliche jährliche Strahlenexposition in Westeuropa beläuft sich im Mittel auf 1,1–3,7 mSv (Durchschnitt 2.1 mSv/ Jahr), die zivilisatorische Strahlenbelastung auf 0,6–1,2 mSv *(Zimmermann et al. 1999)*.
Bei Zirkonium(di)oxid-TZP (Tetragonal Zirkonia Polycristals) handelt es sich um eine industriell gefertigte Hochleistungskeramik mit einer mittleren Korngröße von 0,4 µm *(Marx 1993; Rieger 1993)*. Durch heißisostatisches Pressen (Behandlung bei hohem Druck und hoher Temperatur) von feinkörnigem Rohmaterial bei 1500°C entsteht ein Industriewerkstoff mit sehr hoher Packungsdichte und nahezu fehlerfreier Qualität *(Kappert et al 1995, Maier 1991)*.

Durch Yttrium partiell stabilisiertes Zirkonoxid ist ganz besonders biokompatibel, sehr hart (1200 –1400 Vickers-Härte, 10-13 Weibull Modul) und besitzt eine hohe Biegefestigkeit (über 1000 Mpa) *(Christel et al. 1989, Ichikawa et al. 1992, Kohal et al. 2002*). Durch die Kombination aus überdurchschnittlichen mechanischen Eigenschaften, exzellenter Biokompatibilität und hervorragenden Trageigenschaften gehört Y-TZP (Yttria Tetragonal Zirconia Polycrystal) im Bereich der orthopädischen Prothetik bereits zu den bevorzugten Werkstoffen. *Drouin et al. (1997)* und *Kosmac et al. (2000)* stellten bei Bruchfestigkeitsuntersuchungen für Hüftkopfprothesen etwa doppelt so hohe Werte für Zirkoniaköpfe im Vergleich zu Aluminaköpfen fest.
Für ZrO_2 konnte bereits 1990 der Nachweis seiner Biokompatibilität erbracht und ein ISO Standard (ISO 13356) etabliert werden. Die gute Gewebeverträglichkeit und die guten

Eigenschaften bzgl. der knöchernen Einheilung wurden in einer Vielzahl von In-vivo- und In-Vitro-Studien, sowohl mit Zirkonoxidplatten als auch mit Zirkonoxidhüftendoprothesen belegt *(Cales et al. 1994, Covacci et al. 1999, Aldini et al. 2002, 2004)*. Auch dentale ZrO_2-Implantate weisen eine gute Biokompatibilität auf *(Ichigawa et al. 1992, Christel et al. 1989, Cales et al. 1994)*.

Abhängig von seiner Wärmebehandlung liegt Zirkoniumdioxid in verschiedenen kristallinen Modifikationen vor, was als polymorphes Verhalten bezeichnet wird *(Maier 1991, Swain 1994)*. Aus der monoklinen Tieftemperaturphase entsteht bei Temperaturen oberhalb von 1170 °C durch die sog. martensitische Umwandlung, auch Transformationsverfestigung genannt, die tetragonale Modifikation *(Boysen 1991, Maier 1991)* und bei Temperaturen über 2370 °C erfolgt die Umwandlung in die kubische Phase. Dabei ist die Dichte in den Phasen unterschiedlich. Sie beträgt 5,83 g/cm^3 in der monoklinen Phase, 6,09 g/cm^3 in der kubischen Phase und ist mit 6,10 g/cm^3 in der tetragonalen Phase am größten *(Helbig und Schönholzer 2001)*. Durch das Einbringen von Fremdoxiden wie Kalziumoxid (CaO), Yttriumoxid (Y_2O_3) oder Ceriumoxid (Ce_2O_3) ist eine gezielte Stabilisierung der tetragonalen Phase bis auf Raumtemperatur möglich *(Boysen 1991, Lutterotti und Scardi 1990)*.

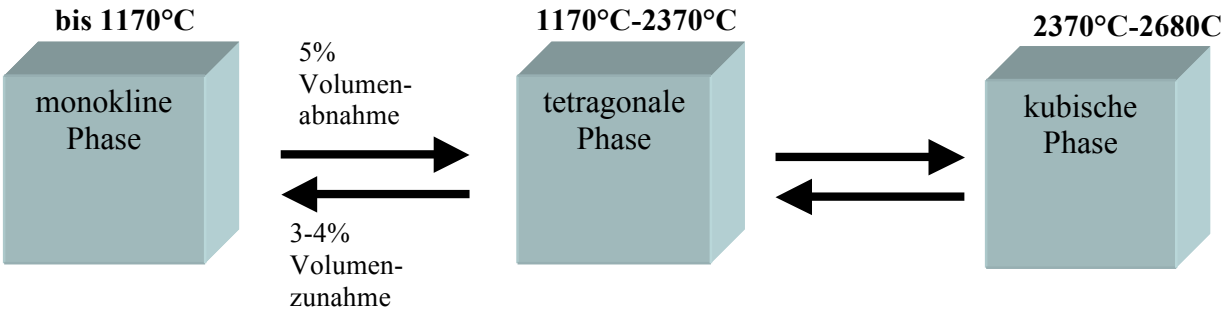

Abb. 7: Phasen-Transformation von Zirkonoxid

Bei 3 mol-% Y_2O_3 ist die kornwachstumshemmende Wirkung des Yttriumoxids am größten. Man erhält Tetragonal Zirconia Polycristals (TZP). Beimischungen von 3 bis 8 mol-% Y_2O_3 führen zu Partial Stabilized Zirconia (PSZ) mit tetragonalen Einschlüssen in der kubischen Phase. Fully Stabilized Zirconia (FSZ) entsteht durch Zugabe von 8 mol-% Y_2O_3. Damit wird die kubische Struktur bis auf Raumtemperatur stabilisiert *(Helbig und Schönholzer 2001)*. Eine möglichst homogene Einbringung des Stabilisators begünstigt das Ergebnis. Das Einbringen verschiedener Mengen von Oxiden führt zu unterschiedlichen Materialeigenschaften. Dennoch weisen die Keramiken niemals ein Gefüge auf, das völlig frei von kleinen Rissen oder Spalten ist. Diese Risse können selbst unter kleinen Zug- oder

Biegespannungen anwachsen. Dieser Vorgang wird als „unterkritisches Risswachstum“ bezeichnet und stellt einen generellen Nachteil aller Keramiken dar *(Schönholzer 2001, Maier 2002, Junge 2002)*. Die höhere Konzentration von Yttriumoxid führt dazu, dass die Risszähigkeit des teilstabilisierten ZrO_2 bei weitem nicht erreicht wird *(Maier 1991)*.
Wird das in der tetragonalen Modifikation stabilisierte Zirkoniumoxid im Bereich eines Risses durch Einwirkung einer äußeren Belastung hohen Zugspannungen ausgesetzt, so kann, bedingt durch den verminderten Matrixdruck, wieder eine Umwandlung in die monokline Phase stattfinden. Ein Riss, der sich einem tetragonal strukturierten Zirkoniumkristall nähert, löst eine lokale Volumenexpansion von 3-4 % als Folge der Phasentransformation in die monokline Phase aus. Diese Volumenexpansion komprimiert die Rissflanken *(Guazzato et al. 2005)*. Durch die Ausnutzung der tetragonal-monoklinen Phasenumwandlung metastabiler Teilchen kann Zirkonoxidkeramik seine Festigkeit und Bruchzähigkeit steigern, weshalb es oftmals als „keramischer Stahl“ bezeichnet wird *(Christel et al. 1989)*. Wegen seiner großen Härte und geringen Temperaturleitfähigkeit findet Zirkonoxid bereits seit langem breite industrielle Anwendung. Es wird z.B. als Werkstoff für die Herstellung von Brennstoffzellen, Schneidwerkzeugen und thermomechanisch hoch beanspruchten Teilen im Automobilbau und im Bereich der Luft- und Raumfahrttechnik eingesetzt (*Kohal 2004)*.

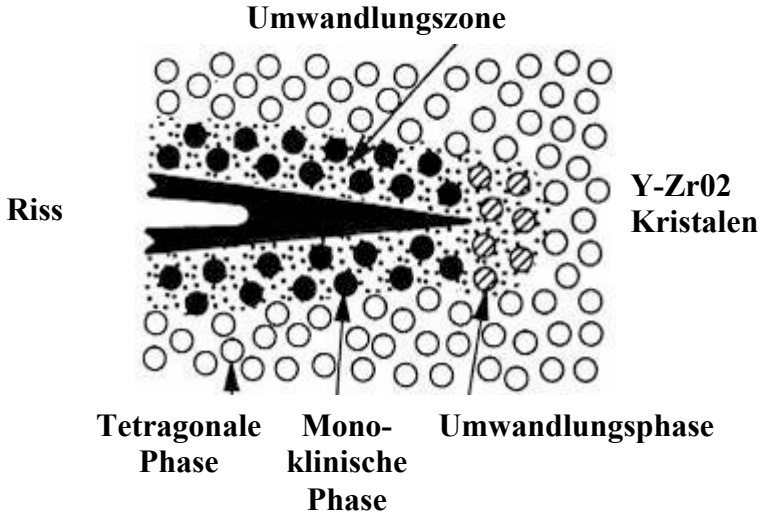

Abb. 8: Phasenumwandlung bei Rissflanken *(Butler 1985)*

Der ZrO_2-Werkstoff erfährt nach dem Sintern ein Nachverdichten durch einen „hot isostatic pressing“(HIP)-Prozess. Dies führt zu einer deutlich höheren Dichte (6,2g/cm³) und geringerer Porosität mit der Folge geringerer Defekte in der Materialoberfläche. Die Festigkeit der so hergestellten Implantatkörper kann dadurch gesteigert werden, ebenso die

Lebenserwartung. Zudem werden alle produzierten Implantat-Rohlinge im Anschluss einer biomechanischen Druckbelastung unterzogen *(Rieger 2001)*.

Die ZrO_2-Oberfläche besitzt elektronische Neutralität, was die gute Einheilung dieses Implantatwerkstoffes begünstigt *(Schultze-Mosgau et al. 2000)*. Zirkoniumdioxid leitet keine elektromagnetischen Frequenzen an das umliegende Knochengewebe weiter *(Volz 2005)*. Zirkonoxidimplantate sind außerordentlich beständig gegenüber korrosiven und tragebedingten Abnutzungen. Dabei wirkt sich der Elastizitätsmodul offensichtlich sogar positiv auf die Knochenheilung aus *(Scarano et al. 2003)*.

Aufgrund seiner außerordentlichen biophysikalischen Eigenschaften bestehen seit einiger Zeit Bestrebungen, unterschiedliche Varianten von Zirkonoxid als Ersatz für metallische Werkstoffe in der Zahnheilkunde einzusetzen *(Kern et al. 1998, Meyenberg et al. 1995)*. Seine weiße zahnähnliche Farbe und die biophysikalischen Charakteristika scheinen auch die Herstellung von qualitativ und ästhetisch hochanspruchsvollen Rekonstruktionen in der Zahnheilkunde zu erlauben. Für Kronen und mehrgliedrige Brücken aus Zirkonoxidkeramik liegen bereits Daten zur klinischen Bewährung über fünf Jahre vor. Bei allen durchgeführten klinischen Studien traten bislang keine Misserfolge in Form von Gerüstfrakturen auf *(Kunzelmann 2005)*. Dennoch ist Zirkoniumdioxid alterungsanfällig auf Feuchtigkeit in der Mundhöhle. In-vitro-Studien zeigten einen Rückgang der anfänglich hohen Biegefestigkeit um bis zu 77 %. Zwar konnte durch Zugabe von 0,25 % Aluminiumoxid die Anfangsfestigkeit des Materials von 900 MPa auf 1200 MPa gesteigert werden, aber nach einer 5-Jahres-Simulation unter Feuchtigkeitsbelastung sank auch der Wert von TZP um 50% auf 650 MPa. Trotz dieser Alterungseffekte zeigte sich der Werkstoff im klinischen Einsatz bislang nicht überfordert, er scheint über ausreichend große Festigkeitsreserven zu verfügen *(Kern 2004)*. Im Gegensatz zu anderen bis jetzt verwendeten Keramiken, die sich durch hervorragende biokompatible aber unzureichende physikalische Eigenschaften auszeichnen, dürfte ZrO_2 der keramische Werkstoff der Wahl für die moderne Zahnheilkunde sein *(Kohal et al. 2003)*. Nicht zuletzt wegen seiner Farbe und den biotechnischen Eigenschaften liegt es nahe, biokompatible, qualitativ und ästhetisch hochwertige Implantatsysteme aus Zirkonoxid zu entwickeln *(Yildirim et al. 2000, Tinschert et al. 2001)*.

2. Fragestellung

Neben ausreichender Biokompatibilität und geeigneten biophysikalischen Eigenschaften ist die stabile Osseointegration eine wichtige Vorraussetzung für den Langzeiterfolg eines enossalen dentalen Implantates. Als Parameter für die Osseointegration gelten neben der primären Stabilität auch die direkte Anlagerung von Knochen an das Implantatmaterial sowie eine ausreichende Knochen-Implantat-Verbindung. Die Implantatoberfläche hat dabei einen wesentlichen Einfluss auf das biologische System und die Knochenanlagerung. Zudem gehen mikrostrukturelle zelluläre Reaktionen der makroskopisch feststellbaren Entwicklung voraus.
Die Zielsetzung dieser tierexperimentellen Untersuchung, die an Minischweinen durchgeführt wurde, ist eine vergleichende ultrastrukturelle Analyse der Osseointegration verschiedener Implantattypen zu verschiedenen Zeitpunkten unter spezieller Berücksichtigung neu entwickelter zweiteiliger Zirkonoxidimplantatprototypen mit einer modifizierten (säuregeätzten) Oberfläche. Der Schwerpunkt der Untersuchung liegt in einem Vergleich der Zirkonoxidimplantatprototypen mit den nanostrukturierten Titanimplantaten (Titan Plus und Titan Nano) sowie den in der Literatur am meisten untersuchten Implantaten SLA Standard.
Der Schwerpunkt liegt dabei in folgenden Bereichen:

- Ultrastruktur- und Interfacereaktionsanalyse
  (im Rasterelektronenmikroskop)

- Energiedispersive Röntgenmikroanalyse

3. Material und Methode

Genehmigte Tierversuchsnummer:

50.05-230-32/06 (Bezirksregierung Düsseldorf): Knöcherne Einheilung von Zirkoniumoxid-Implantaten in vivo.

3.1. Verwendete Implantate

Die für diese Studie verwendeten Implantat-Prototypen Zirkon Plus (Testimplantate), Titan Plus Implantate und Titan Nano Implantate wurden der Fa. Maxon Ceramic (Sexau, Deutschland) hergestellt und von der Fa. Konus Dental Implants (Bingen, Deutschland) freundlicherweise bereitgestellt (Abb. 17-20). Als Vergleichsimplantate dienten handelsübliche Titanimplantate von Straumann (Institut Straumann, Waldenburg, Schweiz).

	Implantat/Hersteller	**Oberflächen-bearbeitung**	**Länge**	**Durchmesser**
1.	Titan Nano (Fa. Maxon Ceramic)	säuregeätzt	9,0 mm	3,5 mm
2.	Titan Plus (Fa. Maxon Ceramic)	säuregeätzt	9,0 mm	3,5 mm
3.	Zirkon Plus (Fa. Maxon Ceramic)	säuregeätzt	9,0 mm	3,5 mm
4.	SLA (**S**and-blasted, **L**arge grit, **A**cid-etched) Standard Implantat (Fa. Straumann)	SLA: grob sandgestrahlt und säuregeätzt	6,0 mm	4,8 mm

Tabelle 1: Größe und Länge der verwendeten Implantate

Implantat	Ra in µm	Sa in µm
Zirkon Plus	0,598 +/- 0,181 Min: 0,296 / Max: 0,899	0,496
Titan Plus	1,77 +/- 0,48 Min: 1,06 / Max: 2,39	1,8
Titan Nano	2,33 +/- 0,818 Min: 0,93 / Max: 3,82	2,08
SLA Standard	1,47 +/- 0,176 Min: 1,23 / Max: 1,78	1,13

Tabelle 2: Mittenrauhwerte Ra (zweidimensional) bzw. Sa (dreidimensional)

3.2. Anzahl Implantate

In dieser Studie erfolgte die Implantation in den Unterkiefer oder in die Tibia. Für die vorliegende Untersuchung wurden ausschliesslich Implantate verwendet, die in die Tibia gesetzt wurden. Jeweils 4 Tiere wurden zu einer Gruppe zusammengefasst, deren Opferung entweder nach 1, 4 oder 12 Wochen erfolgte. Es wurden jeweils die Implantate eines Tieres einer Gruppe elektronenmikroskopisch untersucht.

3.3. Versuchstiere

3.3.1. Tierart

Für die vorliegende Studie wurden ausgewachsene männliche und weibliche Minischweine verwendet (Bezugsquelle: eigene Zucht der TVA, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf). Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 66,5 kg.

3.3.2. Tierhaltung

Die Haltung der Tiere erfolgte als Gruppe in den Stallungen der TVA, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Postoperativ wurden die Tiere in Einzelboxen untergebracht. Die Raumtemperatur lag bei 22 ±2ºC, die Luftfeuchtigkeit bei 40-55%. Der Luftaustausch erfolgte etwa 12 mal pro Stunde. Der Hell-/Dunkel Rhythmus betrug jeweils 12 Stunden.

3.3.3. Fütterung

Während der gesamten Versuchszeit erfolgte die Fütterung der Tiere mit einer Futtermischung für Minipigs (ssniff® M-Pig-H, Alleinfuttermittel für Minipigs, Fa. ssniff, Soest, Deutschland), sowie Leitungswasser ad libitum. Die Tiere werden in der postoperativen Phase sowie im weiteren Verlauf engmaschig klinisch nachkontrolliert um Zeichen einer Entzündung oder sonstigen Nebenwirkung rechtzeitig zu erkennen.

3.4. Operation

3.4.1. Anästhesie

Alle Tiere wurden vor der Operation gewogen. Die am OP-Tag nüchternen Minischweine wurden durch eine intramuskuläre Injektion von Ketamin 10% (10mg/kgKG, Ketavet®, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland), Azaperon (Stresnil®, Janssen Cilag, Neuss, Deutschland, 5mg/kgKG) und 1 ml Atropin (0,5 mg/ml) in den Nacken präoperativ sediert. Die Narkoseeinleitung wurde mittels Kurzzeitbarbiturat (Thiopental inresa®, Inresa Arzneimittel, Freiburg, Deutschland, 3-5 ml) über einen venösen Zugang in der Ohrvene durchgeführt. Danach erfolgte die intratracheale Intubation.
Unter Verwendung eines Durchflussverdampfers am Narkosegerät (Sulla 808, Fa. Dräger, Lübeck, Deutschland) wurde eine Intubationsnarkose mit einem Isofluran-Lachgas-Sauerstoff-Gemisch (O_2:N_2=1:3, Einleitung mit 1,5% Isofluran [Isofrurane® 250 ml, Baxter, Unterschleissheim, Deutschland) Aufrechterhaltung der Narkose mit Isofluran 1%] unter ständiger EKG-Kontrolle durchgeführt. Zur intraoperativen Schmerztherapie wurde Piritramid (Dipidolor®, Janssen Cilag, Neuss, Deutschland, 0,5ml) eingesetzt. Als intravenöse Infusion wurde Glucose 5% (DeltaSelect, Pfullingen, Deutschland) verabreicht. Die operativen Eingriffe wurden unter zusätzlicher Verwendung von Articain (Ultracain DS®, Aventis Pharma, Frankfurt, Deutschland) als Lokalanästhetikum durchgeführt. Allen Tieren wurden zu jedem Eingriff eine perioperative Antibiotikaprophilaxe mit Amoxicillin i.m. (Duphamox LA®, Wyeth Pharmaceuticals, Zug, Schweiz, 10mg/kgKG) verabreicht. Als Schwellungs- und Entzündungsprophylaxe wurde Carproven (Rimadyl®, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland, 4,4 mg/kgKG) bis zum 3. postoperativen Tag gegeben.

