

Aus dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
der
Technischen Universität München
Direktor Prof. Dr. med. B. Gänsbacher

Angefertigt unter der Leitung von
Dr. med. dent. M. Gahlert und
Professor Dr. med. vet., Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über
den Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
am Institut für Tierpathologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. vet. habil. W. Schmahl)

**Untersuchung des Einwachsverhaltens von Zirkoniumdioxid-Implantaten in die
Kieferknochenstruktur – Eine experimentelle Studie am Miniaturschwein**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Hilmar Timm Gudehus

München 2006

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. Märtlbauer

Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Schmahl

Koreferentin: Univ.-Prof. Dr. U. Matis

Tag der Promotion: 28. Juli 2006

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Schrifttum	3
2.1	Grundlagen der Implantologie	3
2.2	Osseointegration	4
2.3	Voraussetzungen für eine erfolgreiche Implantation	6
2.4	Wechselwirkungen an der Implantat-Knochengrenze	7
2.4.1	Beschreibung des Knochen-Implantat-Interface	9
2.4.2	Biologische/ Molekulare Reaktionen auf Oberflächen	11
2.4.3	Osseointegration von Titan	12
2.4.4	Osseointegration von Keramiken (speziell ZrO_2)/ Vergleich mit Metallen (speziell Titan)	13
2.4.5	Oberflächenmodifikationen und deren Einfluss auf die biologische Reaktion	14
2.4.6	In-vivo-Erfahrungen mit verschiedenen rauen Oberflächen	18
2.4.7	Porengrößen und deren Einfluss auf die Mikrozellmorphologie	19
2.5	Darstellung der werkstoffkundlichen Grundlagen in der Implantologie	20
2.5.1	Einteilung und allgemeine Gebrauchseigenschaften eines Werkstoffs	20
2.5.2	Implantatmaterialien, Eigenschaften	21
2.5.3	Allgemeine Sicherheitsanforderungen an ein Implantatmaterial	30
3	Eigene Untersuchungen	41
3.1	Zielsetzung	41
3.2	Material und Methoden	42
3.2.1	Verwendete Tierspezies und Haltungsbedingungen	42
3.2.2	Versuchsplanung und Implantationsschema	43
3.2.3	Durchführung der Eingriffe	46
3.2.4	Chirurgisches Vorgehen	47
3.2.5	Protokolle der Einzeltiere	51
3.2.6	Probenkörper/Verteilung	52
3.2.7	Beschreibung der Implantatkörper	53
3.2.8	Entnahme der Implantatkörper	57
3.2.9	Aufbereitung der Implantate	57
3.2.10	Röntgen	58
3.2.11	Histologie	58
3.2.12	Biomechanik/ Messung und Auswertung der Ausdrehmomente	60
3.3	Ergebnisse	64
3.3.1	Klinische Beobachtungen	64
3.3.2	Ergebnisse der Röntgenuntersuchung	64
3.3.3	Ergebnisse der biomechanischen Untersuchungen/Messdaten	67
3.3.4	Statistische Auswertung der biomechanischen Untersuchungen	71
3.3.5	Ergebnisse der histologischen Untersuchungen	78
3.3.6	Vergleich der Ergebnisse aus den 3 Untersuchungen	84
4	Diskussion	89
4.1	Material und Methoden	89
4.1.1	Wahl der Tierspezies	89
4.1.2	Dentalkeramiken und Wahl des Studienprotokolls	91
4.2	Ergebnisse	93
4.2.1	Heilung	93
4.2.2	Röntgenologische Untersuchung	94
4.2.3	Wahl und Auswertung der biomechanischen Parameter	95
4.2.4	Bewertung der Ausdrehversuche	97
4.2.5	Histologische Untersuchungen	101
4.2.6	Vergleich der Untersuchungsergebnisse aus den 3 Untersuchungen	103
5	Zusammenfassung	107
6	Summary	109
7	Literaturverzeichnis	111
8	Tabellenverzeichnis	123
9	Abbildungsverzeichnis	125
10	Abkürzungsverzeichnis	127
11	Danksagung	129

1 EINLEITUNG

Seit den grundlegenden Erkenntnissen von BRANEMARK et al. (1969) und SCHROEDER et al. (1976) spielen dentale Implantate eine wesentliche Rolle in der Kiefer- und Gesichtschirurgie. Bei der Zahnwurzelersatzbehandlung sind sie unersetzlich.

Diese Implantate verbleiben über Jahre hinweg im Kieferbereich und bilden dort das Fundament sichtbarer Prothesen, Kronen und Brücken.

Für den Erfolg eines solchen Implantats sind neben einer schnellen und stabilen Einheilung ein hohes Maß an Druck- und Biegefestigkeit sowie biokompatible Eigenschaften essentiell. Es darf nicht zur Abstoßung durch Fremdkörperreaktionen kommen. Wichtig ist für den Vorgang der Osseointegration vor allem die Oberflächenbeschaffenheit des Implantats.

Der für dentale Implantate wissenschaftlich am gründlichsten untersuchte und anerkannte Werkstoff ist hochreines Titan. Die Oxidationsschicht der Titanoberfläche passiviert den Werkstoff und erzielt so ein biokompatibles Einwachsverhalten im Knochen. In einigen Studien wird jedoch von abgelösten Titanpartikeln berichtet. Diese Partikel werden von Makrophagen, Granulozyten und Riesenzellen abtransportiert und in inneren Organen abgelagert.

Ein weiterer Mangel ist die gräulich opake Farbe, die gerade im sichtbaren Zahnbereich durch Translumineszenzeffekte kosmetisch von Nachteil ist und insbesondere von den Patienten selbst als ästhetisch nachteilig empfunden wird.

Aufgrund dieser Nachteile ist es wünschenswert bis dringend erforderlich, einen Werkstoff zu entwickeln, der die positiven Eigenschaften des Titans bei gleichzeitiger Vermeidung der oben erwähnten Nachteile in sich vereint.

Diese Forderungen könnte ein in seiner Oberfläche neu beschaffenes Zirkoniumdioxid- (ZrO_2)-Implantat erfüllen. Bisher war seine Osseointegration aufgrund der nur schwer zu bearbeitenden glatten Oberfläche limitiert.

Im Allgemeinen entbehren angebotene und eingeführte Strukturierungen von Implantatoberflächen in den meisten Fällen wissenschaftlicher Grundlagenuntersuchungen (WAGNER und NAWAS 2004).

Die vorliegende Arbeit soll zeigen, inwieweit eine Oberflächenbehandlung von ZrO_2 -Implantaten durch Bestrahlung mit Aluminiumoxid (Korund) dazu beitragen könnte, ein Implantat zu schaffen, mit dem es gelingt, die gute Osseointegration von bisherigen Titanimplantaten mit den ebenfalls sehr guten biomechanischen und biokompatiblen Eigenschaften des Zirkoniumdioxids zu vereinen.

EINLEITUNG

Hierzu werden in dieser tierexperimentellen Studie Implantatschrauben

- ZrO₂ glatt (Zirkoniumdioxid, Oberfläche unbehandelt)
- ZrO₂ rau (Zirkoniumdioxid, oberflächenbehandelt)
- Ti SLA (Titan, SLA-Oberfläche)

an Miniaturschweinen („Minipigs“) implantiert und die Ergebnisse der Osseointegration biomechanisch per Ausdrehversuch sowie histologisch und radiologisch miteinander verglichen.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Grundlagen der Implantologie

In der Mitte des 19. Jahrhunderts begannen OLLIER und BARTH (zitiert nach WAGNER und NAWAS 2004) zeitgleich mit der wissenschaftlichen Auseinandersetzung der beiden Reagenten Biomaterial und Knochen. Sie führten schon zu dieser Zeit unabhängig voneinander die Erprobung solcher Werkstoffe in Tierversuchen durch. Bereits damals prägten sie die Begriffe autogen, allogenen und xenogen zur Einteilung von implantierbaren Biomaterialien.

Der Durchbruch in der Implantologie gelang allerdings erst BRANEMARK et al. (1969), die den festen Verbund von Titanimplantaten in Kaninchenknochen feststellen konnten und diesen als „Osseointegration“ benannten.

Zeitgleich konnten SCHROEDER et al. (1976) im Rahmen ihrer Versuche den gleichen Effekt erkennen und benannten ihn als „funktionelle Ankylose“ (zitiert nach WAGNER und NAWAS 2004).

Seit dieser Grundsteinlegung der modernen Implantologie haben sich zahlreiche Arbeitsgruppen mit der Frage geeigneter Biomaterialien, Implantatformen und Oberflächenbeschaffenheiten auseinandergesetzt, um Gewebeverträglichkeit, Tragekomfort und Ästhetik in einem möglichst idealen Ergebnis zu vereinen (BRANEMARK 1983, BUSER et al. 1991, 1998, 1999; ALDINI et al. 2002, 2004; KOHAL et al. 2004).

Bereits BRANEMARK (1983) postulierte nach seinen grundlegenden Erkenntnissen, dass jeder Werkstoff sowie die Methode zu dessen Einbringung erst im tierexperimentellen Versuch abzusichern sei. Auch sind demzufolge Gewebereaktionen zu untersuchen und die gewonnenen Erkenntnisse zur Verbesserung und Verfeinerung der Implantate zu nutzen (BRANEMARK 1983).

Der Wahl des Implantatmaterials und dessen Architektur kommt beim Zahnwurzelersatz besondere Bedeutung zu (ALDINI et al. 2002). Diese entscheiden in erheblichem Maße über den Grad der Integration im Knochengewebe (AKAGAWA et al. 1998; SCHULTZEMOSGAU et al. 2000). Zusätzlich haben sie Einfluss auf die Dauer der Einheilzeit, nach der ein solches Schraubenimplantat belastet werden kann (BUSER et al. 1998).

Die orale Umgebung beinhaltet für ein enossales Implantat eine Vielzahl besonderer Belastungen. Dazu gehören die Übertragung hoher Lasten durch Kaukräfte (Druck- und Scherkräfte), die Exposition im Biotop der Mundhöhle mit Speichel und der umgebenden Keimflora sowie der Interaktion mit anderen Implantatanteilen (teils sogar anderen Materialien).

Hinzu kommen noch die zusätzlichen oft erheblichen ästhetischen Ansprüche (WAGNER und NAWAS 2004).

Mehr als 80% der zur Implantation anstehenden Patienten sind zusätzlich nur teilbezahnt.

Eine entsprechende Mehrbelastung für das Einzelimplantat ist deutlich höher zu bewerten und zu berücksichtigen. Die biomechanischen Anforderungen steigen in dieser Situation insbesondere an der Grenzfläche zwischen Implantat und Knochen (BUSER et al. 1998).

Bei einer in unserer heutigen Gesellschaft wachsenden Lebenserwartung von weit über achtzig Jahren ist hinsichtlich dieses Phänomens anzumerken, dass „viele Menschen die Qualität ihrer Gewebe schlicht überleben“ (ALDINI et al. 2004).

Bereits 1970 hatten HULBERT et al. die Vision, es müsste gelingen, ein ideales prothetisches Implantat zu schaffen, welches die Gewebeintegration, -akzeptanz und die Korrosionsbeständigkeit von Keramiken mit den physikalischen Eigenschaften der Metalle in sich verbindet.

Der Anteil teilbezahnter und zahnloser Patienten aller Altersgruppen wurde von der WHO vor wenigen Jahren mit 57% angegeben. Bei älteren Patienten (45-54 Jahre) steigt dieser Anteil auf 76% bis hin zu 92% in der Gruppe der über 65-Jährigen. Diese Zahlen verdeutlichen den Bedarf und die Bedeutung sicherer prothetischer Dentalimplantate (STRAUMANN, 2005).

2.2 Osseointegration

Im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen des Einheilverhaltens von Titan und Tantal entdeckten BRANEMARK et al. (1969) das Phänomen fester Verankerung zwischen Titan und Knochen. Dieser Verbund erreicht eine hohe Stabilität, die in der Lage ist, extrem hohen Kräften in Form von Kau- und Nagebewegungen zu widerstehen. Diese Verankerung zwischen Implantat und Knochen ließ sich durch Einwirkung genannter Kräfte nicht lösen, es kam nicht zur Zwischenlagerung von Bindegewebe.

Hinsichtlich der Anordnung neu gebildeter Osteone und Knochenlamellen erkannten sie, dass bei der Knochenheilung um ein Implantat eine Ausrichtung der Haversschen Kanäle entsprechend der Richtung der einwirkenden Kraft erfolgt. Somit ist ein direkt osseointegriertes Implantat in der Lage, alle einwirkenden Kräfte auf den umgebenden Knochen zu übertragen. Knochen, Implantatlager und das Implantat selbst bilden eine mechanische Einheit (BRANEMARK et al. 1969).

„Osseointegration“ ist als die direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen organisiertem, lebendem Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantats definiert (WAGNER und NAWAS 2004).

Als weitere Parameter dieser komplexen Gewebereaktion konkretisierten KNÖFLER und GRAF (1989) die chemischen und physikalischen Einflüsse des implantierten Materials, die strukturellen Besonderheiten der Implantatoberfläche, der Makrostruktur und insbesondere die biodynamischen Veränderungen unter der Funktion.

Gut ossär integrierte Implantate besitzen in diesem Zusammenhang den Vorteil, dass mechanische Belastungen direkt auf den umgebenden Knochen übertragen werden können. Stress auf das Interface und den Knochen und eine dadurch bedingte Knochenresorption kann auf diese Weise vermieden werden (WONG et al. 1995).

Dass das Phänomen „Osseointegration“ primär eher eine grundlegende Reaktion des Knochengewebes als eine spezielle Reaktion auf Titan alleine ist, haben viele Arbeitsgruppen in den vergangenen Jahren zeigen können. Diese Art der Einheilung ist somit eine Form der posttraumatischen Gewebsneubildung, auf die ein Biomaterial positiven oder negativen Einfluss haben kann (DAVIES 1998, 2003; SCHULTZE-MOSGAU et al. 2000; KOHAL et al. 2004). Daraus resultierend entspricht das Einwachsen eines Implantats der so genannten Spalthheilung. Apposition von lamellärem Knochen sorgt für die „formschlüssige“ (in der Rauigkeit), der spätere Umbauprozess für die „kraftschlüssige“ Stabilisierung.

„Formschlüssig“ bedeutet das Einwachsen, „kraftschlüssig“ das Anwachsen eines Implantats (STEINEMANN und STRAUMANN 1984).

Zu erkennen ist ein osseointegriertes Implantat am Fehlen lytischer Prozesse im Röntgenbild und der Abwesenheit von Weichteilgewebe zwischen Knochen und dem größten Anteil der Implantatoberfläche im histologischen Schnitt (KHANG et al. 2001).

Für den Grad der Osseointegration, die Quantität neu gebildeten Knochens, lassen sich objektive Parameter nutzen. So wird in histologischen Untersuchungen zumeist der New bone healing Index (NBHI) oder Appositionsindex (AI) ermittelt. Beide Quotienten berechnen sich im Schnittbild aus der Länge angelagerten Knochens zur gesamten Kontaktlänge (LEE et al. 2004).

Beim NBHI werden zusätzlich Alter und Qualität der mineralisierten Struktur in die Bewertung einbezogen.

2.3 Voraussetzungen für eine erfolgreiche Implantation

Eine gute Primärstabilität erfordert im Rahmen der Implantation folgende Bedingungen:

1. Atraumatische Präparationstechnik der Weichteil- und Knochengewebe mit einem Präzisionsinstrumentarium (AKAGAWA et al. 1993)
2. Primärstabilität des Implantatkörpers nach der Insertion
3. Gedeckter oder transgingivaler Wundverschluss der dem Implantat angrenzenden Weichgewebe
4. Vermeidung von Früh- oder Fehlbelastung des Implantats während der Einheilphase im Knochen
5. Orale Hygiene, um einer Entzündung des Zahnfleischs am Implantat vorzubeugen

Die exakten Mechanismen, die biologisch, biomechanisch und chirurgisch eine optimale Osseointegration ermöglichen, sind nicht bekannt. Mit Sicherheit haben die Fähigkeit des umgebenden Knochens zu Remodelling-Prozessen, das Design eines Implantats und die chirurgischen Fertigkeiten maßgeblichen Einfluss auf dieses komplexe Zusammenspiel. Auch die physikalisch-chemische Aktivität der Knochen-Implantat-Grenzfläche und die sich dadurch ergebende Belastung durch den Patienten nach der Operation beeinflussen den Ablauf der Heilung (BRANEMARK et al. 1969).

KHANG et al. (2001) ergänzen oben aufgeführte Liste von BRANEMARK et al. (1969) noch um die systemische Gesundheit und die Gesundheit des umgebenden Zahnfleischs sowie orale Einflüsse und Hygiene, wobei sie das Rauchen als gesonderten Belastungsparameter nennen. Stabilität fordern KHANG et al. (2001) für das Implantat vor allem im Rahmen der Kaufunktion.

Diese Kraftübertragung muss „homogen“ sein, da sowohl eine Über- als auch eine Unterbelastung im Rahmen der Implantation dem Knochen schadet. Die geschaffene Verbindung zwischen Implantat und umgebendem Knochen muss Kräfte möglichst physiologisch übertragen (SCHMIDT 1992).

Zusätzlich bezeichnet SCHMIDT (1992) die Oberflächenstruktur als essentielle Voraussetzung: Ein glattes Implantat wird nicht ausreichend osseointegriert.

Knochenbildung und –remodelling um ein Implantat hängen von der Art des implantierten Materials, seinen Oberflächeneigenschaften und der Implantationsstelle ab (CHANG et al. 1996). Als Zusammenfassung ihrer Untersuchung der 3 Materialien Hydroxylapatit (HA), Zirkoniumdioxid (ZrO_2) und Aluminiumoxid (Al_2O_3) formulierten sie, dass die

Knochengewebsbildung zum einen von der Osteokonduktivität eines Materials und der osteogenen Fähigkeit (zur Bildung von Knochengewebe) zum anderen abhängt.

2.4 Wechselwirkungen an der Implantat-Knochengrenze

Auf der Basis der Erkenntnisse von BRANEMARK et al. (1969) und SCHROEDER et al. (1976) wird der Begriff der Osseointegration benutzt. Informationen über die Abläufe, die zu einer Integration im Knochen führen oder damit verbunden sind, werden nicht vermittelt. Die Einbringung eines Implantats in den Knochen ist mit unvermeidbaren primären Schäden verbunden (CHANG et al. 1996).

Hinsichtlich der Qualität des Knochens sind für die Osteogenese und Implantateinheilung die 2 Grundtypen an Knochensubstanz zu benennen: ortikaler und spongiöser Knochen.

DAVIES (2003) bricht mit der allgemein gültigen Aussage, dass die spongiöse Substanz minderwertig sei. Gerade diese zeichne sich durch eine große Oberfläche, den Kontakt zu mesenchymalen Stammzellen und die überdurchschnittlich gute Durchblutung aus. Daraus resultiert eine deutlich schnellere Heilung im medullären Segment eines Knochens.

Diese Aussage deckt sich nicht mit den Erkenntnissen der Arbeitsgruppe um CHANG, die zeigen konnte, dass die Bildung eines Frakturkallus vor allem im Bereich des Peri- und Endosts stattfindet und sich nur zu geringen Anteilen aus dem Knochenmark erschließt (CHANG et al. 1996).

Die Abläufe nach dem Einbringen eines Implantats entsprechen denen der Frakturheilung (DAVIES 2003).

Bei 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 2 vitale Knochenenden gegenüberstehen. Bei der Implantation läuft dieser Prozess aber nur von einer Seite ausgehend ab, sodass die Heilung nach der Schätzung von KNÖFLER und GRAF 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 lässt sich dabei in 4 Teilabläufe untergliedern, die nahtlos ineinander übergehen (VON RECHENBERG 2004), dabei regulieren systemische, hormonelle, auto- und parakrine Abläufe diese Vorgänge (BOYAN et al. 1999):

- Das periimplantäre Gewebe ist durch zunächst einsetzende Bildung eines komplexen Biofilms gekennzeichnet, der vornehmlich aus Blutbestandteilen wie Fibrin, Proteasen und Thrombozyten besteht (WAGNER und NAWAS 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. Vor allem den Interleukinen (Il-1 und Il-6) sowie dem PGE2 kommen hier besondere Bedeutung zu: Die Osteoklasten werden aktiviert und resorbieren traumatisierte Knochenreste an den Enden. Gleichzeitig scheiden Osteoblasten vermehrt extrazelluläre Matrix ab, welche später den entstandenen Spalt auszufüllen vermag (VON RECHENBERG 2004).
- 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 (WAGNER und NAWAS 2004).
- Diese Zellen differenzieren sich partiell zu Faserknorpel, welcher teilweise kalzifiziert.
- Der Körper resorbiert den Faserknochen und ersetzt ihn durch lamellären Knochen.

Distanz- und Kontakt-Osteogenese

Bei der Distanz-Osteogenese 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).

Bei der Kontakt-Osteogenese 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“) (STEINEMANN et al. 1988).

In der Realität muss davon ausgegangen werden, dass beide Prozesse parallel ablaufen. Dies erklärt auch Folgendes: Knochen-Implantat-Interface kann niemals universal beschrieben werden (DAVIES 2003).

Knochen-Remodelling

Infolge des operativen Traumas kommt es bis zu 1 mm um das Implantat herum zu einer Nekrose des Knochens. Dem Knochen-Remodelling kommt eine besondere Rolle hinsichtlich der kortikalen Verankerung eines Implantats zu. Nur an den kortikalen Stellen, an denen die Osteonen fest auf der Knochenoberfläche verankert sind, kommt es zu einem Knochen-Remodelling. Der Rest der transkortikalen Implantatoberfläche wird durch periimplantäre Nekrose sowie durch die Lyse von Knochengewebe bestimmt. Die größte Remodelling-Aktivität findet nach 4 bis 5 Monaten post implantationem statt (SCHULTZE-MOSGAU et al. 2000).

Der Ablauf der Knochenheilung ist aus dem Zusammenspiel von Osteokonduktion (Anziehung Matrix-synthetisierender Zellen auf die Oberfläche des Implantats), der Bildung neuer Matrix und dem Remodelling zu erklären. Das Zusammenspiel wird maßgeblich vom Implantatdesign selbst bestimmt (DAVIES 2003).

Die Menge des auf diese Weise neu gebildeten Knochengewebes ist dabei von mehreren Faktoren abhängig: der anatomischen Grundstruktur des Patientenknochens (SCHLIEPHAKE et al. 1991), der hormonellen und der Mineralstoffversorgung des Patienten (VON RECHENBERG 2004, ALDINI et al. 2002, 2004) sowie der Makrostruktur des Implantats (SCHLIEPHAKE et al. 1991).

2.4.1 Beschreibung des Knochen-Implantat-Interface

Histologische Knochenstruktur (nach HEES und SINOWATZ (2000))

Im erwachsenen Gewebe höher entwickelter Wirbeltiere ist physiologisch reifer Knochen von lamellärem Aufbau. Er ist zusammengesetzt aus der Substantia compacta und der Substantia spongiosa.

Architektonische Grundeinheit des fertigen Lamellenknochens ist das Osteon. Ein Osteon wird aus 5 bis 20 Speziallamellen gebildet (je 3 bis 7 μm dick), die einen zentral angeordneten Haversschen Kanal umgeben, in dem Blutgefäße und vegetative Axone verlaufen. Eine einzelne Lamelle besteht aus parallel angeordneten Kollagenfaserbündeln, die gewunden verlaufen. Eingebettet sind die Bündel in eine verkalkte Grundsubstanz. Benachbarte Fasern haben gegensätzliche Verlaufsrichtungen; hierdurch kann der Knochen deutlich größere Kräfte aufnehmen. Zwischen diesen Fasern sind in kleinen Lakunen (etwa 30 μm Breite) Osteozyten eingebettet, die zu Ernährungszwecken über ihre Fußfortsätze, durch kleinere Kanalikuli hindurch, mit anderen Osteozyten in Verbindung stehen. In der Substantia

spongiosa ist der Grundaufbau grundsätzlich nicht anders, allerdings deutlich unregelmäßiger und mit weniger Osteonen. Auch füllt sie nicht den gesamten Knocheninnenraum aus, sondern im Wesentlichen nur den Bereich der Epi- und Metaphysen (HEES und SINOWATZ 2000).

Interface

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).

Dies verdeutlicht, dass das Interface nicht eindeutig zu charakterisieren ist, sondern je nach Art der einwirkenden Kräfte eine Variable oben genannten Grundaufbaus darstellt. Somit können die Schichtung und der zelluläre Aufbau selbst um ein einzelnes Implantat herum variieren (DAVIES 1998; BRUNSKI 1992).

Der kritische Schritt ist die Synthese der ersten Grundmatrix. Die Matrix bildet das eigentliche Interface zwischen altem und neuem Knochen. Dies wurde bereits vor über 100 Jahren von dem deutschen Histologen EBNER beschrieben. Er sprach das Interface als „Kitt- oder Zementlinie“ an (zitiert nach DAVIES 1998).

Das anorganische Material dieser Grundsubstanz 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. Die Apatitschicht bildet sich nach der Implantation auf der Oberfläche eines Implantatwerkstoffs.

Die Bildung neuen Knochengewebes 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 für Kalzium 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).

Beschreibung des Interface für Titan und ZrO₂

Bereits ALBREKTSSON et al. (1983,1985) 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 tausend Å. Systematisch angeordnete Kollagenfaserbündel waren minimal 1000 Å von der Titanoberfläche entfernt. Das Implantat selbst war in eine kollagenfreie Proteoglykanschicht von 200 bis 400 Å Dicke eingebettet. Kalzifizierte Substanz war in direktem Kontakt zum Implantat sichtbar; nur wenige Zellen waren in dem Interface erkennbar. Auch für ZrO₂ konnte in einem Implantationsversuch gezeigt werden, dass eine direkte Apposition reifer trabekulärer Knochenbälkchen ohne Zwischenlagerung einer Bindegewebsschicht stattfinden kann (ALBREKTSSON 1983, 1985).

In einer histologischen vergleichenden Untersuchung der Knochenapposition auf Titan und Zirkonoxid konnte bei beiden Materialien eine ähnliche lamelläre Struktur gesehen werden. Da es sich hierbei um dynamische Prozesse handelt, beschrieben AKAGAWA et al. (1993) auch Oberflächenbereiche, die ausschließlich von Bindegewebe bedeckt waren. Hinsichtlich der Dynamik und Morphologie der Knochengewebsneubildung folgerten sie, dass sich ZrO₂ und Titan weitgehend entsprechen.

SCHULTZE-MOSGAU et al. (2000) werteten dagegen auf der ZrO₂-Oberfläche eine signifikant größere Apposition von mineralisiertem Gewebe aus als auf der Oberfläche von Titan.

Nach SCARANO et al. (2003) besteht das ZrO₂-Interface zu großen Anteilen aus reifem Knochen mit wenigen Markräumen. Anzeichen von Entzündungs- oder mehrkernigen Zellen konnten sie nicht sehen. Auch eine Interposition von Bindegewebe wird nicht beschrieben. Sie schließen sich anderen Forschungsergebnissen an und kommen zu dem Schluss, dass das ZrO₂-Knochen-Interface dem für Titan beschriebenen entspricht.

Durch Messung der Knochendichte konnten ABRAHAMSSON et al. (2001) sehen, dass die Dichte des appositionierten Knochens im direkten Interface durch die Rauheit einer Implantatoberfläche - unabhängig vom Material - beeinflusst wird.

2.4.2 Biologische/ Molekulare Reaktionen auf Oberflächen

Jede in den Körper eingebrachte Oberfläche wird zunächst mit einer feinen Blutschicht benetzt (NYGREN et al. 1997). Inmitten dieses heterogenen Gewebes übernimmt Fibrin die entscheidende Rolle während der Thrombusbildung (DAVIES 1998).

Die Thrombusbildung ist, so YUN et al. (1996), ein unerwünschter, aber beim Einbringen von Biomaterialien in den Körper unumgänglicher Schritt.

Diese Aussage deckt sich nicht mit den physiologischen Abläufen. Im Rahmen des Heilungsprozesses ist die Thrombusbildung von doppeltem Wert: „Der Thrombus ist eine frühe bindegewebige Verbindung und Quelle osteoblastischer Zellen zugleich“ (DAVIES 2003, VON RECHENBERG 2004).

Serin-Proteasen sind die dominierenden Proteine auf der Oberfläche eines eingebrachten Implantats (Titan). Innerhalb einer Kontaktzeit von 5 Sekunden sammeln sich Thrombozyten auf der Oberfläche an und verteilen sich. Thrombozyten und Entzündungszellen binden dabei nicht auf der Oberfläche selbst, sondern vielmehr auf dort bereits angesammelten Zellen. Die Zusammensetzung einer Proteinpopulation auf einer in den Körper eingebrachten Oberfläche wird maßgeblich durch die Eigenschaften der Oberfläche bestimmt. Diese bestimmt initiale Bindungen und dementsprechende Folgereaktionen und hat entscheidenden Einfluss auf den weiteren Heilungsverlauf im Körper (NYGREN et al. 1997).

So fördert die Oxidschicht, wie sie sowohl auf Titan- als auch auf ZrO_2 -Oberflächen ausgebildet ist, die Interaktion von Kontaktphase-Proteinen (vor allem Faktor XII) und auf gleichem Weg die Kallikrein-Bildung. Kallikrein kommt dabei im Zuge der Gerinnungskaskade eine wichtige Funktion zu (YUN et al. 1996).

Hieraus könnte sich in Zukunft sogar ein Einsatz von Prothrombin und Thrombin (als äußerst sensible Parameter) zur Untersuchung von Oberflächen auf Reinheit und Materialhomogenität ergeben (NYGREN et al. 1997).

2.4.3 Osseointegration von Titan

In Anwesenheit von O_2 -Atomen entsteht an der Oberfläche des Titans eine Oxidschicht von einigen Nanometern Dicke und schützt das darunter liegende Metall vor Korrosion. Diese Oxidschicht passiviert Titan und verleiht dem Metall seinen neutralen Charakter. Die umgebenden Gewebe erkennen den „getarnten“ Fremdkörper nicht, Fremdkörperreaktionen bleiben aus. Eine Vielzahl von Molekülen kann an diese Oberfläche binden. Der Bindungsvorgang wird durch saures Milieu, wie es im Zuge von Heilungs- und Entzündungsreaktionen vorkommt, gefördert (SCHMIDT 1992).

Für die mechanische Stabilität des Interface während der Einheilung sind die von STEINEMANN et al. (1988) getroffenen Zeitangaben interessant: Denen zufolge erlaubt die Stabilität des neu gebildeten Gewebes (DAVIES 2003, VON RECHENBERG 2004)

innerhalb der ersten 20 Tage noch überhaupt keine Kraftübertragung. In dieser Zeit ist die Umstrukturierung von entzündlichen Vorgängen im Rahmen der Heilung geprägt.

Erst danach vermag ein durch das Einwachsen von Knochen in die Oberfläche ermöglichter kraftschlüssiger Verbund geringfügige Kräfte aufzunehmen und nach 90 Tagen post implantationem ist bei Titan eine Kraftübertragung über das Interface möglich (STEINEMANN et al. 1988).

Interessant ist der Vergleich der Osseointegration verschiedener Werkstoffe in pathologischen Tiermodellen. In solchen Modellen sind die weiter oben beschriebenen Stoffwechselaktivitäten des Gesamtorganismus und des Knochens durch induzierte Osteoporose verschlechtert (FINI et al. 2000). In genannten Versuchen konnten metallische Implantatkörper (namentlich Stahl und Titan) eine deutlich schlechtere Osseointegration erreichen als moderne bioaktive Materialien. Die Ergebnisse lassen die berechtigte Hoffnung zu, die Integrationsleistung von Titan mit modernen bioaktiven Implantatmaterialien noch übertreffen zu können (ALDINI et al. 2004).

Gefördert wird dieses Streben durch die Tatsache, dass im Falle der meisten Implantationen keine optimale knöcherne Grundlage zur Verfügung steht (BUSER et al. 1998, ALDINI 2004).

2.4.4 Osseointegration von Keramiken (speziell ZrO_2)/ Vergleich mit Metallen (speziell Titan)

Nach DAVIES (1998) findet die genannte Neubildung von Knochengewebe auf vielen Implantatmaterialien, wie Metallen und Keramiken, gleichermaßen statt.

Die Vorteile von Keramiken im Vergleich mit metallischen Werkstoffen liegen vor allem in ihrem gegenüber Körpergewebe inerten Charakter (ALDINI et al. 2002).

Im Rahmen von Untersuchungen des Implantat-Interface konnten bei Zirkoniumdioxid-Implantaten bislang keine Anzeichen von Entzündung gesehen werden. Einzelne Zellen (Riesenzellen) lagen reaktionslos in der Matrix, eine bindegewebige Kapsel fehlte stets (SCHULTZE-MOSGAU et al. 2000, ALDINI et al. 2004, KOHAL et al. 2004).

In einem vergleichenden Tierversuch konnten KOHAL et al. (2004) zeigen, dass Titan- und Zirkoniumdioxid-Implantate sich hinsichtlich ihrer osseointegrativen Ergebnisse entsprechen. Auch die Heilungsergebnisse im umgebenden Weichteilgewebe divergierten nicht.

Biokeramiken können, den Ergebnissen von DUBRUILLE et al. (1999) zufolge, sogar eine prozentual größere Knochenanbildung erreichen als Titan. Die Implantate ihrer Studie waren

allerdings nicht primärstabil implantiert, sondern in mit Knochenzement aufgefüllten Bohrlöchern eingebracht.

LEE et al. (2004) brachten Zirkoniumpartikel in die Oberfläche von Hydroxylapatit (HA)–beschichteten Implantaten ein und verglichen deren Osseointegration mit unbeschichteten. Eine direkte Apposition von neuem Knochengewebe wurde nur für die ausschließlich HA–beschichteten Implantate gesehen. Die Fähigkeit zur Osseointegration wird durch Hinzufügen der Zirkoniumdioxidphase regelrecht verhindert (LEE et al. 2004).

HAYASHI et al. (1993) verglichen Stahl mit bioinerten Keramiken und konnten keine signifikanten Unterschiede der Affinität von Knochen zu verschiedenen aktuell im Einsatz befindlichen Implantatmaterialien feststellen. Bioinerte Keramiken haben nach ihrer Erkenntnis eine vergleichbare Fähigkeit, einen Implantat-Knochen-Verbund zu erzielen, wie Metalllegierungen. In diesem Zusammenhang bezeichnen HAYASHI et al. (1993) andere Studien mit divergierenden histologischen Ergebnissen als subjektiv, da sie bei jedem Implantat lediglich einen Teil des Interface charakterisieren.

Das Einwachsverhalten von ZrO_2 in den Knochen und die morphologischen Reaktionen des umgebenden Gewebes werden in der Literatur weder in sich noch vergleichend schlüssig wiedergegeben. Die eingesehenen Studien unterscheiden sich auch aufgrund verschiedener Modelle, Tierarten und Rohmaterialien (ICHIGAWA et al. 1992; AKAGAWA et al. 1993, 1998, HAYASHI et al. 1993; CHANG et al. 1996; ALDINI et al. 2004; KOHAL et al. 2004). KIM et al. (2005) diskutierten in diesem Zusammenhang die Erkenntnisse anderer Untersuchungen mit ihren eigenen Ergebnissen und bewerteten abschließend: Der Werkstoff ZrO_2 beeinträchtigt die zellulären Reaktionen nicht.

2.4.5 Oberflächenmodifikationen und deren Einfluss auf die biologische Reaktion

Der Erfolg moderner Implantate basiert auf der Entwicklung eines Implantatdesigns, das die Bildung eines direkten Knochen-Implantat-Verbunds begünstigt oder grundsätzlich ermöglicht (KHANG et al. 2001).

Die optimale Oberfläche wurde allerdings immer noch nicht gefunden (LI et al. 2002).

Die Charakteristik einer Oberfläche beinhaltet dabei das Zusammenspiel all ihrer Eigenschaften: Chemische, physikalische, mechanische und topographische (WENNERBERG 1995). MÜHLEMANN postulierte bereits 1975, die ideale Implantatoberfläche müsse rau sein.