3.4.2. Implantatsetzung

Für die Operation an der Tibia wurden die Tiere seitlich gelagert und der unten liegende Hinterlauf mit elastischen Binden nach hinten und der oben liegende Hinterlauf nach vorne fixiert. Nach Hautdesinfektion mit Kodan® Tinktur forte (Schülke & Mayr, Norderstedt, Deutschland) erfolgte die Injektion von 8 ml Ultracain® DS (1:1 mit 0.9%iger NaCl-Lösung verdünnt) subkutan über der medialen Außenseite der Tibia des unten liegenden Beines. Nach Anlegen einer sterilen Operationsfolie erfolgte der Hautschnitt von der Höhe des Knies bis zum Oberschenkel. Nach Abpräparation der Muskulatur wurde das Periost scharf durchtrennt und ebenfalls abpräpariert. Blutstillung erfolgte durch Elektrokoagulation, größere Gefäße wurden mit Vicryl® (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) 2/0 unterbunden. Die Implantatsetzung wurde auf typisch Weise durchgeführt. Nach Ankörnung mit dem Rosenbohrer und Pilotbohrung wurde das Gewinde mit geringer Umdrehungszahl unter ständiger Kühlung mit NaCl präpariert. Die Implantatinsertion (Abb. 9-12) erfolgte entweder manuell mit der Ratsche oder maschinell mit geringer Umdrehungszahl. Alle Implantate sollten eine gute Primärstabilität aufweisen. Messungen bzgl. der Primärstabilität wurden nach Aufschrauben spezieller Meßstifte Smartpeg® (Integration Diagnostics AG, Göteborg, Schweden) mit dem RFA-Meßgerät Osstell (Integration Diagnostics AG, Göteborg, Schweden) durchgeführt. Nach Reposition des Periostes wurde dieses mit resorbierbaren Vicryl®-Nähten (Vicryl 2/0 Ethicon, Norderstedt, Deutschland) vernäht. Der mehrschichtige Wundverschluss (Abb. 11 und 12) sowie die Hautnaht erfolgten mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl® 2/0). Abschließend wurden ein Sprühverband Nobecutan® (Astra Chemicals, Wedel/Holstein, Deutschland) aufgebracht.

3.5. Röntgenkontrolle

Röntgenaufnahmen der Implantate wurden nach der Insertion, in einmonatigen Abständen und unmittelbar nach Opferung der Versuchstiere angefertigt.
Die Röntgenkontrollen erfolgten nach vorheriger Sedierung (Prämedikation mit Ketamin i.m. (Ketavet® 10mg/kgKG), Azaperon (Stresnil®, 5mg/kgKG) und 1 ml Atropin (0,5 mg/ml) in den Nacken). Falls erforderlich wurden zusätzlich 3-5 ml Thiopental inresa® (Inresa Arzneimittel, Freiburg, Deutschland) über einen venösen Zugang in der Ohrvene verabreicht.

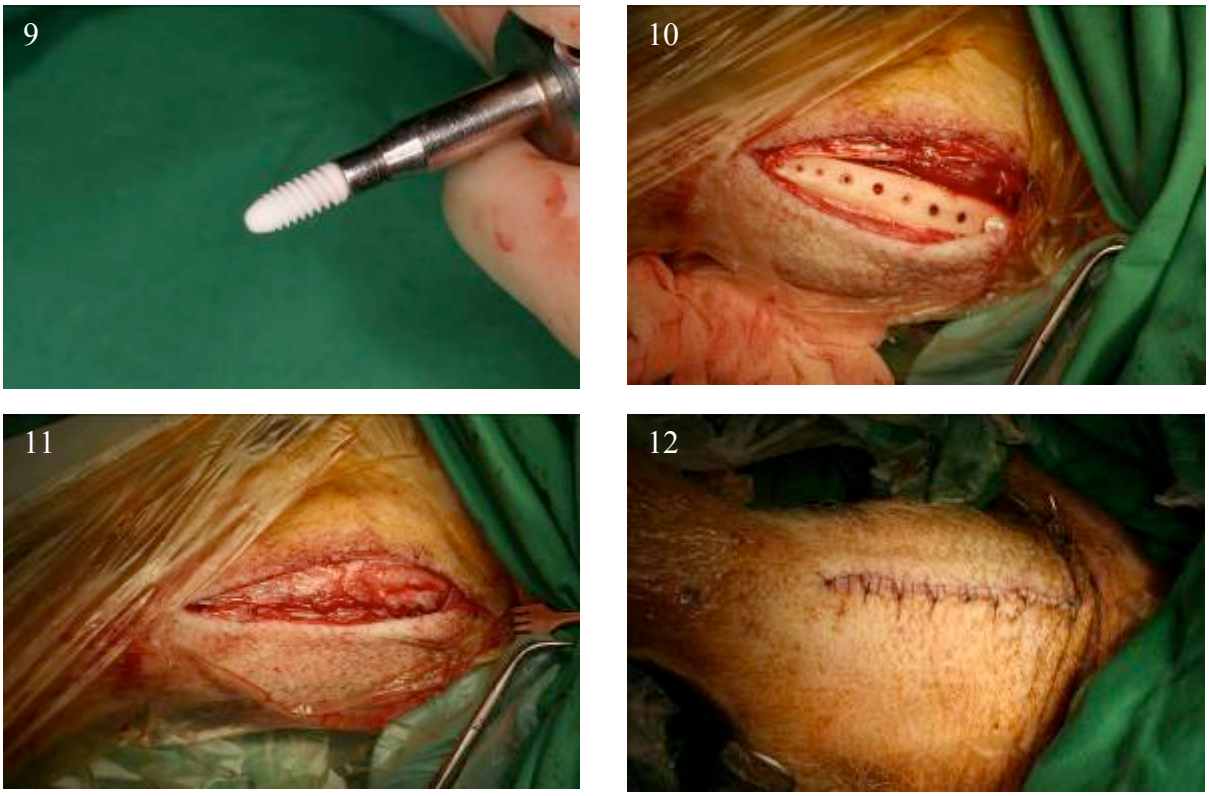

Abb. 9: Implantatprototypen auf der Einbringungshilfe

Abb. 10: Implantate in situ

Abb. 11 und 12 : Mehrschichtiger Wundverschluss

3.6. Opferung

Die Opferung der Tiere erfolgte durch intravenöse Verabreichung von 10 ml Pentobarbital (Eutha 77®, Essexpharma, München, Deutschland) nachdem die Prämedikation durch intramuskuläre Injektion von Ketamin (Ketavet® 10 mg/kgKG), Azaperon (Stresnil®, 5mg/kgKG) und 1 ml Atropin in den Nacken erfolgt war. Nach Abpräparation der Haut wurden die Proben mit der oszillierenden Säge beziehungsweise der Trennscheibe osteotomiert und in 4%iger Formalinlösung beziehungsweise 4%iger Glutaraldehydlösung (für die REM-Aufnahmen) fixiert.

3.7. Rasterelektronenmikroskopie

Abb. 13: Gespaltene Knochenprobe für die rasterelektronen-mikroskopische Untersuchung

Nach der Explantation wurden die Knochenproben in der Mitte gespalten, so dass das Implantat nur noch zur Hälfte seines Durchmessers mit Knochen bedeckt war. Auf der zweiten Hälfte der Probe kam der auf der Innenseite des Implantates anliegende Knochen zum Vorschein (Abb. 13). Anschliessend wurden die Proben für mehrere Stunden in 4%igem Glutaraldehyd fixiert.

Abb. 14: Mit Platin besputterte Proben auf Probenteller

Danach wurden die Proben drei Mal eine Stunde lang bei +4 °C mit Sörensen-Puffer gespült und von der Schaffer´schen Lösung und dem darin enthaltenden Formaldehyd gereinigt. Im Anschluss wurden die Proben mittels einer ansteigenden Alkoholreihe (Tabelle 3) unmittelbar entwässert.

Schritt	Lösung	Dauer
1	Sörensen-Puffer	1 Stunde
2	Sörensen-Puffer	1 Stunde
3	Sörensen-Puffer	1 Stunde
4	30% Ethanol	6 Stunden
5	50% Ethanol	10 Stunden
6	70% Ethanol	10 Stunden
7	90% Ethanol	10 Stunden
8	96% Ethanol	10 Stunden
9	100% Isopropanol	10 Stunden
10	100% Isopropanol	10 Stunden

Tabelle 3: Alkoholreihe

Nach dem Austausch des Ethanols gegen Acrylacetat in aufsteigenden Konzentrationen (30%, 70%, 90%, 100% Acrylazetat für jeweils 10 Stunden) wurden die zerteilten Probenhälften der Kritisch-Punkt-Trocknung unterzogen. Eine Besputterung der Proben mit Platin wurde nach Herstellerangaben in der Sputtering Anlage (Balzers Sputtering Device, Typ 07 120B, Bal-tec Ag, Balzers, Liechtenstein) durchgeführt, nachdem die Präparate mit Leit-C (Fa. Plano, Wetter, Deutschland) auf dem Probenteller fixiert worden waren (Abb. 14).
Anschliessend wurden die Präparate mit einem Rasterelektronenmikroskop untersucht. Es handelte sich um ein Feldemissions-Rasterelektronenmikroskop vom Typ JEOL 6300F (JEOL Ltd, Tokyo, Japan, Abb. 15 und 16) zusätzlich ausgestattet mit einem Oxford-EDX-Detektor. Zur Bildaufnahme und Bearbeitung wurde das Programm Analysis (SIS, Münster, Deutschland) verwendet.

Abb. 15 und 16: Rasterelektronenmikroskop von Typ JEOL 6300F

4. Ergebnisse

4.1. Die Zirkonoxidoberfläche der Testimplantate

Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der Oberfläche der Zirkonoxid-Implantatprototypen (Zirkon Plus) zeigt in der kleinsten Vergrösserung (Abb. 17.1) eine homogene Verteilung der Poren und Vertiefungen über die gesamte Oberfläche. Die Porengrösse reicht bis ca. 10-40 µm. In Abbildung 17.2 ist die Rauhigkeit der Oberfläche innerhalb der Poren zu erkennen.

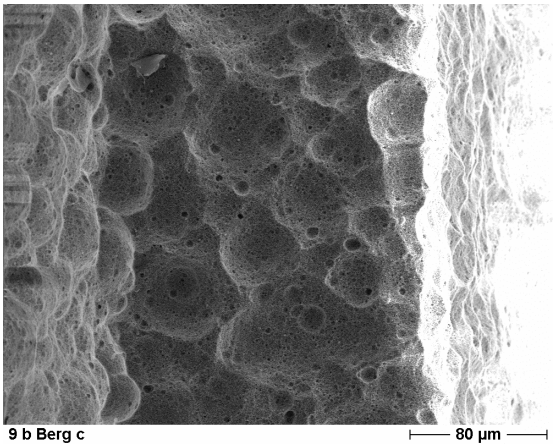

Abb 17.1: Vergrösserung -2kV

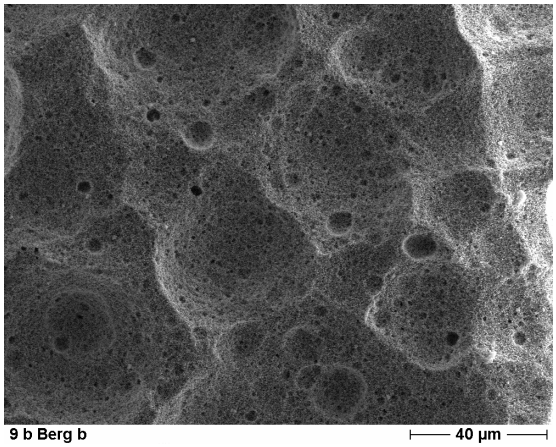

Abb 17.2: Zirkon Plus
500x Vergrösserung -2kV

Abb. 17.1 und 2: Zirkon Plus Implantate

Die Untersuchung der Oberfläche des Straumann Standard Implantates zeigt bereits in der kleinsten Vergrösserung (Abb. 18.1) in Bezug auf Rauhigkeit deutliche Unterschiede gegenüber der Zirkonoxidoberfläche. Poren in der Grösse und Anzahl wie sie auf der Zirkonoxid-Oberfläche vorkommen, sind nicht erkennbar. Beim Vergleich von der Titan Nano Oberfläche (Abb. 19.2) ist hingegen eine ähnliche Oberflächenstrukturierung mit dem Straumann Standard Implantat erkennbar. Poren wie bei der Zirkon Plus Oberfläche sind ebenfalls nicht erkennbar (Abb. 19.2).

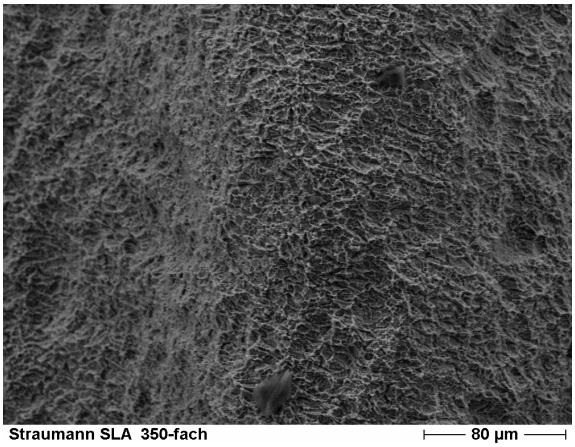

Abb 18.1: Straumann
250x Vergrösserung –2kV

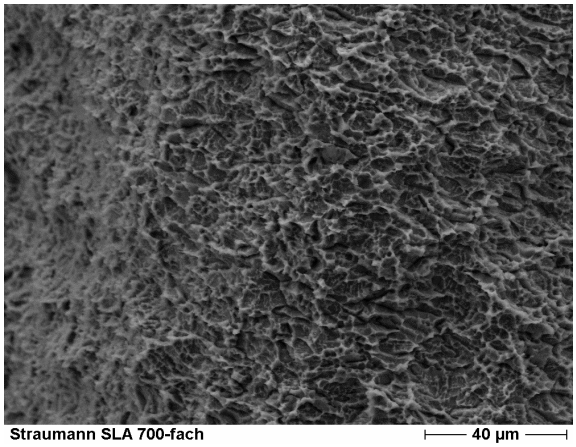

Abb 18.2: Straumann
500x Vergrösserung –2kV

Abb. 18.1 und 18.2: Straumann Standard Implantate

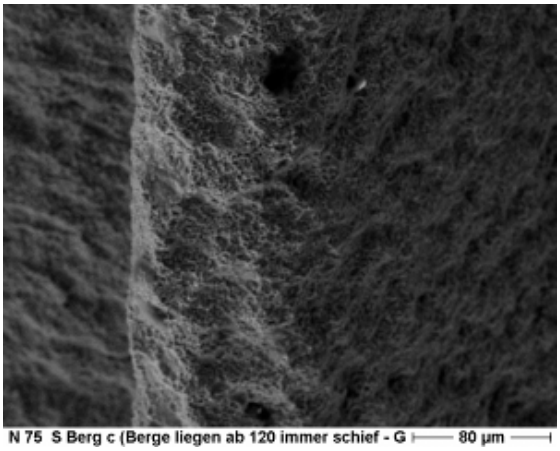

Abb 19.1: Titan Nano
250x Vergrösserung –2kV

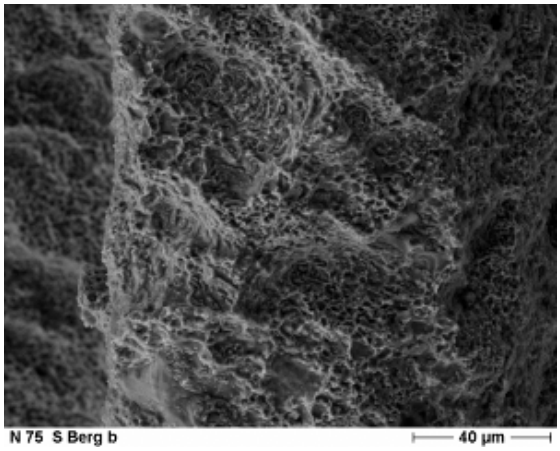

Abb 19.2: Titan Nano
500x Vergrösserung –2kV

Abb. 19.1 und 2: Titan Nano Implantate

Die Titan Plus Implantate weisen die auffälligste Oberfläche von allen untersuchten Implantaten auf. In Abb. 20.1 und 20.2 ist die Strukturierung zu erkennen. Insbesondere in der stärkeren Vergrösserung (Abb. 20.2) ist die Oberflächenaufrauhung in den Kratern deutlich ersichtlich. Die Oberflächenstruktur viele eng stehende fissuren in Nachbarschaft zu tiefen Kratern, in denen sich weitere Strukturierungen der Oberfläche erkennen lassen (Tabelle 2).

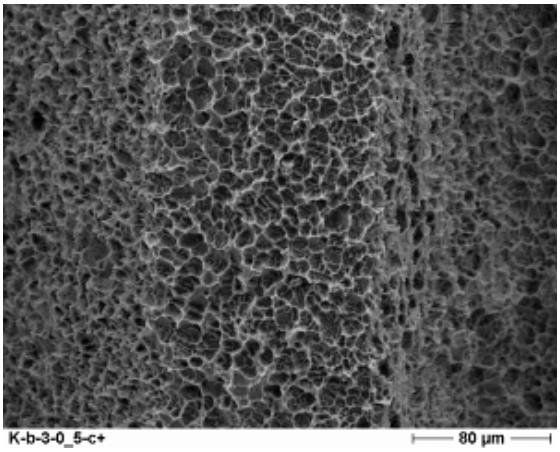

Abb 20.1: Titan Plus
250x Vergrösserung –2kV

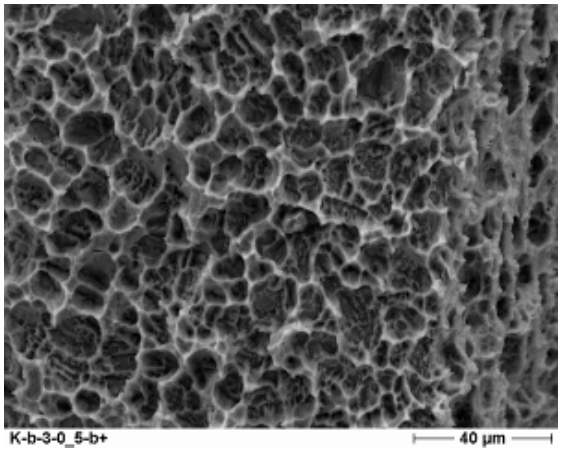

Abb 20.2: Titan Plus
500x Vergrösserung –2kV

Abb. 20.1 und 20.2: Titan Plus Implantate

4.2. Einheilzeit 1 Woche

Bereits nach einer Woche zeigt sich bei allen untersuchten Proben anhaftendes Gewebe auf den Implantatoberflächen (Abb. 21, 22, 23 und 24). Das Anhaften von Knochengewebe auf der Implantatoberfläche nach dem Auseinanderbrechen des Knochen-Implantat-Blöckchens für die Probenherstellung ist ein Hinweis darauf, dass der Verbund von Knochengewebe und Implantat mit demjenigen innerhalb des Knochengewebes vergleichbar oder sogar größer ist.
Geringe Unterschiede zwischen den einzelnen untersuchten Implantaten lassen sich bereits in der Übersichsaufnahme erkennen und sind am ehesten auf die unterschiedlichen Lokalisationen des Implantates in der Tibia (dünne Kortikalis und breite Fettmarkschicht) oder die fehlende Formschlüssigkeit der Aufbereitungsinstrumente mit dem Implantatprofil zurückzuführen. Insbesondere bei den Zirkon Plus, Titan Plus und Titan Nano Implantaten fällt auf, dass sich nur ca. die Hälfte des Implantates in Knochen befindet, während das restliche Gewebe von in Fettmark umgewandeltem Knochenmark umgeben ist. Zudem ist deutlich erkennbar, dass die Implantate im krestalen Knochen von einem breiten Spalt umgeben sind (Abb. 21.1 und 21.3). Dieser ist Ausdruck des unzureichend abgestimmten chirurgischen Instrumentariums auf die Implantatprototypen aus Zirkon bzw. Titan.

Zirkon Plus

In Abb. 21.2 ist das Gewinde im direkten Kontakt mit der Kompakta des Knochens erkennbar. In Abb. 21.3 sind vier mit Matrix bedeckte Gewindegänge zu sehen. Es ist ein schlechter Formschluss von Implantat und gebohrtem Gewinde mit Gewindeversatz erkennbar. Jedoch zeigt sich bereits eine deutliche Neubildung von Gewebe in diesem Zwischenraumdefekt (Abb. 21.5). In Abb. 21.5 ist die gute Anheftung der Knochenmatrix an die Zirkonoxidoberfläche zu erkennen. Auf der vergrösserten Aufnahme der Matrix in Abb. 21.4 kommt die dichte Anlagerung der Knochenmatrix besonders deutlich zum Ausdruck.

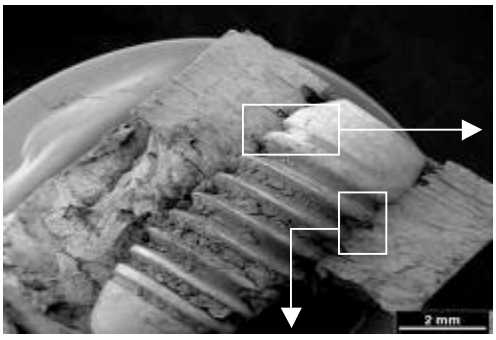

Abb 21.1.: Zirkon Plus,
10x Vergrösserung –2kV

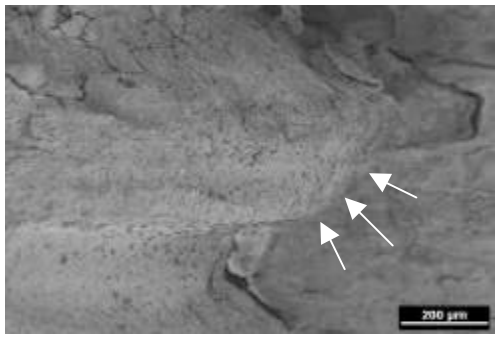

Abb 21.2.: Zirkon Plus,
100x Vergrösserung –2kV

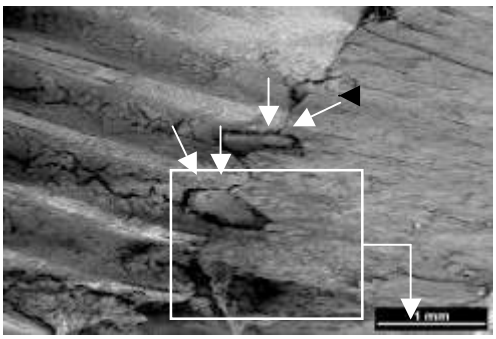

Abb 21.3: Zirkon Plus,
20x Vergrösserung –2kV

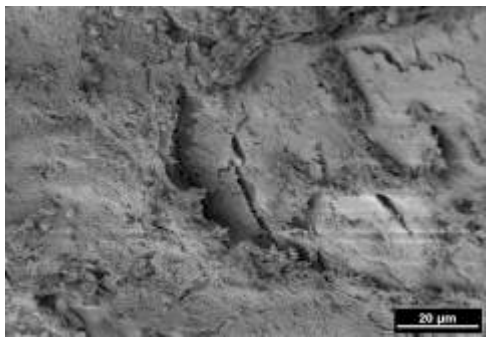

Abb 21.4: Zirkon Plus,
200x Vergrösserung –2kV

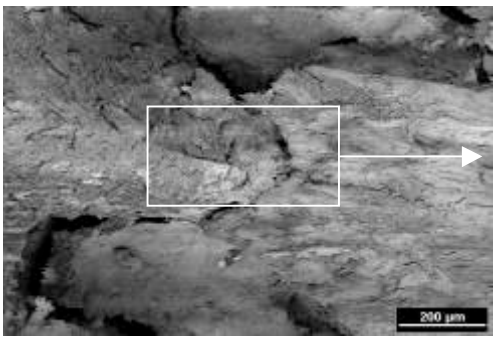

Abb 21.5.: Zirkon Plus,
100x Vergrösserung –2kV

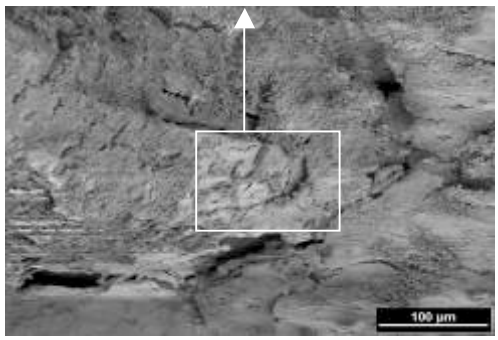

Abb 21.6.: Zirkon Plus,
1000x Vergrösserung –2kV

Abb. 21.1-6: Zirkon Plus Implantat nach 1 Woche Einheilzeit

Titan Nano

Abb. 22.1 veranschaulicht die gute Integration des Implantates im Knochen, trotz suboptimaler Aufbereitung des Implantatbettes. Die Vergrösserungen der Implantatgewinde (Abb 22.2 und 22.3) zeigen dichte Anlagerung der Knochenmatrix an die Oberfläche des Gewindes. Bei 1000facher Vergrösserung (Abb. 22.4) ist auf der Oberfläche deutlich faserreiche Matrix sichtbar. In Abbildung 22.5 sowie in der entsprechenden Vergrösserung 22.6 ist eine reichliche Anlagerung in den Vertiefungen der Oberfläche im Gewindebereich erkennbar.

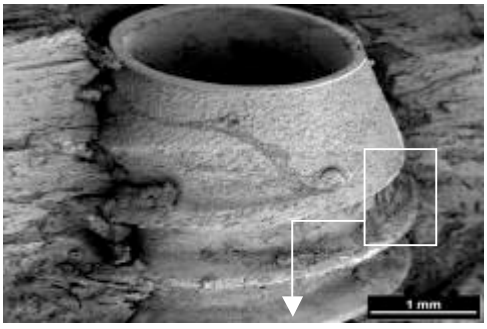

Abb 22.1.: Titan Nano,
20x Vergrösserung –2kV

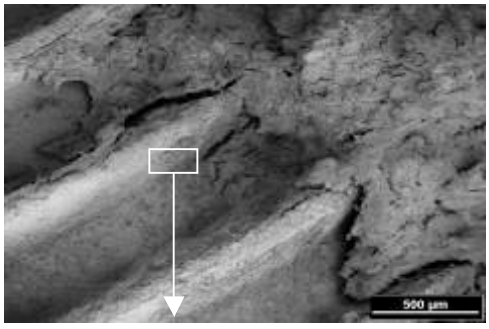

Abb 22.2.: Titan Nano,
50x Vergrösserung –2kV

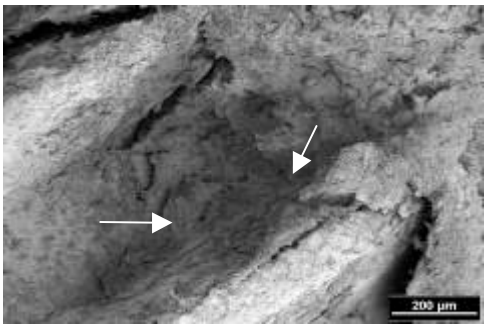

Abb 22.3: Titan Nano,
100x Vergrösserung –2kV

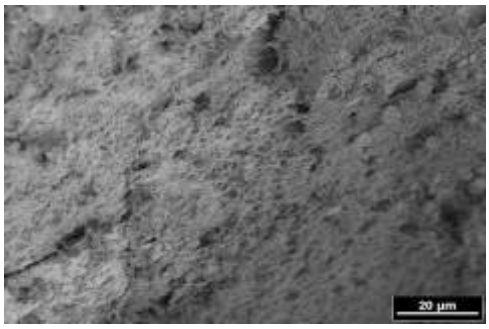

Abb 22.4: Titan Nano,
1000x Vergrösserung –2kV

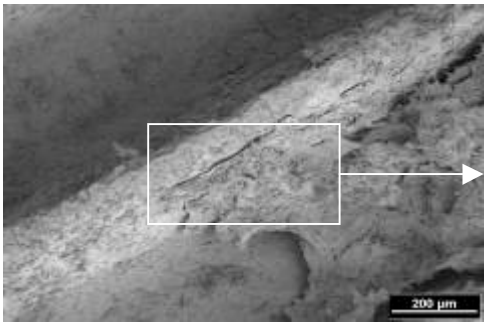

Abb 22.5.: Titan Nano,
100x Vergrösserung –2kV

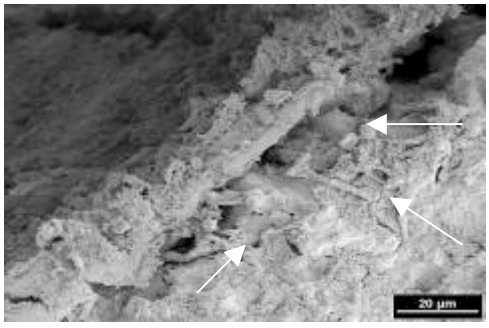

Abb 22.6.: Titan Nano,
1000x Vergrösserung –2kV

Abb. 22.1-6: Titan Nano Implantat nach 1 Woche Einheilzeit

Titan Plus

Die Vergrößerung aus dem koronalen Implantat-Gewinde-Bereich des Titan Plus Implantates zeigt eine mässig mit Zellmatrix besiedelte Oberfläche (Abb. 23.2). Die Strukturierung und Anlagerung der Matrix in den Poren und Grübchen der Oberfläche ist klar ersichtlich (Pfeile in Abb. 23.4). Am koronalen Bereich der Gewinde ist reichlich integrierte Matrix erkennbar (Abb. 23.5). Auf dem vergrösserten Ausschnitt dieser Stelle ist der direkte Kontakt mit der Titanoberfläche eindeutig sichtbar. In Abb. 23.5 und auf der Vergrösserung 23.6 ist die von Fibrin und Zellen bedeckte Implantatoberfläche besonders deutlich zu sehen. (Pfeile in Abb. 23.6)

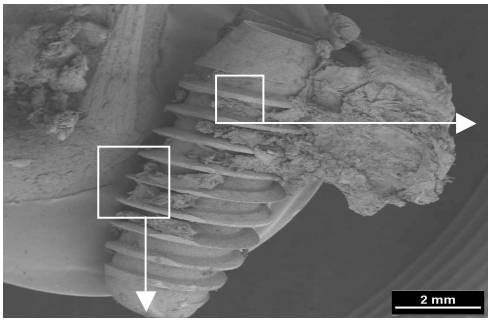

Abb 23.1.:Titan Plus,
10x Vergrösserung –2kV

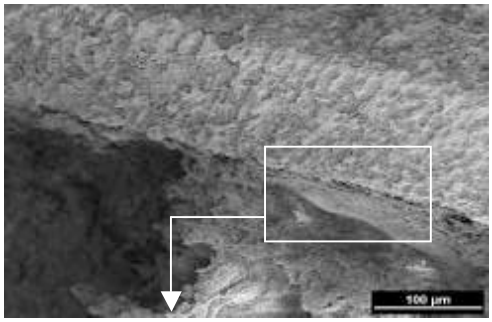

Abb 23.2.:Titan Plus,
200x Vergrösserung –2kV

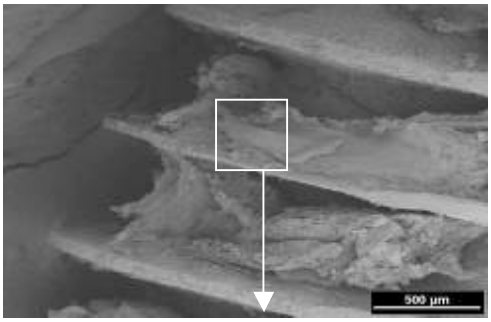

Abb 23.3.:Titan Plus,
50x Vergrösserung –2kV

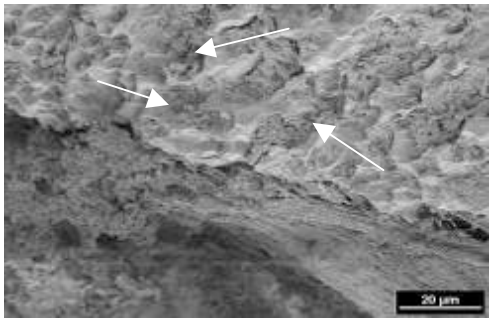

Abb 23.4.:Titan Plus,
1000x Vergrösserung –2kV

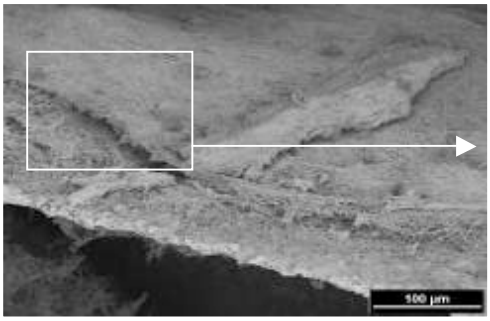

Abb 23.5.:Titan Plus,
200x Vergrösserung –2kV

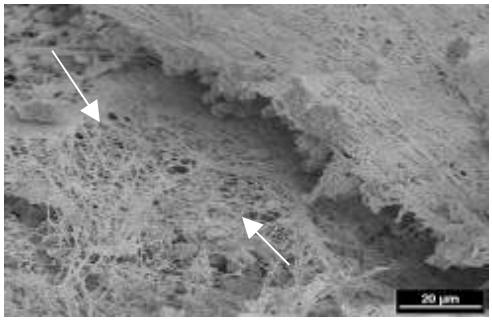

Abb 23.6.:Titan Plus,
200x Vergrösserung –2kV

Abb. 23.1-6: Titan Plus Implantat nach 1 Woche Einheilzeit

SLA Standard Implantat:

Das SLA Standard Implantat von Straumann hat eine charakteristische Tulpenform, d.h. die Implantatschulter verbreitert sich nach krestal. Unterhalb der Tulpe zeigt sich ein schlüssiger Kontakt von Knochen und Implantatoberfläche, was auf eine gute Primärpassung des Implantates hinweist. Nach einer Woche Einheilzeit ist eine direkte Anlagerung von zell- und matrixreichem Knochengewebe an der Implantatoberfläche zu erkennen. Die Übersicht (Abb 24.1) und die Vergrösserung aus dem koronalen Gewindebereich (Abb. 24.2) zeigen den dichten Kontakt zwischen Knochen und Implantatoberfläche. Die Vergrösserung aus dem koronalen Gewindebereich (Abb. 24.3 und 24.5) verdeutlicht zudem die mit Zellmatrix gut besiedelte Implantatoberfläche.

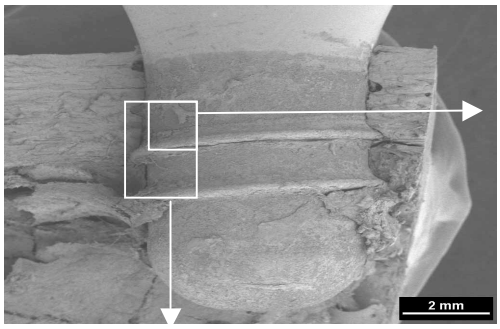

Abb 24.1.:Straumann,
10x Vergrösserung –2kV

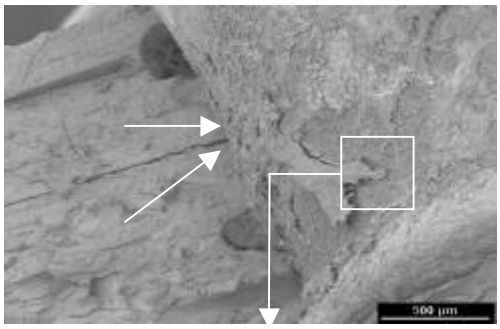

Abb 24.2.:Straumann,
50x Vergrösserung –2kV

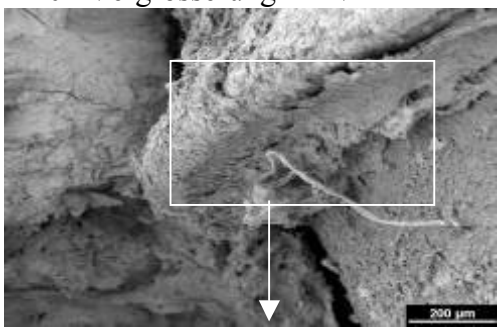

Abb 24.3.:Straumann,
100x Vergrösserung –2kV

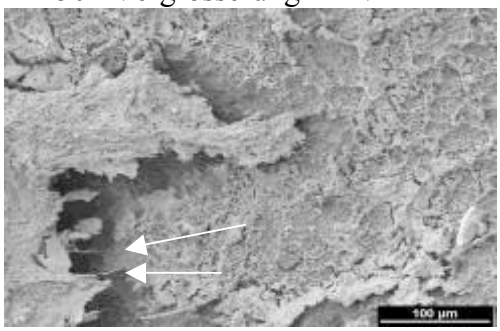

Abb 24.4.:Straumann,
200x Vergrösserung –2kV

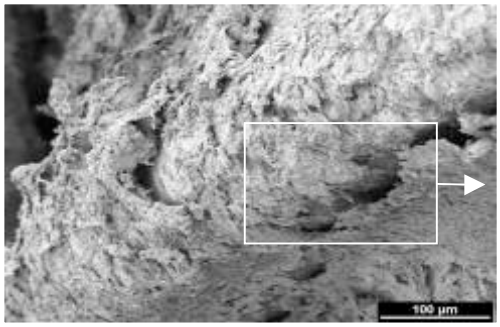

Abb 24.5.:Straumann,
200x Vergrösserung –2kV

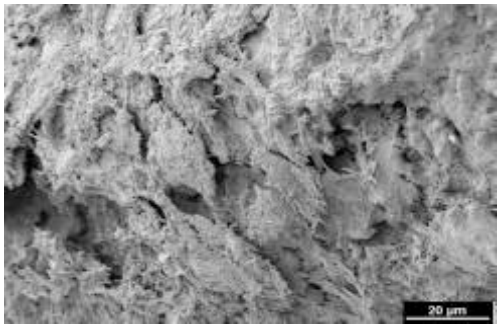

Abb 24.6.:Straumann,
200x Vergrösserung –2kV

Abb. 24.1-6: SLA Standard Implantat nach 1 Woche Einheilzeit

Die artifizielle Spaltbildung, die in Abb. 24.4 (Pfeile) zu erkennen ist, resultiert aus der Probenaufbereitung. Die Kontraktion der Probe bei der kritischen Gefrierpunkttrocknung verursachte das Abreissen der Zellmatrix von der Oberfläche.

4.3. Einheilzeit 4 Wochen

Nach 4 Wochen Einheilzeit ist, im Vergleich zu 1 Woche Einheilzeit, bereits in den Übersichtsaufnahmen eine deutliche Zunahme der Matrixanlagerung auszumachen (Abb. 25.1, 26.1, 27.1 und 28.1). In der stärkeren Vergrößerung zeigt sich zudem, dass die Dichte und Dicke der Matrix ebenfalls zunimmt.

Zirkon Plus

In den Abbildungen 25.1 und 25.3 sind die Gewindegänge mit dazwischenliegender Zellmatrix zu erkennen. Die Strukturierung der Zirkonoxidoberfläche ist weiterhin erkennbar (Abb. 25.4 und 25.5). Abbildung 25.6 zeigt die neu gebildete extrazelluläre Matrix auf der Implantatoberfläche. Die feste Matrixanlagerung auf der Zirkonoxidoberfläche ist deutlich ersichtlich. Eine deutliche artifizielle Spaltbildung (siehe Abb. 24.4) ist auf Abb. 25.6 zu sehen.