THOMAS und COOK (1985) untersuchten 12 verschiedene Oberflächenparameter und deren Einfluss auf die Osseointegration eines Implantats. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass von den untersuchten Einflüssen lediglich die Rauheit signifikante Auswirkungen auf die Festigkeit des Knochen-Implantat-Verbunds hat und bestätigten ihre Ergebnisse durch biomechanische Untersuchungen (THOMAS und COOK 1985).

Um die „Verzahnung“ zwischen Implantat und Knochen zu verbessern, werden Oberflächen auf viele Arten modifiziert: Maschinierung/ Mikromaschinierung, Bestrahlung mit verschiedenen Molekülen unter Druck, Titan-Plasma-Beschichtung, chemische und elektrochemische Ätzung, Bestrahlung in Kombination mit Ätzung, elektrochemische Anodisierung oder pulsierende Abtragung mit Laser. Topographische Bearbeitungen verändern die Zusammensetzung einer Oberfläche, ihre Ladung und ihre Energie (ZINGER et al. 2004).

Topographische Eigenschaften reichen dabei vom Millimeter- bis in den Nanometerbereich (WENNERBERG et al. 1995). Mikro- und Nanometerstrukturen einer Oberfläche beeinflussen verschiedene Aspekte des zellulären Verhaltens, so z. B. die Adhäsion, Proliferation, Differenzierung, Morphologie und Orientierung von Zellen (ZINGER et al. 2004).

Die topographische Nachbearbeitung bezweckt eine Vergrößerung der Oberfläche. Diese bietet dem Knochen mehr Fläche zur Anheftung. Eine größere Fläche steigert die Primär- und Sekundärstabilität. Diese Nachbearbeitungsschritte reichen bis in die Bereiche der Mikro- und Nanostruktur (WAGNER UND NAWAS 2004).

Hinsichtlich der Verfahrenstechnik sind oben beschriebene Modifikationen in additive (Aufbringung bestimmter Partikel auf oder in die Oberfläche) und subtraktive zu unterteilen. Bei letzteren werden, zumeist durch Abstrahlung und Säureätzung, Teile aus der Oberfläche herausgelöst. Des Weiteren werden Versuche unternommen, die chemische Struktur von Oberflächen (in der Regel die Oxidschicht) durch Fluoridierung oder Biologisierung mittels verschiedenster Proteine zu verändern, um auch hierdurch den biologischen Verbund zu verbessern (WAGNER UND NAWAS 2004).

Laut LI et al. (2002) sind mehr als 10 Parameter sinnvoll, um eine Oberfläche profilometrisch zu beschreiben, ohne dass eindeutig bekannt ist, ob und welcher der vielen Parameter den entscheidenden Einfluss auf die knöchernen Reaktion ausübt.

Als entscheidenden Wert zur Beschreibung der Oberfläche geben WAGNER und NAWAS (2004) die mittlere Rauheit in Form des S_a Wertes an.

Fibrin, anfangs wichtigster Reaktionspartner der Oberfläche bei der Heilung, vermag sich fast allen Oberflächen anzuheften. Wo liegt bei diesem Vorgang der Vorteil einer raueren

Oberfläche? Fibrinfasern kontrahieren sich in den ersten Stunden der Heilung. Das Oberflächendesign muss so gestaltet sein, dass die Fibrinfasern auch im Zuge der beschriebenen Kontraktion fest auf der Oberfläche angeheftet bleiben. Gelingt dies nicht, lösen sich die Fasern. Einwandernde Zellen nutzen die Fibrinfasern als Leitschiene ihrer Wanderung und erreichen die Implantatoberfläche nur, wenn Fibrin dort fest verankert bleibt. Kann eine Implantatoberfläche dies nicht gewährleisten, differenzieren sich die Zellen bereits im umliegenden Gewebe und scheiden Knochenmatrix bestenfalls in Richtung des Implantats ab (DAVIES 2003).

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben für rauere Implantate (bei gleicher chemischer Aufbereitung) eine bessere Knochenbildung *in vivo* und *in vitro* feststellen können (BUSER et al. 1991, BUSER und BELSER 1998, BUSER et al. 1999, KHANG et al. 2001, BRETT et al. 2004).

Die Oberfläche eines Implantats hat dabei offensichtlich nicht nur Einfluss auf die Reaktion des Knochens. Auch die Bindegewebsheilung wird beeinflusst. So zeigten COCHRAN et al. (1994) in ihren Arbeiten für die Anlagerung und Proliferation humaner Fibroblasten signifikant höhere Anheftung auf maschinieren (glatten) Oberflächen. Sie ziehen hieraus folgenden Schluss und beziehen sich damit auch auf die Arbeiten von THOMAS und COOK (1985) und BUSER et al. (1991): Auf glatten Oberflächen kommt es vor allem zum Wachstum von Bindegewebe, bei rauen Oberflächen kommt es verstärkt zu einer knöchernen Verankerung (COCHRAN et al. 1994; SIMPSON und SNÉTIVY 1998).

BRUNETTE (1988) formuliert diesbezüglich seine Ergebnisse folgendermaßen: „Die Textur einer Oberfläche hat das Potential, die Population bestimmter Zelltypen selektiv zu beeinflussen und deren Funktion zu verändern.“

Die zellulären Reaktionen reichen dabei bis hin zu aktiven genetischen Vorgängen (up- und down-Regulation von Genen). Diese „Manipulation“ findet allerdings nicht nur in den ersten Stunden nach dem Einbringen eines Implantats statt, sondern beeinflusst zelluläre Mechanismen auch noch längere Zeit danach (BRETT et al. 2004).

Die Rauheit einer Oberfläche hat Einfluss auf die Differenzierung von Osteoblasten (BOYAN et al. 1999) und bietet deren Pseudopodien (Fußfortsätze) die Möglichkeit zur Anheftung (KHANG et al. 2001).

Bei *in-vitro*-Arbeiten wurde hingegen gezeigt, dass bei zunehmender Rauheit der Oberfläche das Wachstum von Osteoblasten, deren Differenzierung und Matrix-Synthese gehemmt sind. Die DNA-Synthese ist allerdings *in vitro* gesteigert (MARTIN et al. 1995, 1996).

SCHWARTZ et al. (1996) untersuchten diese Ergebnisse mit Chondrozyten verschiedenen Differenzierungsgrades nach. Welchen Einfluss die Rauheit einer Oberfläche auf den Zellstoffwechsel hat, ist ihrer Arbeit zufolge ebenfalls vom Differenzierungsgrad der einwandernden Zellen abhängig. Vermehrte Rauheit scheint den gesamten Zellstoffwechsel anzuregen. Anzahl und Proliferation der Chondrozyten ist in diesem Fall insgesamt vermehrt (SCHWARTZ et al. 1996).

Ob diese Zusammenhänge durch die Rauheit der Oberfläche direkt und primär vermittelt werden, ist allerdings nicht klar. So könnten initiale Proteine, wie Fibronectin, diese Zellreaktionen sekundär modulieren. Fibronectin hat Einfluss auf die Anheftung und Ausbreitung von Zellen auf Oberflächen, indem es mit Glykosaminoglykanen und dem Zytoskelett der Zellen interagiert. Die anfängliche Anheftung bestimmter Proteine kann auf diese Weise die weitere Entwicklung und Differenzierung nachfolgender Zellpopulationen positiv oder negativ beeinflussen (SCHWARTZ et al. 1996).

Je größer der Wert für die mittlere Rauheit der Oberfläche ist (R_a oder S_a), umso größer ist die Aktivität und Konzentration zweier für den Knochenheilungsprozess wichtiger Zytokine: PGE2 und TGF- β 1 (KIESWETTER et al. 1996).

Diese Ergebnisse stehen nicht im Einklang mit denen von BOYAN et al. (1999). Sie beobachteten, dass bei steigender Rauheit die Produktion genannter Mediatoren sinkt. Zusätzlich nimmt die Reaktionsbereitschaft von Zellen auf systemisch wirkende Hormone ab (BOYAN et al. 1999).

Im Vergleich mit den Ergebnissen von SCHWARTZ et al. (1996) kommen KIESWETTER et al. (1996) zu dem Schluss, dass die vergleichsweise wenigen Zellen auf den rauen Oberflächen einen deutlich höheren Differenzierungsgrad aufweisen. Aus diesem Grund ist die Stoffwechselleistung der Einzelzelle erhöht (KIESWETTER et al. 1996).

Chemische Modifikationen (wässrige Lösungen, teils sauer, teils basisch) schaffen bei Keramiken eine Apatit-Oberfläche, die einen stabileren Verbund mit dem umgebenden Knochen ermöglicht. Durch die chemische Nachbearbeitung bilden sich Zr-OH Gruppen auf dem Material. Die Bildung einer Apatitschicht wird durch die Anwesenheit von Hydroxylgruppen (-OH), wie z. B. Si-OH, Ti-OH oder Ta-OH, in der Oberfläche bestimmt.

Das Zirkonium-Hydrogel kann auf diese Weise eine Knochensubstanz-ähnliche Apatitschicht auf seiner Oberfläche bilden. Je mehr Zr-OH Gruppen sich auf der Keramikoberfläche befinden, umso mehr Apatit wird gebildet (UCHIDA et al. 2002).

2.4.6 In-vivo-Erfahrungen mit verschiedenen rauen Oberflächen

Entgegen den Ergebnissen oben aufgeführter *in-vitro*-Untersuchungen stellten alle Arbeitsgruppen bei *in-vivo*-Studien eine bessere Einheilung fest, je rauer die untersuchte Oberfläche war (BUSER et al. 1991; WENNERBERG et al. 1992, 1995, 1996, 1997; BUSER et al. 1998; WILKE et al. 1998; BUSER et al. 1999; ABRAHAMSSON et al. 2001; KHANG et al. 2001; LI et al. 2002). Die Rauheit beeinflusst die Dichte oder Schichtung des Knochens nur im direkten Interface (ABRAHAMSSON et al. 2001).

Dabei drückt sich eine bessere Einheilung auch in einem zahlenmäßig größeren Knochen-Implantat-Verbund aus. BUSER et al. (1991) konnten dies mit einer signifikant größeren Knochenkontaktrate (50 bis 60%) bei der „sand-blasted-acid-etched“ (SLA)-Oberfläche im Vergleich zu maschinieren Oberflächen (20 bis 25%) am Werkstoff Titan belegen.

Eine Säurebehandlung mit HCl/ H₂SO₄, wie dies bei der SLA-Oberfläche erfolgt, hat zusätzlich einen stimulierenden Einfluss auf die Knochenapposition. Zum einen werden Restpartikel, die nach dem Sandstrahlen noch lose in der Struktur eingebettet sind, gelöst. Zum anderen werden von den Säuren sekundäre Unebenheiten in die Oberfläche geätzt (BUSER et al. 1991).

Auch WENNERBERG et al. (1995, 1997) ermittelten für rauere Oberflächen bei einer Heilungszeit von 12 Monaten signifikant bessere Ergebnisse.

Die wissenschaftlichen Ergebnisse von tierexperimentellen Studien führten im Fall der SLA-Oberfläche dazu, die unbelastete Einheilungszeit dentaler Implantate von 12 auf 6 Wochen verkürzen zu können (BUSER et al. 1991).

BUSER et al. (1998) konnten ihre histologischen Ergebnisse durch Bestimmung der Lösemomente untermauern: Die glatten Implantate erzielten Lösemomente von weniger als 30 Ncm, die rauen konnten stets Werte größer als 110 Ncm erzielen. (Zur Einschätzung und Interpretation der Werte sei auf die eigenen Untersuchungen in Kapitel 3 und die Diskussion in Kapitel 4 verwiesen.)

Bei einem Implantationsversuch mit anschließendem Push-out Test der gleichen SLA-Oberfläche kamen auch WILKE und Mitarbeiter (1998) zu entsprechenden Ergebnissen. Sie schlossen daraus, dass bei der SLA-Oberfläche die knöcherne Heilung durch Kombination aus chemischer und mechanischer Modifikation verbessert sei. Die mechanischen Untersuchungen unterstreichen ihrer Meinung nach den klinischen Zusammenhang biomechanischer Ergebnisse mit einer besseren Stabilität der Implantate *in vivo* (WILKE et al. 1998).

2.4.7 Porengrößen und deren Einfluss auf die Mikrozellmorphologie

Will man einwachsenden Knochenzellen die Anheftung auf einem Implantat ermöglichen, so ist der Durchmesser der Poren der Schlüssel zum Erfolg (HULBERT et al. 1970).

Der Einwachsprozess von Knochenbälkchen in kleine Poren der Oberfläche lässt sich in mehrere Schritte aufteilen: Das Eindringen undifferenzierter mesenchymaler Zellen, deren Differenzierung und die Bildung neuer Knochengrundsubstanz (ITALA et al. 2001).

HULBERT et al. (1970) waren noch davon ausgegangen, Kavitäten müssten so groß sein, dass ganze Gefäße hineinwachsen können. Ein Haverssches 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 1 μm) und Submikrometer- oder Nanometerstrukturen (kleiner als 1 μm) zu. Zellen antworten auf eine Nanostruktur mit einer größeren Zelldicke. Sie wachsen auf nanoporösen Oxidoberflächen ausgedehnter und entwickeln mehr und längere Filopodien (Fußfortsätze) (ZINGER et al. 2004).

ZINGER et al. (2004) inkubierten MG 63-Zellen auf Oberflächen mit Kavitäten definierten Durchmessers. Zellen sind in der Lage, in Kavitäten mit einem Durchmesser von 30 bis 100 μm einzuwachsen. Strukturen mit einem Porendurchmesser bis 10 μm werden nicht erkannt; die Zellen wachsen darüber hinweg. Nur die Ränder der Kavitäten werden zur Anheftung genutzt. Kavitäten mit einem Durchmesser größer als 30 μm werden offensichtlich von den Zellen wahrgenommen; die Zellen wachsen ein. Dabei heften sie sich nicht nur an die Ränder an, sondern sie wachsen bis auf den Grund ein und bilden dreidimensionale Strukturen aus. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Zellen zum Einwachsen Strukturen benötigen, deren Poren größer sind als sie selbst, um eine gute Retention in der Oberfläche zu erreichen (ZINGER et al. 2004).

Als allgemeiner Konsens in der Literatur galt, den Angaben von ITALA et al. (2001) folgend, eine optimale Porengrößen zwischen 100 und 400 μm (Minimale Porengröße von 75 bis 100 μm). Sie selbst hatten ein Einwachsen von Zellen auch schon in Kavitäten mit 50 bis 125 μm zeigen können.

Die Ergebnisse erzielten ITALA et al. (2001) und ZINGER et al. (2004) allerdings als unbelastete *in-vitro*-Untersuchungen unter dem Mikroskop.

In einem *in-vivo*-Implantationsmodell an Minipigs von SCHLIEPHAKE et al. (1991) kam es bei gleicher Fragestellung in der Tiergruppe mit Implantaten der Porengröße 150 μm in

hohem Maß zu Implantatverlusten. Bei Verwendung von Implantaten mit einem Porendurchmesser von 260 µm war der Knochenwuchs in einer Vergleichsgruppe hingegen bis zu 3 mal so hoch. Klinisch kam es in dieser Tiergruppe nicht zu Implantatverlusten. In ihrer Diskussion arbeiteten SCHLIEPHAKE et al. (1991) die Ergebnisse der genannten Studien auf und unterschieden: 100 µm Porengröße sind für das Einwachsen osteonaler Strukturen notwendig, 200 µm sind notwendig, sollen sich ganze osteonale Strukturen in den Kavitäten ausbilden. Damit schließen sich SCHLIEPHAKE et al. (1991) den Ergebnissen von HULBERT et al. (1970) an. Die histologische Schichtung bezeichnen sie nicht näher.

HULBERT et al. (1970) betonten zusätzlich, dass der Abstand zwischen den Kavitäten genau so wichtig sei wie der Durchmesser der Kavitäten selbst. Zahlenangaben machten sie zu dieser Aussage allerdings nicht.

2.5 Darstellung der werkstoffkundlichen Grundlagen in der Implantologie

2.5.1 Einteilung und allgemeine Gebrauchseigenschaften eines Werkstoffs

Biomaterialien sind nach einer Definition von WAGNER und NAWAS (2004) alle Substanzen oder Kombinationen von Substanzen synthetischen oder natürlichen Ursprungs, außer Medikamente, die für eine beliebige Zeitdauer als Ganzes oder als Teil eines Systems die Behandlung, Augmentation oder den Ersatz von Körpergewebe, Organen oder Körperfunktionen bewirken (WAGNER und NAWAS 2004).

Nach ihrer Herkunft lassen sich Implantatmaterialien in biologische und alloplastische unterteilen. Die biologischen teilen sich nach ihrer Herkunft in autogene (vom selben Individuum), allogene (von derselben Spezies) und xenogene (von einer anderen Spezies). Bei den alloplastischen sind allen voran Keramiken und Metalle zu nennen (WAGNER und NAWAS 2004). Allgemeine Gebrauchseigenschaften eines Werkstoffs umfassen dabei gleichermaßen Anforderungen an seine biologischen und mechanischen Eigenschaften.

Zu den biologischen Eigenschaften zählt, dass der Werkstoff weder toxisch noch teratogen oder kanzerogen sein darf. Er darf keine antigenen Eigenschaften haben und nicht infektiös sein. Hieraus folgt, dass er z.B. Einflüssen wie Temperatur und Feuchtigkeit im Rahmen des Sterilisationsprozesses standhalten muss. Weiter hat er gegenüber biologischen Prozessen stabil zu sein und darf sich durch diese nicht abbauen lassen (WAGNER und NAWAS 2004). Zusätzlich darf ein solcher Werkstoff die Entstehung von Plaques nicht fördern und er muss biokompatibel sein (KIM et al. 2000).

Biokompatibilität definiert WILLMANN (1997) in diesem Zusammenhang als Sicherheit gegen Korrosion durch Körperflüssigkeiten, denn mögliche Korrosionsprodukte können unerwünschte Reaktionen auslösen. Diese umfassen Entzündung, Abstoßung des Implantats und eine mögliche toxische Wirkung.

Ein biokompatibles Material muss allen Anforderungen des Organismus gleichermaßen gerecht werden. Der Begriff der Biokompatibilität erstreckt sich somit auf alle Ebenen der Wechselwirkung zwischen Implantat und Organismus (SCHMIDT 1992).

Die mechanischen Eigenschaften beinhalten Formstabilität sowie Sicherheit gegen mechanisches Versagen (Bruch) und Verschleiß (WILLMANN 1997). Die auf ihn einwirkenden Kräfte soll ein Werkstoff „physikalisch günstig“ auf den umgebenden Knochen übertragen (KIM et al. 2000).

Zusätzlich muss ein Biomaterial für die orale Implantologie Radioopazität aufweisen, um röntgenologische Überprüfung der Einheilungsvorgänge zu ermöglichen. Ein Material für dentale Implantate muss die optischen Eigenschaften des natürlichen Zahns möglichst günstig imitieren, um die erheblichen ästhetischen Ansprüche optimal zu realisieren (WAGNER und NAWAS 2004).

Alle genannten Eigenschaften soll ein Implantat bei einer günstigen Kosten-/ Nutzenrelation ermöglichen (ZIMMERMANN et al. 1998).

2.5.2 Implantatmaterialien, Eigenschaften

In den Knochen eingebrachte Materialien können verschieden aktiv mit ihrem knöchernen Umfeld interagieren:

Osteokonduktion bedeutet, dass das Implantat eine Leitstruktur darstellt, in die der Knochen einwachsen kann. Bei der Osteopromotion erleichtert das eingebrachte Material die Regeneration des umgebenden Knochens oder fördert diese sogar (WAGNER und NAWAS 2004).

Hydroxylapatit ist ein solches Material. Es regt das Knochenwachstum in Richtung der Implantatoberfläche an. Ähnliches gilt für einige resorbierbare Gläser. Welche Stimuli diesen Mechanismus anregen, ist bislang nicht vollständig geklärt (DE BENEDITTIS et al. 1999).

Osteoinduktiv sind Materialien, die eine Knochengewebsbildung auch an Stellen anregen, an denen physiologischerweise keine Knochenbildung zu erwarten ist (WAGNER und NAWAS 2004).

Der Begriff „bioinert“ charakterisiert einen Werkstoff, der nicht aktiv mit dem umgebenden Gewebe interagiert. Aus der Familie keramischer Implantate werden die Metalloxide, wie Alumina (Al_2O_3) oder Zirkonia (ZrO_2), als bioinert bezeichnet. Diese sind nicht resorbierbar (DE BENEDITTIS et al. 1999).

Zu den bioaktiven keramischen Materialien, die zumeist aus Kalziumsalzen hergestellt werden, zählen Hydroxylapatit und Kalziumphosphat (Trikalziumphosphat). Hydroxylapatit wird im Gegensatz zu Kalziumphosphat kaum resorbiert. Zuletzt zählen hierzu auch Mischmaterialien aus beiden Komponenten, deren Resorption umso leichter erfolgt, je größer der Anteil an Kalziumphosphat ist (DUBRUILLE et al. 1999).

Die Bindung von bioaktiven Materialien an den umgebenden Knochen gelingt durch eine knochenähnliche Apatitschicht, die sich auf ihren Oberflächen bildet (DE BENEDITTIS et al. 1999).

Auch Titan darf als bioaktiv bezeichnet werden, da es zu einer starken chemischen Bindung zwischen Organismus und Implantat kommt. Der Begriff „quasi-katalytisch“ charakterisiert diese Wechselwirkung besser, da die Titanoberfläche biologische Aktivitäten ungehindert zulässt, ohne dabei selbst verändert zu werden (SCHMIDT 1992).

Titan zeichnet sich dadurch aus, dass es in Anwesenheit von atomarem Sauerstoff zur Bildung einer passivierenden Oxidschicht kommt, in deren Oberfläche sich wiederum Ca- und P-Ionen durch Absorption einlagern können (STEINEMANN 1988).

Hinsichtlich der Materialwahl hat sich in der oralen Implantologie Titan eindeutig durchgesetzt, da es nicht nur über ausgezeichnete biologische, sondern auch über gute physikalische Eigenschaften verfügt, die für einen Langzeiterfolg ausschlaggebend sind (BUSER et al. 1998; STEINEMANN 1988).

Bezüglich der Form dominieren eindeutig rotationssymmetrische, wurzelförmige Schraubenimplantate in allen Varianten mit konischer oder zylindrischer Konfiguration. Die Schraubenform wird generell deshalb bevorzugt, weil sie bei der Implantation die Primärstabilität verbessert. Zusätzlich hat diese Geometrie bei der Kraftübertragung zwischen Implantat und Knochen essentielle Bedeutung (BUSER und BELSER 1998).

Im Falle einer erforderlichen Explantation kann eine Entfernung mit einer passenden Trepanfräse durchgeführt werden, wodurch der entstehende Knochendefekt in seinen Ausmaßen limitiert wird (BUSER und BELSER 1998).

2.5.2.1 Metallische Werkstoffe, speziell Titan

Titan ist das neunthäufigste Element der Erdrinde. Es kommt überall im pflanzlichen und tierischen bzw. menschlichen Organismus vor, nimmt allerdings nicht aktiv an Stoffwechselfvorgängen teil (SCHMIDT 1992).

Seit 30 Jahren ist es Implantatmaterial der Wahl und sein Erfolg ist mit entsprechenden Langzeitstudien belegt (KOHAL et al. 2004; WAGNER und NAWAS 2004).

Titan zeichnet sich durch hohe Bruchfestigkeit bei gleichzeitig relativ geringem Gewicht aus (Dichte: $4,5 \text{ g/cm}^3$) und ist vergleichsweise sehr korrosionsfest (STEINEMANN 1988; WAGNER und NAWAS 2004, SCHMIDT 1992).

Titanimplantate sind von einer etwa 2 bis 5 nm dicken Oxidschicht bedeckt, die sich nach frischem Anschliff rasch bei Raumtemperatur ausbildet und für die hohe Biokompatibilität verantwortlich ist (STEINEMANN 1988). Es ist vielfach experimentell und klinisch nachgewiesen, dass die Kombination aus der Oxidschicht und einer rauen Oberfläche die Knochenanlagerung an Titanimplantate begünstigt (WAGNER und NAWAS 2004).

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 günstigen Eigenschaften besitzt. Durch Legierung mit anderen Elementen, wie Molybdän, Niob, Tantal und anderen lässt sich diese Phase auch für tiefere Temperaturen stabilisieren (SCHMIDT 1992).

Da mit H^+ und OH^- 2 unterschiedliche chemische Reste aus der Oberfläche herausragen, reagiert sie amphoter. Die Anzahl saurer Gruppen entspricht auf der Oberfläche der Anzahl basischer Gruppen. Gemeinsam verleihen sie der Titanoberfläche seine besondere Verträglichkeit im Organismus (SCHMIDT 1992).

Nur die aus der Oberfläche herausragenden Hydroxylgruppen gehen Reaktionen mit anderen chemischen Gruppen der Umgebung ein. 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. Als feines Pulver ist das bei Raumtemperatur entstehende TiO_2 weiß und wird unter anderem zur Farbenherstellung verwendet (SCHMIDT 1992).

Als Implantatmaterial ist Titan grau. Dadurch ist es in den Situationen des sichtbaren Frontzahnbereichs mit dünner Mukosa optisch und damit ästhetisch problematisch. Eine vermehrte Neigung zu allergischen Reaktionen verstärkt in der heutigen Zeit bei Patienten

den Wunsch nach metallfreien Implantaten. Aus diesen Problemen ergibt sich das allgemeine Interesse an modernen zahnfarbenen Implantatmaterialien (MEYER 2002; KOHAL et al. 2004).

2.5.2.2 Keramische Werkstoffe, speziell ZrO_2

2.5.2.2.1 Geschichte der medizinischen Anwendung von Keramiken

Laut KOHAL und KLAUS (2003) wurde ZrO_2 1789 von dem deutschen Chemiker KLAPROTH entdeckt.

Die Geschichte der Anwendung von keramischen Implantatmaterialien im Allgemeinen reicht zurück bis in die ersten Jahrzehnte des vergangenen Jahrhunderts. Nachdem die Vorkriegswerkstoffe an mangelnder Festigkeit, Reinheit und Erprobung krankten, ist das 1965 von SANDHAUS in England vorgestellte und patentierte Alumina (für Hüftgelenke), auch als „Degussit Al 23“ bekannt, als die „Urgroßmutter“ der heutigen keramischen Werkstoffe anzusehen (zitiert nach RIEGER 2001).

Nach der Einführung von Hydroxylapatit in den frühen 70er Jahren ist ZrO_2 mit dem Namen TZP (*Tetragonal Zirconia Polycrystals*) als nächster großer Schritt bei den Keramikwerkstoffen in den späten 70ern zu nennen. TZP zeichnet sich vor allem durch hohe Dichte, feine Partikelgröße, hohe Reinheit und doppelt so hohe Bruchfestigkeit und Bruchzähigkeit aus wie Aluminiumoxid (Al_2O_3). Keramiken sind im Allgemeinen 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 in den frühen 80er Jahren vor allem in Deutschland stark propagierten Aluminiumoxid-Implantate konnten die in sie gesetzten Anforderungen nicht erfüllen, da sie wegen ihres ungünstigen Elastizitätskoeffizienten häufig frakturierten. Dentale Keramikimplantate wurden somit von Titanimplantaten verdrängt (BUSER und BELSER 1998).

Aufgrund gestiegener Ansprüche hinsichtlich ästhetisch anspruchsvolleren Restaurationen und anhaltender Bedenken bezüglich langfristiger Biokompatibilität metallischer Implantate, steigt das allgemeine Interesse an dentalen Vollkeramiksystemen erneut (GEISGERSTORFER und FÄSSLER 1999).

Nach Al_2O_3 ist nun ZrO_2 Gegenstand der Forschung bei keramischen Implantaten geworden (KOHAL et al. 2004). ZrO_2 muss dabei die genannten allgemeinen Anforderungen (vgl. oben) erfüllen.

(Anmerkung: Wegen ihrer großen Härte und geringen Temperaturleitfähigkeit finden Keramiken auch außerhalb der genannten medizinischen Indikationen breite industrielle Anwendung, so z.B. für Schneidwerkzeuge und thermomechanisch hoch beanspruchte Teile im Automobilbau und im Bereich der Luft- und Raumfahrttechnik (KOHAL und KLAUS 2003).

2.5.2.2.2 Bezeichnungen und allgemeine Eigenschaften von ZrO_2

Zirkonium (Zr) ist das chemische Element mit der Ordnungszahl 40 im Periodensystem der Elemente.

Zirkon (ZrSiO_4) ist ein Mineral. Anstelle von Zirkonium kann Zirkon z.B. auch Hafnium, Uran und Thorium enthalten und dadurch radioaktiv sein. Zirkone finden Verwendung als Schmucksteine und Edelsteine. Ihre Herstellung erfolgt auch künstlich.

Zirkonia ist die meist in der englischsprachigen Literatur genutzte Bezeichnung für Zirkoniumdioxid (ZrO_2). Zirkonia ist u.a. im Schmuckbereich ein synthetischer Ersatz für Diamant.

Zirkonoxid ist die im deutschsprachigen Schrifttum verwendete Benennung für Zirkoniumdioxid (ZrO_2).

(Anmerkung: Offensichtlich werden in der Literatur die Begriffe Zirkon und Zirkonia umgangssprachlich synonym verwendet oder teilweise verwechselt bzw. nicht sauber getrennt.)

Unter den polykristallinen Keramiken sind Zirkonoxid und Aluminiumoxid die beiden einzigen, die sich für den Einsatz als hochbelastbare Gerüstkeramiken in der Zahnmedizin anbieten (MEYER 2002).

In der Hüftendoprothetik werden Yttrium-stabilisierte Zirkonoxidkeramiken (Y-TZP) schon seit über 10 Jahren erfolgreich eingesetzt (DROUIN et al. 1997).

Durch die Kombination aus überdurchschnittlichen mechanischen Eigenschaften, exzellenter Biokompatibilität und hervorragenden Trageigenschaften gehört Y-TZP im Bereich der orthopädischen Prothetik bereits zu den besten Werkstoffen. Auch DROUIN et al. (1997)

stellten bei Bruchfestigkeitsuntersuchungen etwa doppelt so hohe Werte der Zirkoniaköpfe im Vergleich mit Aluminaköpfen fest (DROUIN et al. 1997; KOSMAC et al. 2000).

ICHIGAWA et al. (1992) führten Implantationsstudien mit ZrO_2 -Implantaten durch und stellten eine gute Gewebeverträglichkeit fest.

Diese und eine Vielzahl weiterer Studien belegen einheitlich die gute Biokompatibilität dieses Werkstoffs (CHRISTEL et al. 1989; ICHIGAWA et al. 1992; CALES et al. 1994).

Dabei könnte die gute Einheilung durch die elektronische Neutralität der ZrO_2 -Oberfläche begünstigt sein (SCHULTZE-MOSGAU et al. 2000).

Zirkonoxid 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 sogar offensichtlich positiv auf die Knochenheilung aus (SCARANO et al. 2003).

2.5.2.2.3 Herstellung, Zusammensetzung und spezielle Eigenschaften von ZrO_2

Für die Herstellung von Zirkonoxid werden Schwermineralsände bestimmter Regionen Indiens, Afrikas, Australiens oder der USA verwendet. Dort hat sich das Mineral Zirkon ($ZrSiO_4$) als so genanntes Inselsilicat angereichert. In dem Erz Baddeleyit liegt monoklines ZrO_2 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 Actinoide, z.B. Thorium und Uran (JUNGE 2002).

Durch die radioaktiven Verunreinigungen kann es zu später beschriebener Reststrahlung kommen.

Das Verhalten von ZrO_2 ist polymorph. Beim Abkühlen von reinem ZrO_2 aus der Schmelze kristallisieren die Körner zunächst bei 2680 °C kubisch. Bei 2370 °C erfolgt die Umwandlung in die tetragonale Phase, bei 1170 °C in die monokline Tieftemperaturphase.

Dabei ist die Dichte in den Phasen unterschiedlich. Sie beträgt 5,83 g/cm³ in der monoklinen Phase, 6,10 g/cm³ in der tetragonalen Phase und 6,09 g/cm³ in der kubischen Phase (HELBIG und SCHÖNHOLZER 2001).

Das diffusionsfrei Umklappen des Gitters von tetragonal zu monoklin ist deshalb mit einer Volumenzunahme von 3 bis 5% verbunden. Diese Rückumwandlung ist mit der martensitischen Umwandlung bei Stahl vergleichbar. Durch die Volumenexpansion werden

örtlich die Elastizitäts- und Bruchgrenzen überschritten und bei Werkstücken aus reinem ZrO_2 tritt spontane Rissbildung auf. Kleine Bauteile sind nicht aus undotiertem ZrO_2 herstellbar, sie würden bei der Umwandlung zerspringen. Deshalb war bis zur Einführung bestimmter Dotierelementen (Stabilisatoren) wie Y_2O_3 , MgO , CaO und CeO_2 diese Umwandlung problematisch. Die Beimischung der genannten Oxide, vor allem Y_2O_3 , verschiebt die Umwandlung zu tiefen Temperaturen. Die Umwandlung kleiner tetragonaler Partikel wird verhindert, da die Volumenexpansion durch den komprimierenden Druck der Nachbarpartikel unterdrückt wird (HELBIG und SCHÖNHOLZER 2001, CHRISTEL et al. 1989).

So wurden im Laufe der Zeit 2 Typen von Zirkonoxidkeramiken für die Implantologie entwickelt, Y-TZP und Mg-TZP. Beide werden als so genannte „medical-grade-zirconia“ bezeichnet (WILLMANN 1997).

Eine möglichst homogene Einbringung des Stabilisators begünstigt das Ergebnis. Das Einbringen verschiedener Mengen von Oxiden führt zu unterschiedlichen Materialeigenschaften:

Bei 3 mol-% Y_2O_3 ist die kornwachstumshemmende Wirkung des Yttriumoxids am größten. Man erhält Tetragonal Zirconia Polycrystals (TZP). Beimischungen von 3 bis 8 mol-% Y_2O_3 führen zu Partial Stabilized Zirconia (PSZ) mit tetragonalen Einschlüssen in der kubischen Phase. Diese wirken als Druckspannungszentren und können Rissenergien aufnehmen. 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).

Dennoch weisen auch diese Keramiken niemals ein Gefüge auf, das völlig frei ist von kleinen Rissen oder Spalten. Die Risse können selbst unter kleinen Zug- oder Biegespannungen weiter wachsen. Dieser Vorgang wird als „unterkritisches Risswachstum“ bezeichnet (HELBIG und SCHÖNHOLZER 2001, MAIER 2002, JUNGE 2002).

Bei einem Riss lässt der (volumenbedingte) Druck durch die umgebenden Partikel nach. Wenige Partikel, die direkt neben einem Riss (Verlauf von außen nach innen) liegen, können zur monoklinen Phase transformieren. Dadurch nehmen die Partikel an Volumen zu und verhindern durch Kompression weiteres Risswachstum selbst (GUAZZATO et al. 2005).

Durch die Ausnutzung der tetragonal-monoklinen Phasenumwandlung metastabiler Teilchen kann Zirkonoxidkeramik seine Festigkeit und Bruchzähigkeit steigern. Ein solches Material wird deshalb oftmals als „keramischer Stahl“ bezeichnet (CHRISTEL et al. 1989).

Der ZrO_2 -Werkstoff erfährt nach dem Sintern ein Nachverdichten durch einen „Hot isostatic pressing“(HIP)-Prozess. Dies führt zu einer deutlich höheren Dichte ($6,2g/cm^3$) und geringerer Porosität mit der Folge geringerer Defekte in der Materialoberfläche.

Die Festigkeit der Implantatkörper wird gesteigert, ebenso die Lebenserwartung. Alle produzierten Rohlinge werden einer abschließenden biomechanischen Druckbelastung unterzogen (RIEGER 2001).

Aufgrund der Vielzahl positiver Eigenschaften wird ZrO_2 in verschiedenen Gebieten der Medizin eingesetzt. Seine weiße Farbe und die biotechnischen Charakteristika scheinen somit die Herstellung von qualitativ und ästhetisch hochanspruchsvollen Rekonstruktionen auch in der Zahntechnik zu erlauben. Im Gegensatz zu anderen verwendeten Keramiken, die sich durch hervorragende biokompatible aber unzureichende physikalische Eigenschaften auszeichnen, dürfte ZrO_2 der keramische Implantatwerkstoff der Wahl sein (KOHAL und KLAUS 2003).

2.5.2.2.4 Anwendung von ZrO_2 als Implantatwerkstoff

ZrO_2 wird als Gehör-, Finger- und Hüftendoprothesen-Werkstoff und in der Zahnheilkunde für Stifte, Kronen, Brücken und Implantate verwendet (VOLZ 2005).

Zusätzlich zum Einsatz als eigentliches Implantatmaterial kann man ZrO_2 auch zur Beschichtung von Implantatkörpern anderer Materialien nutzen. So lässt sich durch Einarbeiten von Zirkoniumdioxidpartikeln eine bessere Bindung von Hydroxylapatit auf einem Implantatkörper aus Titan erreichen (LEE et al. 2004).

Die Beimischung von ZrO_2 zu Hydroxylapatit als Implantatmaterial trägt zu einer signifikanten Steigerungen der Bruchfestigkeit bei (KIM et al. 2004).

2.5.2.2.5 Gewebeverträglichkeit von ZrO_2

Für ZrO_2 wurde bereits 1990 der Nachweis seiner Biokompatibilität erbracht und ein ISO-Standard etabliert (ISO 13356).

Die gute Gewebeverträglichkeit und die guten osseointegrativen Eigenschaften wurden seit der Zulassung als medizinischer Werkstoff in einer Vielzahl von *in-vivo*- und *in-vitro*-Studien erbracht (CALES et al. 1994; COVACCI et al. 1999; ALDINI et al. 2002, 2004). Bei der Verwendung in Kompositmaterialien scheinen ZrO_2 Partikel allerdings die biologischen Eigenschaften im umliegenden Gewebe zu verschlechtern (LEE et al. 2004).

2.5.2.2.6 Ästhetik von ZrO₂

Als generelles Behandlungsziel stand in den 80er Jahren vor allem die Kaufunktion im Vordergrund. In den 90ern hat sich dies maßgeblich geändert, da nun neben der Kaufunktion vor allem im Frontzahnbereich auch die ästhetische Komponente eine wichtige Rolle spielt. Dadurch sind nicht nur die Anforderungen an den Behandler, sondern auch an das Zahnimplantat hinsichtlich seiner ästhetischen Qualitäten erheblich gestiegen. Bei der Behandlungsplanung geht es nunmehr vor allem darum, dem Patienten möglichst zuverlässig einen Langzeiterfolg unter Berücksichtigung der spezifischen kaufunktionellen und ästhetischen Bedürfnisse zu ermöglichen (BUSER und BELSER 1998).

Ein Werkstoff kann Licht zugleich reflektieren, absorbieren und transmittieren. Transparenz ist der Quotient aus Transmission und Absorption, Opazität der umgekehrt proportionale Wert der Transparenz. Der natürliche Zahn reflektiert nicht nur eigene Lichtfrequenzen, sondern transmittiert auch einen Teil davon. So weisen insbesondere Schmelz aber auch Dentin eine hohe Transluzenz auf. Diese führt zu einer guten Ausleuchtung der angrenzenden Schleimhaut. Im Gegensatz dazu führen metallische Implantate zu deren Verschattung (JUNGE 2002).

In ästhetisch anspruchsvollen Bereichen wendet man vermehrt vollkeramische Kronensysteme auf Zähnen und Implantaten an, da das ästhetische Resultat durch die sichtbaren Metallränder von Metallkeramikronen negativ beeinträchtigt werden kann (KOHAL und KLAUS 2003).

Unter anderem wird das ästhetische Gesamtergebnis bei Titanimplantaten dann nachhaltig verschlechtert, wenn ungünstige periimplantäre Weichteilgewebeskonditionen oder Retraktion der Weichgewebe, z.B. infolge Knochenresorption, die graue Titanfarbe sichtbar werden lassen. Dieses Problem führt vor allem im Bereich der sichtbaren Front- und Prämolarenregion zu ästhetischen Komplikationen (KOHAL und KLAUS 2003).

FISCHER et al. (1989) beschreiben, dass durch die Verwendung von Metallkeramikronen ästhetische Probleme durch die hohe Transluzenz der Keramiken entstehen, die zu negativen Farbeffekten führen können. Eine zukünftige Vermeidung dieses Problems sehen die Autoren in der Einführung keramischer Wurzelstifte in die dentale Implantologie. Insbesondere sprechen sie ZrO₂ aufgrund seiner gelblich-weißen Farbe aus ästhetischen Gründen als geeigneten Werkstoff an (FISCHER et al. 1998).

ZrO₂-Implantatsysteme zeigen eine ganze Reihe von interessanten Vorteilen gegenüber Titanimplantaten. Bei gewissenhafter Indikationsstellung sind reproduzierbare biologisch-

ästhetische Ergebnisse möglich, die nach den bisherigen Erfahrungen nicht nur in der kurzzeitigen, sondern auch hinsichtlich der langfristigen Erfolgsquote die von Titanimplantaten übersteigen. Die Zahnfarbe des Zirkonoxids und die biophysikalischen Charakteristika erlauben die Herstellung von hochwertigen dentalen Rekonstruktionen (VOLZ 2005).

Nach Meinung von KIM et al. (2000) sowie WEBER und RIEGER (2001) kann Titan den gestellten ästhetischen Anforderungen im Vergleich zu ZrO_2 nicht gerecht werden.

Auch SPIELMANN (2005) betont die Bedeutung für den Patienten, sich ein möglichst natürliches Lachen zu erhalten. Dies ist vor allem dann zu berücksichtigen, wenn eine so genannte „hohe Lachlinie“ in Kombination mit ungünstig tiefem Ansatz des Zahnfleisches die Sicht auf ein enossales Implantat unglücklich weit zulässt (SPIELMANN 2005).

2.5.3 Allgemeine Sicherheitsanforderungen an ein Implantatmaterial

HULBERT und Mitarbeiter forderten bereits 1970, dass Implantatwerkstoffe vollständig frei sein müssen von Abbauprodukten (Korrosion, Löslichkeit). Durch Ablagerungen darf es auf keinen Fall zu entzündlichen und irritationsbedingten Gewebsreaktionen kommen, die eine Entfernung des Implantats erforderlich machen könnten (HULBERT et al. 1970).

2.5.3.1 Titan und seine Reaktionen im umliegenden Gewebe

Im umgebenden Gewebe kann ein eingebrachter Fremdkörper verschiedene Reaktionen auslösen: Toxizität ist die schwerste Form, gekennzeichnet von einem sterilen Abszess und begleitender Nekrose. Sequestration ist nach Definition von STEINEMANN (1988) die Umhüllung mit einem bindegewebigen Häutchen. Dieses umgibt das Metall histologisch als wenig vaskularisierte Pseudomembran. Trägheit charakterisiert die geringste Form der Fremdkörperreaktion und ist von lockerem Kontakt neu geformten Bindegewebes mit der Implantatoberfläche gekennzeichnet (STEINEMANN 1988).

Diese Trägheit ist der Grund vergleichsweise geringer Korrosion des Titans. STEINEMANN (1988) betont, dass Korrosionsprodukte aufgrund fehlender Ladung keinerlei Affinität für Reaktionen mit organischen Molekülen hätten. Titan ist nach seiner Aussage im Gewebe „gesättigt“. Bei einem Abtrag von 0,25 nm Schichtdicke pro Tag brauche es hochgerechnet 100 000 Jahre, um eine Implantatschraube aufzulösen. Der einzige Insult dieses Werkstoffs liege in der mechanischen Einbringung in den Körper (STEINEMANN 1988).

Auf die erheblichen Zeiträume der Korrosion bei Titan weisen auch HAYASHI et al. (1993) hin.

Dennoch kann Korrosion zum Verlust eines Implantats führen und lokal-toxische Erscheinungen in der Mundhöhle verursachen. Beim Kontakt zwischen Metall und einer wässrigen Lösung (wie Speichel) verlassen positiv geladene Metallionen das Kristallgitter (JUNGE 2001). Korrosion beeinflusst das Implantatgefüge und dadurch den Kontakt mit dem umgebenden Gewebe. Langfristig wird der mechanische Verbund von Implantat und Knochen durch Korrosion ungünstig beeinflusst (WILLMANN 1997).

Neben Legierungen mit einem hohen Goldanteil kommt Titan beim Korrosionsproblem allerdings die geringste Rolle zu (JUNGE 2001).

Die Arbeiten von SCHMIDT (1992) hatten noch ergeben, Titan könne nicht mit Stoffwechselfvorgängen interferieren und aus diesem Grund ausdrücklich keine Beschwerden, wie z.B. Allergien, auslösen. Diese Behauptung basierte auf 3 Thesen: Titan und sein Hydroxid haben nur eine geringe Löslichkeit; Titan neigt kaum zur Chelatbildung und bildet, wenn dann, stabile Komplexe; diese Komplexe wiederum können im Körper nicht transportiert werden (SCHMIDT 1992).

Aber man kann auch bei Implantaten aus Titan Ablagerungen von Titanpartikeln in regionären Lymphknoten nachweisen. Es ist davon auszugehen, dass diese feinen Partikel im Rahmen der Implantation mechanisch aus der Oberfläche herausgelöst und von Makrophagen transportiert werden (WEINGART et al. 1994). Die Ablagerung war jedoch in keiner der Untersuchungen histologisch von Entzündungsanzeichen begleitet (WEINGART et al. 1994). Zusätzlich zur Ablagerung in regionären Lymphknoten kann es zu einer Anreicherung von Titan in inneren Organen kommen. Dass die Lunge hierbei offenbar ein bevorzugter Akkumulationsort ist, hatten SCHLIEPHAKE und Mitarbeiter bereits 1989 experimentell nachweisen können.

Dentalimplantate sind als lebenslang im Kieferbereich verbleibende Aufbauten gedacht (WEINGART et al. 1994) und je länger ein Material im Gewebe verbleibt, umso größer ist auch die Konzentration seiner Korrosionsprodukte (BIANCO et al. 1996).

Nicht selten werden im Zuge dentaler Rekonstruktionen mitunter 6 oder mehr Implantate im Ober- und/oder Unterkiefer eines Patienten eingebracht. So bleibt die Ablagerung von Titanpartikeln insgesamt als kritisch zu bewerten (WEINGART et al. 1994).

2.5.3.2 Keramische Werkstoffe

Um ausreichende Sicherheit eingebrachter Implantatkörper zu gewährleisten, muss eine Keramik „normalen“ Prüfbedingungen standhalten können. Zu diesen zählen neben mechanischen Beanspruchungen auch Temperaturen von 0 bis 100 °C und eine Vielzahl organischer sowie anorganischer Lösungen in einer pH-Schwankungsbreite von 1 bis 13 (ANUSAVICE 1992).

2.5.3.2.1 Beschreibung sicherheitsrelevanter Eigenschaften und Mechanismen

Versagensverhalten

Das Problem in Bezug auf ihr Biegeverhalten ist bei Keramiken das Auftreten eines sogenannten „Sprödbruchs“: Wird die Keramik über einen bestimmten Schwellenwert hinaus beansprucht, kommt es aufgrund der Zerstörung der chemischen Bindung zum plötzlichen Bruch (GEIS-GERSTORFER und FÄSSLER 1999).

Spröde Materialien können Druckkräfte sehr gut ertragen, sind aber nur begrenzt auf Zug und Biegung beanspruchbar (FISCHER et al. 1998). Die meisten Metalle hingegen können sich plastisch verformen und auf diese Weise Spannungen abbauen (GEIS-GERSTORFER und FÄSSLER 1999).

Kenngößen der Prüftechnik

Die Steifigkeit eines Werkstoffs wird durch seinen Elastizitätsmodul (E-Modul) beschrieben. Die Angabe von Festigkeitswerten bezieht sich auf die speziell gewählte Versuchsart. Im Keramikbereich werden bevorzugt die Versuchsarten Zugversuch und 4-Punkt-Biegeversuch angewendet (MAIER 2002).

Weibullverteilung, Weibullmodul, Weibullfestigkeit

Unter Weibullverteilung wird eine mehrparametrische statistische Verteilung vom mathematischen Typ

$$F(x) = 1 - \exp [-(x/x_0)^m]$$

verstanden.

Diese Gesetzmäßigkeit eignet sich zur statistischen Beschreibung von Keramikfestigkeitswerten. Die durch Differenzieren nach der Variablen x entstehende Dichtefunktion ist schief.

Man spricht daher von einer schiefen Verteilung. Bei der Auswertung von Versuchsergebnissen liegt eine empirische Verteilungsfunktion vor, die man näherungsweise mit Hilfe der Weibullgesetzmäßigkeit beschreibt. Im Keramikbereich werden daher die mit den Versuchswerten vorliegenden empirischen Verteilungsfunktionen häufig als Weibullverteilungen angesprochen. Der Parameter m wird auch als Formfaktor, Weibull-Gradient, Weibullmodul oder Weibullmodulus bezeichnet. Er kennzeichnet die Streuung der empirischen Daten, z.B. der Festigkeitswerte im Versuch. Je größer m ist, umso kleiner ist die Streuung, das heißt, umso dichter liegen die Festigkeitswerte zusammen.

Bezeichnet x die Werkstofffestigkeit, dann ist x_0 der Wert, bei dem im Versuch 63,2% aller Proben versagen. Dieser Wert wird als mittlere Festigkeit, im Keramikbereich auch als Weibullfestigkeit bezeichnet (HELBIG und SCHÖNHOLZER 2001).

0,2%-Dehngrenze

Darunter versteht man die Spannung, bei der im Zugversuch eine bleibende Dehnung von 0,2% gemessen wird (DOMKE 1994).

Bruchmechanik und Langzeitfestigkeit

Die Bruchmechanik befasst sich mit den Gesetzmäßigkeiten des Rissausbreitungsverhaltens und schließt Fragen der Langzeitfestigkeit und Lebensdauer ein. Für die praktische Anwendung der Bruchmechanik ist der Spannungsintensitätsfaktor K_I von besonderer Bedeutung. In keramischen Werkstoffen kann sich ein Riss mit Geschwindigkeiten zwischen 10^{-6} mm/s und 2×10^6 mm/s ausbreiten. Relevant für die Langzeitfestigkeit ist hierbei nur der Bereich bis etwa 10 mm/s, der mit einer gewissen Willkür festgelegte Beginn der schnellen Rissausbreitung. Der Kennwert K_I wird im Moment, in dem der Riss seine kritische Größe erreicht hat, *Rißzähigkeit* K_{Ic} genannt. Man kann daher K_{Ic} interpretatorisch als Maß dafür auffassen, wie gut ein Werkstoff der Verlängerung eines Risses widerstehen kann:

In Werkstoffen mit einem hohen K_{Ic} vollzieht sich die Ausbreitung eines Risses schwieriger als in solchen mit kleinem K_{Ic} .

Die Vorgehensweise bei der Ermittlung von K_{Ic} besteht aus folgenden Schritten

- Erzeugung eines Anfangsrisses in einer Probe
- Zügige Belastung und Messung der Bruchlast bzw. Bruchspannung
- Berechnung des K_{Ic} (MAIER 2002)

Unterkritisches Risswachstum

Selbst unter rein statischer Beanspruchung zeigen keramische Werkstoffe ein „Ermüdungsverhalten“. Dabei verlängert sich ein Riss der Anfangsgröße a_i langsam bis zu der von der Beanspruchung abhängigen kritischen Größe a_c bei der instabile, schnelle Rissausbreitung einsetzt (MAIER 2002).

Korrosion

Unter Korrosion versteht man die chemische oder elektrochemische Reaktion von Metallen mit der Umgebung.

Bei der chemischen Korrosion erfolgt die Reaktion durch einen direkten Elektronenaustausch zwischen Metall und Reaktionspartner. Das Metall gibt Elektronen ab. Reaktionspartner ist meist der Sauerstoff. Das Metall wird zu Metalloxid oxidiert.

Bei der elektrochemischen Korrosion treten 2 örtlich getrennte Teilreaktionen auf. Die Reaktionspartner sind durch einen Elektrolyten als Medium, in dem sich die Ionen bewegen können, getrennt.

Korrosionsschäden sind meist auf elektrochemische Vorgänge zurückzuführen (BARGEL und SCHULZE 1988).

Treten im Werkstoff Risse auf und ist ein spezifischer Elektrolyt vorhanden, kommt es unter Zugspannungen zur Spannungsrisskorrosion (BARGEL und SCHULZE 1988).

Im Rahmen der Herstellung und der Nachbearbeitung von keramischen Produkten wie Implantaten entstehen feinste Mikrorisse. Unter feuchtem Milieu tritt Spannungsrisskorrosion auf. Das hat zur Folge, dass Dentalkeramiken auch noch lange Zeit nach der Implantation spontan rupturieren können.

Kennwerte und Eigenschaften von ZrO_2

ZrO_2 weist im Vergleich zu anderen Dentalkeramiken mit $\approx 8 \text{ MPa}\sqrt{\text{m}}$ den größten K_{Ic} -Wert auf (KOHAL und KLAUS 2003).

Die hohe Biegefestigkeit von mehr als 900 MPa (900-1200 MPa) und ein hoher Weibullmodulus von ≈ 15 (bis zu 20) machen es unter den Dentalkeramiken zu dem überlegenen Werkstoff (DROUIN et al. 1994; KOHAL und KLAUS 2003, KOHAL et al. 2004).

Was Zirkonoxid auszeichnet, sind seine Biegefestigkeit und Bruchzähigkeit sowie Beständigkeit gegen Spannungsrisskorrosion.

2.5.3.2.2 Einflüsse auf die Eigenschaften der Keramik/Lebensdauervorhersage

Um die Lebenserwartung von keramischen Implantaten abschätzen zu können, ist die Langzeitprognose von erheblichem Interesse (mechanisches Verhalten über 20 bis 50 Jahre) (DROUIN et al. 1994).

Will man die Ausfallsicherheit eines keramischen Implantats ermitteln, gilt es, nach der Meinung von KOSMAC et al. (2000), das Zusammenspiel aus Zusammensetzung, Mikrostruktur und Vorgeschichte eines Materials einzubeziehen. Den Untersuchungsbedingungen kommt eine entscheidende Rolle zu.

Verschiedene Oberflächenbearbeitungen haben alleine und in Kombination mit Wärmebehandlung Einfluss auf die heterogene Phasenverteilung und die dadurch bedingten mechanischen Eigenschaften einer Keramik (KOSMAC et al. 2000; OBLAK et al. 2004; GUAZZATO et al. 2005).

Dabei ist die Notwendigkeit mechanischer Nachbearbeitungsschritte vielseitig. OBLAK et al. (2004) sehen sie zum Beispiel als essentiell an, um die Oberflächen auf die spätere Verbindung mit einem Klebstoff und der Prothese vorzubereiten.

Durch mechanische Bearbeitung der Oberfläche ist es möglich, dass einige Kristallite an der Oberfläche sich nach monoklin umwandeln und expandieren wollen. Dadurch entstehen Druckspannungen in der Oberfläche und das Material wird fester. Durch eine Wärmebehandlung oberhalb der Transformationstemperatur (vgl. oben) wandelt sich dieser Anteil an monokliner Phase wieder in tetragonal und die Biegefestigkeit wird herabgesetzt. GUAZZATO et al. (2005) kommen zu dem Ergebnis, dass Wärmebehandlung im Allgemeinen die Biegefestigkeit herabsetzt (z.B. von 1540 auf 955 MPa). Dabei ist es ihrer Meinung nach weniger wichtig, wie lange eine Temperatur, bei der es zu einer Rückumwandlung der Phasen kommt, gehalten wird, sondern vielmehr das Erreichen dieser Grenztemperatur selbst (GUAZZATO et al. 2005).

FISCHER et al. (1998) untersuchten ZrO_2 -Wurzelstifte auf ihre Biegefestigkeit und schlossen mit dem Ergebnis, dass diese durch die Wärmebehandlung nicht beeinflusst wird. Im Gegensatz dazu wurde durch die hohe Temperatur beim Silikatisieren die Festigkeit sogar gesteigert. Sie erklären dieses Phänomen anhand des so genannten „Größeneffektes“. Silicat- und Al_2O_3 -Partikel werden durch diesen Prozess in der Oberfläche verankert und induzieren Druckspannungen, die bei Belastung auftretende kritische Zugspannungen zum Teil kompensieren können (FISCHER et al. 1998).

Die mittlere Korngröße ist bei ZrO_2 nicht nur für die Dichte des Gefüges verantwortlich, sondern auch für die Phasenstabilität in der tetragonalen Phase. Das Zusammenspiel aus Y_2O_3 -Gehalt (gemäß Normvorschlag und Herstellerangaben) sowie der Korngröße von nicht über $0,6\ \mu m$ gewährleistet die Stabilität der gewünschten tetragonalen Phase (WEBER und RIEGER 2001).

Nach KOSMAC et al. (2000) sind die feineren Gefüge nach dem Sintern am stabilsten (hinsichtlich spontaner Umwandlung), jedoch weniger bruchzäh als die grob gekörnten.

Von allen gewählten mechanischen Bearbeitungsschritten lässt sich die größte Menge an monokliner Phase (9,5%) nach Strahlung und Schleifen der Oberfläche nachweisen (GUAZZATO et al. 2005).

Auch Parameter wie die Richtung des Schleifens und die dabei entstehenden Temperaturen haben offensichtlich Einfluss auf die Phasenumwandlung. Bestrahlung mit Alumina-Partikeln erhöht die Bruchfestigkeit, Schleifen mit einem Diamantschleifer erniedrigt hingegen den Weibullmodul und setzt die Bruchfestigkeit herab (KOSMAC et al. 2000; OBLAK et al. 2004).

Offen bleibt hinsichtlich aller Oberflächenmodifikationen die Frage, ob eine Oberfläche mit größerem Volumen%-Anteil monokliner Phase hingegen nicht anfälliger für die Einwirkung von chemischen Einflüssen ist. Eine Oberfläche mit einem größeren Anteil an monokliner Phase kann zu Mikrorissen führen und zu einer schnelleren feuchtigkeitsinduzierten Transformation unter Belastung beitragen (GUAZZATO et al. 2005).

MAIER (2002) kritisiert den Wert gewonnener Daten. Alle Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Form, Größe, Formgebung und Endbearbeitung der Proben mit dem Ergebnis der Schaffung eines „Datenfriedhofs“.

Ein Charakteristikum keramischer Werkstoffe ist, dass eine rein konventionelle Festigkeitsbetrachtung nicht ausreicht. Keramische Materialien enthalten, wie erwähnt, herstellungsbedingt immer Poren, Risse, Einschlüsse und Inhomogenitäten, die statistisch im Werkstück und seiner Oberfläche verteilt sind. Aus diesem Grund erlaubt erst die Kombination von konventionellen Festigkeitsprüfungen mit Statistik und Bruchmechanik eine materialspezifische Beschreibung der Zuverlässigkeit und eine Lebensdauervorhersage (MAIER 2002).

Da biomechanische Verhaltensmuster auch mit mechanischen Belastungssimulatoren nur schwer zu reproduzieren sind, besteht für DROUIN et al. (1997) ein weiterer Ansatz in der mathematischen Berechnung. Mathematische Ansätze basieren auf unterschwelligem Risswachstum und Finite-Elemente-Analysen. Für Y-TZP Keramiken lassen sich so

Lebenserwartungen berechnen und zukünftig die Entwicklung und Modifikation von Werkstoffzusammensetzung und Oberflächen verbessern (DROUIN et al. 1997).

2.5.3.2.3 Sicherheit von keramischen Werkstoffen

WILLMANN (1997) kritisiert, dass es trotz fast 30-jähriger erfolgreicher Anwendung von Biokeramiken in der Implantologie an Normungen fehlt. So gibt es hinsichtlich der Grenzwerte bei Versagensprüfungen keinerlei allgemeingültige Normwerte. Auch hinsichtlich der Biokompatibilitätsprüfung gelten Normungen nur für die Werkstoffe, nicht aber für die daraus hergestellten Produkte.

Dies ist vor allem bemerkenswert, da solche Grenzwerte helfen, die Sicherheit gegen Versagen durch Verschleiß, Bruch oder Korrosion zu gewährleisten (WILLMANN 1997).

Beispielsweise ist der Anteil Yttrium in der Lage, Langzeitstabilität unter Gewebsbedingungen wie Feuchtigkeit und Körpertemperatur zu beeinflussen. Wird vermehrt eine kubische als eine tetragonale Anordnung der ZrO_2 -Partikel gefördert, kann dies alleine bereits zu einer signifikanten Abnahme der Bruchstabilität im Gewebe führen (CALES et al. 1994).

Abschließend ist festzustellen, dass die Untersuchungen auf Festigkeit und Gewebeverträglichkeit – kurz die Sicherheit – bei keramischen Werkstoffen für Dentalimplantate von sehr vielen Parametern abhängig sind. Die Komplexizität der Thematik kann nicht zu einem einheitlichen Ergebnis gebracht werden und lässt nur 2 Zukunftsausblicke zu:

Entweder muss, der Anregung von WILLMANN (1997) folgend, jeder Implantatkörper bzw. müssen repräsentative Umfänge einer Charge den Nachweis erbringen, dass von den Mischungsverhältnissen der Grundmaterialien bis hin zu den Nachbearbeitungen der Oberfläche die Sicherheit des Anwenders nicht gefährdet wird (WILLMANN 1997), oder es wird durch Normierung der Studienprotokolle dafür Sorge getragen, dass Ergebnisse repräsentativ und damit endlich vergleichbar werden (CALES et al. 1994; MEYER 2002).

2.5.3.2.4 Sicherheit von ZrO_2

Radioaktivität

ZIMMERMANN et al. (1998) beklagen, dass aus Kostengründen effektive Reinigungsmethoden für technische Rohmaterialien kaum angewendet werden, sodass Chargen undefinierter Radioaktivität auch für medizinische Zwecke in den Handel kommen können.

Verunreinigungen bestehen insbesondere aus Radionukliden der Uran-, Radium- und Thorium-Reihe. Eine geringstmögliche radioaktive Belastung des Patienten ist durch kontinuierliche Materialprüfung sowie exakte Deklaration der Strahlenemission sicherzustellen. Hochreine, von Strahlungsverunreinigungen völlig freie Zirkonkeramiken zur Herstellung medizinischer Bauteile sind heute technisch realisierbar (ZIMMERMANN et al. 1998, vgl. ISO 13356 für Implantate und ISO 6872 für Dentalkeramik).

Das umliegende Gewebe hat eine geringe Absorptionsrate für β - und γ -Strahlen, sodass größere Bereiche des Körpers diesen Strahlungsarten ausgesetzt sind. α -Partikel hingegen dringen lediglich 60 μm weit ein. Aufgrund des hohen Linearen Energie Transfers überträgt diese Strahlungsart allerdings die größte effektive Dosis (PORSTENDÖRFER et al. 1996; COVACCI et al. 1999).

Welche Gefahr ein emittierendes Implantat verursacht, ist dabei von der Art und Lokalisation des eingebrachten Materials abhängig: Speichel und sich neu verhornende Gingivazellschichten ersetzen das kontaminierte Gewebe ständig. Ein osseointegriertes Implantat ist sicherer für den Patienten als ein Implantat in anderen Geweben:

Mineralisierte Gewebe inkorporieren den eingebrachten Fremdkörper sehr fest; mineralisierte Strukturen unterliegen dabei nicht durch Strahlung induzierter Mutagenität (ZIMMERMANN et al. 1998).

Bei der allgemeinen Bewertung des konsekutiven biologischen Risikos durch emittierende Implantate gibt es 2 Näherungen an die Problematik: Die somatische und die statistische Bewertung.

Die somatische Näherung folgt der Ein-Treffer-Theorie, die besagt, dass nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip eine einzige punktförmige Mutation einer Zelle zu deren Entartung führen kann. Die statistische Bewertung errechnet Wahrscheinlichkeiten anhand eines bestimmten Dosis-Schwellenwertes (ZIMMERMANN et al. 1998).

Für dessen Berechnung gibt es verschiedene Ansätze, ethisch vertretbare Grenzwerte festzulegen. Ein Ansatz ist der Vergleich mit der natürlichen Strahlenexposition und den sich daraus ergebenden Werten für einzelne Gewebe. (Höchste Werte erreicht hierbei die Lunge.)

Ein zweiter Ansatz ist der Grenzwert hinsichtlich eines möglichen Krebsrisikos. Ferner gibt es den von der internationalen Strahlenschutzkommission für die Öffentlichkeit festgesetzten Grenzwert. Dieser errechnet sich aus der durch die natürlich vorkommenden Radionuklide verursachten Strahlung zuzüglich der kosmischen Strahlung (PORSTENDÖRFER et al. 1996).

Für Emissionsgrenzwerte von Rohmaterialien zur Produktion von Dentalkeramiken ist ein Aktivitätsquotient von nicht größer einl Bq/ g Uran 238 festgesetzt (DIN EN ISO 6872 1999, siehe auch ISO 13356).

Alle bislang umfassend untersuchten medizinischen Rohmaterialien liegen unter diesem Wert, sodass davon ausgegangen werden darf, dass die Strahlenbelastung durch Zirkonoxid-Keramiken als Implantatmaterialien akzeptabel ist (PORSTENDÖRFER et al. 1996).

Löslichkeit und Toxizität

Schon in den ersten Studien mit Titanschraubenimplantaten konnten BRANEMARK et al. (1969) in ihren Schnittbildern Grauverfärbungen des Zahnfleisches durch gelöste Titanfragmente nachweisen.

Nach den Angaben von VOLZ (2005) besitzt Zirkoniumdioxid im Gegensatz zu Titan keinerlei freie Elektronen und gibt als inertes Material keinerlei Bestandteile an die Umgebung ab.

Als physiologische Nebeneffekte von Kaubewegungen sind Abrieb, nachfolgende Lösung und die Abgabe unsicherer Partikel doch immerhin denkbar. Zwar ist die chemische Langlebigkeit von Keramiken exzellent und nach der Meinung von ANUSAVICE et al. (1992) besser als die aller anderen derzeit angewandten dentalen Werkstoffe. Saure Fluoride, stickstoffhaltige Bifluoride oder Hydrofluorsäure sind dennoch in der Lage, Dentalkeramiken anzugreifen und feine Partikel aus der Oberfläche zu lösen (ANUSAVICE et al. 1992).

MILLEDING et al. (2002) machten einen Lösungsversuch in Wasser und Säure mit dem Ergebnis, dass keine der untersuchten Keramiken in wässriger Lösung chemisch inert ist, wie allgemein behauptet.

Dabei stellte sich heraus, dass sich eine Vielzahl anorganischer Elemente aus der Oberfläche herauslösen lässt. Am leichtesten lösen sich Natrium und Chlorid; im Säurebad vor allem Magnesium, Silizium und Aluminium, sowie in absteigender Menge auch Yttrium, Calcium und Chrom. Die Korrosion hängt maßgeblich von der Mikrostruktur, der Zusammensetzung (Yttriumgehalt) und dem umgebenden Medium ab. Im Vergleich mit anderen Keramiken sind Y-TZP und Alumina jedoch am sichersten (MILLEDING et al. 2002). Allerdings betonten die Autoren in diesem Zusammenhang, dass bislang keinerlei Toxizität oder allergische Reaktionen für einzelne Komponenten von keramischen Werkstoffen bekannt gemacht worden sind. Insgesamt sind Keramiken unter physiologischen Bedingungen äußerst stabil.

Je aggressiver allerdings die äußeren Einflüsse, umso mehr muss man die Meinung von der inerten Biokeramik revidieren: Eine absolute Aussage ist auch bei diesen Werkstoffen analog dem Titan zu relativieren (MILLEDING et al. 2002).

So zeigten NKAMGUEU et al. (2000) in einem *in-vitro*-Versuch, dass die Anzahl lebender Zellen durch Kontakt mit ZrO_2 (Pulver in der Zellkultur) um 8% abnahm, bei Kontakt mit Al_2O_3 sogar um 10 %. Zusätzlich kam es zu morphologischen Veränderungen, bei Alumina bis hin zu Zellnekrosen. Die phagozytische Fähigkeit der Zellen, die mit beiden Materialien in Kontakt gebracht worden waren, sank auf 60 % der gemessenen Ausgangsaktivität ab. Im direkten Vergleich der in genannter Arbeit ermittelten Daten, scheint die Zytotoxizität von Aluminiumoxid größer zu sein als die von Zirkonoxid (NKAMGUEU et al. 2000).

KIM et al. (2000) hingegen sahen *in vitro* wie *in vivo* keinerlei Zytotoxizität gegenüber Fibroblasten oder dem umgebenden Weichteilgewebe. Sie schließen eine toxische Nebenwirkung aus und empfehlen ZrO_2 ausdrücklich wegen seiner Biokompatibilität als Werkstoff.

Auch in den Untersuchungen von ALDINI et al. (2002, 2004) verursachte ZrO_2 weder eine *in-vitro*-Zytotoxizität noch eine immunologische Sensibilisierung *in vivo*.

Der Kontroversität solcher Studienergebnisse wird die Europäische Kommission zur Festlegung der Sicherheitsstandards im Rahmen ihres Vorwortes gerecht: Dabei wird ausgesagt, dass es noch nie gelungen ist und zukünftig auch nicht gelingen wird, dass ein in den Körper eingebrachter Fremdkörper keinerlei Abstoßungsreaktion auslöst. Das erklärte Ziel ist deshalb, solche Reaktionen durch sinnvollen Einsatz und vorhergehende Werkstoffprüfung zu minimieren (ISO 13356, 1997).

Mutagenität

In vitro konnte gezeigt werden, dass Zirkonoxid keine onkogenen Eigenschaften aufweist. (SCARANO et al. 2003).

COVACCI et al. (1999) untersuchten das karzinogene und mutagene Verhalten von Y-TZP Keramiken. Die Ergebnisse bestätigen eine sehr gute Zellkompatibilität *in vitro*. Auch dabei konnten keinerlei karzinogene oder mutagene Wirkungen nachgewiesen werden (COVACCI et al. 1999).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Die vorliegenden Untersuchungen sollen klären, inwieweit die in Abschnitt 3.2.8 beschriebenen ZrO₂-Implantate die an ein modernes Implantat zu stellenden Anforderungen erfüllen.

Hierbei sind mehrere Fragen zu beantworten: Seit THOMAS und COOK (1985) ist bekannt, dass von seinerzeit 12 untersuchten Oberflächenkriterien lediglich die Aufbereitung der Oberfläche in der Lage ist, signifikante Unterschiede hinsichtlich der Osseointegration zu erreichen. Alle Grundlagenversuche wurden seither mit Titanimplantaten durchgeführt.

Als Hauptziel gilt es zu ermitteln, ob der an Titan beobachtete Oberflächeneinfluss auch auf ZrO₂-Implantate übertragbar ist. Bessere und schnellere Knochenintegration werden laut BUSER et al. (1998, 1999) durch signifikant höhere Knochen-Implantat-Grenzfläche und größere Lösemomente beim Ausdrehen beschrieben. Auch WENNERBERG et al. (1995) benennen den ursächlichen Zusammenhang zwischen einer großen Knochen-Implantat-Kontaktzone und einem großen Lösemoment.

ZrO₂ findet als moderner Implantatwerkstoff in der Oralchirurgie bereits weiten Einsatz, ohne dass vergleichende Arbeiten hinsichtlich seines biomechanischen Verhaltens vorliegen. Allgemein findet das Interesse an der Oberflächenstruktur Ausdruck in der Vielzahl kommerziell propagierter Oberflächenmodifikationen. Solche Modifikationen dienen hinsichtlich des Langzeiterfolgs nicht zuletzt als Marketingargumente. Im Vergleich entbehren diesbezügliche Ergebnisse aber der wissenschaftlichen Grundlage (WAGNER und NAWAS 2004).

Für den Werkstoff Titan sind solche Werte in den vergangenen Jahren in zahlreichen tierexperimentellen Studien auch hinsichtlich verschiedener Oberflächen ausreichend untersucht und publiziert worden (BUSER et al. 1999; LI et al. 2002).

Es gilt, in dieser Studie einen direkten *biomechanischen* Vergleich zwischen TiSLA-Implantaten und ZrO₂-Implantaten mittels Ausdrehversuch vorzunehmen.

Die Titan-SLA-Implantate gelten dabei als Referenzobjekte. Dies ist möglich, da BUSER et al. (1998, 1999) in den vergangenen Jahren mit ihren zahlreichen tierexperimentellen Studien für diese Oberfläche entsprechende Werte mehrfach ermittelt und publiziert haben. Basierend auf diesen Erfahrungen der Arbeitsgruppe um BUSER wurde auf ein etabliertes Versuchsprotokoll zurückgegriffen, um möglichst große Reproduzierbarkeit und direkte Vergleichbarkeit der initialen Lösemomente zu erreichen (BUSER et al. 1998).