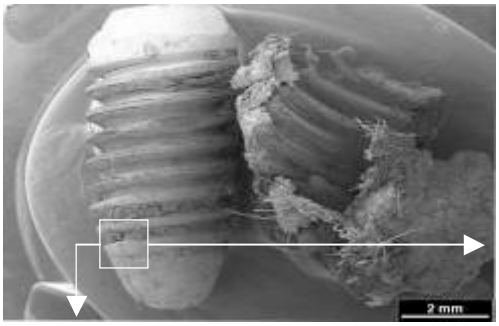

Abb 25.1.: Zirkon Plus,
10x Vergrösserung –2kV

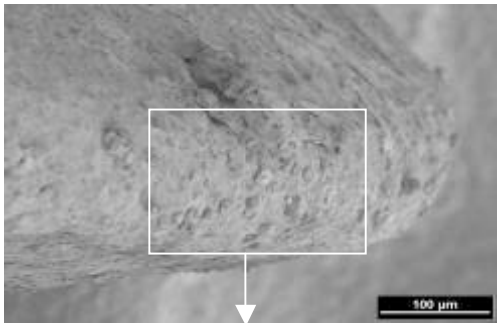

Abb 25.2.: Zirkon Plus,
100x Vergrösserung –2kV

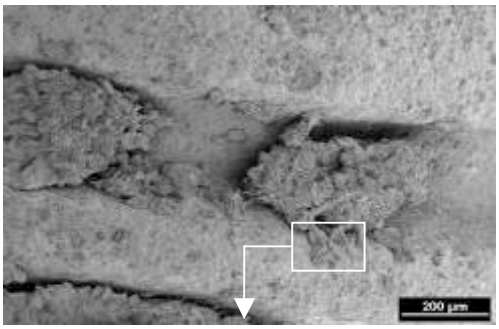

Abb 25.3: Zirkon Plus,
20x Vergrösserung –2kV

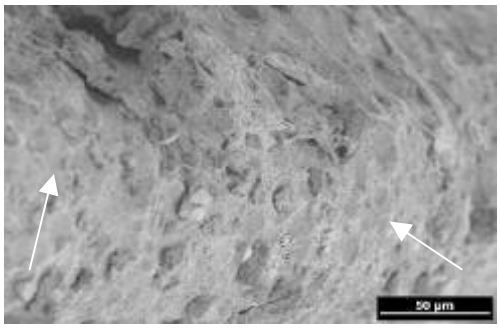

Abb 25.4: Zirkon Plus,
200x Vergrösserung –2kV

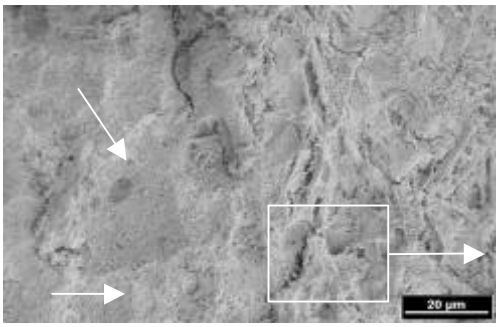

Abb 25.5.: Zirkon Plus,
100x Vergrösserung –2kV

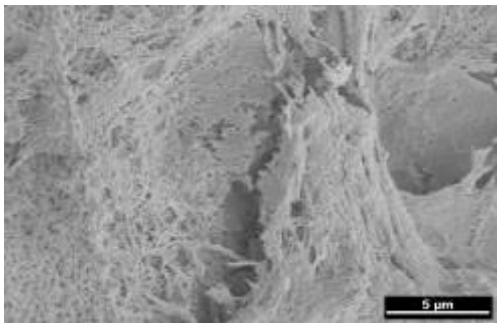

Abb 25.6.: Zirkon Plus,
1000x Vergrösserung –2kV

Abb. 25.1-6: Zirkonoxid Implantat nach 4 Wochen Einheilzeit

Titan Nano

Abb. 26.3 und 26.5 zeigen reichlich abgelagerte Matrix am Gewinde. Die Titan Nano Oberfläche ist nicht mehr erkennbar. Die artifizielle Spaltbildung ist auch bei diesen Proben vorhanden (Pfeile in Abb. 26.2 und 26.4). In Abb. 26.6 ist dagegen eine sehr gute Anhaftung des Knochengewebes dargestellt.

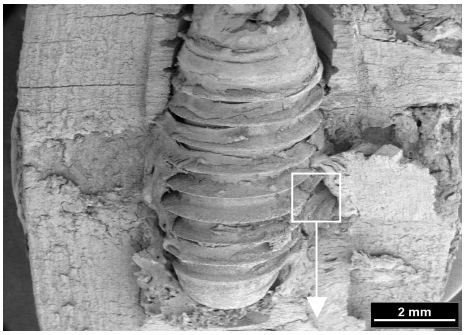

Abb 26.1.: Titan Nano,
20x Vergrösserung –2kV

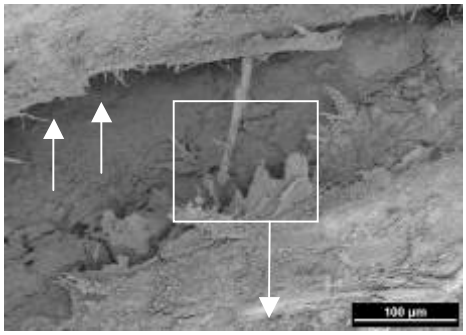

Abb 26.2.: Titan Nano,
50x Vergrösserung –2kV

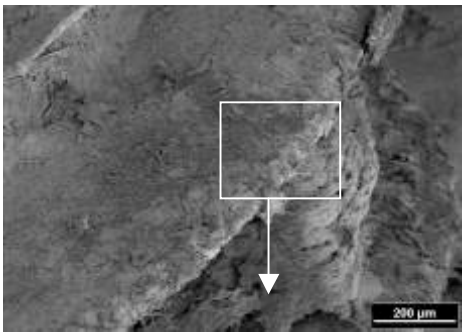

Abb 26.3: Titan Nano,
100x Vergrösserung –2kV

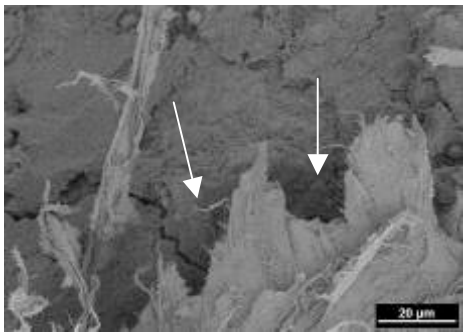

Abb 26.4: Titan Nano,
1000x Vergrösserung –2kV

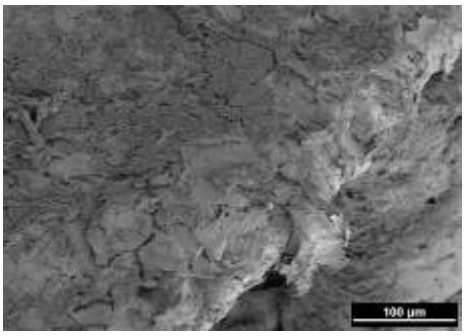

Abb 26.5.: Titan Nano,
200x Vergrösserung –2kV

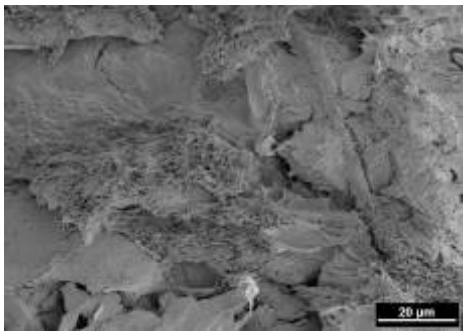

Abb 26.6.: Titan Nano,
1000x Vergrösserung –2kV

Abb. 26.1-6: Titan Nano Implantat nach 4 Wochen Einheilzeit

Titan Plus

Nach 4 Wochen Einheilzeit zeigt sich auf der Oberfläche der Titan Plus Implantate eine deutliche Zunahme von dicht angelagertem Knochengewebe. In Abb. 27.2 ist das erste Gewinde mit reichlich Matrix und dichten Zellfasern bedeckt. Eine ähnliche Situation ist beim zweiten Gewinde erkennbar (Abb. 27.4). Die geätzte Titanoberfläche ist nicht mehr sichtbar. Die neu synthetisierten Zellmatrix bildet ein dichtes filzartiges Netzwerk mit zunehmender Mineralisierung (Abb. 27.4-6).

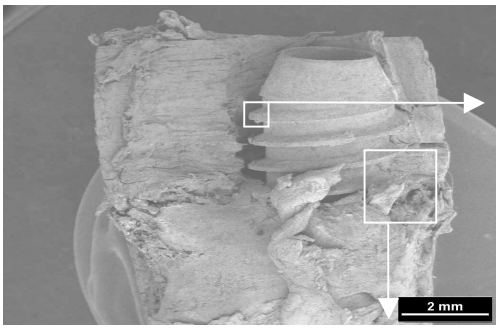

Abb 27.1.:Titan Plus,
10x Vergrösserung –2kV

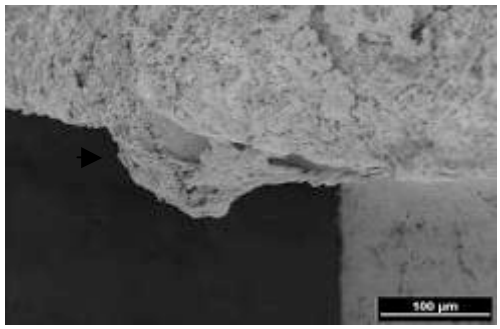

Abb 27.2.:Titan Plus,
200x Vergrösserung –2kV

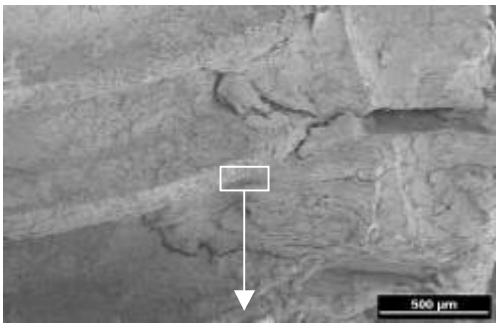

Abb 27.3.:Titan Plus,
50x Vergrösserung –2kV

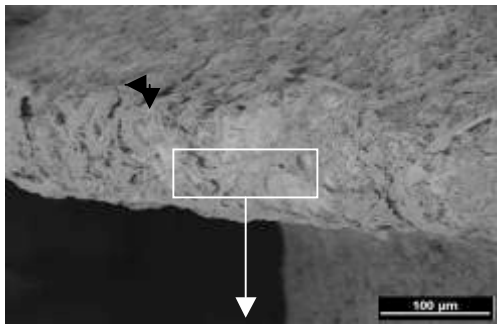

Abb 27.4.:Titan Plus,
200x Vergrösserung –2kV

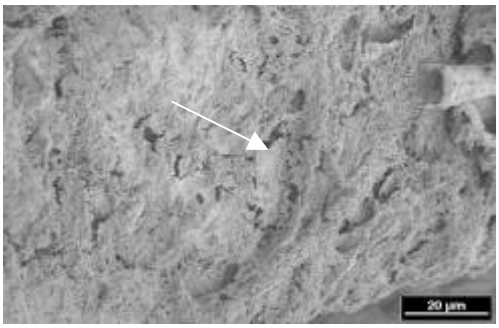

Abb 27.5.:Titan Plus,
100x Vergrösserung –2kV

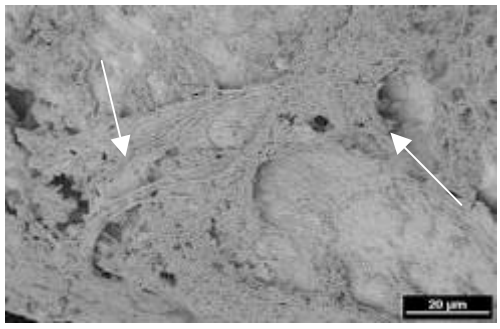

Abb 27.6.:Titan Plus,
1000x Vergrösserung –2kV

Abb. 27.1-6: Titan Plus Implantate nach 4 Wochen Einheilzeit

SLA Standard Implantat

In Abb. 28.1 sind die zwei Teile des Implantates (Halsbereich: maschiniert und Implantatkörper: sandgestrahlt-säuregeätzt (SLA)) deutlich zu erkennen. Während auf der maschinierten Oberfläche kaum Matrixanlagerung ersichtlich ist (Abb. 28.1,3,5), kann man auf der sandgestrahlten und säuregeätzen Oberfläche zahlreiche neu synthetisierte

Kollagenfibrillen erkennen, die eher parallelangeordnet sind und ein filzartiges Netzwerk bilden (Abb. 28.2, 28.4 und 28.6).

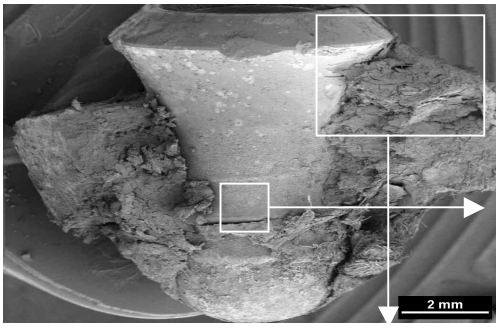

Abb 28.1.:Straumann,
10x Vergrösserung –2kV

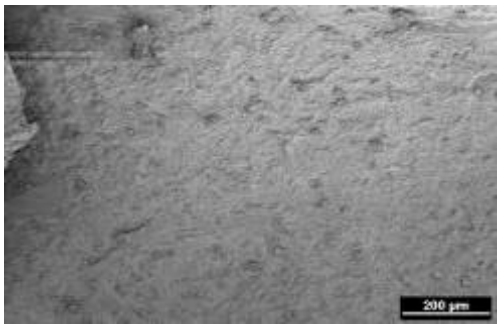

Abb 28.2.:Straumann,
100x Vergrösserung –2kV

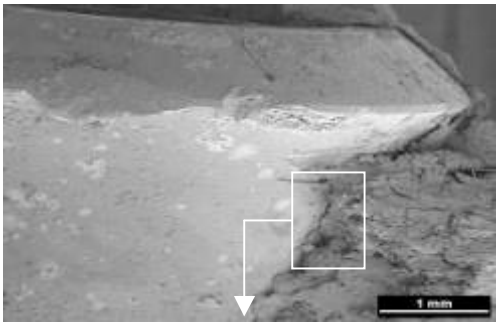

Abb 28.3.:Straumann,
20x Vergrösserung –2kV

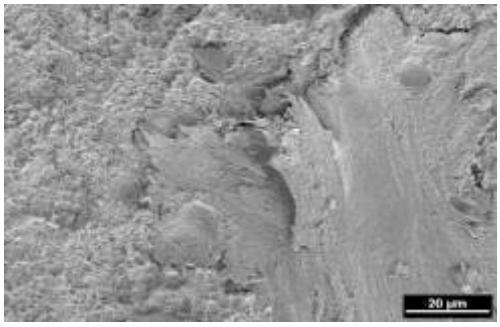

Abb 28.4.:Straumann,
1000x Vergrösserung –2kV

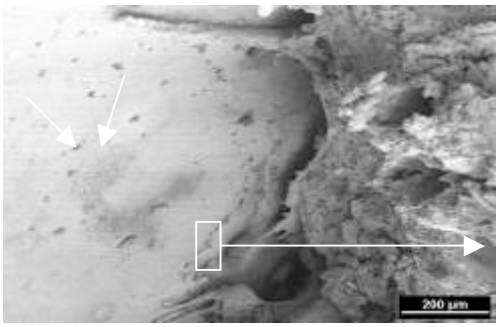

Abb 28.5.:Straumann,
100x Vergrösserung –2kV

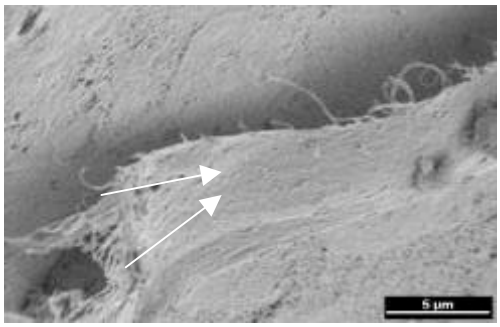

Abb 28.6.:Straumann,
5000x Vergrösserung –2kV

Abb. 28.1-6: SLA Standard Implantat nach 4 Wochen Einheilzeit

4.4. Einheilzeit 12 Wochen

Nach 12 Wochen Einheilzeit ist bereits in der Übersichtsaufnahme die Ausbildung von reifem Knochen erkennbar. Der gebildete Geflechtknochen hat die Implantate teilweise dicht

umgeben, was einer guten Osseointegration entspricht. Bedeutende Unterschiede zwischen den untersuchten Implantaten lassen sich rasterelektronenmikroskopisch nicht mehr darstellen (Abb. 29.1, 30.1, 31.1 und 32.1).

Zirkon Plus

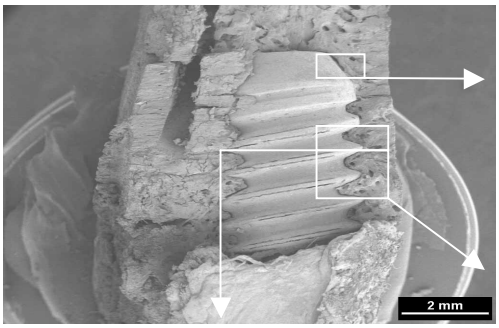

Abb 29.1.: Zirkon Plus,
10x Vergrösserung –2kV

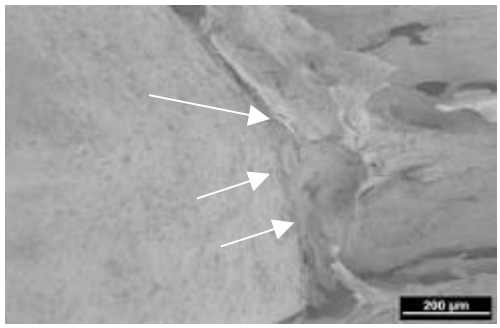

Abb 29.2.: Zirkon Plus,
100x Vergrösserung –2kV

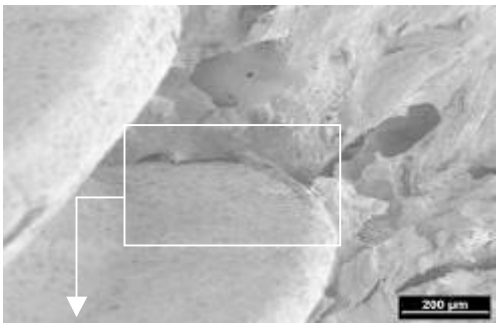

Abb 29.3: Zirkon Plus,
100x Vergrösserung –2kV

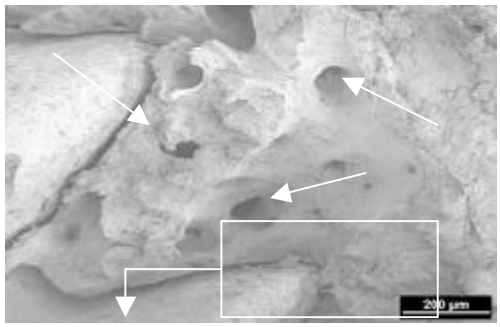

Abb 29.4: Zirkon Plus
100x Vergrösserung –2kV

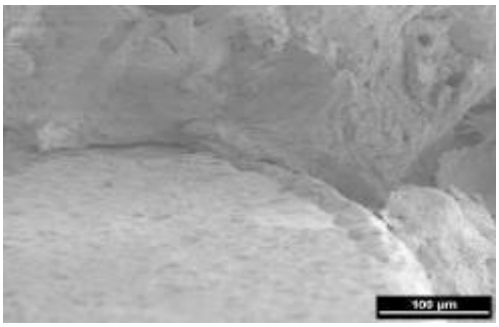

Abb 29.5.: Zirkon Plus,
200x Vergrösserung –2kV

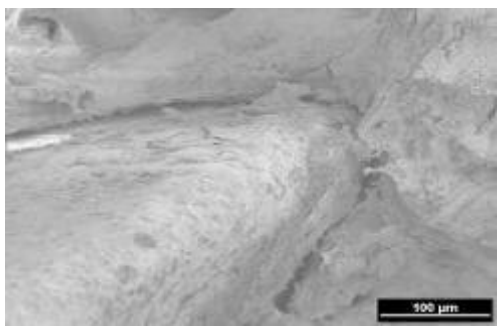

Abb 29.6.: Zirkon Plus,
200x Vergrösserung –2kV

Abb. 29.1-6: Zirkonoxid Implantate nach 12 Wochen Einheilzeit

Abb. 29.1 und 29.2 zeigen, dass nach 12 Wochen der reife Knochen der Implantatoberfläche dicht anhaftet, was für die gute Osseointegration der Zirkonoxidimplantate spricht. In Abb.

29.3 sind zwei Gewindegänge mit dazwischenliegendem Geflechtknochen erkennbar. In Abb. 29.4 ist das Havers'sche Gefäßsystem des Geflechtknochens besonders ausgeprägt erkennbar.