Des Weiteren wird eine Teilgruppe der Implantate alternativ zur biomechanischen Auswertung *histologisch* untersucht, um die Knochenapposition um die 3 Implantattypen zu vergleichen. Diese Untersuchungen erfolgten nach Einheilzeiten von 4 bzw. 12 Wochen p.i. Zur Bewertung der Einheilung und der knöchernen Reaktion auf ein Implantat ist in der oralchirurgischen Implantologie die radiologische Diagnostik das Mittel der Wahl. Im Vergleich mit den Ergebnissen aus der biomechanischen bzw. histologischen Untersuchung bietet sich die Gelegenheit, die röntgenologischen Bewertungen des knöchernen Heilungsverlaufs zu überprüfen. Alle Implantate werden deshalb auch *röntgenologisch* untersucht.

Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen Miniaturschweinen („Minipigs“) durchgeführt. Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß §8 des Deutschen Tierschutzgesetzes durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Verwendete Tierspezies und Haltungsbedingungen

Für die Untersuchungen stehen 13 adulte Miniaturschweine zur Verfügung. Die Tiere sind zwischen 8 und 12 Jahre alt und entstammen der Eigenzucht des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München. Das Gewicht der Tiere beträgt zum Zeitpunkt der Eingriffe zwischen 35 und 100 Kilogramm. Die Tiere werden zur eindeutigen Identifikation während der ersten Narkose mit Tätowiernummern im linken oder rechten Schenkelspalt gekennzeichnet.

Abgesehen von den Eingriffen, werden die Schweine in ihrer gewohnten Umgebung gehalten (Laufboxen mit ca. 5 x 2m Grundfläche, teils Außenauslauf zugänglich, Einstreu aus Stroh). Die Tiere werden jeweils am Vortag des chirurgischen Eingriffs in die institutseigenen Stallungen verbracht (2 x 4m, Sägespäne, Stroh). Maximal 12 Stunden vor den Eingriffen wird den Tieren das Futter entzogen. Wasser steht immer zur Verfügung.

Die Raumtemperatur beträgt zwischen 22 und 24 °C. Die Stallungen sind 12 von 24 Stunden künstlich beleuchtet.

Bereits 6 Stunden nach der Allgemeinanästhesie wird den Tieren ein mit Wasser angerührtes Pelletfutter angeboten. Ferner erhalten sie Heu und Stroh aus diätetischen Gründen wie auch zur Befriedigung des Sozial- und Komfortverhaltens.

3.2.2 Versuchsplanung und Implantationsschema

Zeitlicher Ablauf der einzelnen Versuchsschritte

Jedem Tier werden je 6 Versuchskörper in die Maxilla implantiert. Die Implantation folgt einem randomisierten Grundschema.

Die 13 Tiere werden zur Dokumentation mit Zahlen 64 bis 67 und 73 bis 80 fortlaufend sowie mit der Nummer 86 als Tätowierung im Schenkelspalt (rechts oder links) gekennzeichnet. Es werden 3 Gruppen gebildet. Die Zuteilung der Tiere erfolgt randomisiert. Die Euthanasie der Tiere erfolgt gruppenweise nach 4, 8 oder 12 Wochen p.i. In der 4-Wochen-Gruppe und in der 8-Wochen-Gruppe befinden sich je 4 Tiere, in der 12-Wochen-Gruppe 5 Tiere. Tabelle 1 enthält die Zuordnung der Tiere zu den Gruppen.

Tabelle 1: Verteilung der Tiere in Gruppen

Gruppe	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
Tiernummer	#64; #65; #66; #67	#73; #74; #75; #76	#77; #78; #79; #80; #86

Der Versuchsplan gliedert sich in 3 Einzelschritte:

- Beidseitige Extraktion der Incisivi 2 und 3 aus dem Oberkiefer
- Implantation der Schraubenstifte nach mindestens 6-monatiger Ruhephase zur knöchernen Konsolidierung am Implantationsort
- Euthanasie der Tiere nach 4, 8 oder 12 Wochen p.i.gemäß Plan

Die Kiefer werden entnommen. Alle, bis auf die für die histologische Untersuchung bestimmten Implantate werden dem mechanischen Ausdrehversuch zugeführt.

Implantationsschema und aktuelles Protokoll

Abb. 1 zeigt die Anordnung und Bezeichnung der Implantationsstellen. Bezüglich der Implantate und der vorgesehenen Untersuchungen ist zunächst geplant, Implantation und Untersuchung in die Schemata „Animal 1“ und „Animal 2“ zu unterteilen und diesen je 2 Tiere jeder Zeitgruppe zuzuweisen, Abb. 2 und Abb. 3. Das 13. Tier (Nr. 78) steht zusätzlich zur Verfügung.

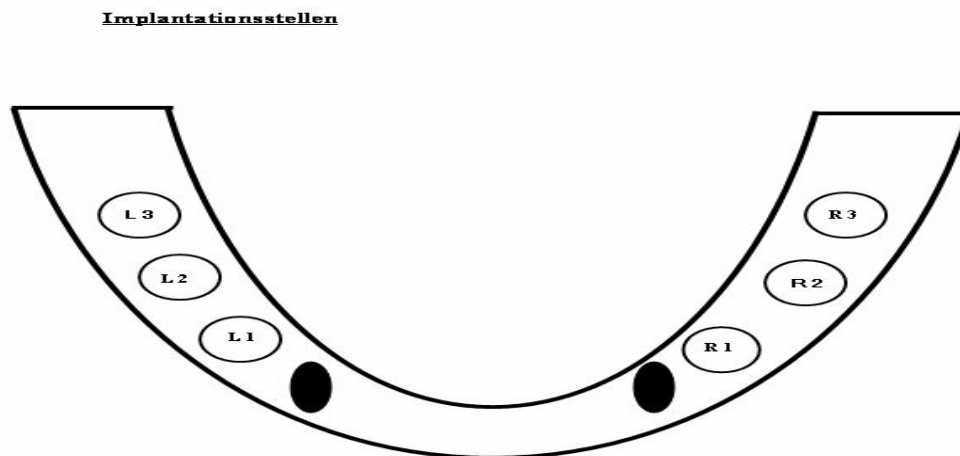


Abb. 1: Implantationsprotokoll und allgemeine Bezeichnung der Implantationsstellen

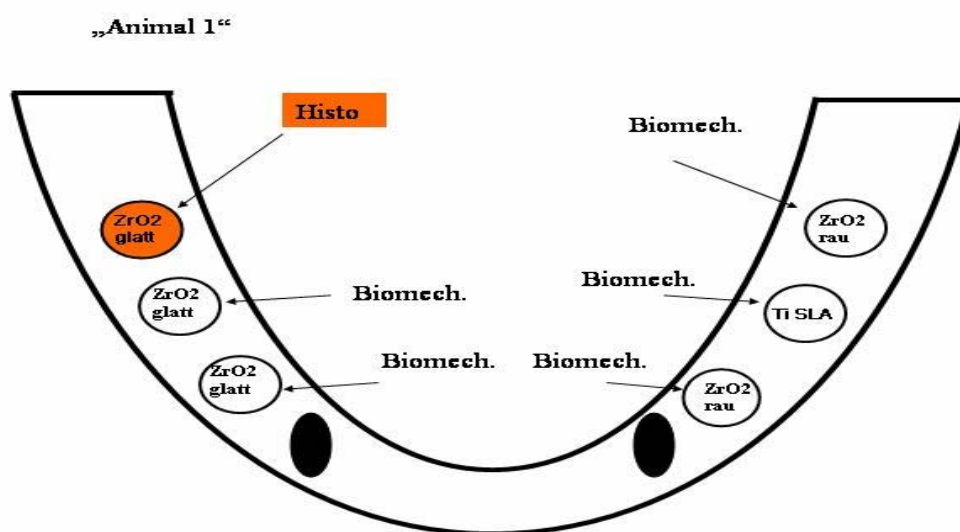


Abb. 2: Implantationsprotokoll, Probenkörperverteilung und geplante Untersuchung für „Animal 1“

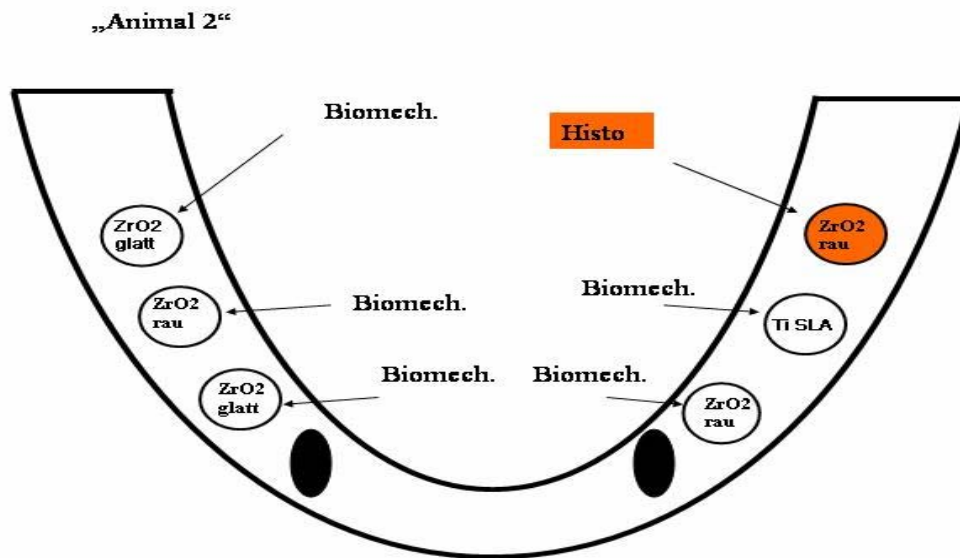


Abb. 3: Implantationsprotokoll, Probenkörperverteilung und geplante Untersuchung für „Animal 2“

Gegenüber dieser Versuchsplanung ergeben sich Änderungen:

Die für das Projekt produzierten ZrO₂-Implantate stehen nur in definierter Stückzahl zur Verfügung. Bei den ersten Sektionen werden einige Implantate beschädigt und gehen sowohl für die biomechanische als auch für die histologische Untersuchung verloren. Auf diese Brüche wird im Rahmen der Diskussion eingegangen. Als Konsequenz daraus wird in der 8-Wochen-Gruppe ganz auf histologische Untersuchungen verzichtet und das Reservetier (Tier Nr. 78 in der 12-Wochen-Gruppe) erhält ausschließlich Titan-Implantate.

Auf die Unterteilung in die Schemata „Animal 1“ und „Animal 2“ wird im Rahmen der Auswertung verzichtet. Die Zuordnung der Implantate zu den Implantationsstellen folgt jedoch diesem Schema.

Tabelle 2 in Abschnitt 3.2.5 enthält die aktuellen Protokolle der Einzeltiere.

3.2.3 Durchführung der Eingriffe

Beide Eingriffe, Zahnextraktion und Implantation, werden am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München durchgeführt. Sedation und Narkose erfolgen nach dem gleichen Protokoll:

Nach einer i.m. verabreichten sedativen Prämedikation der Tiere mit Ketamin (10 mg/kg), Azaperon (2 mg/kg) und Atropin (1 mg pro Tier), werden die Tiere in den OP-Vorbereitungsraum verbracht. Hier erfolgt das Legen eines Venenverweilkatheters in einer der Ohrvenen.

Nach Einleitung der Narkose mit 2% Propofol (2–4 mg/kg) erfolgt die Intubation. Nach Verbringen in den Operationsraum werden die Tiere an das Inhalationsgerät angeschlossen und die Narkose mit anfänglich 1,5% Isofluran fortgeführt. Die Reduktion des Anteils Narkosegas an der Inhalationsluft erfolgt individuell nach Bedarf. Während des Eingriffs werden die Tiere mit Ringer-Lösung (10-15 ml/ kg/h) infundiert.

Die Antibiose erfolgt durch i.m. Injektion von Oxytetracyclin („Terramycin“[®] 1ml/ 10 kg) und wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen fortgeführt. Soweit das Allgemeinbefinden von Einzeltieren dies erfordert, wird das angegebene Medikamentenprotokoll individuell variiert.

Das analgetische Regime umfasst eine erste Injektion von Rimadyl (Wirkstoff Caprofen, 4 mg/kg) i.m. 24 h präoperativ für einen möglichst gleichmäßigen und hohen Serumspiegel während und nach den Eingriffen. Eine zweite Injektion erfolgt während der Operationsvorbereitung in Sedation. Zusätzlich erhalten die Tiere kurz vor dem chirurgischen Eingriff eine analgetische Prämedikation mit 25 mg/kg Metamizol (Novaminsulfon[®]) aufgelöst in 20 ml Ringer-Lösung als langsame Bolusinjektion intravenös, verteilt über die ersten 5 Minuten. Über 2 Tage post operationem erhalten die Tiere im Abstand von 12 h zur Schmerzlinderung und Vermeidung entzündlicher Veränderungen im Rahmen des Heilungsprozesses weitere Injektionen von Rimadyl (Pfizer, Karlsruhe) in angegebener Dosierung.

Bei der Implantation erhalten die Tiere zusätzlich eine intravestibuläre Lokalanästhesie mit Xylocain. Dies enthält Adrenalin als „Sperrkörper“ (vasokonstriktorisches Agens), das zum einen zu einem längeren Verbleib der lokalanästhetischen Wirkung im Operationsgebiet, zum anderen zu einem vasokonstriktorischem Nebeneffekt beiträgt. Diese Vasokonstriktion verbessert die chirurgische Übersicht und erleichtert die Durchführung der operativen Eingriffe.

3.2.4 Chirurgisches Vorgehen

Für die Zahnextraktion werden die Zähne (Incisivus 2 und 3) zunächst mithilfe eines Hypomochliions gelöst und der Zahnhalteapparat (Sharpeysche Fasern) vorgedehnt. Sind die Fasern ausreichend gelockert, kann der Zahn mit einer Zange extrahiert werden. Bricht eine Wurzel oder ist der Zahn rudimentär angelegt (Wurzel ohne Hals und Kopf), erfolgt die Freilegung der Wurzel durch Osteotomie (Operationsfräse Aesculap, Mikrobiegegewelle Elan-E, Typ GD 401, Martin, Tuttlingen). Art, Ablauf und sonstige Umstände der chirurgischen Operationen entsprechen in völliger Analogie dem human-dentalen Eingriff.



Abb. 4: Operationssitus im Oberkiefer, Ansicht von vorne mit allen Schneidezähnen vor der Extraktion (von der Mitte nach außen I1, I2 und in diesem Bild rudimentärer I3)

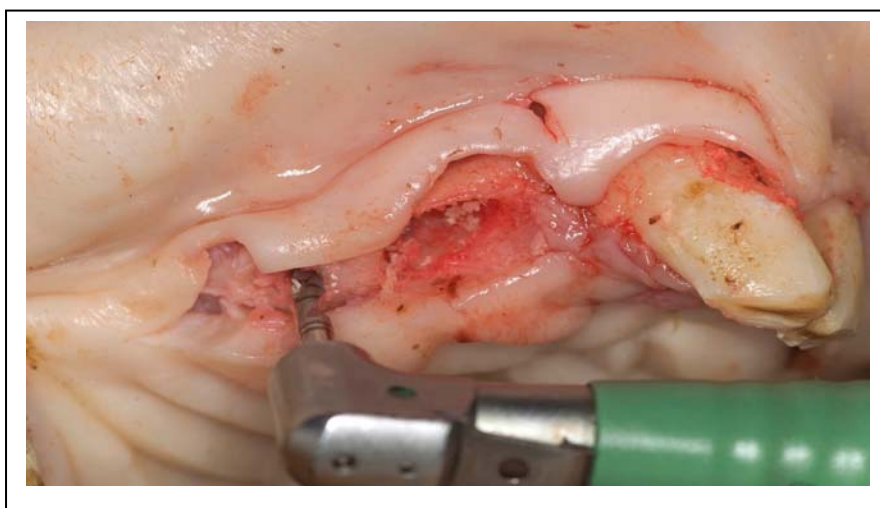


Abb. 5: Freilegen und Entfernen abgebrochener Wurzelreste mittels Osteotomfräse, Oberkiefer, rechts im Bild I1 rechts und I1 links

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Der Wundverschluss erfolgt mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl[®], 2 Metric, runde Nadel, Ethicon, Norderstedt). Es werden Einzelhefte im Abstand von 0,5 bis 1,0 cm geknüpft.

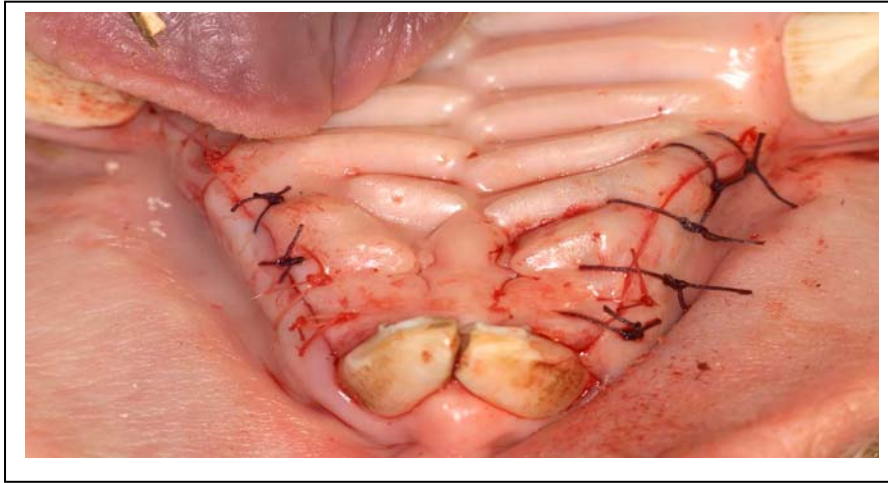


Abb. 6: Gleicher Operationssitus wie in Abb. 5, hier in Rückenlage nach Entfernen der I2 und I3 beidseits, Schleimhaut vernäht

Zum Zeitpunkt der Implantation nach mindestens 6 Monaten nach der Extraktion) zeigt sich ein angepasster Operationssitus. Es ist eine Knochenleiste von 5 bis 7 cm Länge entstanden. Der Knochen hat sich im Bereich der ehemaligen Alveolen vollständig konsolidiert, die Schleimhaut ist bei allen Tieren ohne sichtbare Veränderungen verheilt.



Abb. 7: Implantationsort zwischen I1 und Caninus, Oberkiefer, Rückenlage, 8 Monate nach Extraktion der I2 und I3

Die Gingiva wird mit einem etwa 5 bis 7 cm langen Skalpellschnitt (15er Skalpellklinge, Martin, Tuttlingen) entlang der Verbindungslinie des Incisivus 1 zum Caninus der gleichen

Seite erneut eröffnet. Entlang des Schnittes wird die Gingiva stumpf mit dem Beinschen Hebel beiseite geschoben, der Operationssitus vergrößert und die verheilte Knochenleiste präpariert.

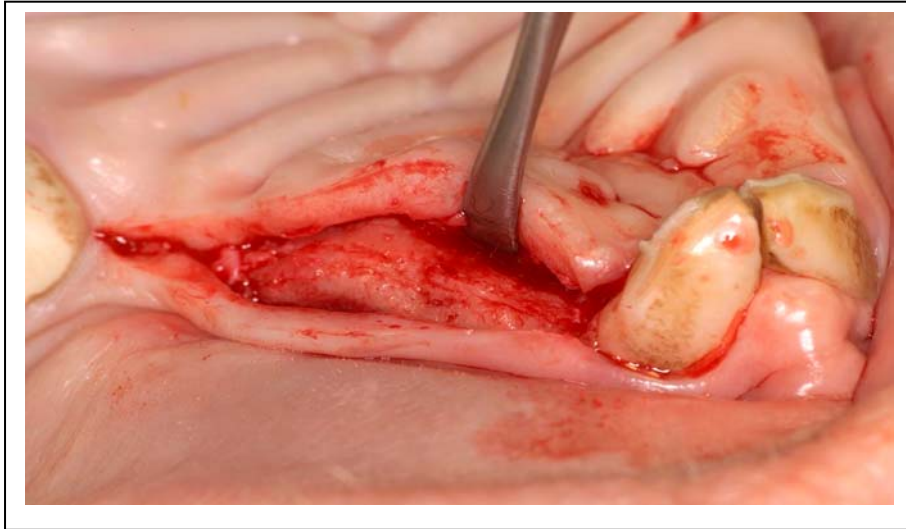


Abb. 8: Verheilte Knochenleiste, Gingiva mit Beinschem Hebel vorsichtig gelöst

Die erste Bohrung wird mit einem Pilotbohrer \varnothing 2,2 mm (Stahl, rostfrei, Straumann, Basel, CH) vorgenommen. Es folgt eine zweite Bohrung \varnothing 2,8 mm (Bohrer Stahl, rostfrei, Straumann, Basel, CH). Alle Bohrungen erfolgen bei 800 Umdrehungen/ Minute unter ständiger Kühlung mit 0,9 % NaCl-Lösung.

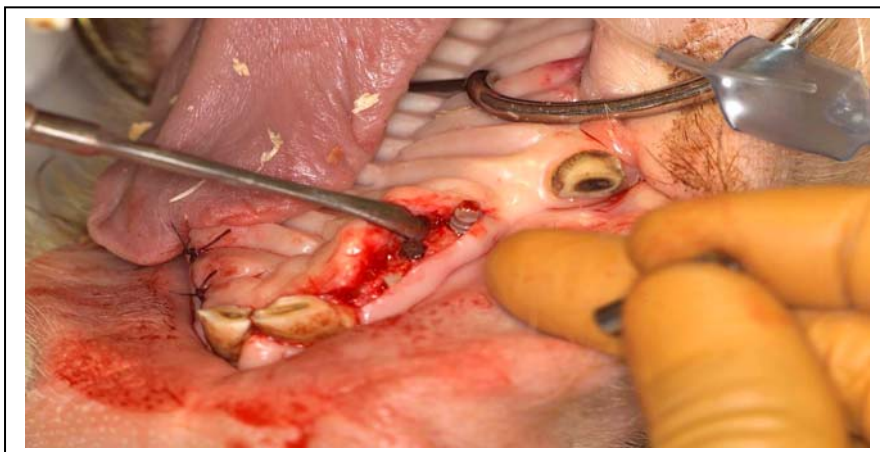


Abb. 9: 2 Implantate fertig eingedreht

Nach einer dritten Bohrung \varnothing 3,5 mm, (Bohrer Stahl, rostfrei, Straumann, Basel, CH) erfolgt bei den ZrO_2 -Implantaten das Schneiden des Gewindes mit einem Gewindeschneider \varnothing 4,1 mm (Stahl, rostfrei, Straumann, Basel, CH).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Bei Titanimplantaten kann aus klinischer Erfahrung ohne Schneiden des Gewindes implantiert werden. Die Implantate schneiden ihr Gewinde selbst.

Alle Bohrer und der Gewindeschneider haben Querrillen zur Markierung der Bohrlochtiefe.

Nach Spülung der Bohrlöcher (Entfernung von nekrotischen Knochensplittern und Weichteilresten/ Blutkoagel) werden die Implantate einzeln von Hand eingedreht. Die letzte Umdrehung erfolgt mit einer mechanischen Ratsche (Straumann, Basel, CH).

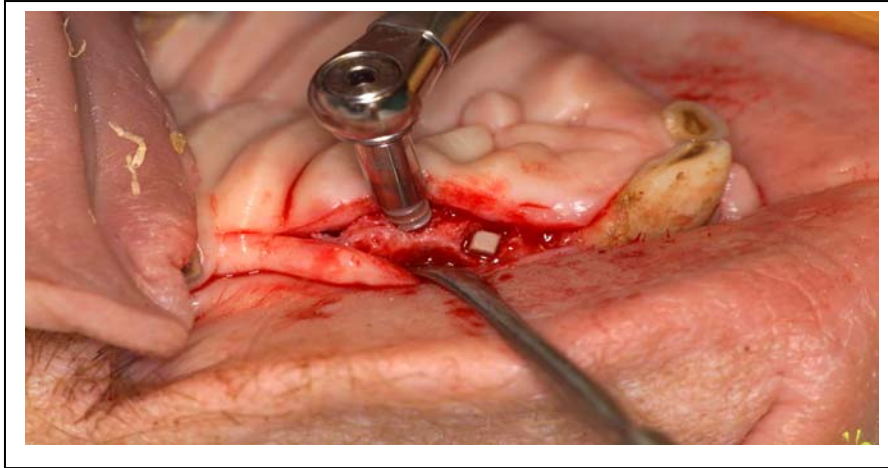


Abb. 10: Festziehen eines Implantates mit der Ratsche

Abschließend folgt ein Wundverschluss analog dem des ersten Eingriffs. Mit einer Ausnahme werden alle Implantatköpfe (Vierkant) subgingival versenkt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.2.5 Protokolle der Einzeltiere

Tabelle 2: Verteilung der Probenkörper und zugeordnete Untersuchung

Tiernummer	Implantat an Position						Gruppe
	L1	L2	L3	R1	R2	R3	
64	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	4 Wo
Verwendung	B* ¹	B	B	B	B	H* ²	
65	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	
Verwendung	B	B	B	X	H	H	
66	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	
Verwendung	B	B	H	B	B	B	
67	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	
Verwendung	B	B	H	B	B	B	
73	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	8 Wo
Verwendung	B	B	B	B	B	B	
74	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	
Verwendung	B	B	B	B	B	B	
75	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	
Verwendung	B	B	B	B	B	B	
76	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	
Verwendung	B	B	B	B	B	B	
77	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	12 Wo
Verwendung	H	H	B	B	B	B	
78	Ti SLA	Ti SLA	Ti SLA	Ti SLA	Ti SLA	Ti SLA	
Verwendung	B	B	B	H	B	B	
79	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	
Verwendung	B	B	B	H	H	B	
80	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	
Verwendung	H	B	B	B	B	H	
86	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ glatt	ZrO ₂ rau	Ti SLA	ZrO ₂ rau	
Verwendung	H	B	B	B	B	B	

*¹ B = biomechanische Untersuchung

*² H = histologische Untersuchung

X beschädigt

3.2.6 Probenkörper/Verteilung

Gemäß Zielsetzung werden folgende 3 Implantattypen miteinander verglichen:

- ZrO₂ glatt (unbehandelte, „maschinerte“ Oberfläche)
- ZrO₂ rau (oberflächenbehandelt)
- Ti SLA (SLA-Oberfläche)

Verteilung der Probenkörper

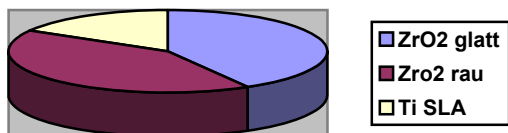


Abb. 11: Anzahl der verschiedenen Implantate in der 4-Wochen-Gruppe:

- ZrO₂ glatt: 11
- ZrO₂ rau: 9
- Ti SLA: 4

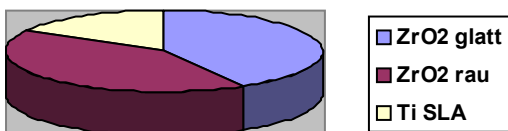


Abb. 12: Anzahl der verschiedenen Implantate in der 8-Wochen-Gruppe:

- ZrO₂ glatt: 10
- ZrO₂ rau: 10
- Ti SLA: 4

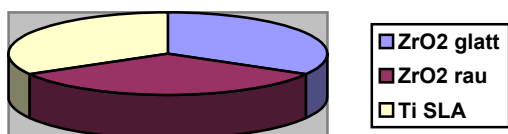


Abb. 13: Anzahl der verschiedenen Implantate in der 12-Wochen-Gruppe:

- ZrO₂ glatt: 10
- ZrO₂ rau: 10
- Ti SLA: 10

3.2.7 Beschreibung der Implantatkörper

Implantatgeometrie (alle 3 Implantattypen)

Als Probenkörper finden zylindrische Schraubenimplantate mit einer Länge von 10,1 mm Verwendung. Die Gewindelänge beträgt 6 mm, der Außendurchmesser 4,1 mm, der Kerndurchmesser 3,5 mm. Zum Ein- und Ausdrehen sind die Implantate an dem zur Mundhöhle hin gelegenen Ende mit einem Vierkantkopf versehen. Makroskopisch raue Oberflächenstrukturen fehlen.



Abb. 14: ZrO₂-Implantat (Straumann, Basel, CH)

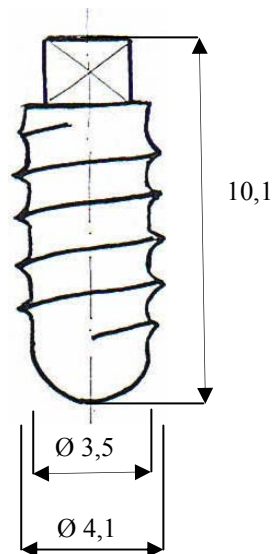


Abb. 15: Implantat nach Abb. 14 (Skizze mit Hauptmaßen in mm)

Herstellung der ZrO₂-Implantate

Das Grundgranulat durchläuft im Rahmen der Herstellung bei Metoxit, Thayingen, CH, folgende Stationen:

- Isostatisches Trockenpressen
- Sintern
- HIP-Prozess
- Formschliff mit Diamantwerkzeugen

Zu den Produkteigenschaften siehe Tabelle 3.

Die anschließende Oberflächenbehandlung erfolgt bei Straumann, Basel, CH, und umfasst folgende Schritte:

- 50% der ZrO₂-Implantate werden nicht sandgestrahlt. Ihre Oberfläche wird als „machined surface“, „maschiniert“ bezeichnet, Bezeichnung: „ZrO₂ glatt“.
- 50% der ZrO₂-Implantate werden nach Anlieferung mit Korundpartikeln (Al₂O₃), Durchmesser 250 µm, unter einem Druck von 5 bar abgestrahlt („sandblasted“ analog den TiSLA-Implantaten), Bezeichnung: „ZrO₂ rau“.
- Im Gegensatz zu den TiSLA-Implantaten werden die abgestrahlten ZrO₂-Implantate nicht zusätzlich säuregeätzt.
- Die Reinigung der gestrahlten Implantate erfolgt analog zu den anderen Implantaten (inklusive Ultraschall).
- Zur Sterilisation werden die Implantate vorzugsweise mit γ-Strahlen bestrahlt, um Schäden durch Druck und Feuchtigkeit im Autoklaven zu vermeiden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 3: ZrO₂-Implantate: Werkstoffzertifikat und Eigenschaften (Angaben: Metoxit, Thayingen, CH)

Eigenschaften	Einheit	Sollwert	Istwert
Chemische Analyse			
ZrO ₂ Hf O ₂ Y ₂ O ₂	Gewichts%	≥ 99.0	99.72
Y ₂ O ₂	Gewichts%	4.5 – 5.4	5.16
Hf O ₂	Gewichts%	≤5	1.88
Al ₂ O ₃ = Saphir/ Korund	Gewichts%	<0.5	0.25
Andere Oxide	Gewichts%	<0.5	0.040
Physikalische Werte			
Dichte	g/ cm ³	≥6.0	6.07
Porosität, offen	%	0	0
Mean linear intercept size	µm	≤0.6	0.35
Festigkeit	MPa	≥ 550	1467

Die Analysewerte stimmen mit den Herstellerangaben überein und entsprechen den in der ISO 13356 geforderten.

Konstanz der chemischen Zusammensetzung

Die Analyse der chemischen Zusammensetzung und Nachweis der Homogenität des Materials erfolgt bei Straumann zusätzlich mit EDX (Energy dispersing X-Ray spectroscopy) Dabei werden unterschiedlich große Teilflächen der Oberfläche herausfokussiert und die Ergebnisse miteinander verglichen. Gleiche Analysewerte bestätigen die chemische Homogenität der Keramik. Auch an den kleinsten Untersuchungsflächen (bei höchster Vergrößerungsstufe) sind keine Entmischungen nachzuweisen. Die Abb. 16 u. Abb. 17 zeigen die zugehörigen REM-Aufnahmen.

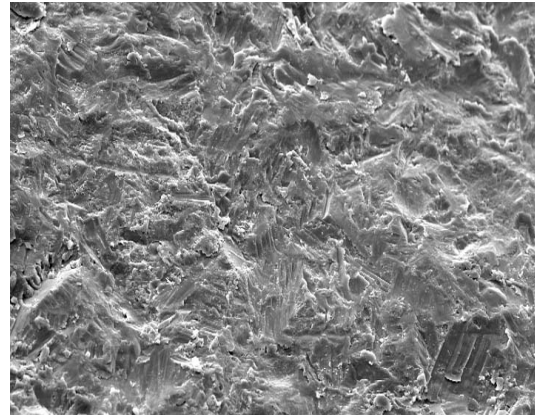
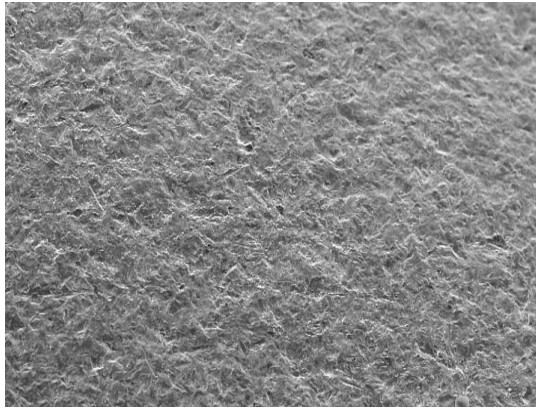


Abb. 16 (links): Korund-gestahlte ZrO_2 -Oberfläche im REM bei 100facher Vergrößerung

Abb. 17 (rechts): Korund-gestahlte ZrO_2 -Oberfläche im REM bei 500facher Vergrößerung

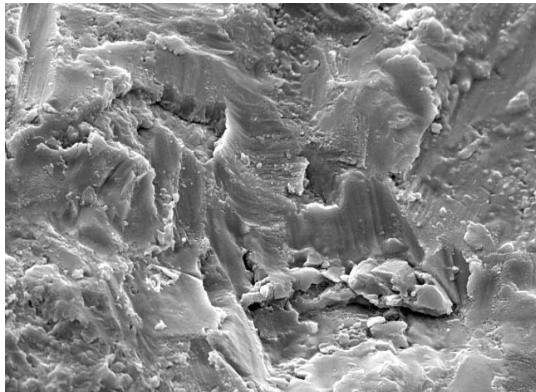


Abb. 18: Korund-gestahlte ZrO_2 -Oberfläche im REM bei 2000facher Vergrößerung

Qualitative und quantitative Untersuchung der Oberflächen

Im Gegensatz zu anderen Studien (BUSER et al. 1998; LI et al. 2002) erfolgt die quantitative Untersuchung der Oberflächen nicht durch Laser-Profilometrie, sondern mit konfokaler Lichtmikroskopie. Je ein Implantat eines jeden Typs wird hierbei auf einer Oberfläche von 0,710 mm x 0,736 mm untersucht. Als Auflösung werden 472 x 472 Punkte gewählt und für das Gauß-Filter ein Cut-off von 0,30 μm festgelegt. Im Rahmen dieser Untersuchung können nicht nur eindimensionale Koeffizienten/ Parameter erfasst werden. Die arithmetischen Parameter, die eine Oberfläche beschreiben, werden entsprechend nicht wie bislang in „R“ Werten (roughness), sondern „S“ Werten (surface) angegeben.

Die relevanten Werte betragen wie folgt, Tabelle 4:

Tabelle 4: Rauheitsparameter der untersuchten Oberflächen

Implantattyp	S_a	S_q	S_t	S_k
Ti SLA	1,15	1,44	7,55	3,71
ZrO₂ rau	0,56	0,72	4,28	1,74
ZrO₂ glatt	0,13	0,17	0,96	0,38

3.2.8 Entnahme der Implantatkörper

Euthanasie und Sektion

Die Tiere werden nach einer tiefen Sedation mit Ketamin/ Azaperon (Dosierungen vergleiche Abschnitt 3.2.3) in das Institut für Tieranatomie der Ludwig-Maximilians-Universität München verbracht und dort nach Legen eines Venenverweilkatheters mit 30 bis 50 ml Pentobarbital („Narkoren“[®], Merial, Hallbergmoos) sowie 10 bis 20 ml (nach auskultatorischer Wirkung) einer je 1molaren Kaliumchlorid-Lösung (Baxter, Unterschleißheim) euthanasiert.

Das Heraustrennen der Implantat-tragenden Kieferfragmente erfolgt mit einer Fleischereisäge (Sägeband, Bauer, Olching). Zur Schonung der Implantate liegen die Schnitte hinter den Canini und zwischen den bei der Extraktion belassenen Incisivi 1, rechts und links. Dies bringt den zusätzlichen Vorteil einer leichteren Identifizierung von Kieferhälften und Implantationsstellen.

3.2.9 Aufbereitung der Implantate

Der Weitertransport der Implantat-tragenden Fragmente zur Durchführung der Ausdrehversuche erfolgt unverzüglich an die Abteilung Biomechanik der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Technischen Universität München.

Aufgrund der räumlichen Nähe kann auf eine Einbettung und Kühlung während des Transports verzichtet werden. Verbliebene Weichteilgewebe werden zur besseren Präparation der knöchernen Strukturen entfernt.

Nach vollständiger Präparation werden die Kieferfragmente, die nicht sofort dem Ausdrehversuch zugeführt werden können, unverzüglich in 150 ml Ringer-Lösung eingelegt.

3.2.10 Röntgen

Vor der Lösemomentbestimmung wird jedes Kieferfragment zur abschließenden Dokumentation und makroskopischen Bewertung der Einheilung radiologisch auf feinzeichnendem Mammographiefilm dargestellt (Philips Electronic Instruments, Radifluor 120, TORR X-Ray Corporation, LA, California, Serial No. 398, Folienfilme feinzeichnend, Maße 35 x 40 cm). Jedes Knochenfragment wird mit 2 unterschiedlichen Belichtungswerten geröntgt (40 kV, 3 mA, 30 und 45 Sekunden Belichtungszeit). Für eine orthograde Ausrichtung der Implantate im Strahlengang werden die gebogenen Fragmente mit Knetmasse („Playdo“, HABA, Bad Rodach) auf dem Röntgenfilm fixiert.

Bewertung der Röntgenaufnahmen

Analog den Verhältnissen in der oralchirurgischen Praxis erfolgt eine Bewertung der Röntgenbilder am nicht digitalisierten Ausdruck auf Folie. Die Bewertung wird von einem erfahrenen Oralchirurgen subjektiv durchgeführt. Eine Bewertung des Einheilungserfolgs erfolgt in 2 Gruppen, „gut“ oder „schlecht“.

Die Kriterien, die zur Zuweisung in eine der beiden Gruppen führen, sind dabei die Qualität und die Gleichmäßigkeit, mit der die röntgendichte Knochensubstanz dicht an die Implantatoberfläche heranreicht. Ein feiner, mit dem bloßen Auge erkennbarer Aufhellungssaum entlang der Oberfläche deutet auf eine Interposition von Bindegewebe hin und macht einen implantologischen Misserfolg wahrscheinlich. Diese Implantate und solche, bei denen klare Zeichen von Osteolyse erkennbar sind (Knochenfragmente etc.) werden als „schlecht“ eingestuft.

3.2.11 Histologie

Aufbereitung der Proben

Die zur histologischen Untersuchung vorgesehenen Proben werden nach dem Röntgen aus dem Fragment herausgesägt und unverzüglich in Methanol fixiert. Das Verhältnis von Probenvolumen zum Volumen der Fixationslösung beträgt nach geschätzter Größe des Fragments 1:8 bis 1:10. Die in dem verbleibenden Kieferfragment implantierten Probenkörper werden entweder unverzüglich dem Ausdrehversuch zugeführt oder in Ringer-Lösung eingelegt und für wenige Stunden bei +8°C zwischengelagert.

Untersuchungsmethodik

Insgesamt werden 13 in Knochen eingebettete Implantatkörper makroskopisch untersucht (Tabelle 20, S. 78). Die Befunde werden für jedes Implantat im Einzelnen dokumentiert.

Als Einbettmedium wird nach der Anleitung von BÖCK (1989) Methylmethacrylat (MMA) verwendet. Die Schnitte werden Giemsa gefärbt und mit dem Bildanalysesystem AxioVision 3.1 (Carl Zeiss, Oberkochen) untersucht.

Methylmethacrylateinbettung

In folgenden Schritten werden die Proben fixiert, entwässert, eingebettet und schließlich polymerisiert (ROMEIS 1968, BURKHARDT, 1970):

Methanol zur Fixierung (100%/80%/90%), zweimaliges Verbringen in Ethanol 100%, anschließendes Bad in Xylol 100% zum Entwässern.

MMA1 100%, MMA2 (+20 g Benzoylperoxid), MMA3 (Einbettgemisch), Polymerisation im Wasserbad. Je Fraktion verbleiben die Fragmente 2 bis 4 Tage, in Xylol einen Tag.

Das Einbettgemisch besteht aus 1 Liter MMA (100%), 0,2 Liter Dibutylphtalat und 40g Benzoylperoxid.

Zerschneiden der Acrylatblöcke

Nach völliger Aushärtung des einzelnen Acrylatblocks wird dieser mit einer Bandsäge (Sägeblattstärke 300 µm) entsprechend den Umrissen des Präparats zugeschnitten. Die Aushärtungszeit wird, da von ihr die Qualität des gesamten histologischen Präparats abhängt, vorsichtshalber mit 3 Monaten großzügig angesetzt. Die Dicke der untersuchten Schnitte variiert zwischen 80 und 225 µm.

Bildanalyse-Systembeschreibung

Anschließend werden die Schnitte mit einer Leitz-Stereolupe, die an das oben benannte Bildanalysesystem gekoppelt ist, untersucht. Die Apparatur wird ergänzt durch ein Computersystem (CPU 80386, Industriestandard), eine Videokamera, Digitalisierhardware und einer speziellen Software, die auf diese Hardware zugreift.

Histomorphometrische Auswertung

Alle Implantate werden mit einer 10fachen Vergrößerung ausgemessen: Je Fragment wird immer nur ein Schnitt vermessen und bewertet. Diese Schnitte sind unter Angabe der einzelnen Ergebnisse in Abb. 36 bis Abb. 48 dargestellt.

Bei der insgesamt geringen Anzahl der zur histologischen Untersuchung vorgesehenen Proben (13) und der zusätzlicher Unterteilung in 2 Teilgruppen (Tötung nach 4 Wochen: 5 Proben, Tötung nach 12 Wochen: 8 Proben) erlauben die damit vorliegenden Umfänge keine statistische Auswertung.

Unter Verwendung des vorlaufend benannten Bildanalyse-Systems werden die Längen (siehe nachfolgend) am selbst eingestellten digitalen Makrobild gemessen und zwischengespeichert. Die eigentliche Messung erfolgt dabei durch Markieren einer Strecke auf dem Bildschirm. Nach erfolgter Markierung zeigt das zuvor eingemessene System die Länge der markierten Strecke. Wird ein Wert messbedingt in einzelnen Teilstrecken ermittelt, so werden die Einzelwerte zusammengefasst und separat gespeichert. Alle Implantate werden zunächst bei 10facher Vergrößerung im Bild horizontal ausgerichtet. Die Zirkumferenz eines Implantats wird bei jedem Implantat einzeln ermittelt. Anschließend wird die Länge der Bereiche vermessen, in denen die mineralisierte Struktur bis dicht an die Oberfläche des Materials reicht.

Der Quotient aus beiden Messungen wird als Grad der knöchernen Integration oder Appositionsindex (AI) wiedergegeben. Das Alter oder die Qualität der mineralisierten Anlagerungen wird nicht differenziert bewertet. Alleiniger qualitativer und quantitativer Untersuchungsparameter der histomorphometrischen Auswertung ist der Appositionsindex.

Die Längen werden auf 3 Nachkommastellen gerundet in Millimeter angegeben, der Appositionsindex wird auf 2 Nachkommastellen gerundet. Tabelle 20, S. 78, enthält die Daten.

3.2.12 Biomechanik/ Messung und Auswertung der Ausdrehmomente

Die Versuche zur Bestimmung der Ausdrehmomente werden an der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Abteilung Biomechanik der Technischen Universität München mit einer dort verfügbaren Messapparatur, siehe Abb. 19 und Abb. 20, durchgeführt (EICHHORN und STEINHAUSER, 2005).

Das zum Ausdrehen der Implantate erforderliche Moment wird mit konstanter Winkelgeschwindigkeit von $0,1^\circ/\text{sec}$ ohne Anwendung axialer Kräfte aufgebracht. Die

Messeinrichtung ist in eine Universalprüfmaschine (Wolpert TZZ 707, Prüfklasse 1, Instro, Darmstadt) eingebaut. Das Implantat inklusive hängendem Fragment wird oben in die Vorrichtung eingespannt. Das Einspannen erfolgt am Vierkant des Implantats. Das hängende Kieferfragment wird in ein Bad aus einer Legierung (AIM 44, Cockson Electronics, Naarden, NL) eingetaucht, die sich oberhalb 50°C verflüssigt und bei Zimmertemperatur aushärtet. Das Lösen des Implantats erfolgt nach dem Aushärten durch Drehung der gesamten unteren Apparatur gegen das Implantat. Das Lösemoment wird mit einem Drehmomentsensor (Typ 8625-5005, Nenndrehmoment 5 Nm, SN 64105, Burster Präzisionsmesstechnik, Gernsbach), der Verdrehwinkel mit einem potentiometrischen Winkelsensor (Typ MA 751, Megatron Elektronik, Putzbrunn) erfasst.

Die Aufzeichnung und Dokumentation der Drehmoment-Drehwinkel-Kurven (siehe hierzu z.B. Abb. 21) erfolgt digital mit einer Datenerfassungssoftware (LabView, Version 7.1, National Instruments Germany).

Die Parameter für die Versuchsdurchführung werden analog zu bereits an der Universität Bern durchgeführten Versuchen gewählt (vgl. BUSER et al. 1991, 1998; LI et al. 2002).

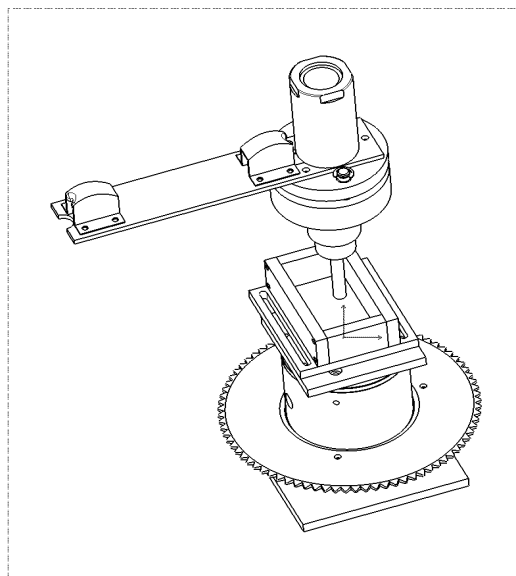


Abb. 19: Ausdrehvorrichtung (aus: EICHHORN und STEINHAUSER, 2005)

Durchführung und Dokumentation

Das Ausdrehen der Implantate und die Dokumentation erfolgt geblindet.



Abb. 20: Ausdrehvorrichtung

Biomechanische Kennwerte der Untersuchung

Anhand der Drehmoment-Winkel-Kurven werden folgende Daten zur Bewertung der Versuche erhoben:

- Maximales Lösemoment (max. Ausdrehmoment, max. torque)
- Moment des ersten Versagens
- Steifigkeit

Diese Werte sind geeignet, die Festigkeit des Verbundes zwischen Implantat und Knochen zu charakterisieren und sollen an dieser Stelle kurz erklärt werden:

Als maximales Löse- bzw. Ausdrehmoment oder maximal torque wird der höchste Punkt der Drehmoment-Winkel-Kurve bezeichnet. Ab diesem Punkt ist das Implantat vollständig aus dem Verbund mit dem umgebenden Gewebe gelöst; die weiterhin erforderliche Ausdrehkraft entspricht lediglich den Reibungskräften und liegt unter diesem Maximum. Dieser Wert ist der einzige, der bei jedem Implantat aus der aufgezeichneten Kurve absolut eindeutig ablesbar ist. Aus Abb. 21 (Folgeseite), Abb. 51 und Abb. 52 beide S. 96) ist ersichtlich, dass zwischen den 3 ermittelten Kennwerten keine mathematische Beziehung besteht.

Erstes Versagen beschreibt den Punkt der Kurve, an dem sich das Implantat zum ersten Mal aus seiner Verankerung löst. Hier ist kurzzeitig ein Abfall des Drehmoments zu verzeichnen.

Dennoch ist die Implantatoberfläche immer noch über große Bereiche mit dem umgebenden Gewebe verbunden.

Die Steifigkeit beschreibt den Quotienten aus dem Drehmoment [Ncm] und dem Verdrehwinkel [°]. Je steiler der Anstieg der Messkurve, desto größer ist die Steifigkeit.

Am Beispiel der Abb. 21 ist die oben gegebene Definition der 3 biomechanischen Kennwerte eindeutig ablesbar. Diese Drehmoment-Winkel-Kurve kann als „ideal“ bezeichnet werden.

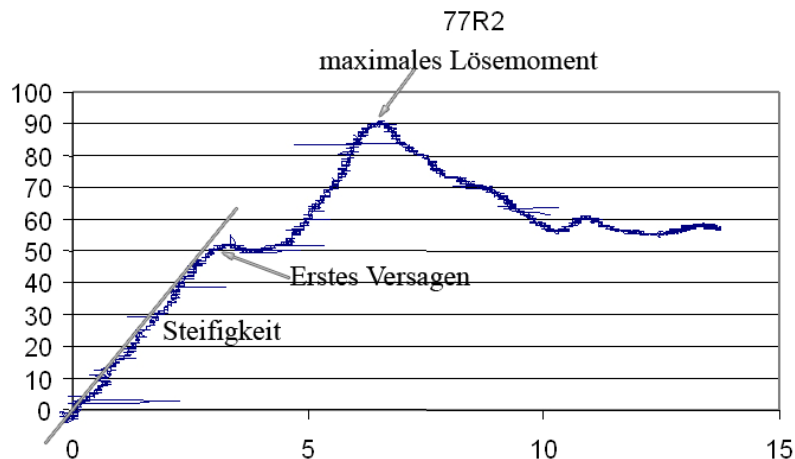


Abb. 21: Drehmoment-Winkel-Kurve für Implantat 77 R2 (Ti SLA). Aufgetragen ist das Drehmoment [Ncm] über dem Verdrehwinkel [°].

Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung erfolgt am Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München unter Verwendung der Software SPSS 14.0 mittels Anova-Varianzanalyse. Soweit erfassbar, werden die 3 biomechanischen Kennwerte nach Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler für die 3 Implantattypen innerhalb der 3 Zeitgruppen (4-Wochen-Gruppe, 8-Wochen-Gruppe, 12-Wochen-Gruppe) ausgewertet und auf signifikante Unterschiede getestet.

Verglichen werden dazu:

- je Zeitgruppe: ZrO₂ glatt vs. ZrO₂ rau, ZrO₂ glatt vs. Ti SLA, ZrO₂ rau vs. Ti SLA
- je Implantattyp: 4 Wo. vs. 8 Wo., 4 Wo. vs. 12 Wo., 8 Wo. vs. 12 Wo.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Klinische Beobachtungen

Mit Ausnahme eines Tieres (Nummer 78) heilen alle Implantate komplikationslos ein. Das genannte Tier zeigt wenige Tage nach der Implantation leichte Störungen des Allgemeinbefindens. Eine genauere Untersuchung der Maulhöhle, in einer dazu benötigten Vollnarkose, erfolgt wegen des reduzierten Befindens nicht. Es wird weitere 5 Tage symptomatisch mit einem Antiphlogistikum und einem Antibiotikum analog der allgemeinen perioperativen Therapie behandelt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Das Tier zeigt bereits wenige Stunden nach der Erstbehandlung deutliche klinische Besserung und ist im Sektionsbefund nach 12 Wochen unauffällig.

3.3.2 Ergebnisse der Röntgenuntersuchung

Intra vitam werden die Tiere zur Schonung (Stress im Zusammenhang mit Berühren und allgemeinem Handling) nicht röntgenologisch untersucht. Lediglich das Allgemeinbefinden und die Futteraufnahme nach den Eingriffen werden klinisch beobachtet.

Die post mortem Röntgenuntersuchung dient als klinische Kontrolluntersuchung zu den biomechanischen und histologischen Untersuchungen. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 3.3.6 denen der beiden anderen Untersuchungen gegenübergestellt. Nachfolgend sollen exemplarisch einige Röntgenbilder gezeigt werden.

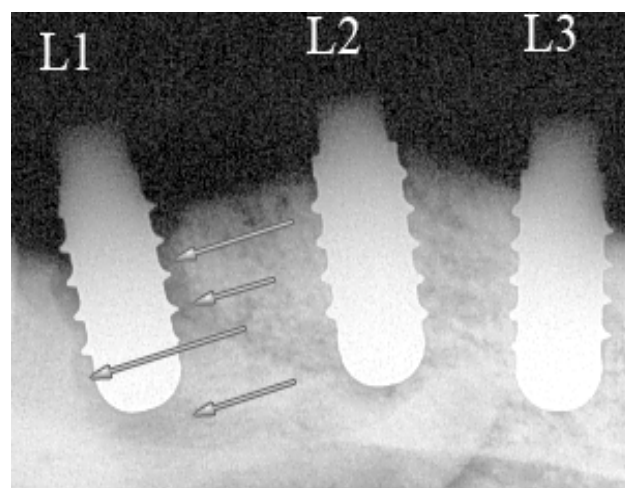


Abb. 22: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 64, Oberkiefer links.

Die Implantate L2 und L3 sind gut osseointegriert. Bei L1 hingegen sind entlang des gesamten Gewindes deutliche Aufhellungen zu erkennen (Pfeile).

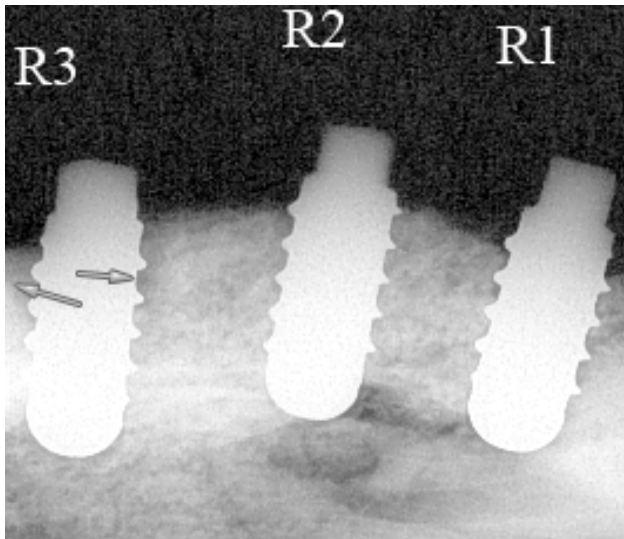


Abb. 23: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 66, tiefer rechts.

Die Implantate R2 und R3 sind gut osseointegriert. Dass bei R3 die Implantatschulter etwas frei steht, stört nicht.

Bei Implantat R3 sind im Bereich der oberen 2 Gewindengänge Aufhellungen zu sehen, die eine bindegewebige Interposition erwarten lassen.

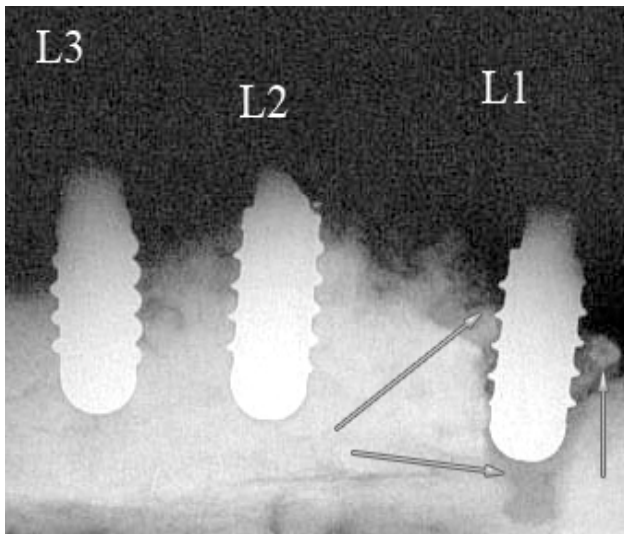


Abb. 24: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 77, Oberkiefer links.

Um Implantat L1 herum ist die Aufhellung der Knochenstruktur deutlich erkennbar. Auch das untere Implantatende ist ringsherum aus dem umgebenden Knochen gelöst. Es scheint, als sei das Implantat aus seiner Bohrung „herausgewandert“. Der senkrechte Pfeil zeigt auf ein kleines knöchernes Fragment, welches gelöst in der umgebenden mineralisierten Struktur liegt. Obgleich auch das Gewinde von L3 (in Richtung L2) den Verdacht zulässt, es könnte bindegewebig integriert sein, erzielt dieses Implantat einen durchschnittlichen Wert des maximalen Lösemoments.

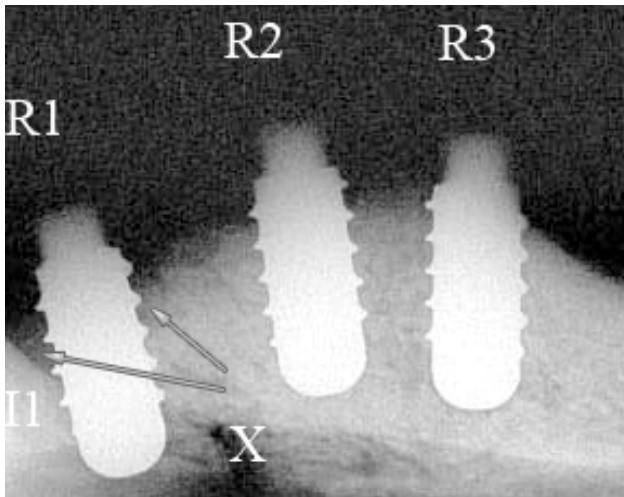


Abb. 25: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 77, Oberkiefer rechts.

Die Implantate R2 und R3 sind gut osseointegriert, R1 nicht. Bei diesem Implantat ist die röntgenologische Beurteilung aufgrund der Überlagerung mit der Wurzel des nicht extrahierten Incisivus I1 erschwert.

X markiert eine Aufhellung, ein beim Sägen entstandenes Artefakt.

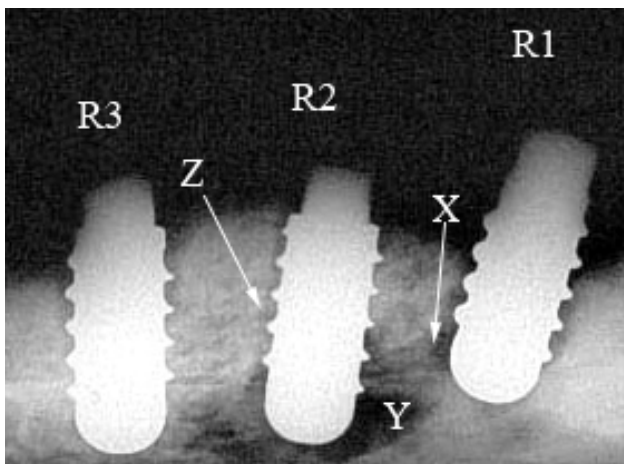


Abb. 26: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 79, Oberkiefer rechts.

Implantat R1 steht über die Hälfte der Implantatlänge frei. Zusätzlich ist die Aufhellung deutlich erkennbar (Pfeil X). Auch Implantat R2 deutet durch einen feinen hellen Saum die Interposition eines bindegewebigen Häutchens an (Pfeil Z). Y markiert eine Kavität unbekannter Ursache.

3.3.3 Ergebnisse der biomechanischen Untersuchungen/Messdaten

Zahlenmäßige Anteile der Implantatkörper an der biomechanischen Untersuchung

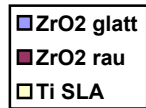
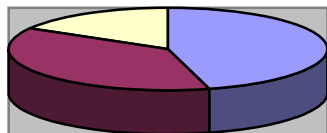


Abb. 27: Anzahl biomechanisch untersuchter Implantate in der 4-Wochen-Gruppe:

- ZrO₂ glatt: 9
- ZrO₂ rau: 6
- Ti SLA: 3

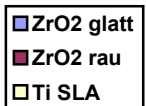
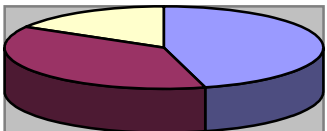


Abb. 28: Anzahl biomechanisch untersuchter Implantate in der 8-Wochen-Gruppe:

- ZrO₂ glatt: 10
- ZrO₂ rau: 10
- Ti SLA: 4

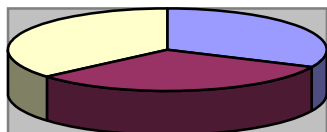


Abb. 29: Anzahl biomechanisch untersuchter Implantate in der 12-Wochen-Gruppe:

- ZrO₂ glatt: 7
- ZrO₂ rau: 7
- Ti SLA: 8

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.3.3.1 Ergebnisse der 4-Wochen-Gruppe

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Ausdrehversuche der 4-Wochen-Gruppe

4 Wo p.i.					
Position	Moment erstes Versagen [Ncm]	max. Lösemoment [Ncm]	Steifigkeit [Ncm / °]	Implantat	Bemerkung
Tier #64					
64 L1	k.A.	5,9	k.A.	ZrO ₂ glatt	* ¹
64 L2	32,5	41	22	ZrO ₂ glatt	
64 L3	10	40	23	ZrO ₂ glatt	
64 R1	20	20	10,7	ZrO ₂ rau	
64 R2	77	77	24	Ti SLA	
Tier #65					
65 L1	24	35	32	ZrO ₂ glatt	* ²
65 L2	26	27	50	ZrO ₂ rau	
65 L3	12	15	28	ZrO ₂ glatt	
Tier #66					
66 L1	36	42	28	ZrO ₂ glatt	
66 L2	19	34	45	ZrO ₂ glatt	
66 R1	26	47	50	ZrO ₂ rau	
66 R2	30,5	46	20	Ti SLA	
66 R3	k.A.	4,1	k.A.	ZrO ₂ rau	* ¹
Tier #67					
67 L1	27	29	25	ZrO ₂ glatt	
67 L2	17	24	21	ZrO ₂ glatt	
67 R1	20	26	46	ZrO ₂ rau	
67 R2	104	104	33	Ti SLA	
67 R3	49	49	48	ZrO ₂ rau	

*¹ vor Testung bereits gelockert

*² tief eingedreht

k.A. keine Angabe

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.3.3.2 Ergebnisse der 8-Wochen-Gruppe

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der Ausdrehversuche der 8-Wochen-Gruppe

8 Wo p.i.					
Position	Moment erstes Versagen [Ncm]	max. Lösemoment [Ncm]	Steifigkeit [Ncm / °]	Implantat	Bemerkung
Tier #73					
73 R1	32	39	29	ZrO ₂ rau	
73 R2	56	160	20	Ti SLA	
73 R3	28	37	43	ZrO ₂ rau	
73 L1	12	31	3,4	ZrO ₂ glatt	
73 L2	15	44	14,7	ZrO ₂ rau	* ¹
73 L3	23	31	14,3	ZrO ₂ glatt	
Tier #74					
74 R1	56	56	32,6	ZrO ₂ rau	
74 R2	35	75	19	Ti SLA	
74 R3	19	21	12,5	ZrO ₂ rau	
74 L1	17	22	10,3	ZrO ₂ glatt	
74 L2	k.A.	13	k.A.	ZrO ₂ glatt	* ²
74 L3	18	24	25	ZrO ₂ glatt	
Tier #75					
75 R1	k.A.	13	k.A.	ZrO ₂ rau	
75 R2	157	157	27,5	Ti SLA	
75 R3	56	56	18,7	ZrO ₂ rau	
75 L1	24	24	12,6	ZrO ₂ glatt	
75 L2	25	25	18,2	ZrO ₂ glatt	
75 L3	25	26	25	ZrO ₂ glatt	
Tier #76					
76 R1	32	32	26,3	ZrO ₂ rau	
76 R2	41	139	39,2	Ti SLA	
76 R3	45	76	50	ZrO ₂ rau	
76 L1	8	15	k.A.	ZrO ₂ glatt	
76 L2	46	46	65	ZrO ₂ rau	
76 L3	15	21	26	ZrO ₂ glatt	

*¹ bei max. Moment gebrochen

*² nur zur Hälfte eingedreht

k.A. keine Angabe

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.3.3.3 Ergebnisse der 12-Wochen-Gruppe

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Ausdrehversuche der 12-Wochen-Gruppe

12 Wo p.i.					
Position	Moment erstes Versagen [Ncm]	max. Lösemoment [Ncm]	Steifigkeit [Nm / °]	Implantat	Bemerkung
Tier #86					
86 L2	7	19	K.A.	ZrO ₂ glatt	
86 L3	11	24	K.A.	ZrO ₂ glatt	
86 R1	7	18	6,8	ZrO ₂ rau	
86 R2	99	99	53	Ti SLA	
86 R3	33	39	21,6	ZrO ₂ rau	
Tier #80					
80 L2	k.A.	17	k.A.	ZrO ₂ glatt	
80 L3	26	37	15,7	ZrO ₂ glatt	
80 R1	32	40	13	ZrO ₂ rau	
80 R2	60	68	33,7	TiSLA	
Tier #79					
79 L1	23	23	13,8	ZrO ₂ glatt	
79 L2	40	40	23,4	ZrO ₂ rau	
79 L3	5	9	k.A.	ZrO ₂ glatt	* ¹
79 R3	18	29	15,3	ZrO ₂ rau	
Tier #77					
77 L3	13	20	9,52	ZrO ₂ glatt	
77 R1	k.A.	10	k.A.	ZrO ₂ rau	* ¹
77 R2	51	91	17,2	Ti SLA	
77 R3	43	43	32	ZrO ₂ rau	
Tier #78					
78 R2	56	107	20,5	Ti SLA	
78 R3	131	131	25	Ti SLA	
78 L1	17	25	14,1	Ti SLA	* ¹
78 L2	146	146	30	Ti SLA	
78 L3	124	124	26,7	Ti SLA	

*¹ gelockert

k.A. keine Angabe

3.3.4 Statistische Auswertung der biomechanischen Untersuchungen

Die Auswertung der 3 biomechanischen Kennwerte erfolgt für alle Proben, soweit dies möglich ist. Während, wie in Abschnitt 3.2.12 ausgeführt, das maximale Lösemoment bei jedem Implantat eindeutig ermittelt werden kann, trifft dies für die Steifigkeit und den Wert des Drehmoments für erstes Versagen nicht zu.

Dementsprechend werden in der hier vorgelegten Arbeit nachfolgend allein die Ergebnisse für das maximale Lösemoment wiedergegeben. Die diesbezügliche Begründung und die Erörterung der beiden anderen Parameter erfolgt in Abschnitt 4.2.3.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.12 angegeben, werden Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler für die 3 Implantattypen innerhalb der 3 Zeitgruppen (4-Wochen-Gruppe, 8-Wochen-Gruppe, 12-Wochen-Gruppe) berechnet und auf signifikante Unterschiede getestet.

Verglichen werden:

- je Zeitgruppe: ZrO₂ glatt vs. ZrO₂ rau, ZrO₂ glatt vs. Ti SLA, ZrO₂ rau vs. Ti SLA
- je Implantattyp: 4 Wo. vs. 8 Wo., 4 Wo. vs. 12 Wo., 8 Wo. vs. 12 Wo.

Wie aus Tabelle 5 bis Tabelle 7 ersichtlich, waren vereinzelt Implantate aller 3 Typen ossär nicht integriert. Siehe dazu auch in Abschnitt 4.2.1 und Abschnitt 4.2.4.

Die nicht integrierten Implantate wurden in die statistische Auswertung miteinbezogen. Die diesbezügliche Diskussion erfolgt in Abschnitt 4.2.4.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.3.4.1 Maximales Lösemoment/Vergleich der 3 Implantattypen 4 Wochen p.i.

Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

Tabelle 8: Maximales Lösemoment 4 Wochen p.i.

	Anzahl Proben N	Mittelwert [Ncm]	Standardabweichung
ZrO₂ glatt	9	27,211	± 12,03
ZrO₂ rau	6	32,35	± 16,93
Ti SLA	3	75,667	± 29,02

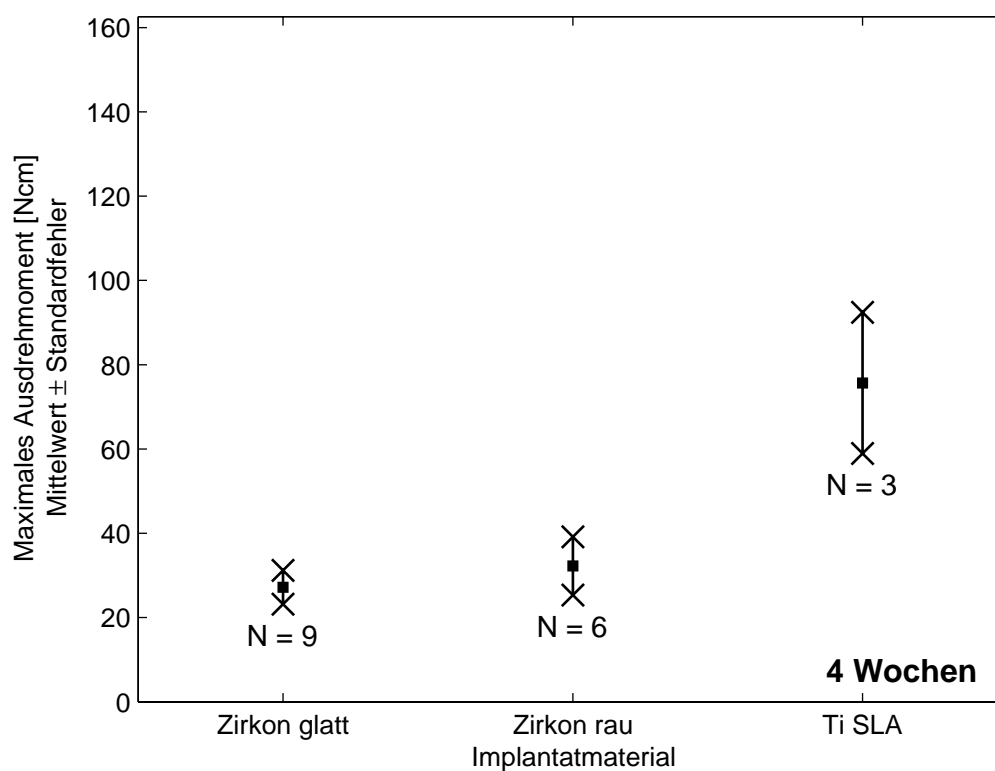


Abb. 30: Maximales Lösemoment (Mittelwert ± Standardfehler) 4 Wochen p.i.

Tabelle 9: Vergleich der 3 Implantate 4 Wochen p.i. (max. Lösemoment, Signifikanztest)

Implantate im Vergleich	mittlere Differenz [Ncm]	Signifikanz
ZrO₂ glatt : ZrO₂ rau	-5,139	0,572
ZrO₂ glatt : Ti SLA	-48,456	0,001
ZrO₂ rau : Ti SLA	-43,317	0,002

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.3.4.2 Maximales Lösemoment/Vergleich der 3 Implantate 8 Wochen p.i.

Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

Tabelle 10: Maximales Lösemoment 8 Wochen p.i.