Titan Nano

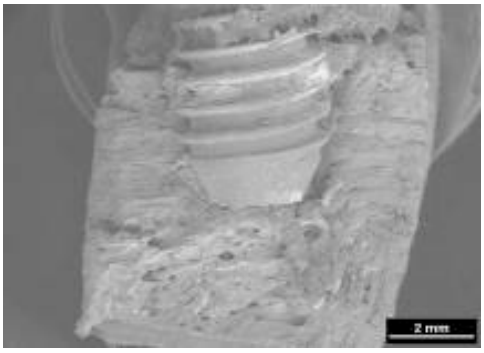

Abb 30.1.: Titan Nano,
20x Vergrösserung –2kV

Abb 30.2.: Titan Nano,
100x Vergrösserung –2kV

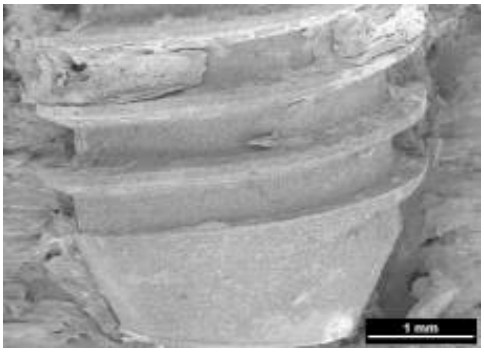

Abb 30.3: Titan Nano,
20x Vergrösserung –2kV

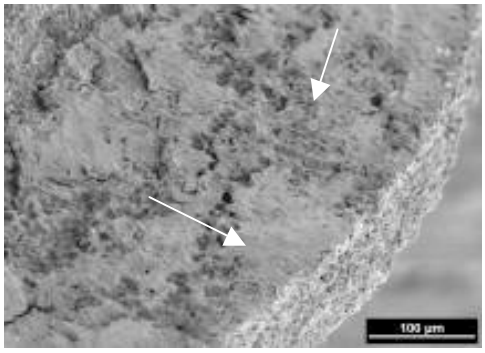

Abb 30.4: Titan Nano,
200x Vergrösserung –2kV

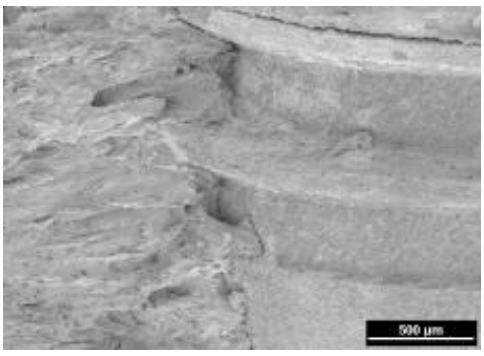

Abb 30.5.: Titan Nano,
50x Vergrösserung –2kV

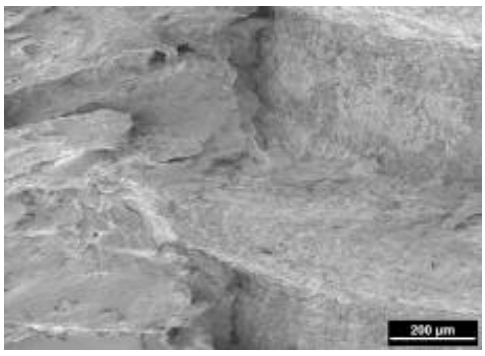

Abb 30.6.: Titan Nano,
100x Vergrösserung –2kV

Abb. 30.1-6: Titan Nano Implantate nach 12 Wochen Einheilzeit

Bei der Übersicht des Implantates ist die gute Knochenmatrixanlagerung erkennbar (Abb. 30.1). Der reife Knochen ist an verschiedenen Stellen des Implantates in direktem Kontakt mit

dem Implantat (Abb. 30.5-6). Teilweise unterschiedliche Reifgrade des Knochens sind noch festfestellbar (Abb. 30.2 und 30.4).

Titan Plus

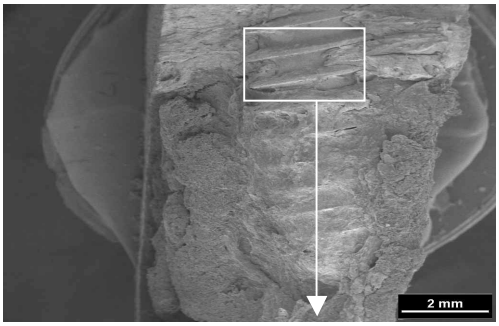

Abb 31.1.:Titan Plus,
10x Vergrösserung –2kV

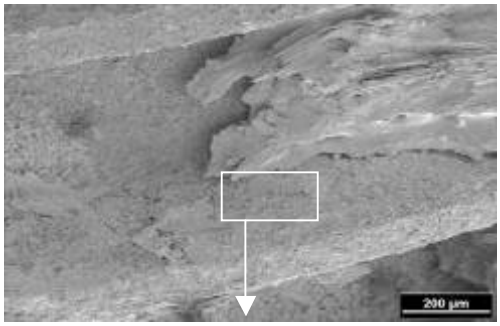

Abb 31.2.:Titan Plus,
100x Vergrösserung –2kV

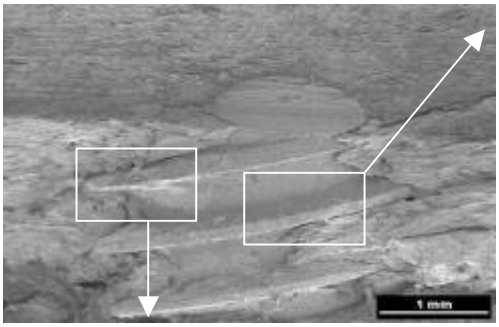

Abb 31.3.:Titan Plus,
20x Vergrösserung –2kV

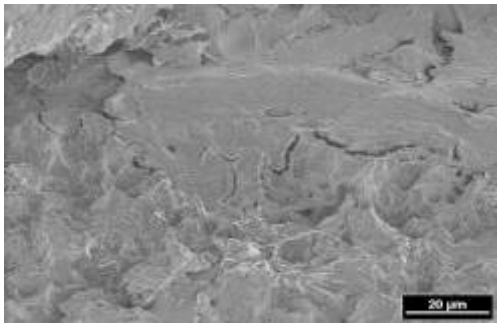

Abb 31.4.:Titan Plus,
1000x Vergrösserung –2kV

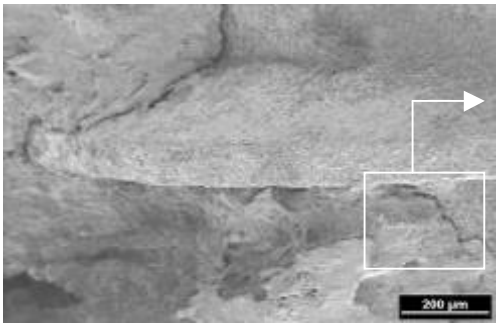

Abb 31.5.:Titan Plus,
100x Vergrösserung –2kV

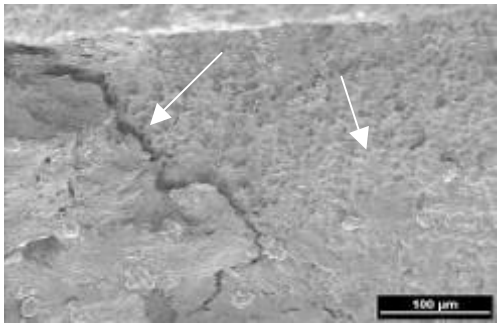

Abb 31.6.:Titan Plus,
200x Vergrösserung –2kV

Abb. 31.1-6: Titan Plus Implantate nach 12 Wochen Einheilzeit

Die Übersicht (Abb. 31.1) zeigt, dass sich 2/3 des Implantates im Knochenmark befinden. Die Aufnahmen, die vom zervikalen kortikalen Bereich gemacht wurden (Abb. 31.2 - 31.6), zeigen eine gute Anlagerung vom reifen Knochen. Abb. 31.6 verdeutlicht, dass die Oberfläche komplett von Knochen besiedelt ist.

SLA Standard Implantat

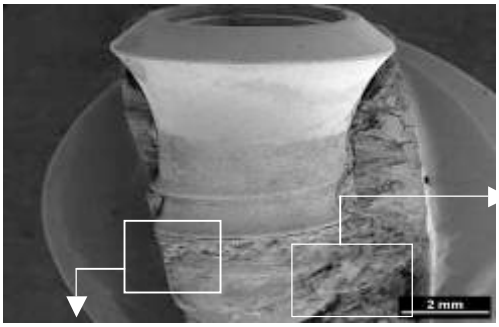

Abb 32.1.:Straumann,
10x Vergrösserung –2kV

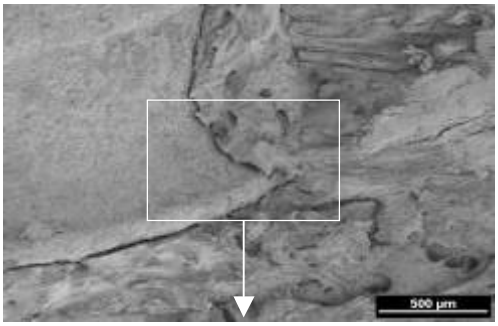

Abb 32.2.:Straumann,
50x Vergrösserung –2kV

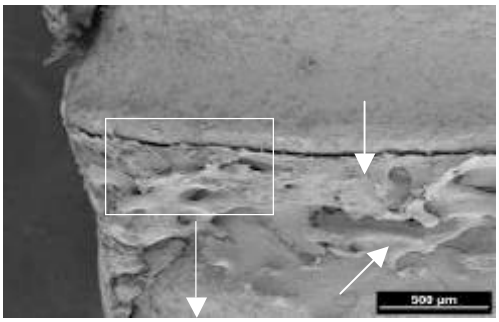

Abb 32.3.:Straumann,
50x Vergrösserung –2kV

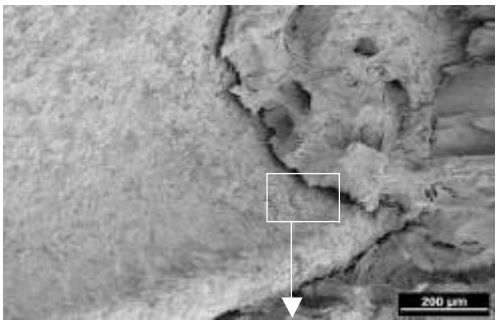

Abb 32.4.:Straumann,
100x Vergrösserung –2kV

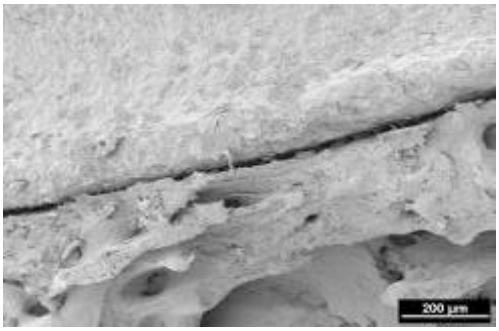

Abb 32.5.:Straumann,
100x Vergrösserung –2kV

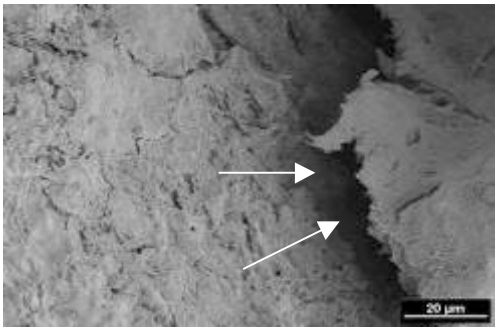

Abb 32.6.:Straumann,
1000x Vergrösserung –2kV

Abb. 32.1-6: SLA Standard Implantat nach 12 Wochen Einheilzeit

Bei der Übersicht des Implantates ist im oberen Teil die maschinierte, tulpenförmige Schulter des SLA Standard Implantates erkennbar (Abb. 32.1). Die Vergrößerung aus dem mittleren Implantat-Gewinde-Bereich zeigt reifes Knochengewebe direkt an der Implantatoberfläche (Abb. 32.2). Im unteren Teil des Gewindes zeigt sich neugebildeter Geflechtknochen (Abb. 32.3). Die stärkste Vergrößerung (Abb 32.6) zeigt eine artifizielle Spaltbildung innerhalb des Knochengewebes, die aus der Probenaufbereitung resultiert. Unterhalb des Spaltes ist eine

direkt auf der Implantatoberfläche verbliebene Knochengewebeschicht zu erkennen. Insgesamt machten Osteoblasten und Kollagenfasern einen Großteil der Gewebeschicht aus.

Eine Zusammenfassung der oben beschriebenen rasterelektroenenmikroskopischen Untersuchungsergebnisse findet sich in Tab. 4. Bereits nach einer Einheilungszeit von 7 Tagen weisen alle Implantate trotz breitem Bohrspaltes bei den Implantatprototypen (Zirkon Plus, Titan Plus, Titan Nano) eine gute Anlagerung von Knochenmatrix auf. Die erkennbaren Unterschiede resultieren am ehesten durch das nicht ideal abgestimmte Einbringungsinstrumentarium und die Lokalisation in der Tibia. Nach 4 Wochen Einheilung haben sich die nach einer Woche noch ersichtlichen Unterschiede bereits weitgehend angeglichen. Die Bohrspalten sind vollständig von Knochengewebe aufgefüllt. Nach 12 Wochen ist insbesonere beim Zirkon Plus und SLA Standard eine dichte Anlagerung von reifem Knochengewebe an der Implantatoberfläche ersichtlich. Bei Titan Nano und Titan Plus ist der reife Knochen marginal schwächer ausgebildet.

Implantate	Direkte Anhaftung der Knochenmatrix nach 1 Woche	Direkte Anhaftung der mineralisierten Knochenmatrix nach 4 Wochen	Osseointegration nach 12 Wochen
Zirkon Plus	+	++	+++
Titan Plus	-	++	+++
Titan Nano	+	++	++
SLA Standard Implantat (Straumann)	++	+	+++

Sehr gut: +++
Gut: ++
Mittel: +
Mäßig: -
Schlecht: --

Tabelle 4: Übersicht über die Einheilung der untersuchten Implantate nach 1, 4 und 12 Wochen

4.5. Energiedispersive Röntgenmikroanalyse (Energy-Dispersive X-Ray)

Für die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung wurden die Explantate zunächst in der Mitte längs gespalten, um so durch diesen „Abriß“ eine implantattragende Hälfte und eine Knochenhälfte ohne Implantat zu erhalten. Letztere wurde mithilfe der energiedispersiven Röntgenmikroanalyse untersucht. Somit sollte festgestellt werden, welche Elemente auf der Knochenprobe vorhanden sind (Abb. 33 und 34). Abb. 34 zeigt das EDX-Bild der Zirkonoxidimplantate. Im Summenspektrum sind alle detektierten Elemente im Bereich ihrer charakteristischen Elektronenspannungen widergegeben. In den Element-Einzeldarstellungen kann anhand der Dichte der weissen Punkte auf die Dichte des gefundenen Elementes in der Knochenprobe, dessen Bezeichnung sich in der linken oberen Ecke der Abbildung befindet, geschlossen werden. Bei Zirkonoxid finden sich die typischen Elemente organischer Proben, wie C und O. Interessant ist, dass sich auch Spuren von Zirkonium im abgelösten Knochen darstellen lassen. Die energiedispersive Röntgenmikroanalyse der Titanimplantate zeigt auch die typischen Elemente organischer Proben, wie C und O. Zusätzlich sind Elemente zu erkennen, die im mineralisierten Knochen vorhanden sind, wie Ca und P. Es lassen sich auch Spuren von Titan im abgelösten Knochen darstellen. Die Tabellen 5 und 6 zeigen alle Elemente, die in den verschiedenen Aufnahmen für jede Probe gefunden wurden. Bei einigen Bildern wurden Spuren von Implantatmaterial (Zirkonoxid und Titan) im abgelösten Knochen entdeckt.

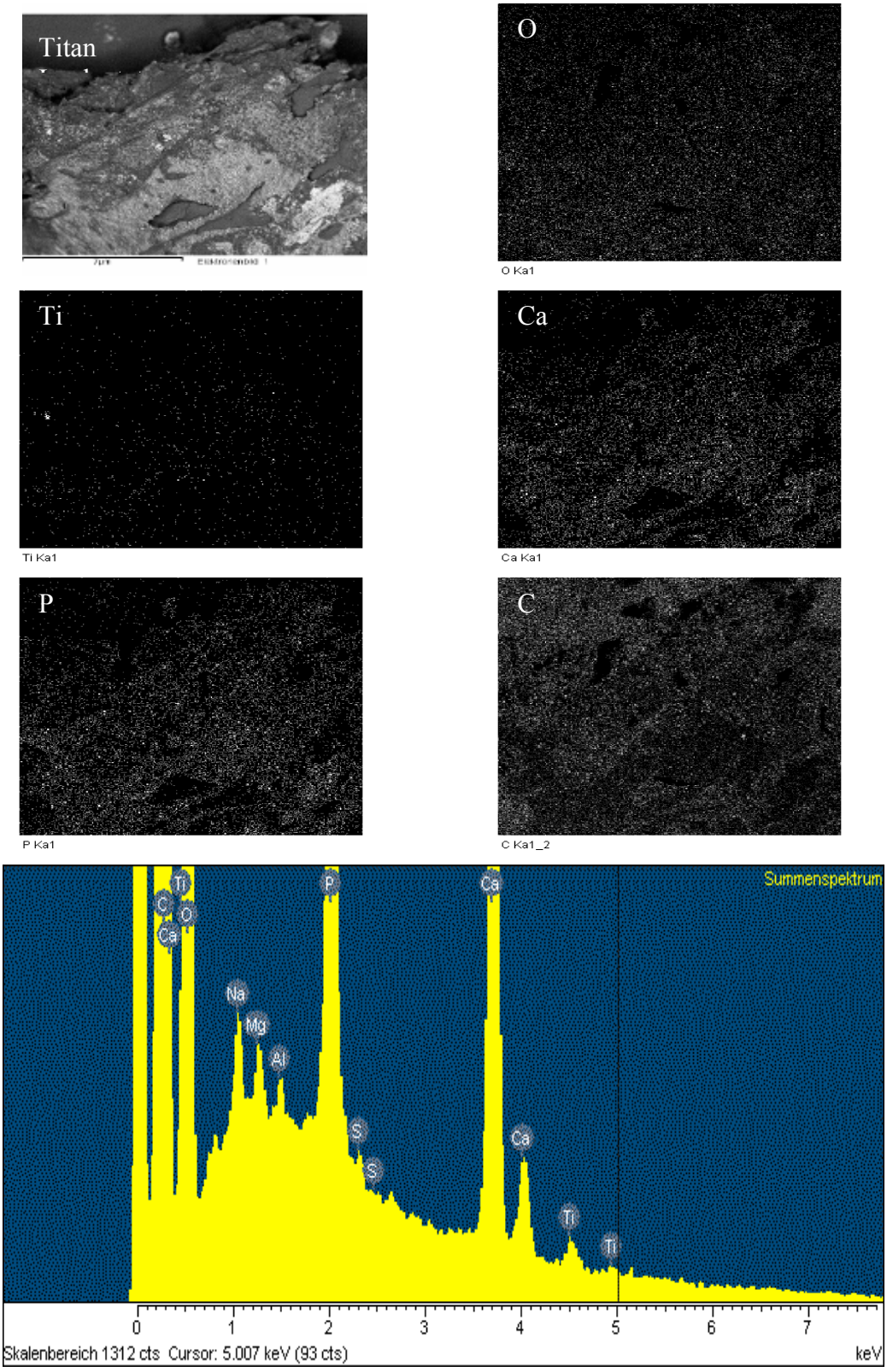

Abb. 33: Energiedispersive Röntgenanalytik (EDX), Titan Implantat (10Kv). Ausschnitt der detektierten Knochenprobe (oben). Detektierte Elemente : O, Ti, Ca, P, Mg, Al, S und C. Erklärung siehe Text.