	Anzahl Proben N	Mittelwert [Ncm]	Standardabweichung
ZrO₂ glatt	11	24,000	± 6,18
ZrO₂ rau	9	43,111	± 18,95
Ti SLA	4	132,75	± 39,60

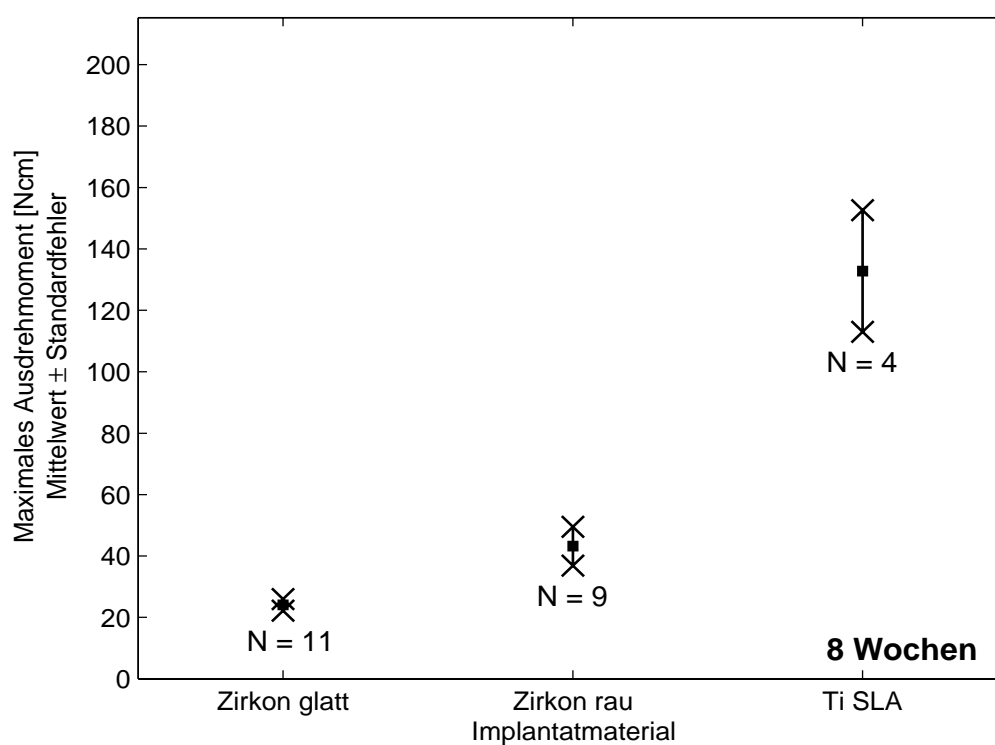


Abb. 31: Maximales Lösemoment (Mittelwert ± Standardfehler) 8 Wochen p.i.

Tabelle 11: Vergleich der 3 Implantate 8 Wochen p.i. (max. Lösemoment, Signifikanztest)

Implantate im Vergleich	mittlere Differenz [Ncm]	Signifikanz
ZrO₂ glatt : ZrO₂ rau	-19,11	0,040
ZrO₂ glatt : Ti SLA	-108,750	0,000
ZrO₂ rau : Ti SLA	-89,639	0,000

3.3.4.3 Maximales Lösemoment/Vergleich der 3 Implantattypen 12 Wochen p.i.

Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

Tabelle 12: Maximales Lösemoment 12 Wochen p.i.

	Anzahl Proben N	Mittelwert [Ncm]	Standardabweichung
ZrO₂ glatt	7	21,286	± 8,499
ZrO₂ rau	7	31,286	± 12,80
Ti SLA	8	98,875	± 38,587

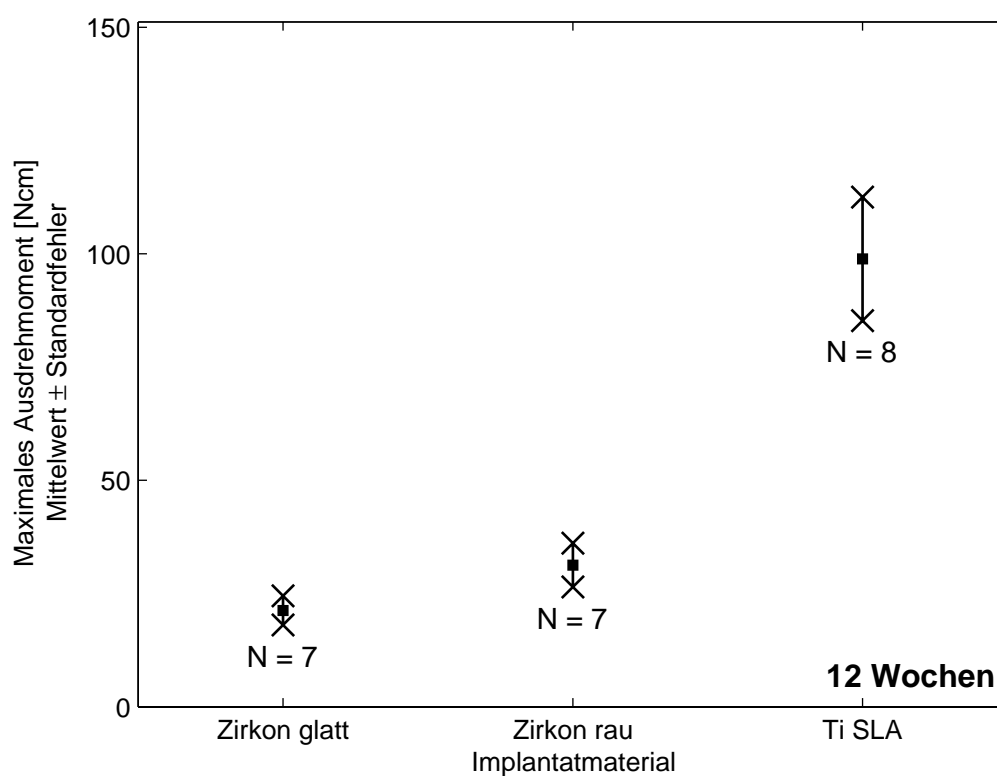


Abb. 32: Maximales Lösemoment (Mittelwert ± Standardfehler) 12 Wochen p.i.

Tabelle 13: Vergleich der 3 Implantate 12 Wochen p.i. (max. Lösemoment, Signifikanztest)

Implantate im Vergleich	Mittlere Differenz [Ncm]	Signifikanz
ZrO₂ glatt : ZrO₂ rau	-10,00	0,463
ZrO₂ glatt : Ti SLA	-77,589	0,000
ZrO₂ rau : Ti SLA	-67,589	0,000

3.3.4.4 Maximales Lösemoment, ZrO₂ glatt im Vergleich zu allen 3 Zeiten

Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

Tabelle 14: Maximales Lösemoment für ZrO₂ glatt

	N	Mittelwert [Ncm]	Standardabweichung
4 Wochen	9	27,211	± 12,0302
8 Wochen	11	24,000	± 6,1806
12 Wochen	7	21,286	± 8,4993

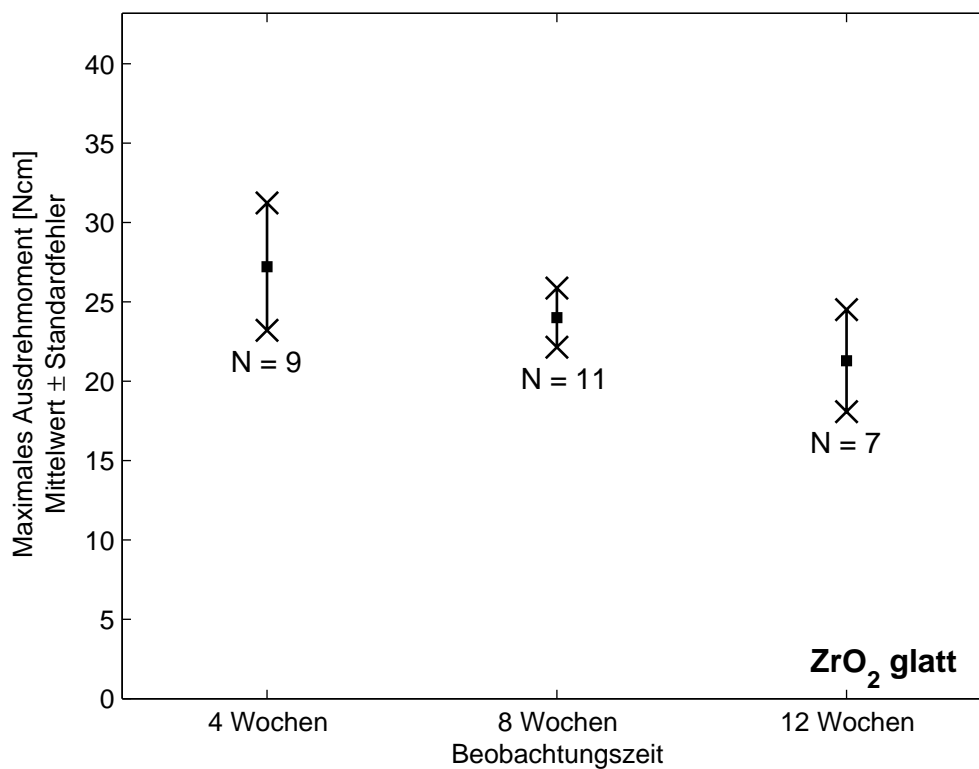


Abb. 33: Maximales Lösemoment (Mittelwert ± Standardfehler) für ZrO₂ glatt

Tabelle 15: Vergleich bezüglich der 3 Zeiten für ZrO₂ glatt (max. Lösemoment, Signifikanztest)

Zeiten im Vergleich	Mittlere Differenz [Ncm]	Signifikanz
4 Wochen : 8 Wochen	3,211	0,438
4 Wochen : 12 Wochen	5,925	0,207
8 Wochen : 12 Wochen	2,714	0,542

3.3.4.5 Maximales Lösemoment, ZrO₂ rau im Vergleich zu allen 3 Zeiten

Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

Tabelle 16: Maximales Lösemoment für ZrO₂ rau

	N	Mittelwert [Ncm]	Standardabweichung
4 Wochen	6	32,35	± 16,9333
8 Wochen	9	43,411	± 18,9502
12 Wochen	7	31,286	± 12,8025

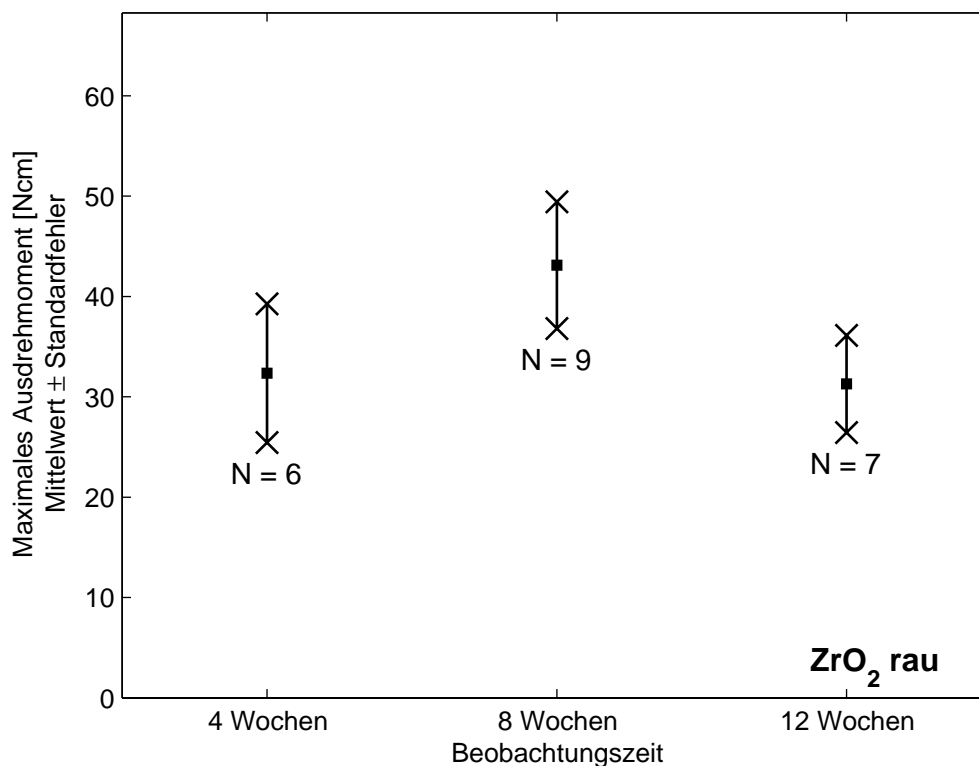


Abb. 34: Maximales Lösemoment (Mittelwert ± Standardfehler) für ZrO₂ rau

Tabelle 17: Vergleich bezüglich der 3 Zeiten für ZrO₂ rau (max. Lösemoment, Signifikanztest)

Zeiten im Vergleich	Mittlere Differenz [Ncm]	Signifikanz
4 Wochen : 8 Wochen	-10,761	0,236
4 Wochen : 12 Wochen	1,064	0,910
8 Wochen : 12 Wochen	11,825	0,176

3.3.4.6 Maximales Lösemoment, Ti SLA im Vergleich zu allen 3 Zeiten

Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

Tabelle 18: Maximales Lösemoment für Ti SLA

	N	Mittelwert [Ncm]	Standardabweichung
4 Wochen	3	75,667	± 29,0230
8 Wochen	4	132,75	± 39,6011
12 Wochen	8	98,875	± 38,5873

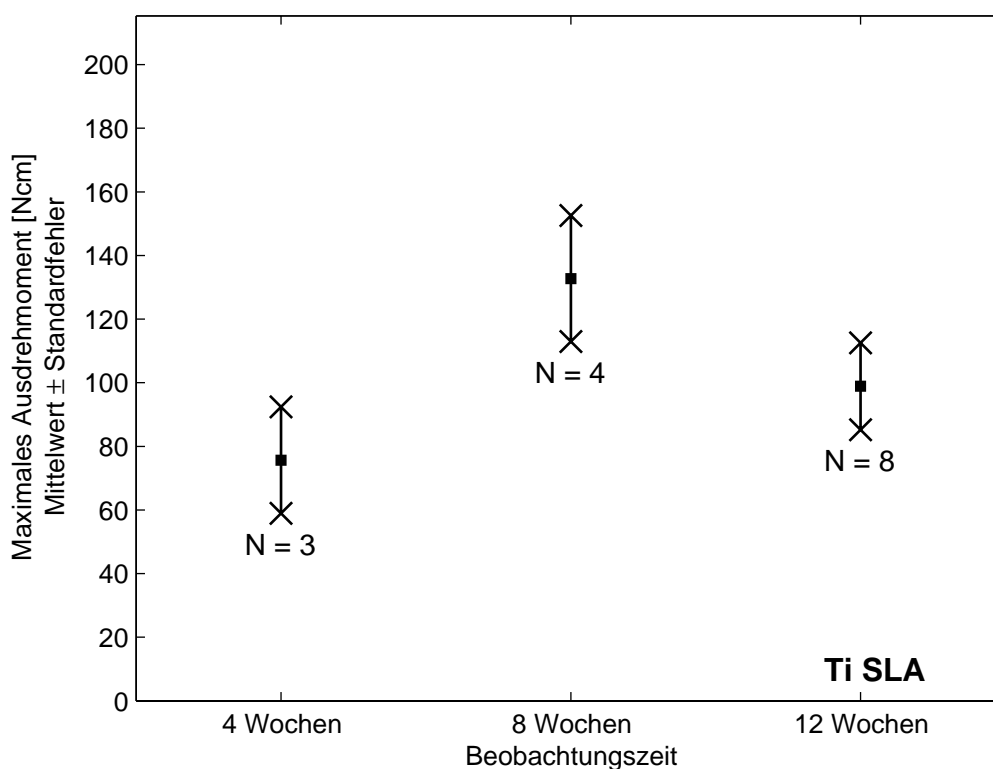


Abb. 35: Maximales Lösemoment (Mittelwert ± Standardfehler) für Ti SLA

Tabelle 19: Vergleich bezüglich der 3 Zeiten für Ti SLA (max. Lösemoment, Signifikanztest)

Zeiten im Vergleich	Mittlere Differenz [Ncm]	Signifikanz
4 Wochen : 8 Wochen	-57,083	0,069
4 Wochen : 12 Wochen	-23,208	0,378
8 Wochen : 12 Wochen	33,875	0,165

3.3.5 Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Tabelle 20 enthält die Daten der histomorphometrischen Auswertung für alle 13 untersuchten Implantate.

Da die geringe Anzahl der Probenkörper je Implantattyp keinen aussagefähigen Vergleich der Ergebnisse auf statistischer Basis zulässt, werden alle 13 Implantate in Abb. 36 bis Abb. 48 einzeln dargestellt und kommentiert.

Die Bewertung und Interpretation der Ergebnisse erfolgt im Rahmen der Diskussion, Abschnitt 4.2.5.

Tabelle 20: Implantate in der histologischen Untersuchung: Appositionsindex AI und Anmerkungen (AI = Zirkumferenz Knochen / Zirkumferenz total x 100 [%])

Tier-Nr. im Versuch	Implantattyp	Zirkumferenz		Appositions- index [%]	Anmerkungen
		total [mm]	Knochen [mm]		
64 R3	ZrO ₂ rau	19,629	9,516	48,48	vgl. Abb. 36
65 R2	Ti SLA	23,213	16,667	71,8	vgl. Abb. 37
65 R3	ZrO ₂ rau	22,308	14,715	65,961	vgl. Abb. 38
66 L3	ZrO ₂ glatt	25,915	12,892	49,74	vgl. Abb. 39
67 L3	ZrO ₂ glatt	24,142	10,926	45,26	vgl. Abb. 40
77 L1	ZrO ₂ glatt	0	0	0	vgl. Abb. 41
77 L2	ZrO ₂ rau	26,691	15,729	58,929	vgl. Abb. 42
78 R1	Ti SLA	24,623	5,564	22,596	vgl. Abb. 43
79 R1	ZrO ₂ rau	0	0	0	vgl. Abb. 44
79 R2	Ti SLA	19,911	4,142	20,69	vgl. Abb. 45
80 L1	ZrO ₂ glatt	0	0	0	vgl. Abb. 46
80 R3	ZrO ₂ rau	23,72	17,251	72,727	vgl. Abb. 47
86 L1	ZrO ₂ glatt	13,982	6,13	43,842	vgl. Abb. 48

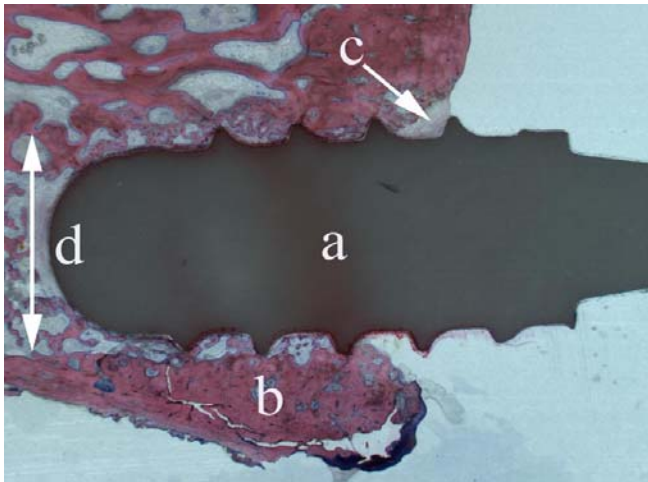


Abb. 36: Histologie
Implantat 64 R3, ZrO₂ rau

a = Implantatkörper,
b = mineralisierte Knochenstruktur,
c = interponiertes Bindegewebe,
d = Breite des ursprünglich
geschnittenen Gewindes,
das Implantat ist nicht tief genug
eingedreht, röntgenologisch war das
Implantat ohne besonderen Befund;
Appositionsindex: 48,48%

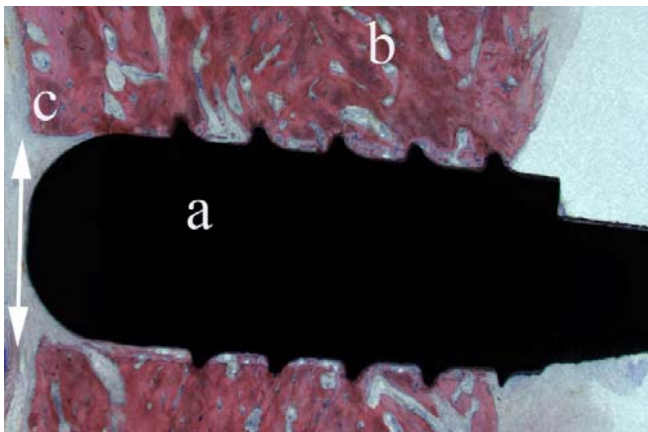


Abb. 37: Histologie,
Implantat 65 R2, Ti SLA

a = Implantatkörper,
b = mineralisierte Knochenstruktur,
c = zu tief präpariertes Bohrloch,
das Implantat war offensichtlich
nicht bis auf den Grund des
präparierten Gewindelochs
eingedreht worden;
Appositionsindex: 71,8%

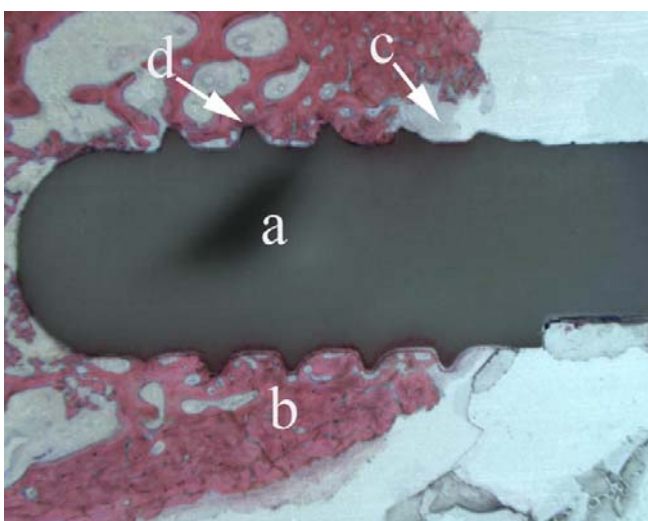


Abb. 38: Histologie,
Implantat 65 R3, ZrO₂ rau

a = Implantatkörper,
b = mineralisierte Knochenstruktur,
c = lockeres Bindegewebe, das die
Implantatschulter umgibt,
d = offensichtlich durch den
Bestrahlungsvorgang abgerundeter
Gewindegang (vgl. Diskussion);
Appositionsindex: 65,96%

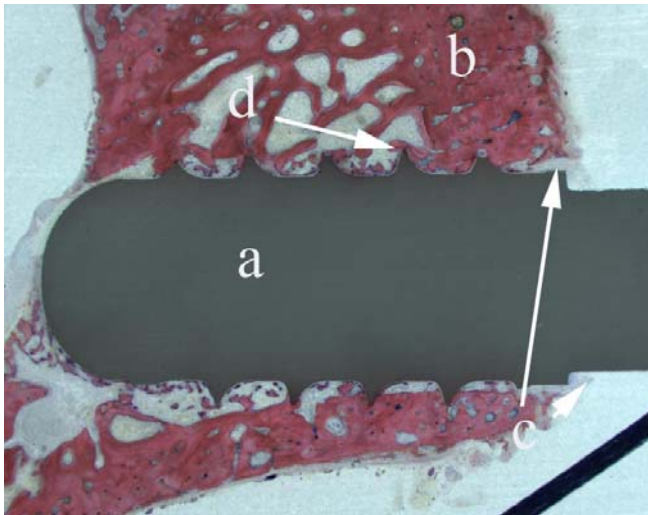


Abb. 39: Histologie,
Implantat 66 L3, ZrO₂ glatt

a = Implantatkörper,
b = mineralisierte Knochenstruktur,
c = lockeres Bindegewebe an der
Implantatschulter,
d = ursprünglich scharfe
Gewindegeometrie bei den nicht
behandelten glatten ZrO₂-
Implantaten;
Appositionsindex: 49,74%

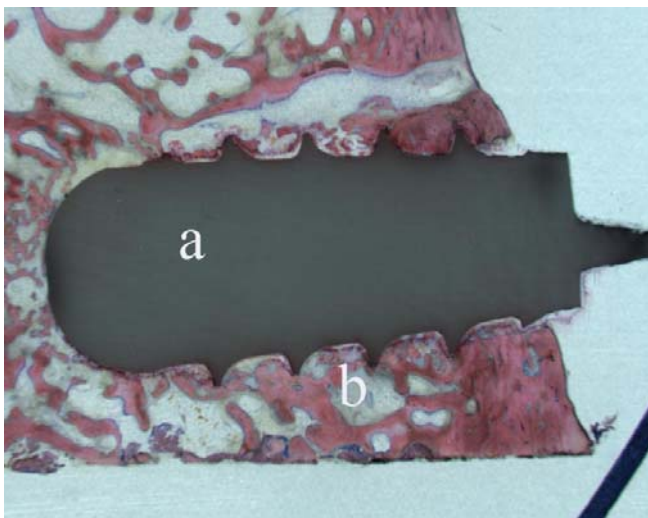


Abb. 40: Histologie,
Implantat 67 L3, ZrO₂ glatt

a = Implantatkörper,
b = nicht durchgängig
mineralisierte Knochenstruktur;
Appositionsindex: 45,26%

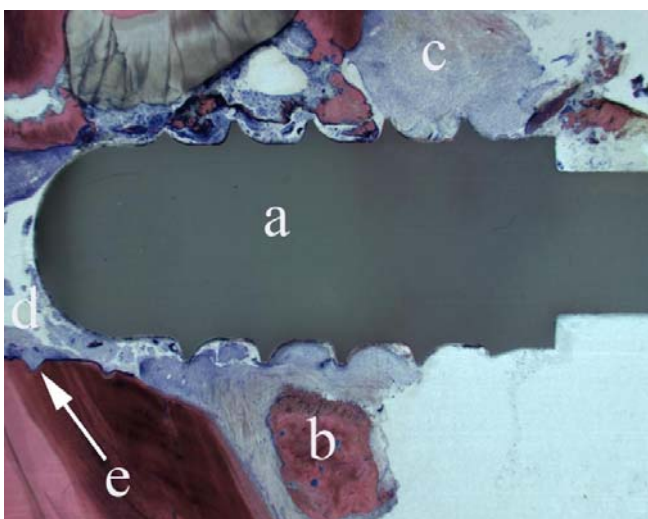


Abb. 41: Histologie,
Implantat 77 L1, ZrO₂ glatt

a = Implantatkörper,
b = vermutlich beim Präparieren
weggebrochene Knochenscherbe,
c = Bindegewebe,
d = ursprünglich präpariertes
Bohrloch,
e = rudimentärer Zahn (Dentin), der
Pfeil zeigt einen präparierten
Gewindegang;
Appositionsindex: 0%

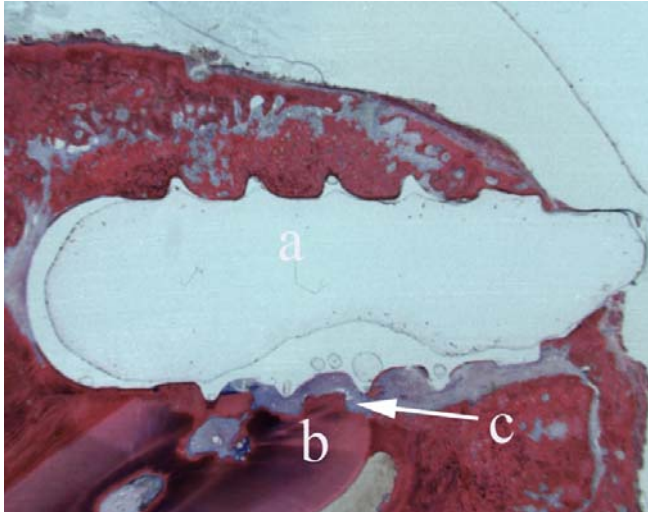


Abb. 42: Histologie,
Implantat 77 L2, ZrO₂ rau

a = Implantatkörper (beim Fixieren
herausgebrochen),
b = rudimentärer Zahn, Dentin,
c = an der Kontaktfläche lockeres
Bindegewebe;
Appositionsindex: 58,93%

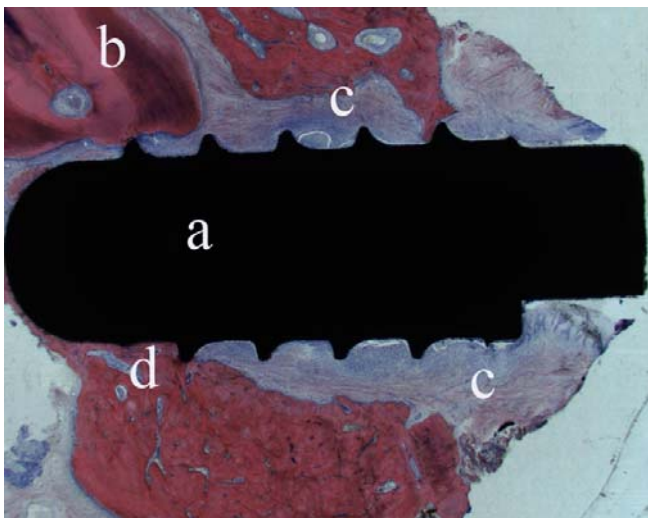


Abb. 43: Histologie,
Implantat 78 R1, Ti SLA

a = Implantatkörper,
b = rudimentärer Zahn, Dentin,
c = an der Kontaktfläche und
großflächig lockeres Bindegewebe,
d = nur in einem Bereich des
Gewindes mineralisierte Struktur
bis an die Implantatoberfläche
heranreichend;
Appositionsindex: 22,60%

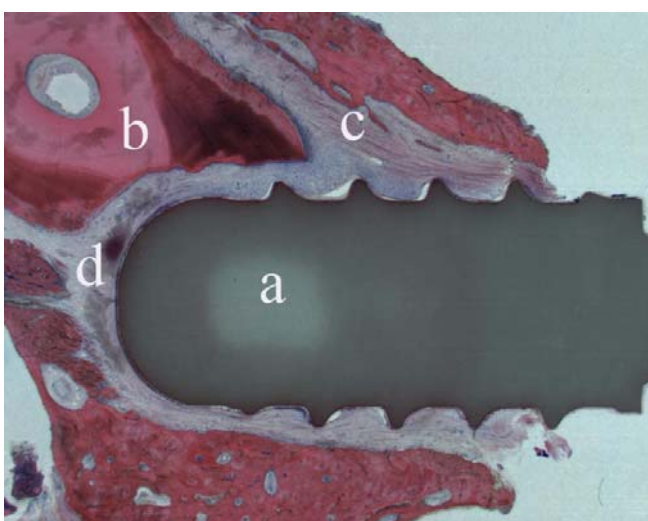


Abb. 44: Histologie,
Implantat 79 R1, ZrO₂ rau

a = Implantatkörper,
b = rudimentärer Zahn, Dentin,
c = an der Kontaktfläche und
großflächig lockeres Bindegewebe,
d = Implantat am Boden des
präparierten Gewindelochs
freistehend;
Appositionsindex: 0%

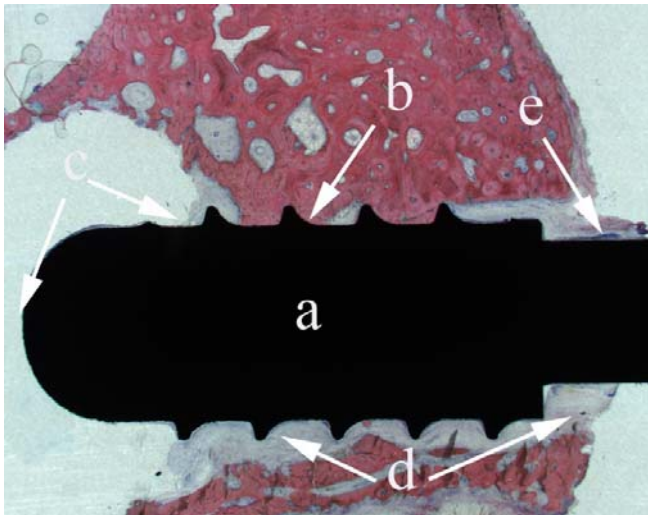


Abb. 45: Histologie,
Implantat 79 R2, Ti SLA

a = Implantatkörper,
b = mineralisierte Struktur auf der
Oberfläche,
c = Teil des Gewindes freistehend,
d = Bindegewebe;
e = Bindegewebe an der
Implantatschulter;
Appositionsindex: 20,69%

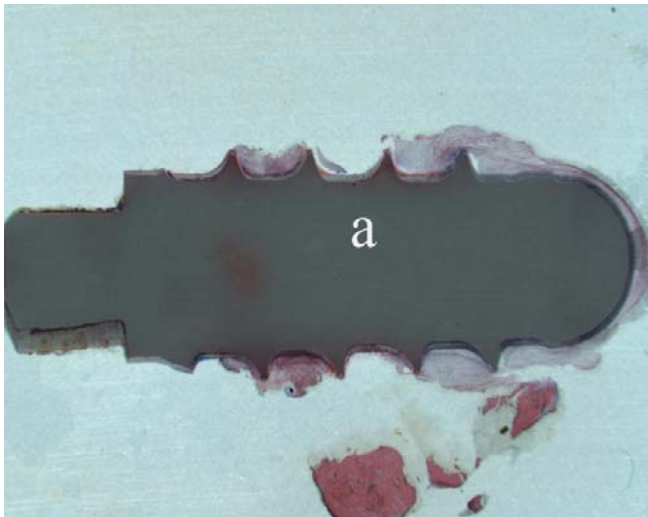


Abb. 46: Histologie,
Implantat 80 L1, ZrO₂ glatt

a = Implantatkörper,
nicht im Knochen integriert,
bei Fixation hat sich das
umliegende lockere Bindegewebe
von der Implantatoberfläche gelöst;
Appositionsindex: 0%

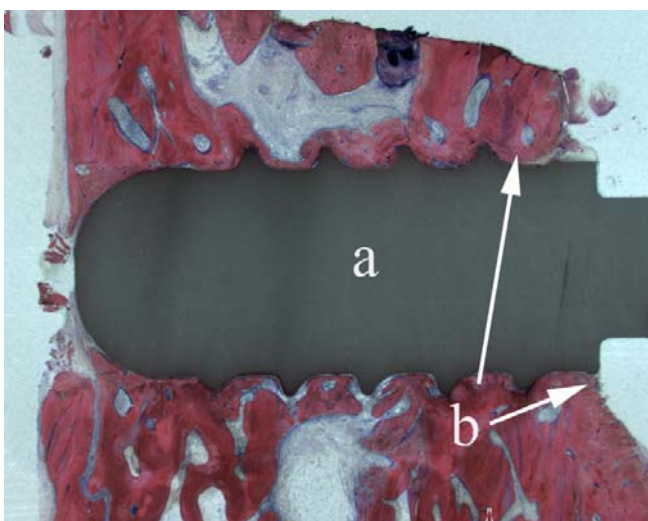


Abb. 47: Histologie,
Implantat 80 R3, ZrO₂ rau

a = Implantatkörper.
b = Implantat bis zur Schulter von
mineralisierter Knochenstruktur
eingepackt;
Appositionsindex: 72,73%

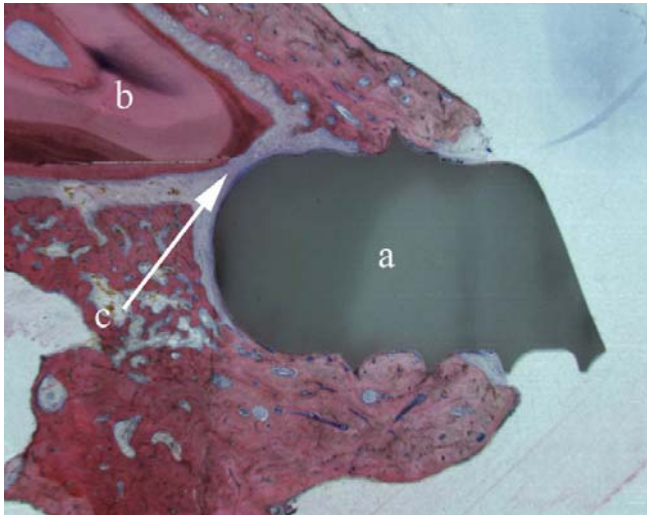


Abb. 48: Histologie,
Implantat 86 L1, ZrO₂ glatt

a = Implantatkörper (gebrochen),
b = rudimentärer Zahn (Dentin),
c = interponiertes Bindegewebe;
Appositionsindex: 43,84%

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.3.6 Vergleich der Ergebnisse aus den 3 Untersuchungen

3.3.6.1 Ergebnisse/Übersicht

Mit der folgenden tabellarischen Aufstellung sollen zunächst die Ergebnisse der postmortem Röntgenuntersuchung und der anschließenden biomechanischen oder histologischen Untersuchung für alle 78 Implantate gegenüber gestellt werden.

Tabelle 21: Vergleich aller Untersuchungsergebnisse

Implantat	Implantattyp	Röntgen- bewertung	max. Lösemoment [Ncm]	Appos.- index AI [%]	Bemerkung
64 L1	ZrO ₂ glatt	schlecht	6		gelockert
64 L2	ZrO ₂ glatt	gut	41		
64 L3	ZrO ₂ glatt	gut	40		
64 R1	ZrO ₂ rau	gut	20		
64 R2	Ti SLA	gut	77		
64 R3	ZrO ₂ rau	gut	-	48	
65 L1	ZrO ₂ glatt	gut	35		
65 L2	ZrO ₂ rau	gut	27		
65 L3	ZrO ₂ glatt	gut	15		
65 R1	ZrO ₂ rau	gut	-	-	beschädigt
65 R2	Ti SLA	gut	-	72	
65 R3	ZrO ₂ rau	gut	-	66	
66 L1	ZrO ₂ glatt	gut	42		
66 L2	ZrO ₂ glatt	gut	34		
66 L3	ZrO ₂ glatt	gut	-	50	
66 R1	ZrO ₂ rau	gut	47		
66 R2	Ti SLA	gut	46		
66 R3	ZrO ₂ rau	gut	4		gelockert
67 L1	ZrO ₂ glatt	gut	29		
67 L2	ZrO ₂ glatt	gut	24		
67 L3	ZrO ₂ glatt	gut	-	45	
67 R1	ZrO ₂ rau	gut	26		
67 R2	Ti SLA	gut	104		
67 R3	ZrO ₂ rau	gut	49		
73 L1	ZrO ₂ glatt	gut	31		
73 L2	ZrO ₂ rau	gut	44		gebrochen
73 L3	ZrO ₂ glatt	gut	31		
73 R1	ZrO ₂ rau	gut	39		
73 R2	Ti SLA	gut	160		
73 R3	ZrO ₂ rau	gut	37		
74 L1	ZrO ₂ glatt	gut	22		
74 L2	ZrO ₂ glatt	gut	13		halb eingedreht
74 L3	ZrO ₂ glatt	gut	24		
74 R1	ZrO ₂ rau	gut	56		
74 R2	Ti SLA	gut	75		
74 R3	ZrO ₂ rau	gut	21		

Fortsetzung als Tabelle 22: Folgeseite

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 22: Fortsetzung der Tabelle 21

Implantat	Implantattyp	Röntgen- bewertung	max. Lösemoment [Ncm]	Appos.- Index AI [%]	Bemerkung
75 L1	ZrO ₂ glatt	gut	24		
75 L2	ZrO ₂ glatt	gut	25		
75 L3	ZrO ₂ glatt	gut	26		
75 R1	ZrO ₂ rau	gut	13		
75 R2	Ti SLA	gut	157		
75 R3	ZrO ₂ rau	gut	56		
76 L1	ZrO ₂ glatt	gut	15		
76 L2	ZrO ₂ rau	gut	46		
76 L3	ZrO ₂ glatt	gut	21		
76 R1	ZrO ₂ rau	gut	32		
76 R2	Ti SLA	gut	139		
76 R3	ZrO ₂ rau	gut	76		
77 L1	ZrO ₂ glatt	schlecht	-	0	gelockert
77 L2	ZrO ₂ rau	gut	-	59	
77 L3	ZrO ₂ glatt	gut	20		
77 R1	ZrO ₂ rau	schlecht	10		gelockert
77 R2	Ti SLA	gut	91		
77 R3	ZrO ₂ rau	gut	43		
78 L1	Ti SLA	schlecht	25		gelockert
78 L2	Ti SLA	gut	146		
78 L3	Ti SLA	gut	124		
78 R1	Ti SLA	gut	-	23	Bindegewebe
78 R2	Ti SLA	gut	107		
78 R3	Ti SLA	gut	131		
79 L1	ZrO ₂ glatt	gut	23		
79 L2	ZrO ₂ rau	gut	40		
79 L3	ZrO ₂ glatt	gut	9		gelockert
79 R1	ZrO ₂ rau	schlecht	-	0	Bindegewebe
79 R2	Ti SLA	gut	-	21	Bindegewebe
79 R3	ZrO ₂ rau	gut	29		
80 L1	ZrO ₂ glatt	schlecht	-	0	Bindegewebe
80 L2	ZrO ₂ glatt	gut	17		
80 L3	ZrO ₂ glatt	gut	37		
80 R1	ZrO ₂ rau	gut	40		
80 R2	Ti SLA	gut	68		
80 R3	ZrO ₂ rau	gut	-	73	
86 L1	ZrO ₂ glatt	schlecht	-	44	halb eingedreht
86 L2	ZrO ₂ glatt	gut	19		
86 L3	ZrO ₂ glatt	gut	24		
86 R1	ZrO ₂ rau	gut	18		
86 R2	Ti SLA	gut	99		
86 R3	ZrO ₂ rau	gut	39		

3.3.6.2 Mathematisch-statistischer Vergleich der Ergebnisse

Es wird überprüft, inwieweit sich die Ergebnisse der radiologischen Kontrolluntersuchung einerseits durch die Ergebnisse der biomechanischen Versuche (Parameter: max. Lösemoment) oder andererseits durch die Ergebnisse der histologischen Untersuchung (Parameter: Appositionsindex) bestätigen lassen.

Die Untersuchung erfolgt mittels Signifikanztest (t-Test) ebenfalls am Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

3.3.6.2.1 Röntgendiagnostik vs. Biomechanik

Es wird getestet, ob das maximale Lösemoment für die röntgenologisch als „gut“ eingestuften Implantationen signifikant höher ist, als das für die röntgenologisch als „schlecht“ bewerteten. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind nachstehend zusammengefasst.

Tabelle 23: Vergleich der maximalen Lösemomente für radiologisch „gut“ oder „schlecht“ bewertete Implantationen

		max. Lösemoment			Signifikanz
		N	Mittelwert [Ncm]	Standardabweichung	
radiologische Bewertung	gut	61	48,64	± 38,925	0,004
	schlecht	3	13,67	± 10,017	

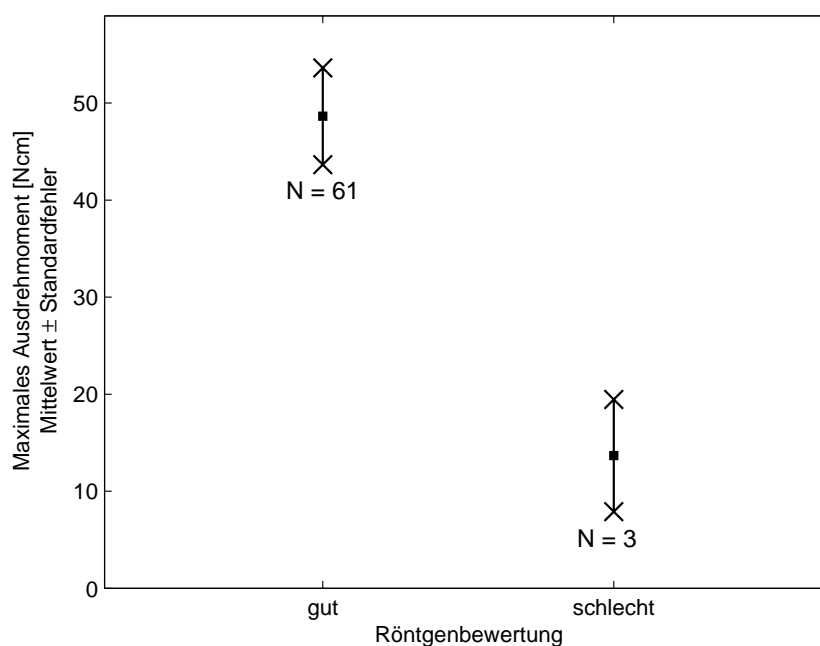


Abb. 49: Maximales Lösemoment (Mittelwert ± Standardfehler) der radiologisch „gut“ bewerteten im Vergleich zu den radiologisch „schlecht“ bewerteten Implantationen

3.3.6.2.2 Röntgendiagnostik vs. Histologie

Es wird getestet, ob der Appositionsindex für die röntgenologisch als „gut“ eingestuften Implantationen signifikant höher ist, als der für die röntgenologisch als „schlecht“ bewerteten. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind nachstehend zusammengefasst.

Tabelle 24: Vergleich des histologischen Appositionsindex (AI [%]) für radiologisch „gut“ oder „schlecht“ bewertete Implantationen

		N	Appositionsindex		Signifikanz
			Mittelwert [Ncm]	Standardabweichung	
radiologische Bewertung	gut	9	50,78	± 19,182	0,007
	schlecht	4	11,00	± 22,000	

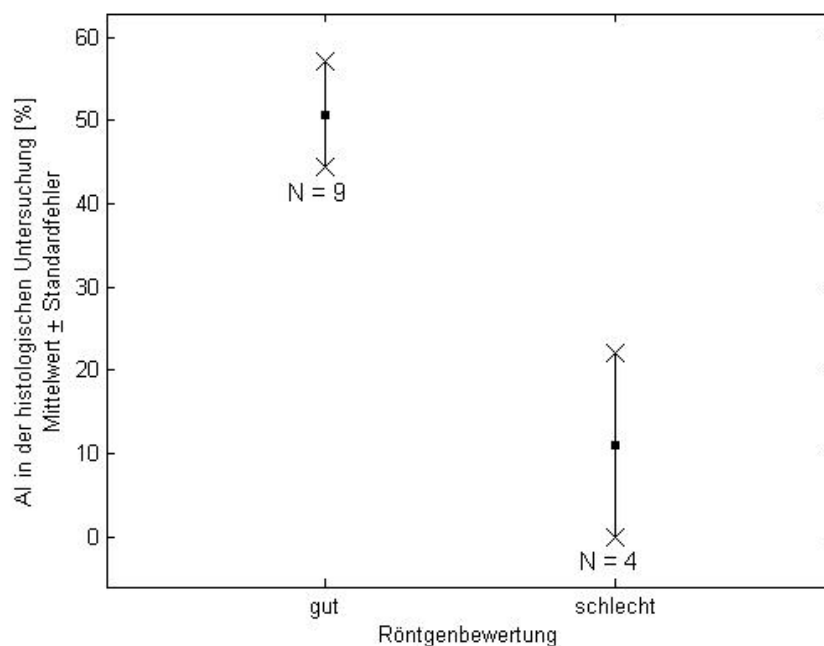


Abb. 50: Appositionsindex (Mittelwert ± Standardfehler) der radiologisch „gut“ bewerteten im Vergleich zu den radiologisch „schlecht“ bewerteten Implantationen

4 DISKUSSION

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Wahl der Tierspezies

Im Rahmen werkstoffkundlicher Erprobungen von Implantaten, inklusive des Ermüdungsverhaltens und partiell auch der Reaktion auf physiologische Umstände (z.B. Speichel), eignen sich *in-vitro*-Simulationen. Soll dagegen die Einheilung und Einbindung eines neuartigen Implantatwerkstoffs oder eines Implantats mit modifizierter Oberfläche in das Knochengewebe untersucht werden, so sind Tierversuche unumgänglich.

Bereits 1969 forderten BRANEMARK et al., dass vor dem Einbringen in den Humanpatienten jedes neue Implantat seinen Einsatz im Tierexperiment rechtfertigen müsse.

Ein Beispiel für Notwendigkeit und Erfolg solcher tierexperimentellen Studien liegt mit der Erprobung der SLA-Oberfläche bei Titanimplantaten vor: Die unbelastete Einheilzeit dieses Implantattyps konnte seinerzeit auf der Basis der *in-vivo*-Versuche von BUSER et al. (1998, 1999) von 12 auf 6 Wochen reduziert werden.

Anforderungen an die Versuchstierspezies und Begründung der Wahl

In der Endoprothetik kann für die experimentelle Erforschung der Knochenregeneration und Prüfung neuer Implantatkörper nicht vollständig auf den Tierversuch verzichtet werden.

Die Wahl der geeigneten Tierspezies und eines geeigneten Protokolls sind Voraussetzung für die Brauchbarkeit der gewonnenen tierexperimentellen Ergebnisse als Grundlage der klinischen Anwendung. Erforderlich ist, dass das verwendete Versuchstier es hinsichtlich seiner physiologischen und anatomischen Eigenschaften erlaubt, gewonnene Daten mit möglichst hoher Wahrscheinlichkeit auf den Menschen zu übertragen (WISSING et al. 1991).

Somit gilt es bei der Wahl der Versuchstiere mehrere Kriterien zu berücksichtigen:

Zunächst sollte die Knochenregeneration und -reaktion der des Menschen ähnlich sein. Weiterhin sollten Operationsverhältnisse, wie Größe, Form und Festigkeit des Knochens den Verhältnissen beim Menschen weitgehend entsprechen. Dies nicht zuletzt, um ein analoges und damit vergleichbares operatives Vorgehen der Eingriffe zu gewährleisten. Die beim Menschen erwartbaren Langzeitergebnisse sind in einem Versuchsmodell nur bedingt reproduzierbar. Daraus resultierend sollten die gewählte Tierart und die Versuchszeiten erwünschte Bedingungen möglichst passend simulieren können.

Wichtigstes Kriterium ist für WISSING et al. (1991), dass mit der Wahl der Versuchstierspezies die anstehende Fragestellung unter guten Laborbedingungen beantwortet werden kann.

In ähnlichen tierexperimentellen Arbeiten (KÜHN 1999; VON HÄNISCH 2004) stützten sich die Begründungen zur Wahl der geeigneten Versuchstierspezies vor allem auf die Arbeiten von SCHWEIBERER et al. (1970). Diese konnten anhand verschiedener Studien hinsichtlich der Knochenregeneration zeigen, dass sich die Vergleichbarkeit zwischen Mensch und auszuwählender Tierspezies aus dem Anteil an Sekundärosteonen ergibt: Die Knochen von Mensch und Hund weisen z.B. eine solch ausgeprägte Sekundärosteonenstruktur mit funktionellem Endarteriensystem auf.

Der menschliche Knochen wird zu 75 bis 80 % von medullären Gefäßen ernährt; eine Revaskularisation nach unterbrochener Blutversorgung erfolgt ausschließlich zentrifugal.

Knochen mit plexiformer Gefäßverteilung hingegen können, bedingt durch eine niedriger organisierte primäre Osteonenstruktur, auch von peripher eine Reperfusion ermöglichen (SCHWEIBERER et al. 1970).

HOENIG und MERTEN haben 1993 ausstehende Daten für das Schwein als Versuchstier hinsichtlich seiner Vergleichbarkeit mit dem Menschen durch Versuche an Göttinger Miniaturschweinen nachgereicht. Histomorphometrische Untersuchungen an Knochenquerschnitten ließen hierbei nur eine etwa 30%ige sekundäre Osteonenstruktur erkennen.

Die Größenverhältnisse von Miniaturschweinen simulieren den humanen Situs in der Dentalchirurgie außergewöhnlich gut. Hierdurch ist auch die Verwendbarkeit humanmedizinischer Instrumente gewährleistet.

Die Verwendung adulter Tiere ist dabei von Bedeutung: Implantatschrauben werden in der dentalen Implantologie, bis auf Ausnahmen in der Rekonstitutionschirurgie, ausschließlich im ausgewachsenen Kiefer implantiert. Einflüsse des Knochenwachstums im juvenilen Organismus sollen ausgeschlossen werden.

In den vergangenen Jahren wurden bereits zahlreiche Versuche an Minipigs durchgeführt, ein Versuchsprotokoll wurde von der Arbeitsgruppe um BUSER etabliert (BUSER et al. 1991, BUSER et al. 1998). Die Vergleichbarkeit mit vorangegangenen Arbeiten (BUSER et al. 1998, 1999; SCHULTZE-MOSGAU et al. 2000; LI et al. 2002) gab im Rahmen der hier vorliegende Studie den Ausschlag für die Wahl von Schweinen, obwohl die Knochenstruktur dieser Spezies nur bedingte Ähnlichkeit mit der des Menschen hat (SCHWEIBERER et al. 1970).

Das Miniaturschwein ist mit einem adulten Gewicht von 30 bis 90 Kilogramm im Vergleich zu landwirtschaftlich genutzten Schweinerassen im Prozess der Operation relativ gut zu handhaben (Verbringen auf den Operationstisch in Narkose etc.).

Eine möglichst analoge Simulation beinhaltet zusätzlich die Verwendung des humanen Präzisionsinstrumentariums: Die dadurch vorgegebenen Größenverhältnisse schlossen die Wahl einer kleineren Versuchstierspezies aus.

Als alternative Versuchstierspezies werden für ähnliche Versuche auch Hunde, Schafe und Affen herangezogen. Dies zeigt sich in der dargestellten Auswahl in anderen Arbeiten zu ähnlichen Fragestellungen (BRANEMARK et al. 1969; 1983; AKAGAWA et al. 1998; KOHAL et al. 2004).

4.1.2 Dentalkeramiken und Wahl des Studienprotokolls

Implantatmaterialien

Das experimentalchirurgische Einbringen von ZrO_2 -Implantaten brachte im Rahmen dieser Studie wichtige präklinische Erkenntnisse:

Während heute übliche Titanimplantate als selbstschneidende Schrauben nach der zweiten Pilotbohrung im Kiefer eingebracht werden, ist diese Technologie bei ZrO_2 -Implantaten bisher nicht erprobt und bewährt. Diesbezügliche Versuche zu Beginn der Studie führten wegen der keramiktypischen Sprödigkeit des Materials zu Brüchen am Übergang vom Implantatkörper zum Vierkantkopf.

In der vorliegenden Studie wurde daher im Weiteren das aufnehmende Gewinde für die ZrO_2 -Implantate mit einem Gewindebohrer in den Kiefer präpariert.

Für die Weiterentwicklung dieser Implantate resultieren aus den Brüchen zunächst folgende Forderungen:

- Geometrie und Instrumentarium müssen speziell für ZrO_2 entworfen und bis zur klinischen Reife entwickelt und verfeinert werden.
- Subtraktive Oberflächenbehandlungen erfordern eine anschließende Untersuchung der Implantatkörper in mechanischen Festigkeitstests, um ein sicheres Implantat für die Anwendung am Humanpatienten zu gewährleisten.

In dieser Studie führten die Brüche zu einer Modifikation des Versuchsprotokolls.

Wahl der Knochen–Heilungszeiten

Die gewählten Heilungszeiten zur Konsolidierung des Implantationsortes nach Zahnextraktion variieren in den verschiedenen *in-vivo*-Studien. Dies vermutlich nicht zuletzt in Abhängigkeit der Tierspezies, der Implantate, der Zielstellung des Versuchs und individueller Erfahrungswerte.

Zwecks Reproduzierbarkeit wurde in der vorliegenden Untersuchung die Heilungszeit nach der Zahnextraktion analog der von BUSER et al. (1998) gewählten Mindestdauer von 6 Monaten festgelegt. Dies wird in den meisten zitierten Arbeiten für die Regeneration des Knochens als ausreichend angesehen (BUSER et al. 1993, 1998; KHANG et al. 2001) und entspricht auch den Erfahrungen beim Menschen nach Extraktion des nativen Zahns.

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit lag ausdrücklich nicht in der Untersuchung langfristiger Phänomene post implantationem, sondern in der Untersuchung des Einheilprozesses und der Belastbarkeit im Verlauf der Einheilung des vorliegenden speziellen ZrO₂-Implantats.

Da die erwähnten Studien von BUSER et al. (1998, 1999) den Nachweis der verkürzten Einheilzeit nach Modifikation der Titanimplantate (SLA gegenüber anderen Oberflächen) erbracht hatten, wurden die von ihnen gewählten Einheilzeiten von 4, 8 und 12 Wochen übernommen und die Ergebnisse teilweise zum Vergleich herangezogen.

Da für die Titan–SLA–Implantate bereits hinreichend tierexperimentelle Ergebnisse vorliegen, galten sie ausschließlich als Referenz, sodass man für diesen Probenkörpertyp weniger Implantationsstellen im Studienprotokoll zur Verfügung stellen musste.

Untersuchungstechniken

Durch den kraftschlüssigen Verbund zwischen Implantat und Knochen können im Bereich des Interface Kräfte aufgenommen und übertragen werden. Das Lösemoment, welches zum Herausdrehen eines eingehielten Schraubenimplantats nach einer Zeitspanne x erforderlich ist, gilt als Maß für den Grad der Osseointegration (BUSER et al. 1998, 1999; WENNER–BERG et al. 1995, 1997).

Die Hauptzielgröße der vorliegenden Studie war daher die Ermittlung der Lösemomente für Implantate aus Ti SLA, ZrO₂ glatt und ZrO₂ rau im Vergleich.

Als Nebenzielgröße wurde das Interface histologisch untersucht und qualitativ bewertet. Aufgrund der geringen Anzahl histologischer Proben wurde dabei auf eine polychrome

Sequenzmarkierung verzichtet. Auch eine quantitativ und rechnerisch vergleichende Bewertung der histomorphometrischen Ergebnisse ist aus diesem Grund nicht möglich.

Zusätzlich wurden zum Tötungszeitpunkt alle Implantate in den Kieferknochenfragmenten röntgenologisch dargestellt und bewertet. Auch diese Untersuchung erfolgte nicht nach quantitativen Parametern sondern stellte eine ergänzende „Verlaufsuntersuchung“ dar. Die Klassifizierung wurde röntgenologisch rein qualitativ (subjektiv) und in die 2 Gruppen „gut“ und „schlecht“ vorgenommen, siehe Abschnitt 3.2.10.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Heilung

Das Allgemeinbefinden der Tiere war mit einer Ausnahme zu allen Zeiten der Studie unauffällig. Es darf insgesamt von einer klinisch unproblematischen Heilung gesprochen werden.

Tier Nr. 79 war postoperativ klinisch geringgradig auffällig. Es fraß schlechter als die anderen Tiere seiner Gruppe. Fehlendes Fieber schloss ein entzündliches/ infektiöses Geschehen nicht aus. Mehrmalige Gaben eines Antiphlogistikums in Kombination mit einer dreitägigen Antibiose erzielten ein schnelles Abklingen der Symptome. Das Tier fraß bereits wenige Stunden nach der ersten Injektion wieder und blieb unauffällig.

Der Sektionsbefund ergab keine makroskopischen Besonderheiten der Gingiva. Implantat L3 des betreffenden Tieres war in der biomechanischen Untersuchung ossär nicht integriert. Ein klarer Zusammenhang zwischen dem klinischen Verhalten und dem Ergebnis der mechanischen Untersuchungen ist nicht offensichtlich, liegt allerdings nahe. Die 3 anderen biomechanisch untersuchten Implantate dieses Tieres waren ossär integriert und erzielten durchschnittlich gute Werte.

Auch bei 4 weiteren Tieren verschiedener Gruppen waren Implantate nicht ossär integriert. Diese Tiere zeigten keine klinischen Auffälligkeiten oder reduzierte Futteraufnahme.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sollen die Ergebnisse der Einheilung an dieser Stelle angegeben werden, unabhängig davon, ob sie im Rahmen der biomechanischen oder der histologischen Untersuchung anfielen.

DISKUSSION

Tabelle 25: Anzahl der gelösten Implantate zum Zeitpunkt der Euthanasie

Implantattyp	Zeitpunkt der Untersuchung post implantationem		
	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
ZrO ₂ glatt	1	0	3
ZrO ₂ rau	1	0	2
Ti SLA	0	0	3

Tabelle 26: Anzahl der fest eingewachsenen Implantate zum Zeitpunkt der Euthanasie

Implantattyp	Zeitpunkt der Untersuchung post implantationem		
	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
ZrO ₂ glatt	8	11	6
ZrO ₂ rau	5	9	6
Ti SLA	3	4	7

4.2.2 Röntgenologische Untersuchung

Eine Bewertung der Knochendichte oder Qualität des Knochens in unmittelbarer Nähe der Implantate ist objektiv nicht möglich. Erstellte Aufnahmen dienen der bildgebenden Diagnostik analog zu den in der dentalen Implantologie durchgeführten röntgenologischen Darstellungen im Orthopantomogramm. Interessant ist die Betrachtung aus 2 Gründen:

Zum einen veranschaulicht sie die im Kapitel Schrifttum angesprochene radiologische Opazität der ZrO₂-Implantate im Strahlengang: Eine radiologische Unterscheidung zwischen ZrO₂ und Titan ist im Röntgenbild nicht möglich.

Zum anderen lassen sich Strukturen um klinisch „gelockerte“ Implantate mit relativer Sicherheit als Aufhellungen im Röntgenbild erkennen. In diesen Fällen ist eine resorptive Zone am Implantatstiel deutlich sichtbar. Osteolytische Bereiche sind zumeist erkennbar (vgl. [Abb. 53](#) und [Abb. 54](#), S. 104). Die bewertende Einteilung der Röntgenaufnahmen in „gut“ und „schlecht“ ist ausreichend, da in der Oralimplantologie eine Bewertung nur in diese 2 Gruppen erfolgt. Die Bewertung als „schlecht“ liefert dort den Nachweis einer erfolglosen Implantation und macht eine neuerliche Explantation erforderlich.

Das Protokoll der vorliegenden Studie ermöglicht eine biomechanische oder histologische Erfolgskontrolle der radiologischen Diagnose, wie sie in der täglichen dentalen Klinik nicht möglich ist.

Alle Implantate wurden nach der Euthanasie röntgenologisch dokumentiert und bewertet. Die Ergebnisse aller 3 Untersuchungen sind in Tabelle 21 und Tabelle 22, S. 84 u. 85 einander gegenübergestellt. Da ein Implantat immer nur entweder in der Biomechanik oder in der Histologie verwendet werden konnte, war die radiologische Bewertung nur mit jeweils einer dieser beiden Techniken korrelierbar.

4.2.3 Wahl und Auswertung der biomechanischen Parameter

Wie in Abschnitt 3.2.12 dargestellt, wurden aus der Drehmoment-Winkel-Kurve beim Ausdrehen eines Implantats 3 biomechanische Kennwerte bestimmt, (Tabelle 5 bis Tabelle 7, S. 68 bis 70). Warum in vorgelegter Arbeit ausschließlich die statistischen Ergebnisse für das maximale Lösemoment angegeben sind, verglichen und diskutiert werden, soll an dieser Stelle erläutert werden. Die interpretatorischen Schwierigkeiten, die sich beim Auswerten der Drehmoment-Winkel-Kurven ergaben, lassen sich mit Bezug auf Abb. 21, S. 63, an den folgenden Beispielen Abb. 51 und Abb. 52 zeigen.

Die Steifigkeit beschreibt den Quotienten aus Drehmoment [Ncm] und Verdrehwinkel [°]. Je steiler der Anstieg der Messkurve, desto größer ist die Steifigkeit.

LI et al. (2002) haben die Steifigkeit als zweiten biomechanischen Kennwert bei Ausdrehversuchen neben dem maximalen Lösemoment beschrieben. Es ergab sich im Vergleich von 2 Schraubenimplantaten aus Titan eine höhere Steifigkeit für die Implantate mit SLA-Oberfläche. Da die Arbeitsgruppe um LI (2002) die Steifigkeit als ein Maß der Viskoelastizität des Knochen-Implantat-Verbunds einschätzte, wurde gefolgert, die Steifigkeit könnte als Parameter der Knochenqualität im Interface herangezogen werden. Die geringgradig höhere Steifigkeit der TiSLA-Implantate wurde seinerzeit als positiver Einfluss der SLA-Oberfläche auf die Umbauvorgänge im umgebenden Knochen gedeutet.

Anhand der in vorliegender Studie gewonnenen Erkenntnisse erscheint es dagegen nicht sinnvoll, die Steifigkeit als getrennte Kenngröße zu verwenden und daraus Rückschlüsse auf das Einwachsverhalten eines Implantats zu ziehen. Vielmehr ist die Steifigkeit gemeinsam mit dem maximalen Lösemoment zu diskutieren und der interpretatorische Schwerpunkt muss auf dem maximalen Lösemoment liegen. Dies ist der Wert des Ausdrehmoments, bei dem der im Rahmen der Heilung entstandene Verbund aus Implantatoberfläche und mineralisierter

DISKUSSION

Substanz die Fähigkeit verliert, Kräfte auf den umgebenden Knochen zu übertragen. Das Implantat bricht aus seiner Einbettung. Ein Implantat, das im Verbund mit dem Knochen zwar eine hohe Steifigkeit aufweist, sich allerdings bereits bei kleinen Kräften löst, ist somit nicht positiver zu bewerten, als das Implantat, das bei kleinerer Steifigkeit über einen größeren Verdrehwinkel ein deutlich größeres Drehmoment übertragen kann.

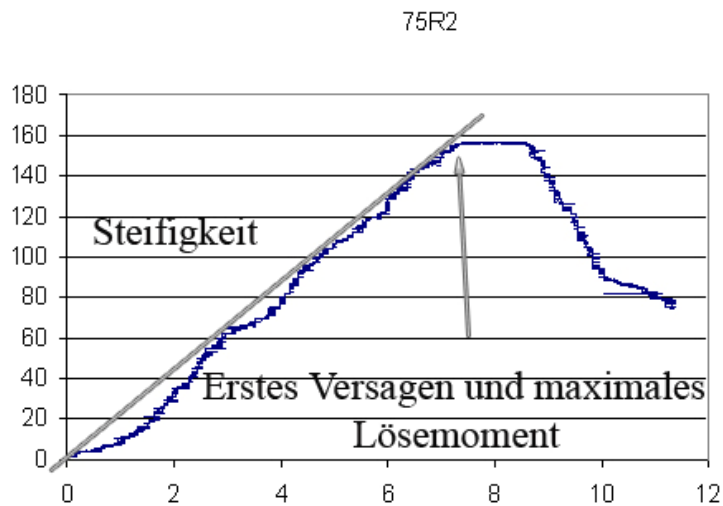


Abb. 51: Drehmoment-Winkel-Kurve für Implantat 75 R2

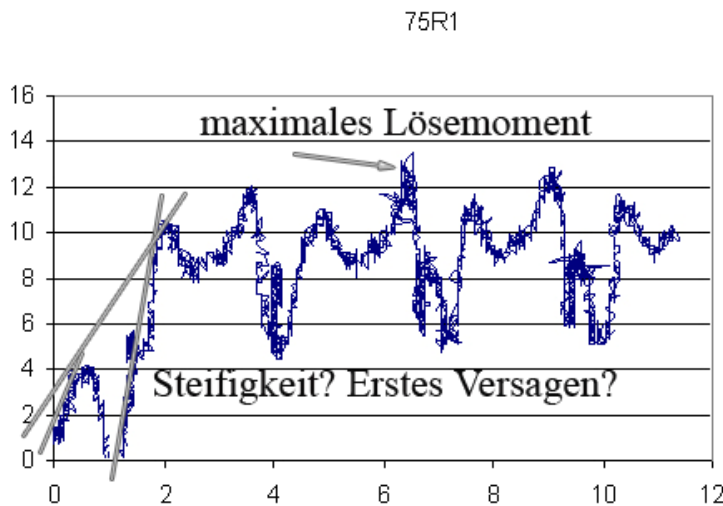


Abb. 52: Drehmoment-Winkel-Kurve für Implantat 75 R1

Sind die ermittelten maximalen Lösemomente für zu vergleichende Implantate hoch, wie bei LI et al. (2002) der Fall, und liegen Verläufe vom Typ der Abb. 51 vor, mag es sinnvoll sein, aus der Steifigkeit eine zusätzliche Information zu gewinnen. Beim Betrachten der stark divergierenden Ergebnisse zwischen den einzelnen Implantattypen dieser Studie, siehe Daten in Abschnitt 3.3, wird jedoch deutlich, dass ein solcher Ansatz hier nicht sinnvoll erscheint. Speziell für die beim Lösen der keramischen Implantate aufgezeichneten Messkurven gilt, dass der Kennwert „Steifigkeit“ keine Rückschlüsse auf die Qualität der knöchernen Integration der Implantate zulässt.

In vielen Fällen ist der Wert des Drehmoments für das erste Versagen identisch mit dem maximalen Lösemoment; beide Werte lassen sich nicht trennen. Eine Diskussion und weitere Verfolgung dieses Kennwerts erfolgte deshalb ebenfalls nicht.

Die Auswertung und Diskussion bezieht sich somit allein auf das maximale Lösemoment als kennzeichnende Größe.

4.2.4 Bewertung der Ausdrehversuche

Allgemeine Bewertung der Ergebnisse

Die Diskussion bezieht sich auf das gemessene maximale Lösemoment als Hauptkenngröße der hier vorgelegten Studie.

TiSLA-Implantate sind in dieser Fragestellung tierexperimentell bereits ausgiebig untersucht (BUSER et al. 1998, 1999; WILKE et al. 1998; LI et al. 2002) und in den vergangenen Jahren erfolgreich klinisch eingesetzt worden.

In genanntem Implantat vereinen sich die Erkenntnisse langjähriger Untersuchungen und Optimierungen. Die maximalen Lösemomente dafür sind hinreichend bekannt und übertreffen alle bislang parallel untersuchten Implantate. Ein etabliertes Protokoll (BUSER et al. 1998) bildete die Grundlage und Referenz der hier vorgelegten Studie zugleich.

Es gilt zunächst, die Aussagekraft und Qualität der in der hier vorgelegten Studie gewonnenen Ergebnisse zu bewerten:

BUSER et al. (1998) und LI et al. (2002) erzielten für TiSLA-Implantate ein durchschnittliches maximales Lösemoment von 150 Ncm. In der hier vorgelegten Arbeit liegt der Mittelwert des Lösemoments für die TiSLA-Implantate mit 103 Ncm (unter Mitberücksichtigung eines nicht integrierten Implantats, siehe dazu auch auf S.100) zwar unter diesem Wert, jedoch wurden auch einzelne Werte über 150 Ncm gemessen. Dies spricht tendenziell für die adäquate Umsetzung der Versuchsbedingungen.

Spezielle Bewertung der Ergebnisse

Seit den Arbeiten von THOMAS und COOK (1985) haben zahlreiche Studien belegen können, dass die Stabilität des Implantat-Knochen-Verbunds mit zunehmender Rauheit der Oberfläche steigt (BUSER et al. 1998; WILKE et al. 1998; LI et al. 2002).

Tabelle 4 gibt die geeignetsten Rauheitsparameter wieder, mit denen sich die Topographie der Implantatoberflächen in dieser Studie beschreiben lässt. Mit $1,15\ \mu\text{m}$ ist die mittlere Rauheit S_a der TiSLA-Oberfläche mehr als doppelt so groß wie die mit Korund gestrahlte raue ZrO_2 -Oberfläche. Somit überraschen auch die erzielten Ergebnisse nicht: Die TiSLA-Implantate erreichten im Vergleich zu beiden ZrO_2 -Implantaten hochsignifikant höhere Lösemomente aufgrund ihrer wesentlich größeren Oberflächenrauheit. Die Tabelle 9, Tabelle 11 und Tabelle 13 beinhalten die diesbezügliche statistische Auswertung (S. 72 bis 74).

Es stellt sich die Frage, inwieweit die durch Bestrahlen mit Korund erreichte Rauheit von $0,56\ \mu\text{m}$ der rauen ZrO_2 -Implantate zu einer verbesserten Einbindung gegenüber den mit $0,13\ \mu\text{m}$ sehr glatten Oberflächen der unbehandelten („maschinieren“) ZrO_2 -Implantate führt.

Die nachfolgende Diskussion bezieht sich auf die Ergebnisse in Abschnitt 3.3.4 ab S. 71. Bei den vorliegenden kleinen Stichprobenumfängen ergibt die statistische Auswertung für die rauen ZrO_2 -Implantate zwar keine signifikant größeren Ausdrehmomente im Vergleich zu den glatten, dennoch sind Trends zu erkennen, die sich mit den Ergebnissen für Titan in der Literatur decken:

Die erzielten Mittelwerte des maximalen Ausdrehmoments liegen für die rauen Implantate über denen der glatten.

Für die rauen Implantate liegen die Lösemomente zum Heilungszeitpunkt 8 Wochen p.i. über denen zum Zeitpunkt 4 Wochen p.i. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von LI et al. (2002) und war erwartbar.