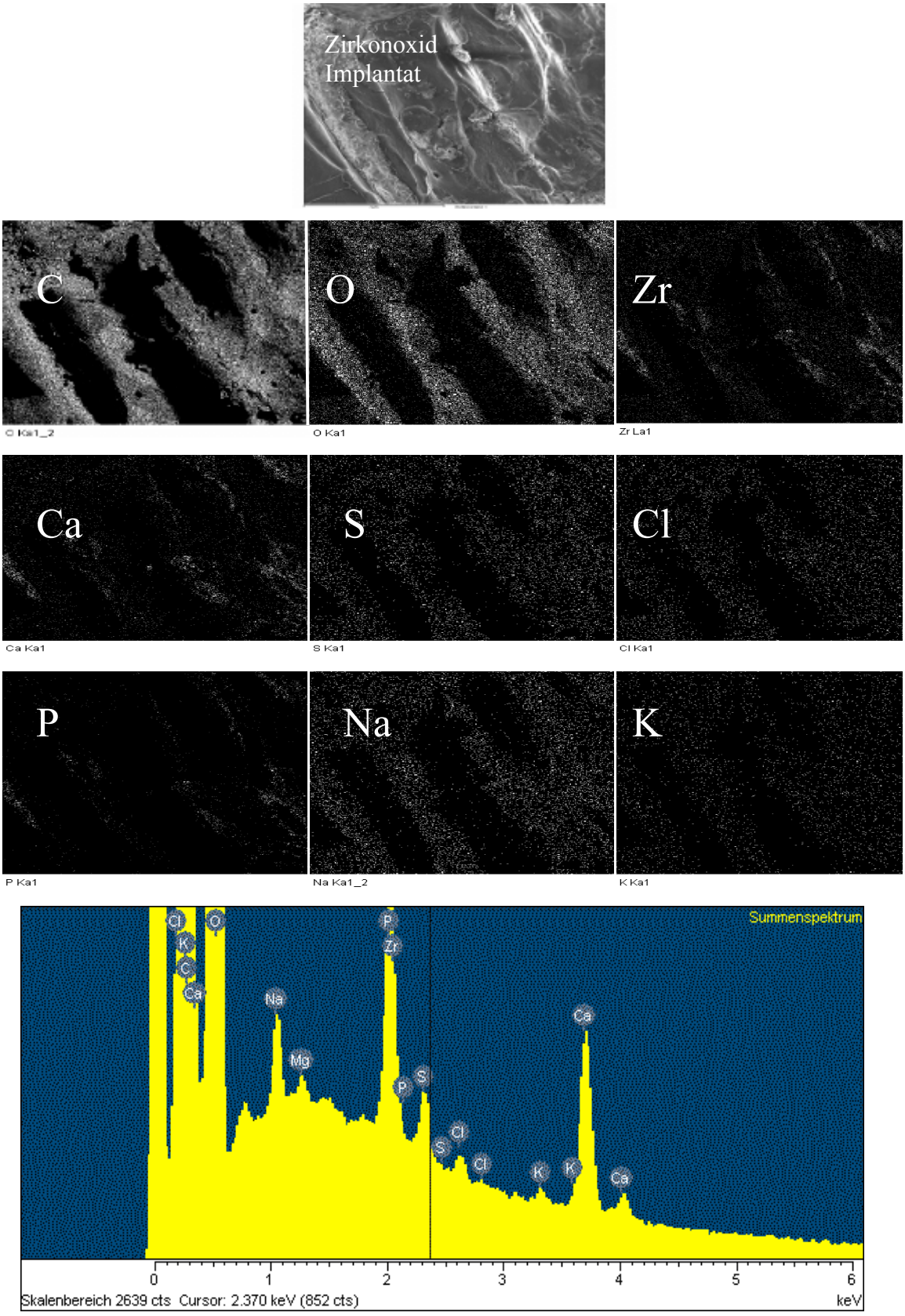

Abb. 34: Energiedispersive Röntgenanalytik (EDX), Zirkon Plus(10Kv). Ausschnitt der detektierten Knochenprobe (oben). Detektierte Elemente : O, Zr, Cl, K, Ca, Mg, Na, P, S, und C. Erklärung siehe Text.

Titan Nano

Bild 1	O	S	Ca	Ti	Pt	Na	Si			
Bild 2	C	O	Al	Ca	P	Na	Mg	S	Cl	
Bild 3	C	P	O	Na	Cl	Mg	S	Ca	K	Co
Bild 4	C	P	O	Na	Cl	Mg	S	Ca	K	Ti
Bild 5	C	O	Ca	P	Cl	Na	S	Mg	K	Ti

Tabelle 5: Detektierte Elemente von Titan Nano Implantaten auf verschiedenen Stellen der extrahierten Knochenprobe (Bild 1-5)

Zirkon Plus

Bild 1	C	O	Na	Ca	Mg	Ni	Al	Si					
Bild 2	C	O	P	Na	Si	Al	S						
Bild 3	C	O	P	Na	Si	Al	S						
Bild 4	P	O	C	Mg	Al	Cl	S	Ca	Zr	Y			
Bild 5	P	O	C	Mg	Al	Cl	S	Ca	Zr	Y	Si		
Bild 6	Ca	O	Na	Mg	S	Fe	Al	P	Zr	Y	Si	Cl	K
Bild 7	C	O	Na	Al	P	S	Ca	Cl					
Bild 8	C	O	Na	Al	P	S	Ca	Cl	K				

Tabelle 6: Detektierte Elemente von Zirkonoxid Implantaten auf verschiedenen Stellen der extrahierten Knochenprobe (Bild 1-8)

5. Diskussion

5.1. Material und Methode

Im Rahmen dieser tierexperimentellen Studie wurde die knöcherne Einheilung von Zirkonoxid-Implantatprototypen mit einer modifizierten (säuregeätzten) Oberfläche im Minischwein ultrastrukturell untersucht und evaluiert. Gleichzeitig sollte die Osseointegration mit zwei gleich makrostrukturierten Prototypen aus Titan und einem bereits im klinischen Einsatz befindlichen Titanimplantat (SLA Standard, Fa. Straumann) verglichen werden.
Hierfür wurden die Implantate in die Tibia von Minipigs inseriert. Dieses etablierte Tiermodel wurde gewählt, da die Knochenqualität und der Knochenstoffwechsel von Minischweinen große Analogien zum Menschen besitzen. Dimension, mechanische Eigenschaften und Physiologie des Schweineknochens sind denen des humanen Knochens sehr ähnlich *(Mosekilde 1995)*. Zudem werden die porcinen trabekulären Knochenstruktur sowie die kortikalen und trabekulären Remodelierungsprozesse als der humanen sehr ähnlich beschrieben *(Mosekilde 1995, Mullender et al. 1996)*. Generell eignet sich dieses Versuchstier zur Untersuchung der Osseointegration von dentalen Implantaten *(Buser et al. 1991, 1998)*. Die Tibia wurde als Inserationsstelle gewählt, da die Struktur und die Qualität des Knochens den Vergleich mit dem menschlichen Unterkieferknochen weitgehend zulassen. Die vorliegenden Ergebnisse sind damit also hinsichtlich des Knochenlagers repräsentativ und aussagekräftig anzusehen.
Für die korrekte Beurteilung der fotographischen und rasterelektronischen Untersuchungen ist die Analyse der am Implantationsort vorhandenen Knochenqualität unabdingbar. Die Morphologie des Implantatlagers beeinflusst das zur Erzielung einer gleichmäßigen Belastung des Implantates erforderliche Implantatdesign *(Van Oosterwyck et al. 1998)*. Die fotographischen und rasterelektronenmikroskopischen Bilder zeigten deutlich, dass es sich bei dem in dieser Studie als Implantatlager verwendeten Tibiaknochen der Münchner Minischweine aus Knochen vom Typ 2-3 (Klassifikation von Lekholm und Zarb 1985) handelt, d. h. dünnmaschige Spongiosa und dünn bis breite Kompakta (Abb. 21, 26 und 31). Der Kern des Kochens besteht aus einem dichten Netzwerk aus Trabekeln und füllt den Großteil des Knochenvolumens aus. Bei ausgewachsenen Minischweinen, wie sie in dieser Untersuchung verwendet wurden, hat sich bereits ein grossteil des Knochenmarkes in Fettmark umgewandelt. Umgeben ist der relativ dünne spongiöse Anteil von einer dicken und kräftigen Schicht kompakten Knochens.

Die Wahl dreier verschiedener Einheilzeiten von 1, 4 und 12 Wochen sollte neben der isolierten Analyse, einen Einblick in die Dynamik des Osseointegrationsprozesses gewährleisten. Nach einer Woche lässt sich die frühe Knochenreaktion untersuchen, die als Antwort auf eine neue Oberfläche und geometrische Implantatmodifikationen angesehen wird. Diese ist nicht mehr zu analysieren, wenn bereits das *bone remodelling* stattgefunden hat *(Büchter 2006)*.

5.2. Zirkonoxid als Material der Wahl

In den Anfangsjahren der dentalen Implantologie wurden viele verschiedene Materialien (z.B Kohlenstoff, Bakelite, Chrom-Kobalt-Molybdän-Legierung und Stahl) für die Herstellung von dentalen Implantaten verwendet. Erst infolge der Erkenntnis von Brånemark *(Brånemark et al. 1969)*, dass Titan in den umgebenden Knochen einwächst, werden in der Zahnmedizin bis heute überwiegend dentale Implantate aus Reintitan eingesetzt *(van Steenberghe 1989, Adell et al. 1990)*. Titan hat sich aufgrund seiner ausserordentlichen Biokompatibilität und sehr hohen Erfolgsquote bewährt. Ein großer Nachteil des Titans ist seine graue Farbe. Diese kann vor allem im Bereich der oberen Frontzähne und Prämolaren ein ästhetisches Problem darstellen, wenn die Weichgewebesituation nicht optimal ist und das dunkle Titan durch dünnes periimplantäres Weichgewebe hindurchscheint *(Wohlwend et al. 1996, Heydecke et al. 1999)*. Um dieses ästhetische Problem zu vermeiden, bietet sich die Verwendung zahnfarbener, keramischer Implantatmaterialen an. Zudem steigt die Zahl (naturheilkundlich) eingestellter Patienten und Zahnärzte, die gegenüber Metallen kritisch eingestellt sind, stetig an.

Keramische Werkstoffe übertreffen die werkstoffkundlichen Eigenschaften von Edelmetalllegierungen oder Kunststoffen bei weitem. Insbesondere Zirkonoxid (ZrO_2) weist gegenüber der bisher weit verbreiteten Aluminiumoxidkeramik bessere mechanische Eigenschaften auf, insbesondere in bezug auf Biege- und Zugfestigkeit. Zudem besitzt Zirkonoxid eine höhere Elastizität *(Marx 1993)*. Es ist chemisch wie biologisch inert *(Garvie 1984)*. Die Vorteile von Keramiken im Vergleich zu metallischen Werkstoffen liegen vor allem in ihrem gegenüber Körpergeweben inerten Charakter *(Aldini et al. 2002)*. Untersuchungen des Implantat-Interfaces konnten bei Zirkonoxidimplantaten bislang keine Anzeichen von Entzündung nachweisen. Einzelne Zellen (Riesenzellen) lagen reaktionslos in der Matrix; Fehlen von Bindegewebe wurde von *Schultze-Mosgau et al. (2000), Aldini et al.*

(2004) und Kohal et al. (2004) nachgewiesen, während *Hayashi et al. (1993)* und *Chang et al. (1996)* hingegen eine bindegewebige Schicht zwischen Zirkonoxidimplantatoberfläche und Knochen feststellten.

Da zirkonhaltiger Sand, der als natürliches Rohmaterial dient, in Abhängigkeit von der Abbauregion unterschiedlich stark mit radioaktiven Isotopen wie Uran, Thorium und deren Zerfallsprodukten belastet sein kann, wird eine mögliche Radioaktivität von Zirkonoxidimplantaten kritisch diskutiert. *Fischer-Brandies et al.(1991)* stellte fest, dass die Alpha-Emissionen von verschiedenen Zirkonoxidproben unterschiedlich waren. Sie verlangten von den Herstellern eine Aussage über die Radioaktivität und forderten, lediglich Zirkonoxid mit geringen Emissionen zu verwenden. *Cales und Peille (1990)* berichteten über alpha-Emissionen aus Hüftgelenksköpfen in Dimensionen, die der erhöhten Ganzkörperbelastung durch gesteigerte kosmische Strahlung bei Aufenthalten im Hochgebirge, an der See oder bei Interkontinentalflügen vergleichbar sind. Eine zahnärztliche Brücke aus Zirkonoxid-Hochleistungskeramik steigert die Autoradioaktivität des skelettalen Gesamtminerals eines Erwachsenenskeletts um zirka 0,1%, was nach heutigem Wissen vernachlässigt werden kann. Andere Wissenschaftler stellten nämlich fest, dass der Werkstoff ZrO_2 die zellulären Reaktionen nicht beeinträchtigt.

Kim et al. (2005) untersuchten den Einfluss eines neuen Komposites aus Fluorhydroxylapatit (FHA) und Zirkondioxid (ZrO_2) mit Osteoblasten-ähnlichen Zellen (MG63). Die Aktivität der Zellen und die Produktion von Osteocalcin, alkalischer Phosphatase und Kollagen wurden weder durch FHA noch durch ZrO_2 beeinträchtigt.

In einem vergleichenden Tierversuch konnten *Kohal et al. (2004)* zeigen, dass sich Titan- und Zirkoniumdioxidimplantate hinsichtlich ihrer osseointegrativen Ergebnisse entsprechen. *Hayashi et al. (1993)* verglichen Stahl mit bioinerten Keramiken als Implantatmaterial. Sie konnten dabei keine signifikanten Unterschiede in der Affinität von Knochen zu verschiedenen aktuell im Einsatz befindlichen Implantatmaterialien feststellen. Bioinerte Keramiken besitzen nach ihrer Erkenntnis eine den Metalllegierungen vergleichbare Fähigkeit, einen Implantat-Knochen-Verbund zu erzielen. In einer anderen Studie von *Dubruille et al. (1999)* wurde mit Biokeramiken sogar eine prozentual größere Knochenbildung erreicht als mit Titan, was für die gute Bioverträglichkeit der Keramiken spricht.

5.3. Osseointegration der Implantate

Der Langzeiterfolg von dentalen Implantaten setzt deren feste Fixierung im Knochen voraus, um somit spezifische Funktionen erfüllen zu können. Dabei spielt die Primärstabilität, die Primärkongruenz und die biologische Knochenbelastung eine wichtige Rolle. Aber auch auf zelluläre Prozesse an der Grenzfläche zwischen Implantat und Knochen ist zu achten *(Davies 1998)*.

Zahlreiche Studien, (*Wennerberg et al. 1997, Piattelli et al. 1998, Cordiolli et al. 2000, Abrahamsson et al. 2001)* kamen zu dem Ergebnis, dass die Osseointegration von der Implantatoberfläche beeinflusst wird. Die Aktivität osteogener Zellen (Differenzierung, Migration und Adaptation), die Produktion biomolekularer Komponenten (Zytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone) sowie die Wechselwirkung untereinander scheinen während der Osseointegration durch eine strukturierte Oberfläche gefördert zu werden.

In einer Untersuchung verschiedener Oberflächenstrukturen von *Wilke et al. (1990)* konnte gezeigt werden, dass sandgestrahlte, geätzte oder plasmaspritzbeschichtete Titanimplantate einen 5- bis 7-fach höheren Ausdrehwert aufwiesen als glatte Titanoberflächen.

Wennerberg et al. (1997) verglichen drei verschiedene Oberflächen (eine maschinierte, Rauhigkeit 0.96 µm, und zwei sandgestrahlte Titanoberflächen mit verschiedenen Rauhigkeiten, 1.16 µm und 1.96 µm) bezüglich Ausdrehwert, Knochen-Implantat-Kontakt und Ionenabgabe an die Umgebung. Die Ausdrehwerte und der Knochen-Implantat-Kontakt der 1.96 µm rauhen Oberfläche waren am höchsten, die der glatten Oberfläche am niedrigsten. Die Ionenabgabe jedoch blieb von allen untersuchten Oberflächen unbeeinflusst. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass eine mittelrauhe Oberfläche eine positive Auswirkung auf die Verankerungsfestigkeit von Implantaten besitzt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen ebenfalls, dass eine Matrixanlagerung bei mittelrauhen Oberflächen unabhängig von Implantatmaterial gut möglich ist (Abb. 25 und 27). Die gleiche Tendenz wird erkennbar, wenn der maschinierte Hals mit dem geätzten und sandgestrahlten Körper des SLA-Standard Implantats verglichen wird (Abb. 28.1-5). Die Matrixanlagerung ist zu allen Untersuchungszeitpunkten auf der strukturierten mittelrauhen Oberfläche viel besser verglichen mit dem (glatten) maschinierten Hals (Abb. 24.1, 28.1, 32.1).

Für die langfristige Stabilität eines Implantates im Knochen ist es von grosser Bedeutung, dass die Osteoblasten nicht nur an der Implantatoberfläche anhaften, sondern auch die Matrixmineralisierung in der Umgebung des Implantats angeregt wird. Somit soll sich das

Interface zu einer Matrix entwickeln, die in ihrer Zusammensetzung, Struktur und biochemischen Charakteristik der des normalen Knochens entspricht.
Marinucci et al. (2006) stellten fest, dass humane Osteoblasten, die auf maschinierten Oberflächen kultiviert wurden, flacher waren als Zellen, die auf rauhen Oberflächen kultiviert wurden. Außerdem zeigten rauhe Oberflächen eine höhere DNA-Synthese als maschinierte.
Auch andere Autoren *(Größner-Schreiber und Tuan 1991, Schwartz 1999, Cooper 1999)* untersuchten den Einfluss unterschiedlicher Titan-Oberflächen auf die Osseointegration. Osteoblasten zeigten auf rauhen und porösen Titanoberflächen eine erhöhte Mineralisation und eine gesteigerte Kollagensynthese.
Qu et al. (1996) untersuchten das Verhalten von Osteoblasten an verschiedenen rauhen Oberflächenstrukturen. Dabei kam es zu keiner Zellorientierung an glatten Oberflächen, jedoch hatte die rauhe Oberfläche einen positiven Einfluss auf das Verhalten der osteogenetischen Zellen und somit auf die Osseointegration. Andere Autoren *(Meyer et al. 2006)* zeigten hingegen, dass sich zu rauhe Oberflächen, wie zum Beispiel Titan-Plasma-Spray-Oberflächen, *in vivo* eher ungünstig auf die Bioverträglichkeit auswirken. Die Autoren wiesen nach, dass der Verschleiss an solchen sehr rauen Oberflächen höher war und abgelöste Titan-Partikel in grossen Bereichen des periimplantären Knochen festgestellt werden konnten.

Die Tatsache, dass Knochen auf unterschiedliche Art und Weise an unterschiedliche Implantatoberflächen angelagert werden kann, erklärt, warum keine einheitliche Beschreibung des Knochen-Implantat-Kontaktes existiert. Ein wahrheitsgemäßes Verständnis der bei der Osseointegration ablaufenden Prozesse muss daher die Vielfalt der elektronenmikroskopisch beobachteten Knochen-Implantat-Kontaktformen erklären können *(Davies 1998)*. Die Untersuchung zellulärer Vorgänge im Grenzbereich zwischen Knochen und Implantat ist notwendig *(Kossovsky 1989, Ratner 1993),* um spezielle Implantate mit spezifischen biologischen Funktionen zu entwickeln.

Zur Beurteilung der Situation des Interfaces zwischen Implantat und Knochen wurden in dieser Studie rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt. So konnte die Produktion von Kollagenfasern und extrazellulären Matrixproteinen, sowie die Dichte der Knochenanlagerung auf ultrastruktureller Ebene beurteilt werden. Das Knochen-Implantat-Interface ist das Ergebnis komplexer Abläufe und somit ein vom Zusammenspiel vieler Faktoren abhängiges Produkt *(Brunski 1992)*. Der Auf- und Abbau von Knochen ist hingegen

ein ausgewogener Prozess und passt sich physiologischen Reizen an *(Hees und Sinowatz 2000)*.

Bereits *Albrektsson et al. (1983, 1986)* konnten für das Interface um Titan histologisch das völlige Fehlen von Bindegewebe zeigen. Kollagenfasern in zufälliger Anordnung fanden sich in ihren Untersuchungen erst in einem Abstand von einigen hundert nm. Systematisch angeordnete Kollagenfaserbündel waren minimal 100 nm von der Titanoberfläche entfernt. Das Implantat selbst war in eine kollagenfreie Proteoglykanschicht von 20 bis 40 nm Dicke eingebettet. Kalzifizierte Substanz war in direktem Kontakt zum Implantat sichtbar, nur wenige Zellen waren im Interface erkennbar. Auch für ZrO_2 konnte in einem Implantationsversuch gezeigt werden, dass eine direkte Apposition reifer trabekulärer Knochenbälkchen ohne Zwischenlagerung einer Bindegewebsschicht stattfinden kann *(Albrektsson 1983, 1986)*.

Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen, dass eine direkte Apposition von Knochengewebe sowohl an Zirkonoxidimplantate als auch an Titanimplantate möglich ist, unabhängig von der Art der Oberfläche. Anfänglich erkennbare Unterschiede in der Menge der anhaftenden Knochenmatrix glichen sich im Laufe des Untersuchungszeitraumes aus, so dass nach 12 Wochen bei den Zirkon- und Titanimplantaten reifer trabekulärer Knochen in direktem Kontakt zur Implantatoberfläche nachgewiesen werden konnte (Abb 29, 30, 31, 32).

In einer vergleichenden histologischen Untersuchung der Knochenanlagerung an Titan und Zirkonoxid fanden *Akagawa et al. (1993)* bei beiden Materialien eine ähnliche lamelläre Struktur. Da es sich hierbei jedoch um dynamische Prozesse handelt, wurden auch Oberflächenbereiche beschrieben, die ausschließlich von Bindegewebe bedeckt waren. Hinsichtlich der Dynamik und Morphologie der Knochengewebsneubildung folgerten die Autoren, dass sich ZrO_2 und Titan weitgehend entsprechen. *Schultze-Mosgau et al. (2000)* stellten dagegen auf der ZrO_2-Oberfläche eine signifikant größere Apposition von mineralisiertem Gewebe fest, als auf der Oberfläche von Titan. *Dubruille et al. (1999)* konnten zudem zeigen, dass Biokeramiken eine prozentual größere Knochenanlagerung erreichen als Titan. Die Implantate ihrer Studie wurden allerdings nicht primärstabil implantiert, sondern wurden in mit Knochenzement aufgefüllten Bohrlöchern eingebracht. Nach *Scarano et al. (2003)* besteht das ZrO_2-Interface zu großen Teilen aus reifem Knochen mit wenigen Markräumen. Anzeichen von Entzündungs- oder mehrkernigen Zellen konnten sie nicht feststellen. Auch eine Interposition von Bindegewebe wurde nicht beschrieben. Die

Autoren kommen zu dem Schluss, dass das ZrO_2-Knochen-Interface dem für Titan beschriebenen entspricht.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Resultate von *Scarano et al. (2003)*. Weder die untersuchten Zirkonoxidimplantate noch die untersuchten Titanimplantate liessen Anzeichen für Entzündung oder Bindegewebeapposition erkennen. Im Zeitverlauf konnte kein deutlicher Unterschied zwischen dem ZrO_2- und dem Titan Interface gezeigt werden (Abb. 21, 22, 23, 25, 27 und 29). Das mineralisierte Knochengewebe lag der Implantatoberfläche direkt auf, und die Osteoblasten hafteten sowohl fest an der Zirkonoxidoberfläche als auch an der Titanoberfläche. Ebenfalls bestätigt werden diese Ergebnisse von *Sowden und Schmitz (2002),* die auf ultrastruktureller Ebene eine optimale Adaptation des gesamten Knochens an die untersuchte Titanoberfläche belegen konnten.

In den Abbildungen 26.2 und 26.4 zeigt sich beispielshaft eine artifizielle Spaltbildung innerhalb des Knochengewebes, welche auf die Probenaufbereitung zurückzuführen ist. Unterhalb dieses Spaltes lässt sich jedoch eine direkt auf der Implantatoberfläche liegende Schicht von Knochengewebe erkennen.

Nach Angaben von *Jayaraman et al. (2004)* ist die Entwicklung der Implantat-Knochengrenzfläche direkt proportional abhängig von den Interaktionen zwischen der Knochenmatrix und den Osteoblasten mit der Titanoberfläche. Obwohl die Oberflächenstruktur der untersuchten Zirkonoxidimplantate deutliche Unterschiede zur Oberfläche der säuregeätzten Titanimplantate aufwies, konnte ultrastrukturell eine vergleichbare Matrixanlagerung beobachtet werden (Abb. 21, 22, 23, 25, 27 und 29). Trotz der deutlich geringeren Rauhigkeit ergeben sich durch die Oberflächenbearbeitung der Zirkonoxidimplantate günstige Eigenschaften, die eine frühzeitige Anlagerung der Knochenmatrix begünstigen.

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen von *Simmons et al. (1999)* zeigten, dass bereits in frühen Postimplantationsstadien ein enger Kontakt zwischen Knochenzellen und Titanoberfläche besteht. In den Abbildungen 21, 22, 23 und 24 lässt sich dies deutlich erkennen, denn bereits nach 7 Tagen hat eine ähnlich gute Anheftung von Zellen und Matrix sowohl bei den Zirkonoxid- als auch bei den Titanimplantaten stattgefunden.

Auch die Ergebnisse der energiedispersiven Röntgenmikroanalyse unterstützen den Eindruck einer festen Verbindung zwischen umgebendem Knochengewebe und Implantatoberfläche. Neben den typischen Elementen organischer Proben wurden auch Spuren von Zirkonium und Titan im abgelösten Knochen gefunden, was für einen starken Verbund der Titan- beziehungsweise Zirkonoberfläche mit dem Knochen spricht.

Zudem ist anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ersichtlich, dass sowohl die untersuchten Titan-, als auch die Zirkonoxidimplantate insgesamt gute Knochen-Implantat-Kontaktraten erzielten. Bereits nach 1 Woche haben sich morphologisch vitale Osteoblasten und extrazelluläre Matrix an der Oberfläche angelagert. In den Abbildungen 21.1. bis 21.6. lässt sich diese Anlagerung deutlich erkennen. Trotz schlechter Passung der Implantatprototypen (Zirkon Plus und Titan Plus) und gebohrtem Gewinde, ist es zu einer Auffüllung des Bohrspaltes mit Knochengewebe gekommem. Nach 4 Wochen ist eine zunehmende Mineralisierung der Knochenmatrix auf den Implantatoberflächen zu erkennen, nach 12 Wochen hat sich auf allen Oberflächen und Materialen eine dichte Anlagerung von reifem Knochen manifestiert.

Obwohl deutliche Rauhigkeitsunterschiede zwischen den untersuchten Implantaten vorliegen, weisen alle Oberflächen nach den gewählten Einheilzeiten gute Ergebnisse bezüglich der Osseointegration auf. Diese Ergebnisse zeigen, dass anscheinend nicht nur die Oberflächenstruktur im Mikrometerbereich ausschlaggebend ist für die Osseointegration, sondern auch der Strukturierung im Submikrometer-Bereich (Nanostrukturierung) eine wichtige Funktion zukommt.

Ein anderer wichtiger Aspekt, der die Anlagerung von Knochenzellen beeinflussen kann, ist die Oberflächenbearbeitung des Implantatmaterials. Es wird seit langerem postuliert, dass die säuregeätzen-sandgestrahlten Titanoberflächen durch den Bearbeitungsprozess zusätzliche positive Eigenschaften für die Osseointegration besitzen, was durch die vorliegende Studie jedoch so nicht bestätigt werden konnte. Bei der alleinigen Sandstrahlung bleiben häufig Partikel aus Korund oder Teile davon zurück, welche die Oberfläche verunreinigen, sich irgendwann lösen und dadurch evtl. die Osseointegration gefährden können. Eine nachfolgende Ätzung eliminiert diese losen Teilchen und konditioniert die Oberfläche. Ein erkennbarer Unterschied zwischen säuregeätzten-sandgestrahlten und nur geätzen Implantaten, unabhängig von Implantatmaterial, wurde in dieser Studie auf ultrastruktureller Ebene nicht festgestellt.

Die in dieser Studie untersuchten Zirkonoxidimplantate mit säuregeätzter Oberfläche zeigten trotz geringer Rauhigkeit eine auf ultrastruktureller Ebene vergleichbare Osseointegration mit Titanimplantaten, deren Oberfläche geätzt beziehungsweise geätzt und sandgestrahlt wurde. Somit erscheinen die untersuchten Zirkonimplantate den Titanimplantaten hinsichtlich der knöchernen Einheilung gleichwertig und kommen den von Clarke (2003) gestellten Anforderungen an ein (dentales) Implantat bereits sehr nahe: „Oberstes Ziel bei der Herstellung von Zahnimplantaten ist es, diese im Strukturaufbau und in ihrer Form so zu

gestalten, dass sie mit möglichst geringem chirurgischen Aufwand inseriert werden können, sich die Zeit bis zur ihrer vollen Belastbarkeit möglichst kurz hält, ihre Insertion dauerhaft ist und sie in Funktion und Ästhetik dem natürlichen Zahn möglichst nahe kommen. Es liegt auf der Hand, dass eine strukturierte, mittel-rauhe Oberfläche der natürlichen dreidimensionalen Umgebung von Knochenzellen weit mehr entspricht als der flache Boden einer Kulturschale, einer maschinierten Titanimplantatoberfläche oder der polierten Oberfläche einer Hüftendoprothese“ *(Clarke 2003)*.

6. Zusammenfassung

Zirkonoxidimplantate weisen bzgl. ihrer zahnähnlichen Farbe und ihrer biophysikalischen Charakteristika beachtenswerte Vorteile gegenüber den derzeit in der oralen Implantologie üblichen Titanimplantaten auf. Da für eine gute Einbindung in den umgebenden Knochen ein ausreichender Knochen-Implantat-Kontakt unabdingbar ist und die Makro- und Mikrostruktur des Implantates dafür ausschlaggebend sind, wurde in dieser Studie die Einheilung von Zirkonoxid-Implantatprototypen mit säuregeätzter Oberfläche (Zirkon Plus, Länge (L): 9 mm, Durchmesser (D): 3,5 mm, Hersteller: Fa. Maxon Ceramic, Sexau, Deutschland) ultrastrukturell untersucht und mit gleichen makrostrukturierten Titan-Implanten (Titan Plus und Titan Nano, beides Prototypen mit säuregeätzter Oberfläche, L: 9 mm, D: 3,5 mm, Fa. Maxon Ceramic, Sexau, Deutschland) sowie den bereits klinisch eingesetzten SLA Standard Implantaten aus Titan (grob sandgestrahlt und säuregeätzt, L: 6,0 mm, D: 4,1 mm, Fa. Straumann, Waldenburg, Schweiz) verglichen.

Die Implantate wurden in die Tibia von 12 Minischweinen inseriert. Jeweils drei Tiere wurden nach 1, 4 und 12 Wochen geopfert. Die Ausbildung des Implantat-Knochen-Verbunds wurde rasterelektronenmikroskopisch untersucht und bewertet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich die Materialien Zirkonoxid und Titan in ihrer grundlegenden Fähigkeit zur direkten Apposition von Knochengewebe auf der Oberfläche nicht signifikant unterscheiden. Aus knochenbiologischer Sicht ist die knöcherne Einheilung von Zirkonimplantaten mit derjenigen von Titanimplantaten vergleichbar.

7. Literaturverzeichnis

Abrahamsson I, Zitzmann N U, 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 Impl, 16: 323-332, 2001.

Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Brånemark P-I, Jemt T: A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. Int J Oral Maxillofac Implants 5: 347-359, 1990.

Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P I. A 15 years study of osseintegrated implants on the treatment of the edentulous jaw. Int J Oral Surg 10:387-416, 1981.

Akagawa Y, Satomi K, Nikai H, Tsuru H. Initial interface between submerged hydroxyapatite-coated titanium alloy implant and mandibular bone after non tapping insertions in monkeys. J Prosthet Dent 63: 559-64, 1990.

Akagawa Y, Ichikawa Y, Nikai H, Tsuru H: Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing. J Prosthet Dent 69: 599-604, 1993.

Akagawa Y, Hosokawa R, Sato Y, Kamayama K: Comparison between freestanding and tooth-connected partially stabilized zirconia implants after two years' function in monkeys: a clinical and histologic study. J Prosthet Dent 80: 551-558, 1998.

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

Albrektsson T. Direct bone anchorage of dental implants. J Prosthet Dent 50: 255-61, 1983.

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

Albrektsson T, Branemark P I, Hansson H A, Kasemo B, Larsson K, Lundsström I, Mc Queen, D & Skalak, R: The interface Zone of inorganic implants in vivo: Titanium implants in bone,. Annals of Biomedical Engineering 11, 1-27, 1983.

Aldini N, Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Martini L, Giardino R, Ravaglioli A, Krajewski A P, Mazzocchi M, Dubini B, Ponzi-Bossi M G, Rustichelli F, Stanic V: Improvement in zirconia osseointegration by means of a biological glass coating: an in vitro and in vivo investigation. Inc J Biomed Mater Res, 61: 282-289, 2002.

Aldini N, Fini M, Giavaresi G, Martini L, Dubini B, Ponzi Bossi M G, Rustichelli F, Krajewski A, Ravaglioli A, Mazzocchi M, Giardino R: Osseointegration of bioactive glass-coated and uncoated zirconia in osteopenic bone: an in vivo experimental study. Inc J Biomed Mater Res, 68 A: 264-272, 2004.

Balamurugan A H S, Rebelo S, Kannan J M F, Ferreira J, Michel G, Balossier S, Rajeswari:

Characterization and In Vivo Evaluation of Sol–Gel Derived Hydroxyapatite Coatings on Ti6Al4V Substrates. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials May; 81 (2):441-7, 2007.

Bianco P D, Ducheyne P, Cuckler J M: Local accumulation of titanium released from a titanium implant in the absence of wear. J Biomed Mater Res 31: 227-234, 1996.

Biow Pl, Dunne J: An esthetic comparison of a metal ceramic crown and cast metal abutment with an all-ceramic crown and zirconia abutment: A clinical report. The J of Prosthet Dent 91: 3, March, 215-218, 2004.

Boyan B D, Lohmann C H, Dean D D, Sylvia V L, Liu Y, Cochran D L, Schwartz Z: Role of implant surface characteristics on bone cell response. Osteologie, Supplement 1, Band 8, S.10, 1999.

Boysen H, Frey F, Vogt T: Neutron Powder Investigation of the Tetragonal to Monoclinic Phase Transformation in Undoped Zirconia. Acta Cryst 47, 881, 1991.

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

Brånemark P I, Hansson BO, Adell R, et al. Osseeointegrated implant in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr surg (Suppl)16:1-13, 1977.

Brånemark P I: Einführung in die Osseointegration. In: Brånemark P I, Zarb G A, Albrektsson T: Gewebeintegrierter Zahnersatz. Osseointegration in klinischer Zahnheilkunde. Quintessenz, Berlin, S. 11-76, 1985.

Brunski J B: Biomechanical factors affecting the bone dental implant interface. Clin Mater, 10: 153-201, 1992.

Büchter A, Joos U, Wiessmann HP, Seper L, Meyer U: Biological and biomechanical evaluation of interface reaction at conical screw-type implants. Head Face Med. Feb 21; 2(1):5, 2006.

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

Buser D, Belser C: Fortschritte und aktuelle Trends in der oralen Implantologie. Schweiz Mschr Zahnmed, 108: 327-342, 1998.

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

Cales B, Peille CN: Radioactive properties of ceramic hip joint heads. In: Heimke G (Hrsg.): Bioceramics Bd. 2. Dtsch Keramische Ges, Köln, 1990.

Cales B, Stefani Y, Lilley E: Long-term in vivo and in vitro aging of a zirconia ceramic used in orthopaedy. J Biomed Mat Res, 28: 619-624, 1994.

Chang Y S, Oka M, Nakamura T, Gu H O: Bone remodelling around implant ceramics. J Biomed Mat Res, 30: 117-124, 1996.

Christel P, Meunier A, Heller M: Mechanical properties and short-term in-vivo evaluation of yttrium-oxide-partially-stabilized zirconia. J Biomed Mat Res, 23: 45-61, 1989.

Clark P, Connolly P, Curtis A S, Dow J A, Wilkinson C D: Topographical control of Zell behaviour: II. Multiple grooved substrata, Development 108,4; 653-644, 1990.

Clarke I C, Manaka M, Green D D, Williams P, Pezzotti G, Kim Y H, Ries M, Sugano N, Sedel L, Delauney DC, Ben Nissan B, Donaldson T, Gustafson GA: Current Status of Zirconia Used in Total Hip Implants. J of Bone and Joint Surgery (American*)* 85:73-84, 2003

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

Cooper L F, Masuda T, Whitson S W, Yliheikkila P, Felton D A. Formation of mineralizing osteoblast cultures on machined, titanium oxide grit–blasted, and plasma-sprayed titanium surfaces. Int J Oral Maxillofac Implants 14:37–47, 1999.

Cooper L F: A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium. Endosseous implants. J Prosthet Dent 84, No.5, 522-534, 2000.

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

Covacci V, Bruzzese N, Maccauro G, Andreassi C, Ricci G A, Piconi C, Marmo E, Burger W, Cittadini A: In vitro evaluation of the mutagenic and carcinogenic power of high purity zirconia ceramic. Biomaterials 20: 371-376, 1999.

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

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

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

Davies J E: Understanding peri implant endosseous healing. J Dent Educ, 67: 932-947, 2003.

Dean JC, Tisdel CL, Goldberg VM, Parr J, Davy D, Stevenson S: Effects of Hydroxyapatite Tricalcium Phosphate Coating and Intracancellous Placement on Bone Ingrowth in Titanium Fibermetal Implants. J Arthroplasty 10, No.6, 830-838, 1995.

Denissen H W, Veldhuis H A, Rejda B V: Dense apatite ceramic (DAC) implant systems: a preliminary report. J Prosthet Dent 49:229-33, 1983.

Denissen H W, Kalk W, de Nieuport HM, Maltha JC, van de Hooff A: Mandibular bone response to plasma-sprayed coatings of hidroxyapatite. Int J Prosthodont 3: 53-8, 1990.

Donath K: Die Trenn-Dünnschliff-Technik zu Herstellung histologischer Präparate von nicht schneidbaren Geweben und Materialien. Der Präparator; 34: 197-206, 1998.

Driskell T D, Heller A L. Clinical use of aluminium-oxide endosseous implants. J Oral Implantol 7:53-75, 1977.

Drouin J M, Cales B, Chevalier J, Fantozzi G: Fatigue behavior of zirkonia hip joint heads: experimental results and finite element analysis. J Biomed Mater Res, 34: 149-155, 1997.

Dubruille J H, Viguier E, Le Naour G, Dubruille MT, Auriol M, Le Charpentier Y. Evaluation of combinations of titanium, zirconia, and alumina implants with 2 bone fillers in the dog.Int J Oral Maxillofac Implants. Mar-Apr;14 (2):271-7, 1999.

Ellingson JE (1998) Surface configuration of dental implants, Periodontologie 17:36-46, 2000.

Evans EJ, Clarke-Smith EMH: Studies on the mechanism of cell damage by finely ground hydroxyapatite particles in vitro. Clinical Materials 7: 241-245, 1991.

Evans E J: Cell damage in vitro following direct contact with fine particles of titanium, titanium alloy and cobalt-chrome-molybdenum alloy. Biomaterials 15: 713-717, 1994.

Futami T, Fujii N, Ohnishi H, Taguchi N, Kusakari H, Ohshima H, Maeda T: Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bone-titanium interface. J Periodontol 71:287-298, 2000.

Fischer-Brandies E, Pratzel H, Wendt T: Radioactive burden resulting from zirconia implants. Dtsch Zahnarztl Z. Oct; 46 (10):688-90, 1991.

Gaggl A, Schlutes G, Rainer H, Kärcher H: Histologische und histomorphometrische Ergebnisse der Implantation dentaler Implantate bei Früh und Spätimplantation. Mund Kiefer Gesichtschir 4:278-284, 2004.

Garvie R V, Urban C, Kennedy D R: Biocompatibility of magnesio-partially-stabilized zirconia. J Mater Sci 19:24-32, 1984.

Guazzato M, Quach L, Albakry M, Swain M V: Influence of surface and heat treatments on the flexural strength of Y-TZP dental ceramics. J Dent, 33: 9-18, 2005.

Gottlander M, Albrektsson T: Histomorphometric analysis of hydroxylapatite coated and uncoated titanium implants. Clin Oral Implants Res 3: 71, 1992.

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

Gross U, Brandes J, Strunz V, Bab I, Sela J. The ultrastructure of the interface between a glass ceramic and bone. J Biomed Mater Res 15: 291-305, 1981.

Größner-Schreiber, B, Tuan, R S: Die Bedeutung der Oberfläche von Titanimplantaten im Osseointegrationsvorgang. Dtsch Zahnärztl. Z 46 691-693, 10, 1991.

Han C H, Johansson C B, Wennerberg A, Albrektsson T: Quantitative and qualitative investigations of surface enlarged titanium and titanium alloy implants. Clin Oral Impl Res 9:1-10, 1998.

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

Hayashi K, Inadome T, Tsumura H, Massima T and Sugioka Y: Bone–implant interface mechanics of in vivo bio-inert ceramics. Biomat 14, No. 15, 1173-1179, 1993.

Hees H., Sinowatz F.: Histologie, Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie, 3. überarbeitete Auflage, Deutscher Ärzteverlag Köln, 133-142, 2000.

Helbig H, Schönholzer U: Grundzüge der Keramik, Skript zur Vorlesung Ingenieur– keramik I, Professur für nichtmetallische Werkstoffe, ETH Zürich, 31-42, 58-80, Ausgabe 2001.

Hedenborg M: Titanium dioxide induced chemiluminescence of human polymorphonuclear leukocytes. Int Arch Occup Environ Health 61: 1-6, 1988.

Hench LL, Paschall HA. Direct chemical bond of bioactive glass ceramic materials to bone and muscle. J Biomed Mater Res 4(Symp): 25-42, 1973.

Henry P J, Laney W R, Jemt T, Harris D, Krogh P H, Polizzi G, Zarb G A, Herrmann I: Osseointegrated implants for single-tooth replacement: A prospective 5-year multicenter study. Int J Oral Maxillofac Implants 11: 450-455, 1996.

Herman R, Walther P, Müller M: Immunogold-labeling in scanning Elektron microscopy. Histochem Cell Biol 106, 31-9, 1996.

Heydecke G, Kohal R, Glaser R: Optimal esthetics in single-tooth replacement with the Re-Implant system: A case report. Int J Prosthodont 12: 184-189, 1999.

Hulbert S F, Young F A, Mathews R S, Klarwitter J J, Talbert C D. Stelling F H: Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prosthesis. J Biomed Mater Res 4: 433-456, 1970.

Ichigawa Y, Akagawa Y, Nikai H, Tsuru H: Tissue compatibility and stability of a new zirconia ceramic in vivo. J Prosthet Dent, 68: 322-326, 1992.

Itala A I, Ylanen H O, Ekholm C, Karlsson K H, Aro H T: Pore diameter of more than 100 μm is not requisite for bone ingrowth in rabbits. Inc J Biomed Mater Res (Appl Biomater) 58: 679-683, 2001.

Jayaraman M, Meyer U, Bühner M, Joos U, Wiesmann H P: Influence of Titanium Surface on attachment on osteblast-like Zells in vitro, Biomaterials 25: 625-631, 2004.

Jemt T: Fixed implant-supported prostheses in the edentulous maxilla. A five- year follow-up report. Clin Oral Implants Res 5: 142-147, 1994.

Jinno T, Goldberg VM, Davy D, Stevenson S : Osseointegration of surface-blasted implants made of titanium alloy and cobalt- Chromium alloy in a rabbit intramedullary model. J Biomed Mater Res 42, 20-29, 1998.

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

Joos U, Wiesmann HP, Szuwart T, Meyer U: Mineralization at the inteface of implants. Int J Oral Maxillofac Surg 35:783-790, 2006.

Junge L M: Klinische Erfahrungen mit 2 vollkeramischen Wurzelstiftsystemen. Med. Dent. Diss., Aachen, 2002.

Junquiera L C, Carneiro J: Histologie, Springerverlag, Berlin 10-12, 1996.

Kappert H F, Knipp U, Wehrstein A, Kmitta M, Knipp J: Festigkeit von Zirkonoxid-verstärkten Keramikbrücken aus In-Ceram. Dtsch. Zahnärztl. Z. 50, 635-638, 1995.

Kasemo B, Gold J: Implant surfaces and interface processes. Adv Dent Res 13:8-20, June, 1999.

Kawahara H, Hirabayashi M, Shikita T. Single crystal alumina for dental implants and bone screws. J Biomed Mater Res 14, 597-605, 1980.

Kern M, Simon M H P, Strub J R: Erste klinische Erfahrungen mit Wurzelstiften aus Zirkonoxidkeramik. Dtsch Zahnärztl Z 53: 266-268, 1998.

Khang W, Feldman S, Hawley C E and Gunsolley J: A multi-center study comparing dual acid-etched and machined-surfaced implants in various bone qualities. J Periodont, 72: 1384-1390, 2001.

Kim H W, Knowles J C, Li L H, Kim H E: Mechanical performance and osteoblastlike cell responses of fluorine-substituted hydroxyapatite and zirconia dense composite. Inc J Biomed Mater Res, 72: 258-268, 2005.

Knöfler W, Graf H L: Zur Knochenreaktion auf Biomaterialien–I. Komplexes Versuchs–modell zur Beschreibung der Knochenumbauvorgänge und Interfacereaktionen unter Bio–materialeinfluss. Z Zahnärztl Implant, 5: 256-262, 1989.

Koeck B, Wagner W: Implantologie; Urban & Fischer, München 2-5/72- 78/131-132, 2004.

Kohal R J, Papavasiliou G, Kamposiora P, Tripodakis A, Strub J R: Three-dimensional computerized stress analysis of commercially pure titanium and yttrium-partially stabilized zirconia implants. Int J Prosthodont 15: 189-194, 2002.

Kohal R J, Klaus G: Eine vollkeramische Implantatversorgung als Einzelzahnersatz. Zahnärztl Mitt, 16: 1952-1956, 2003.

Kohal R J, Weng D, Bächle M, Klaus G,: Zirkonoxid-Implantate unter Belastung. Z Zahnärztl Impl 19 (2), 88-91, 2003.

Kohal R J, Weng D, Bächle M, Strub J R: Loaded custom–made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: An animal experiment. J Periodont, 75: 1262-1268, 2004.

Kossovsky N: It`s a great new material, but will the body accept it? Res Dev 3:48-54, 1989.

Kunzelmann K H, Pospiech P: Vollkeramik-eine Standortbestimmung. ZMK 21, 5, 337-343, 2005.

Lechner J.: Biochemisch völlig inert. www.Umweltmedizin.de .Nr 37, 11-12, 2000.

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

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

Lekholm U Zarb G: Patient selection and preparation. In: Branemark PI, Zarb GA Albrektsson T (Eds) Tissue - integrated prosthesis: Osseointegration in clinical dentistry. Quintessence Chicago; 199 - 209, 1985

Li D, Ferguson S J, Beutler T, Cochran D, Sittig C, Hirt H P, Buser D: Biomechanical comparison of the sandblasted and acid-etched and the machined and acidetched titanium surface for dental implants. J Biomed Res, 60: 325- 332, 2002.

Lindhe J und Berghlund T: Die periimplantäre Mukosa. In: Klinische Parodontologie und Implantologie (Hrsg:Lindhe J), Quintessenz, Berlin, 1999.

Linkow L I, Rinaldi A W. Evolution of the ventplant osseointegrated compatible implant system. Int J Oral Maxillofac Implants 3: 109-22, 1988.

London R M, Roberts F A, Baker D A, Rohrer M D, O'Neal R B. Histologiccomparison of a thermal dual-etched implant surface to machined, TPS and HA surfaces: Bone contact in vivo in rabbits. Int J Oral Maxillofac Implants 17: 369-376, 2002.

Lutterotti L, Scardi P: Simultaneous Structure and Size-Strain Refinement by the Rietveld Method. J Appl Cryst 23, 246, 1990.

Maier H M: Leitfaden technische Keramik. Werkstoffkunde II: Keramik. Selbstverlag Institut für keramische Komponenten im Maschinenbau, Aachen, 1991.

Marinucci L et al.: Effect of Titanium surface roughness on Human Osteoblast proliferation and gene expression in vitro. Int J of Maxillofac Impl 21:719-725, 2006.

Marx R: Moderne keramische Werkstoffe für ästhetische Restaurationen – Verstärkung und Bruchzähigkeit. Dtsch. Zahnärztl. Z. 48, 229-236, 1993.

Mayer W, von Baehr V, Frank I, Bieger W: Titan: Garant für Biokompatibilität oder potentielles Allergen?, www.Umweltmedizin.de, 2000.

Meyenberg K H, Luthy H, Scharer P: Zirconia posts: a new all-ceramic concept for nonvital abutment teeth. J Esthet Dent 7: 73-80, 1995.

Meyer H: Vollkeramischer Zahnersatz auf der Basis von gefrästem Zirkonoxid, Dentalforum, ZMK, 18: 434-435, 2002.

Meyer U, Joos U, Jaryaraman, Stamm T, Hohoff A, Fillies T, Stratmann U, Wiesmann HP. Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of the immediately loaded dental implants. Biomaterials 25: 1959-1967, 2003.

Meyer U, Bühner M, Büchter A, Kruse-Lösler B, Stamm T, Wiesmann HP. Fast element mapping of titanium wear around implants of different surface structures. Clin Oral Imlants Res 17(2); 206-213, 2006.

Mosekilde L: Assessing bone quality– Animal models in preclinical osteoporosis research, Bone, 17: 4: Suppl 343-352, 1995.

Mullender M G, Huiskes R, Versleyen H, Buma P: Osteocyte density and histomorphometric parameters in cancellous bone of the proximal femur in five mammalian species. J Orthop Res. Nov; 14 (6):972-9, 1996.

Nagel W: Elektronenmikroskopische Laborpraxis, Springerverlag, Berlin 4-8, 1981.

Nanci A, McCarthy GF, Zalzal S, Clokle C M L, Warshawsky H, McKee M D. Tissue response to titanium implants in the rat tibia: Ultrastructural, immunocytochemical and lectincytochemical characterization of the bone-titanium interface. Cells and Materials 4; 1-30, 1994.

Nöth U, Hendrich C, Merklein F, Alvater T, Rader CP, Schütze N, Eulert J, Thull R: Standardisiertes Testen von Skelett-Implantatoberflächen mit einem Osteoblastenzellkultursystem. II. Titanoberflächen unterschiedlicher Rauhigkeit. Biomed Tech 44 (1-2), 6-11, 1999.

Novaes AB Jr, Souza SL, de Oliveira PT, Souza AM: Histomorphometric analysis of the bone implnat contact obtained with 4 different Implant surface treatments placed side by side in the dog mandible. Int J Oral Maxillofac Implants 17: 369-376, 2002.

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

Ong J L, Prince C W, Lukas L C: Cellular Response to well-characterized calcium phosphate coatings and titanium surface in vitro. J Biomed Mater Res Vol. 29, 165-172, 1995.

Qu J, Cheroudi B, Brunette D M: The use of micromachined surface to investigate the cell behavioural factors essential to osseointegration. Oral Diseases 2, 102-115, 1996.

Parr G R, Gardner L K, Toth R W: Titanium: The mystery metal of implant dentistry. Dental material aspects. J Prosthet Dent 54:410-14, 1985.

Piattelli A, Manzon L, Scarano A, Paolantonio M, Piatelli M: Histologic and histomorphometric analysis of the bone responseto mashine and sandblasted titanium implants: an experimental study in rabbits. Int J Oral Maxillofac Impl. Nov-Dec, 13 (6): 805-10, 1998.

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

Ratner B D: Society for Biomaterials 1992 Presidental address: new ideas in biomaterials science – a path to engeered biomaterials. J Biomed Mater Res 27:837-850, 1993.

Reclaru L, Meyer J M: Study of corrosion between a titanium implant and dental alloys. J Dent 22: 159-168, 1994.

Rieger W: Zirkonoxid als Spitzenmaterial für die Dentaltechnik, Sonderdruck der Metoxit AG, Thayingen, CH.

Rieger W: Aluminium- und Zirkonoxidkeramik in der Medizin. Industrie-Diamanten-Rundschau 2, 116, 1993.

Rupprecht S, Bloch A, Rosiwal S, Neukam FW, Wiltfang J: Examination of the bone-metal interface of titanium implants coated by the microwave plasma chemical vapor deposition method. Int J Oral Maxillofac Implants 17:778-785, 2002.

Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, Piattelli A: Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. J Oral Implant, 19: 8-12, 2003.

Shalabi MM, Gortemaker A, Van't Hof MA, Jansen JA, Creugers NH: Implant surface roughness and bone healing: a systematic review. J Dent Res 85: 496-500, 2006.

Schliephake H, Neukam F W, Klosa D: Influence of the pore dimensions on bone ingrowth into porous hydroxylapatite blocks used as bone graft substitutes, a histomorphometric study. Int J Oral Maxillofac Surg, 20: 53-58, 1991.

Schmidt M: Spezifische Absorption organischer Moleküle auf oxidiertem Titan: Bioaktivität auf molekularem Niveau. Osteologie Band 1, Heft 4, Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 222-235, 1992.

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

Schroeder A: Coated hollow cylinder implants: previous experimental and clincal observations. SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 89:1136-1137, 1979.

Schultze-Mosgau S, Schliephake H, Radespiel- Tröger M, Neukam F W: Osseointegration of endodontic endosseous cones. Oral Surg Oral Med Oral Path: 91-98, 2000.

Schwartz Z, Kieswetter K, Dean D D, Boyan B D: Underlying mechanism at the bone-surface interface during regeneration. J Periodontal Res 32: 166–171, 1997.

Schwartz Z, Lohmann CH, Oefinger J, Bonewld L F, Dean D D, Boyan B D: Implant surface characteristics modulate differentiation behaviour of cells in the osteoblastic lineage. Adv Dent Res 13:38-48, June, 1999.

Schwartz Z, Boyan BD: Underlying Mechanisms at the Bone-Biomaterial Interface. J Cell Biochem 56, 340-347, 1994.

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

Siirila H S, Kononen M: The effect of oral topical fluorides on the surface of commercially pure titanium. Int J Oral Maxillofac Implants 6: 50-54, 1991.

Simmons CA, Valiquette N, Pilliar RM: Osseointegration of sintered porous-surfaced and plasma-spray coated implants: an animal model study of early post-implantation healing response and mechanical stability. J Biomed Mater Res 47:127-138, 1999.

Slot J W, Geuze H J: A new method of preparing Gold probes for multiple labelling cytochemistry. Eur J Cell Biol 38, 87-93, 1985.

Sowden D, Schmitz JP: AO self-drilling and self-tapping screws in rat calvarial bone: an ultrastructural study of the implant interface. J Oral Maxillofac Surg 60, 294-299, 2002.

Spiekermann H: Farbatlas der Zahnmedizin Band 10, Implantologie; Thieme Verlag, Stuttgart-New York 16-18/19/22-25, 1994.

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

Steinemann S: Werkstoff Titan. In: Schroeder A, Sutter F, Krekeler G. (Hrsg.): Orale Implantologie. Allgemeine Grundlagen und ITI–Hohlzylindersystem (2. Ausgabe). Verlag Georg Thieme, Stuttgart, 37- 59, 1988.

Stejskal J, Stejskal V D: The role of metals in autoimmunity and the link to neuroendocrinology. Neuroendocrinol Lett 20: 351-364, 1999.

Stejskal V D, Danersund A, Lindvall A, Hudecek R, Nordman V, Yaqob A, Mayer W, Bieger W, Lindh U: Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. Neuroendocrinol Lett 20: 289-298, 1999.

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

Swain M V: Structure and properties of ceramics. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1994.

Thompson G J, Puleo DA: Effect of sublethal metal ion concentrations on osteogenic cells derived from bone marrow stromal cells. J Appl Biomater 6:249–258, 1995.

Thompson G J, Puleo D A: Ti-6Al-4V ion solution inhibition of osteogenic cell phenotype as a function of differentiation timecourse in vitro. Biomaterials 17:1949–1954, 1996.

Tinschert J, Natt G, Mautsch W, Augthun M, Spiekermann H: Fracture resistance of lithium disilicate-, alumina-, and zirconia-based three-unit fixed partial dentures: a laboratory study. Int J Prosthodont 14: 231-238, 2001.

Toumelin-Chemla F, Rouelle F, Burdairon G: Corrosive properties of fluoride-containing odontologic gels against titanium. J Dent 24: 109-115, 1996.

Tschernitschek H, Borchers L, Geurtsen W: Nonalloyed titanium as a bioinert metal—a review. *Quintessence Int* 36: 523-530, 2005.

Van Oosterwyck H, Duyck J, Van der Sloten J, Van der Perre G, De Cooman M, Lievens S, Puers R, Naert I: The influence of bone mechanical properties and implant fixation upon loading around oral implants. Clin Oral Implant Res 9:407-418, 1998.

Van Steenberghe D: A retrospective multicenter evaluation of the survival rate of osseointegrated fixtures supporting fixed partial prostheses in the treatment of partial edentulism. J Prosthet Dent 61: 217-223, 1989.

Von Rechenberg B: Frakturheilung In: Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie für Tiermediziner, Dietz O., Litzke L.F. (Hrsg.), Enke Verlag, 6. Auflage, 2004.

Volz U: Der Zirkonstandard in der Implantologie–steht die Revolution bevor? Industrie–report Dent Implantol, 9: 42-45, 2005.

Wagner W, Valentin AH: Morphometrischer Vergleich der Knochenrelationen an Titan und einer vanadiumhaltigen und vanadiumfreien Titanlegierung. ZZahnärztl Implantol 3:48-53, 1987.

Wennerberg A, Albrektson T, Andderson B, Krol J: A histometric and removal torque study on screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. Clin Oral Impl Res, 6: 24-30, 1995.

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

Wheeler D L, Stokes K E, Hoellrich R G, Chamberland D L: Effect of bioactive glass particle size on osseos regeneration of cancellous defects. J Biomed Master Res 41: 527, 1998.

Wilke, H-J, Claes, L, Steinemann, S: The influence of various titanium surfaces on the interface shear strength between implants and bone. Advances in Biomaterials 9, 309-314, 1990.

Winkler S, Morris HF, Ochi S: Implant survival to 36 months as related to lenght and diameter. Ann Periodontol 5:22-31, 2000.

Wohlwend A, Studer S, Schärer P: Das Zirkonoxid-Abutment - ein neues vollkeramisches Konzept zur ästhetischen Verbesserung der Suprastruktur in der Implantologie. Quintessenz Zahntech 22: 364-381, 1996.

Yildirim M, Edelhoff D, Hanisch O, Spiekermann H: Ceramic abutments--a new era in achieving optimal esthetics in implant dentistry. Int J Periodontics Restorative Dent 20: 81-91, 2000.

Zimmermann M, Fischer-Brandies E, Winkler R, Roos H: Strahlenexposition durch zirkonoxidhaltige Werkstoffe. Wehrmedizinische Monatsschrift 42, 1: 4–8, 1999.

Zinger O, Anselme K, Denzer A, Habersetzer P, Wieland M, Jeanfils J, Hardouin P, Landolt D: Time-dependent morphology and adhesion of osteoblastic cells on titanium model surfaces featuring scale-resolved topography. Biomaterials, 25: 2695-2711, 2004.

8. Anhang

8.1 Danksagung

Bei *Prof. Dr. Dr. N. R. Kübler* bedanke ich mich dafür, für dass er diese Dissertation ermöglicht hat.

Priv.-Doz. Dr. Dr. Rita Depprich gilt ein besonders herzlicher Dank für die Betreuung und Hilfe während der ganzen Durchführung dieser Arbeit.

Prof. Dr. Dr. U. Meyer möchte ich für die Betreuung dieser Dissertation danken.

Bei *Prof. Dr. Dr. R Werkmeister* bedanke ich mich für die Unterstützung während der Durchführung des ganzen Projekts.

Bei *L. Lammers, Diplom-Mineralogin*, bedanke ich mich für die Hilfe bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Angehörigen (Gustavo, Jessica und Elena), im Speziellen bei meiner Ehefrau (Paulina) und insbesondere auch bei meinen Eltern (Maria und Rodolfo) bedanken, die meine Ausbildung ermöglicht und die Durchführung dieses Projekts mit großem Interesse verfolgt haben.

8.2 Publikation

Depprich R, Zipprich H, Ommerborn M, Mahn E, Lammers L, Handschel J, Naujoks C, Wiesmann H-P, Kübler NR, Meyer U. Osseointegration of zirconia implants: an SEM observation of the bone-implant interface. Head Face Med. 2008; 4: 25.