Zum Zeitpunkt 12 Wochen p.i. nimmt allerdings die Festigkeit des Implantat-Knochen-Verbundes sowohl bei den TiSLA Implantaten als auch bei den ZrO_2 -Implantaten wieder ab. Zurückführen lässt sich das auf Remodellingprozesse.

Bei den glatten ZrO_2 -Oberflächen hingegen wird deutlich, dass das maximale Lösemoment nach 4 Wochen Heilungszeit am größten ist und zu den späteren Zeitpunkten immer kleiner wird.

Es ist somit gelungen, bei einer Rauheit von nur $S_a = 0,56\ \mu\text{m}$ der Zirkoniumdioxid-Implantate ähnliche Umbauvorgänge zu erzielen, wie bei den deutlich raueren TiSLA-

Implantaten. Dies belegt, dass der Körper sich aktiv mit dem Implantat auseinandersetzt. Die genannte Interaktion ist dabei offensichtlich nicht nur vom Material selbst, sondern in erheblichem Maße auch von der Rauheit der Oberfläche abhängig. Der neu gebildete Knochen passt sich den einwirkenden Kräften an, er „modelliert“ sich um das Implantat.

Für die glatten (unbehandelten, „maschinierten“) Oberflächen mit einem Rauheitswert von $S_a = 0,13 \mu\text{m}$ gilt diese Aussage offensichtlich nicht. Sie verhalten sich inert. Die anfängliche Primärstabilität geht durch spätere Umbauvorgänge verloren. Die das Knochengewebe bildende Zellpopulation kann sich mit dieser Oberfläche nicht dauerhaft verbinden.

Für den zukünftigen Einsatz des Zirkoniumdioxids als Zahnimplantatmaterial ist diese Aussage von großer Bedeutung. Sollte es gelingen, die Rauheit analog der Entwicklung bei Titan noch deutlich zu vergrößern, sind ähnlich hohe Ausdrehwerte auch für dieses Material erwartbar.

Dass die gemessenen Werte offensichtlich nicht nur materialabhängig sind, sondern zusätzlich von der Beschaffenheit der Oberfläche abhängen, wird auch im Hinblick auf die Arbeit von BUSER et al. (1999) erkennbar: Dabei wurden maschinerte Titanimplantate einer mittleren Rauheit von $0,15 \mu\text{m}$ untersucht. Die maximalen Lösemomente lagen dafür zwischen 13 und 26 Ncm.

Obwohl sich profilometrische Untersuchungstechniken und damit auch die Rauheitswerte in beiden Arbeiten (der aus der Arbeitsgruppe um BUSER und der hier vorliegenden) nicht völlig entsprechen, ist der Vergleich dennoch möglich:

Mit einem durchschnittlichen maximalen Ausdrehmoment von 24,37 Ncm liegen die glatten Zirkoniumdioxidimplantate (Rauheitswert von $S_a = 0,13$) im oberen Wertebereich der Titanimplantate aus der Arbeitsgruppe um BUSER. Dieses Ergebnis relativiert einerseits die vermeintlich kleinen Ausdrehmomente für ZrO_2 -Implantate. Andererseits stützt es die oben getroffene Feststellung: Bei weitergehender topographischer Modifikation der Oberfläche ist (ähnlich wie bei der Entwicklung der Titanimplantate) auch für den Werkstoff Zirkoniumdioxid eine deutliche Verbesserung der Osseointegration wahrscheinlich.

Ossär nicht integrierte Implantate

10 der 78 implantierten Probenkörper heilten nicht knöchern ein. 5 davon waren für die histologische Untersuchung bestimmt. Die verbleibenden 5 biomechanisch untersuchten Implantate erzielten erwartungsgemäß niedrige Lösemomente. 2 davon befanden sich in der 4-Wochen-Gruppe, 3 in der 12-Wochen-Gruppe.

Hinsichtlich des Materials und des Implantationsortes ist kein Zusammenhang erkennbar:

DISKUSSION

6 Implantate waren bereits vor der Testung gelockert (je 3 glatte ZrO₂-, 2 raue ZrO₂- und 1 Titan-Implantat). Sie waren sowohl rechts als auch links auf Position 1 und Position 3 verteilt.

Einzig auffällig ist, dass in der 8-Wochen-Gruppe alle Implantate ossär integriert waren. Zeitliche Zusammenhänge der Knochenheilung und des Knochen-Remodelling könnten somit einen Einfluss haben. Diese Remodelling-Prozesse umfassen Auf- und Abbauvorgänge, die ggf. langfristig eine optimale kraftschlüssige „Verzahnung“ zwischen umgebendem Knochen und Implantat-Oberfläche ermöglichen. Eine Überprüfung dieser Hypothese ließe sich in einem Folgeversuch mit längeren Einheilzeiten erreichen. Dabei wäre zu verifizieren, ob das maximale Lösemoment nach längeren Einheilzeiten, z.B. 24 Wochen, über dem nach 12 Wochen, ggf. auch über dem nach 8 Wochen liegt, und somit die Festigkeit des Implantat-Knochenverbunds wieder zunimmt.

Die geringe Anzahl an Proben samt der weiteren Untersuchungskriterien (Einheilungszeit, Implantationsort, Implantatmaterial) lässt im Rahmen dieser Studie keine weitergehenden Schlüsse hinsichtlich der ossären Integration zu.

Viele Arbeitsgruppen hatten in ähnlichen tierexperimentellen Studien die Bedeutung der oralen Hygiene betont (BRANEMARK et al. 1969; AKAGAWA et al. 1998; SPIELMANN 2004). BRANEMARK et al. (1969) belegten dies sogar mit Zahlen. Sie konnten eine vermehrte osteoklastische Aktivität feststellen, wenn auf orale Hygiene p.i. verzichtet wurde. Dabei wurde der Knochen an der Implantatschulter um bis zu einem Viertel der Implantathöhe abgetragen. Bei Schweinen scheint die Realisierung oraler Hygiene jedoch nicht umsetzbar bis unsinnig. Ein infektiös/entzündliches Geschehen ist bei den nicht integrierten Implantaten trotz des gedeckten Einheilmodus nicht auszuschließen.

Über den Sinn, offensichtlich nicht integrierte oder wieder gelöste Implantate auszuwerten (Biomechanik, Histologie), lässt sich diskutieren. BUSER und Mitarbeiter (1998) hatten sich seinerzeit bei gelösten Implantaten dazu entschlossen, diese nicht in ihre Bewertungen einzubeziehen (BUSER et al. 1998). Diese Entscheidung liefert entsprechend höhere rechnerische Werte sowohl in der Biomechanik als auch in der Histologie. Der Informationsgehalt der Gesamtaussage sinkt jedoch.

Da in der hier vorliegenden Arbeit kein klarer Zusammenhang zwischen den bindegewebig eingehielten Implantaten erkennbar oder deren mangelnde Einheilung erklärlich war, wurden sie in die Auswertungen mit einbezogen.

4.2.5 Histologische Untersuchungen

Eine mathematisch-statistische Auswertung der in Tabelle 20 (S. 78) wiedergegebenen histomorphometrischen Werte erschien aufgrund der geringen Probenzahlen nicht sinnvoll. Es wurden lediglich 5 glatte (2/3), 5 raue (2/3) ZrO₂ und 3 (1/2) TiSLA Implantate untersucht. Die Zahlenwerte in den Klammern geben die Stückzahlen nach Einheitszeiten von 4, respektive 12 Wochen wieder.

Eine statistische Auswertung wird durch die schlecht integrierten Proben erschwert. So sind 2 glatte und ein raues Keramikimplantat überhaupt nicht, 2 Titanimplantate nur von wenig, vermutlich alter, mineralisierter Substanz umgeben.

Bei Sichtung des Schrifttums zeigt sich, wie schon vorlaufend für die Ausdrehmomente erörtert, dass die nicht integrierten Implantate bei der statistischen Auswertung unterschiedlich behandelt werden. Von Fall zu Fall werden sie in die Bewertung eingeschlossen oder auch nicht.

Bei den vorliegenden kleinen Stichprobenumfängen sollen die Ergebnisse daher unter beiden Aspekten diskutiert werden:

Bei Auswertung aller Ergebnisse erzielten die glatten ZrO₂-Implantate eine Knochenapposition (AI) von durchschnittlich 27,77 %, die rauhen ZrO₂-Implantate durchschnittlich 49,22 % und die Titan-SLA-Implantate durchschnittlich 38,35 %. Der vergleichsweise schlechte Wert für die Titanimplantate ergibt sich durch 2 gering integrierte Proben bei nur 3 Implantaten. Unter Verzicht auf die nicht integrierten Implantate ergeben sich höhere Werte von 46,28 %, 61,52 % und 71,8 % (ZrO₂ glatt, ZrO₂ rau und Ti SLA). Die so ermittelten Werte entsprechen näherungsweise denen anderer Studien (BUSER et al. 1991, 1998; WENNERBERG et al. 1995, 1997; ABRAHAMSSON et al. 2001).

Beide Auswertungen sind nicht objektiv.

Bei ansonsten geometrischer Identität aller 3 Implantattypen ist analog der Bewertung der biomechanischen Ergebnisse auch bei den histologischen Untersuchungen ein besonderes Augenmerk auf die Rauheit der verschiedenen Probenkörper zu legen. Hierfür ist es sinnvoll, zunächst die topographischen Angaben anderer Studien zu betrachten. Dies wird erschwert durch nicht einheitliche Analyse und Auswertung der Profilometrie. Es gibt über 30 Parameter, die geeignet sind, eine Oberfläche zu beschreiben und eine Vielzahl von Techniken werden zur Ermittlung dieser topographischen Kennwerte genutzt. Selbst kleine Unterschiede im Versuchsdesign führen bereits zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Dies soll kurz am Beispiel der SLA-Oberfläche verdeutlicht werden:

DISKUSSION

BUSER und Mitarbeiter (1998, 1999) untersuchten diese Oberfläche im Vorfeld ihrer Studien mit einer Diamantnadel profilometrisch und fanden eine mittlere Rauheit R_a von $2,0 \mu\text{m}$.

LI et al. (2002) untersuchten die gleiche Oberfläche und ermittelten einen S_a -Wert von $2,18 \mu\text{m}$ im Gegensatz zu $1,15 \mu\text{m}$ in der hier vorliegenden Studie. Dies, obgleich auch LI et al. (2002) ihre Probenkörper (wie in vorliegender Studie) im konfokalen Lichtmikroskop untersuchten. Bei dieser Verfahrenstechnik ist die Wahl der Größe des Untersuchungsfeldes und die Wahl des Gauss-Filters (Analysefilter) entscheidend und beeinflusst selbst bei analoger Untersuchungstechnik die Ergebnisse erheblich. Zur Erläuterung: R_a („roughness average“) und S_a (average „surface roughness“) sind Abkürzungen für den gleichen Parameter, die mittlere Rauheit, tragen in ihrer Bezeichnung nur der Methodik Rechnung, mit der sie ermittelt werden. So sind R_a -Werte der Literatur zweidimensional profilometrisch ermittelt (BUSER et al. 1998, WENNERBERG et al. 1995), S_a -Werte hingegen mit konfokalen Auflichttechniken und dreidimensionalen Programmen bestimmt (WENNERBERG 1997; LI et al. 2002; vorliegende Arbeit).

Dennoch entsprechen sich tendenziell in allen Studien die angegebenen Werte in ihrer Abstufung von rau nach glatt („maschiniert“). Aufgrund dessen können sie durchaus als Diskussionsgrundlage herangezogen werden.

In all diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der topographischen Beschaffenheit die Apposition mineralisierter Struktur auf der Implantatoberfläche von rau nach glatt abnimmt (BUSER et al. 1991, 1998; WENNERBERG et al. 1995, 1997; ABRAHAMSSON et al. 2001). Auf die Uneinheitlichkeit der statistischen Auswertung wurde vorlaufend bereits eingegangen.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass die Implantate im Rahmen der zitierten Studien an unterschiedlichsten Körperstellen, d.h. auch außerhalb der Mundhöhle, implantiert waren. Die Wahl unterschiedlicher Tiermodelle und Einheilzeiten variiert zum Teil so erheblich, dass bestenfalls Tendenzen verglichen werden können. Allen Studien ist gemeinsam, dass sie sich ausschließlich auf Titan bezogen.

Die Anzahl der in vorliegender Studie histomorphometrisch untersuchten Proben reicht zu einer quantitativen Aussage nicht aus. Es ist aber qualitativ zu erkennen, dass die Integration der rauen Zirkoniumdioxidimplantate in mineralisierte Struktur erwartungsgemäß größer ist als die der maschinieren (glatten, unbehandelten).

Wie z.B. aus dem Vergleich der [Abb. 38](#), S. 79, und [Abb. 39](#), S. 80, zu erkennen ist, sind die Gewindegänge bei den rauen ZrO_2 -Implantaten durch die subtraktive Behandlung (Bestrahlen mit Korund) abgerundet und damit der Durchmesser geringfügig verkleinert worden.

WENNERBERG et al. (1995) konnten in ihren Arbeiten nicht ausschließen, dass bereits kleinste Änderungen der Geometrie Einfluss auf den Einheilvorgang haben könnten.

Somit kann auch im vorliegenden Fall nicht ausgeschlossen werden, dass die mit der Oberflächenbehandlung verbundenen positiven Effekte durch den Materialabtrag im Gewindebereich teilweise reduziert werden. Auf diesen Aspekt ist bei der Gestaltung und Dimensionierung der Implantatkörper Rücksicht zu nehmen.

4.2.6 Vergleich der Untersuchungsergebnisse aus den 3 Untersuchungen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden biomechanische, histologische und röntgenologische Untersuchungen durchgeführt und erstmals deren Ergebnisse miteinander verglichen.

Zur Kontrolle der knöchernen Reaktion auf ein Implantat ist in der oralchirurgischen Implantologie die radiologische Diagnostik das Mittel der Wahl. Im Vergleich mit den Ergebnissen aus der biomechanischen bzw. histologischen Untersuchung bot sich mit den vorliegenden Ergebnissen die Gelegenheit, die röntgenologischen Bewertungen des knöchernen Heilungsverlaufs zu überprüfen.

Die Diagnose der röntgenologisch postmortem als „gut“ bewerteten Implantationen sollte dann als zutreffend bewertet werden, wenn das erzielte durchschnittliche Lösemoment bzw. der Appositionsindex signifikant größer war als bei den „schlecht“ eingestuften (und umgekehrt). Mit den in Abschnitt 3.3.6.2 vorliegenden Ergebnissen (Signifikanzen 0,004 bzw. 0,007) wurde diese Hypothese voll bestätigt. Die hier vorgelegte Arbeit konnte somit eindeutig zeigen, dass die radiologische Untersuchung als klinische Bewertung des knöchernen Heilungsverlaufs und Heilungserfolgs geeignet ist.

An Abb. 53 ist exemplarisch zu erkennen, wie eindeutig sich die Ergebnisse der radiologischen Diagnostik und der histologischen Untersuchung decken. Selbst das kleine knochendichte Fragment (senkrechter Pfeil im Röntgenbild) ist im histologischen Schnitt als mineralisierte Struktur zu lokalisieren (b).

Dass die Röntgendiagnose allerdings nicht in allen Fällen mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung korreliert, ist in Abb. 54 zu sehen. Im unvergrößerten Ausdruck auf feinzeichnendem Mammographiefilm war die dem Gewindegang folgende Aufhellung (Z im Röntgenbild links, d im histologischen Schnitt) nicht eindeutig erkennbar. Das Implantat R2 wurde radiologisch als „gut“ eingestuft. In der hier vorliegenden

DISKUSSION

Vergrößerung des Röntgenbildes ist die Aufhellung dagegen deutlich zu erkennen. Sie war auch problemlos im Schnittbild auffindbar.

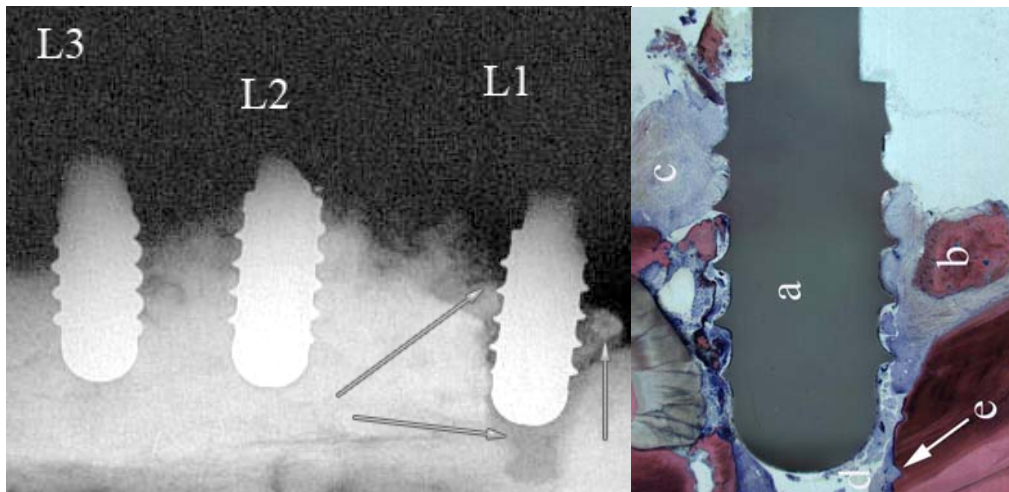


Abb. 53: Röntgenbild (links) und Histologie (rechts) im Vergleich:
Oberkiefer 77 links, Implantat L1

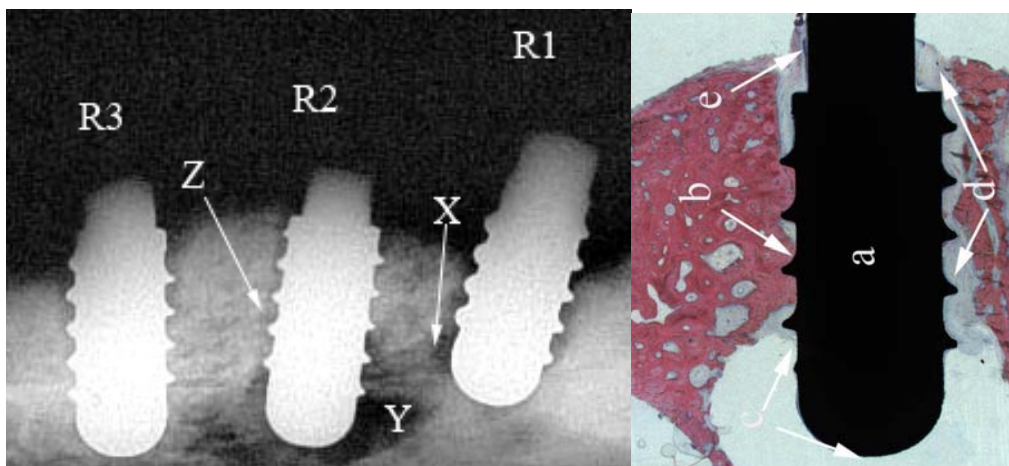


Abb. 54: Röntgenbild (links) und Histologie (rechts) im Vergleich:
Oberkiefer 79 rechts, Implantat R2

4.2.7 Ausblick

Die Ergebnisse belegen eindrucksvoll, welche Verbesserung der Einheilung die Oberflächenaufrauung bei Zirkoniumdioxid-Implantaten gegenüber den glatten (nicht nachbearbeiteten, „maschinierten“) Implantaten bewirkt. Ersichtlich ist auch, dass sich Zirkoniumdioxid und Titan hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Integration im Knochen nicht grundsätzlich unterscheiden.

Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um die verbesserte Integration von ZrO_2 -Implantaten nach weiterer Modifikation der Oberfläche zu überprüfen. Die spezifischen Schwierigkeiten, die mit Oberflächenbehandlungen bei diesem Werkstoff einhergehen, wurden im Kapitel 2 eingehend erörtert. Sie werden auch zukünftig die Übertragbarkeit der mit Titan erreichten Ergebnisse auf Zirkoniumdioxid limitieren.

Dennoch sollte es durch die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse mittels angepasster werkstoffspezifischer Bearbeitung gelingen, auch für Zirkoniumdioxidimplantate eine Oberfläche zu entwickeln, die in biomechanischen und histologischen Folgeuntersuchungen annähernd gleich gute Ergebnisse erreichen wird wie Titanimplantate mit SLA-Oberfläche.

Das als Kennwert der biomechanischen Untersuchungen verwendete maximale Lösemoment ist hinsichtlich seiner für eine erfolgreiche Implantation erforderlichen Größe nicht absolut festlegbar. Es erlaubt aber den Vergleich der knöchernen Integration für verschiedene Implantattypen. Auch glatte („maschinierte“) Titanimplantate (mit entsprechend kleinen Lösemomenten im Tierexperiment) haben sich über Jahrzehnte erfolgreich bewährt. Es wurde gezeigt, dass mit den untersuchten glatten ZrO_2 -Implantaten Lösemomente erreicht werden, wie sie für Titanimplantate ähnlicher Rauheit bekannt sind. Somit sollten auch weiter modifizierte Zirkoniumdioxid-Implantate eine Alternative, wenn nicht einen Ersatz zu Titan-Implantaten bieten – vor allem in ästhetischen Bereichen der Mundhöhle.

5 ZUSAMMENFASSUNG

ZrO₂-Implantate bieten in der Oralchirurgie einige beachtenswerte Vorteile gegenüber den derzeit üblichen Titanimplantaten. Bedingung für eine gute Einbindung in den umgebenden Knochen ist dabei eine ausreichend raue Oberfläche des Implantats. Die topographische Bearbeitung birgt hierbei Probleme hinsichtlich der Festigkeit der Implantatkörper. Dennoch konnte bei Zirkoniumdioxid-Implantaten eine Oberfläche entwickelt werden, deren mittlere Rauheit (S_a) knapp die Hälfte der Rauheit der Titan-SLA-Oberfläche beträgt. Implantate mit dieser Oberfläche waren bislang anderen, in vergleichbaren Studien eingesetzten Dentalimplantaten mit anderen Oberflächen stets überlegen.

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie an 13 Miniaturschweinen wurde die Einheilung von ZrO₂-Implantaten einer neuartigen Oberfläche mit der von glatten ZrO₂-Prüfkörpern und Titan-SLA-Implantaten verglichen. Die Belastbarkeit des Implantat-Knochen-Verbunds wurde biomechanisch im Ausdrehversuch gemessen. Ermittelt wurde die Drehkraft, die erforderlich ist, ein Implantat nach einer Einheilzeit von 4, 8 und 12 Wochen aus dem einbettenden Gewebe zu lösen. Zusätzlich wurden 4 und 12 Wochen p.i. insgesamt 13 Prüfkörper histologisch untersucht und die direkt an die Oberfläche angrenzenden Gewebe hinsichtlich ihres mineralisierten Anteils (Knochen oder Bindegewebe) bewertet. Hierbei konnte eindeutig gezeigt werden, dass sich die Materialien Zirkoniumdioxid und Titan in ihrer grundlegenden Fähigkeit zu direkter Apposition von mineralisierter Struktur auf der Oberfläche nicht unterscheiden.

Zusätzlich konnte der diagnostische Wert einer radiologischen Erfolgskontrolle p.i. durch Korrelation mit biomechanischen und histologischen Ergebnissen erbracht und deren routinemäßige Durchführung gerechtfertigt werden.

Obgleich die TiSLA-Implantate zu allen Einheilzeiten deutlich größere Lösemomente erzielten als die Implantate aus ZrO₂, sind die Ergebnisse für die ZrO₂-Implantate positiv zu bewerten:

Zum einen ist erkennbar, dass die topographische Aufbereitung der ZrO₂-Implantate einen besseren und belastbareren Verbund zwischen Implantat und Knochen ergibt. Dies konnte durch größere Lösemomente der rauhen im Vergleich zu den glatten ZrO₂-Prüfkörpern (insbesondere nach 8 und 12 Wochen) und durchschnittlich mehr mineralisierter Substanz direkt auf der Implantatoberfläche gezeigt werden.

Zum anderen war bekannt, dass bedingt durch Remodelling-Prozesse der Verbund um die SLA-Oberfläche 12 Wochen p.i. eine geringere Festigkeit aufweist, als 8 Wochen p.i. Dies

ZUSAMMENFASSUNG

spricht für eine aktive Anpassung an einwirkende Kräfte und war auch bei den neuen ZrO_2 -Implantaten mit rauen Oberflächen zu erkennen.

Sollte es gelingen, analog der Entwicklung bei Titan-Implantaten, die Rauheit der Oberfläche auch bei ZrO_2 weiter zu steigern, ist somit auch für diesen neuartigen Werkstoff eine vergleichbar gute und stabile Einheilung erwartbar. Im Hinblick auf seine überragende ästhetische Qualität könnte demnach dieser Werkstoff insbesondere im sichtbaren Frontzahnbereich Titan ersetzen.

6 SUMMARY

Biomechanical and histomorphometric comparison between zirconia implants with varying surface textures and the titanium SLA implant in the maxilla of miniature pigs

In comparison to titanium, ZrO₂ implants offer a variety of advantages for the use as oral implantologic material. As it is well accepted that implant success is dependent on surface roughness it has been proven that the SLA surface achieves a better bone anchorage than all other comparative tested surfaces.

Even though topological treatment of ZrO₂ implants is threatening the stiffness of the endosseous zirconium screws, it has been possible to develop a surface whose average surface roughness amounts to half the one of the SLA surface on titanium screws.

The purpose of the present study was to evaluate the bone anchorage to three different screw shaped implants of various materials and surfaces in a well-established animal model on 13 minipigs comparing the modified sandblasted ZrO₂ with the machined ZrO₂ and the well documented titanium SLA implant.

After 4, 8 and 12 weeks of bone healing, removal torque testing was performed to evaluate the interfacial shear strength of each surface type. In addition 13 implants were evaluated histomorphometrically for the apposition of mineralised structures after 4 and 12 weeks of healing. Even though the titanium SLA surface revealed better results after all healing periods the results remain still positive:

The blasted ZrO₂ implants yielded a higher mean removal torque than the machined ZrO₂ implants especially in the 8 and 12 week animal groups without reaching statistical significance. These results are testified by a higher percentage of bone-to-implant contact for the blasted zirconium screws.

It is established that the interlock between implant and in-growth bone for the SLA surface is loosened at the 12 weeks time period. This phenomenon could also be seen around the roughened ZrO₂ implants but not around those with machined surfaces and is due to active remodelling processes around an implant surface.

If it should succeed to create an analogue surface structure for the ZrO₂ screws as it has been realised for titanium by developing the SLA surface, the interfacial biomechanical properties should be comparable.

Taking into account the outstanding aesthetic aspect this newly biomaterial could totally replace titanium in the cases of viewable dental rehabilitations.

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.

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 Prosth Dent*, 80 (5): 551-558, 1998.

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 Prosth Dent*, 69, 599-604, 1993.

Albrektsson T., Branemark P.-I., Hansson H.-A., Karemö B., Larsson K., Lundström I., McQueen D. H., Skalak R.: The interface zone of inorganic implants in vivo: titanium implants in bone. *Ann Biomed Eng*, 11: 1-27, 1983.

Albrektsson T., Hansson H. A., Ivarsson B.: Interface analysis of titanium and zirconium bone implants. *Biomater*, 6: 97-101, 1985.

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.

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.

Anusavice K. J.: Degradability of dental ceramics. *Adv Dent Res*, 6: 82-89, 1992.

LITERATURVERZEICHNIS

Bargel H.-J., Schulze G.: Werkstoffkunde, VDI-Verlag, Düsseldorf, 55 ff., 1988.

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

Böck P. (Hrsg.): Romeis Mikroskopische Technik, 17. neu bearbeitete Auflage, Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 17. Auflage, 40-43, 1989.

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.

Branemark P.-I., Breine U., Adell R., Hansson B. O., Lindström J. and Ohlsson A.: Intra-osseous anchorage of dental prostheses. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 3: 81-100, 1969.

Branemark P.-I.: Osseointegration and its experimental background. *J Prosth Dent*, 50: 399-410, 1983.

Brett P. M., Harle J., Salih V., Mihoc R., Olsen I., Jones F. H., Tonetti M.: Roughness response genes in osteoblasts. *Bone*, 35: 124-133, 2004.

Brunette D. M.: The effects of implant surface topography on the behavior of cells. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 5: 360-367, 1988.

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

Burkhardt R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 8-11, 1970.

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

LITERATURVERZEICHNIS

Buser D., Nydegger T., Hirt H. P., Cochran D. L., Nolte L.-P.: Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 5: 611-619, 1998.

Buser D., Nydegger Th., Oxland Th., Cochran D. L., Schenk R. K., Hirt H. P., Snètiv D., Nolte L.-P.: Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a biomechanical study in the maxilla of miniature pigs. *Int J Biomed Mater Res*, 45: 75-83, 1999.

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.

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.

Cochran D. L., Simpson J., Weber H. P., Buser D.: Attachment and growth of periodontal cells on smooth and rough titanium. *Int J Oral Maxillofac Impl*, 9: 289-297, 1994.

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. *Biomater*, 20: 371- 376, 1999.

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.

LITERATURVERZEICHNIS

De Benedittis A., Mattioli-Belmonte M., Krajewski A., Fini M., Ravaglioli A., Giardino R., Bigini G.: In vitro and in vivo assessment of bone-implant interface: a comparative study. *Int J Artif Organs*, 22: 516-21, 1999.

DIN EN ISO 6872: Dentalkeramik. Deutsche Norm, März 1999.

Domke W.: Werkstoffkunde und Werkstoffprüfung. Cornelsen Giradet, Düsseldorf, 1994.

Drouin J.M., Cales B., Chevalier J., Fantozzi G.: Fatigue behavior of zirconia 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 M. T., 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*. 14: 1-7, 1999.

Eichhorn S., Steinhauser E.: Prüfbericht Nr. 050309.130.02, München, 2005.

Fini M., Giavaresi G., Aldini N. N., Torricelli P., Morrone G., Guzzardella G.-A., Giardino R., Krajewski A., Ravaglioli A., Belmonte M. M., De Benedittis A., Bigini G.: The effect of osteopenia on the osseointegration of different biomaterials: histomorphometric study in rats. *J Mater Science: Materials in Medicine*, 1: 579-585, 2000.

Fischer H., Edelhoff D., Marx R.: Mechanische Beanspruchbarkeit von Zirkonoxid Wurzelstiften. *Dtsch Zahnärztl Z*, 53: 12-18, 1998.

Geis-Gerstorfer J., Fässler P.: Untersuchungen zum Ermüdungsverhalten der Dentalkeramiken Zirkondioxid-TZP und In-Ceram. *Dtsch Zahnärztl Z*, 54: 692-694, 1999.

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.

LITERATURVERZEICHNIS

Hänisch C. von: Osteogenese nach Laserosteotomie mit einem CO₂-Laser im Vergleich zur Osteotomie mit konventioneller Sägetechnik–eine tierexperimentelle Studie. Vet. Med. Diss. München 2004.

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.

Heckel K.: Einführung in die technische Anwendung der Bruchmechanik. Carl Hanser Verlag, München/Wien, 1991

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 Ingenieurkeramik I, Professur für nichtmetallische Werkstoffe, ETH Zürich, 31-42, 58-80, Ausgabe 2001.

Hönig H. J., Merten H. A.: Das Göttinger Miniaturschwein (GMS) als Versuchstier in der human-medizinischen osteologischen Grundlagenforschung. *Z Zahnärztl Implantol*, 9: 244-254, 1993.

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.

Ismail S. F., Johal A. S.: The role of implants in orthodontics. *J Orthod*, 29 (3): 239-245, 2002.

ISO 13356: International Standard, Implants for surgery-ceramic materials based on yttria-stabilized tetragonal zirconia (Y–TZP). First edition, 1997.

LITERATURVERZEICHNIS

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.

Josset Y. Hamed Z. O., Zarrinpour A., Lorenzato M., Adnet J. J., Laurent-Maquin D.: In vitro reactions of human osteoblasts in culture with zirconia and alumina ceramics. *J Biomed Mat Res*, 4: 481-493, 1999.

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

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.

Kieswetter K., Schwartz Z., Hummert T. W., Cochran D. L., Simpson J., Dean D. D., Boyan B. D.: Surface roughness modulates the local of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells. *J Biomed Mater Res*, 32: 55-63, 1996.

Kim D.-J., Lee M.-H., Lee D. Y., Han J.-S.: Mechanical properties, phase stability, and biocompatibility of (Y, Nb)-TZP/ Al₂O₃ composite abutments for dental implants. *Inc J Biomed Mater Res (Appl Biomater)*, 53: 438-443, 2000.

Kim H.-W., Knowles J. C., Li L.-H., Kim H.-E.: Mechanical performance and osteoblast-like 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 Versuchsmodell zur Beschreibung der Knochenumbauvorgänge und Interfacereaktionen unter Biomaterialeinfluss. *Z Zahnärztl Implant*, 5: 256-262, 1989.

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

LITERATURVERZEICHNIS

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.

Kosmac T., Oblak C., Jevnikar P., Funduk N., Marion L.: Strength and reliability of surface treated Y-TZP dental ceramics. *Inc J Biomed Mater Res (Appl Biomater)*, 53: 304-313, 2000.

Krekeler G., Kappert H., Pelz K., Gramml B.: Die Affinität der Plaque zu verschiedenen Werkstoffen. *Schweiz Monatsschr Zahnheilk*, 94: 647-651, 1984.

Kühn S.: Experimentelle Untersuchungen zur Laserassistierten Periimplantitistherapie am Hund–Histologische Auswertung. *Vet. Med. Diss. München* 1999.

Lee T. M., Yang C. Y., Chang E., Tsai R. S.: Comparison of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings and zirconia-reinforced hydroxyapatite composite coatings: In vivo study. *Inc J Biomed Mater Res*, 71 A: 652-660, 2004.

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

Maier H. R.: Leitfaden Technische Keramik, Werkstoffkunde II, Keramik. 6. Auflage, Aachen, Selbstverlag, 147-164, 2002.

Martin J. Y., Dean D. D., Cochran D. L., Simpson J., Boyan B. D., Schwartz Z.: Proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG 63) cultured on previously exposed titanium surfaces. *Clin Oral Implants Res*, 7: 27-37, 1996.

Martin J. Y., Schwartz Z., Hummert T. W., Schraub D. ., Simpson J., Lankford J. Jr., Dean D. D., Cochran D. L., Boyan B. D.: Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG 63). *J Biomed Mater Res*, 29: 389-401, 1995.

LITERATURVERZEICHNIS

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

Milleding P., Haraldsson C., Karlsson S.: Ion leaching from dental ceramics during static in vitro corrosion testing. *Int J Biomed Mater Res*, 61: 541-550, 2002.

Mühlemann H. R.: Zur Mikrostruktur der Implantatoberfläche. *Schweiz Mschr Zahnheilk*, 85: 97-112, 1975.

Nakazato G., Tsuchiya H., Sato M., Yamauchi M.: In vivo plaque formation on implant materials. *Int J Oral and Maxillofac Impl*, 4: 321-326, 1989.

Nkamgueu E. M., Adnet J.-J., Bernard J., Zierold K., Kilian L., Jallot E., Benhayoune H., Bonhomme P.: in vitro effects of zirconia and alumina particles on human blood monocyte-derived macrophages: X-Ray microanalysis and flow cytometric studies. *J Biomed Mater Res*, 52: 587-594, 2000.

Nygren H., Tengvall P., Lundström I.: The initial reactions of TiO₂ with blood, *J Biomed Mater Res*, 34: 487-492, 1997.

Oblak C., Jevnikar P., Kosmac T., Funduk N., Marion L.: Fracture resistance and reliability of new zirconia posts. *J Prosth Dent*, 91: 342-348, 2004.

Porstendörfer J., Reineking A., Willert H.-G.: Radiation risk estimation based on activity measurements of zirconium oxide implants, *J Biomed Mater Res*. 32: 663-667, 1996.

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

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

LITERATURVERZEICHNIS

Rieger W.: Ceramics in Orthopedics–30 years of evolution and experience, In: **Riecker C., Berholzer S., Wyss U. (Eds.):** World Tribology Forum in Arthroplasty, Hans Huber, Bern, 2001.

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.

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.

Schliephake H., Neukam F. W., Urban R.: Titanbelastung parenchymatöser Organe nach Insertion von Titanschraubenimplantaten. Erste Ergebnisse. *Z Zahnärztl Implantol*, 5: 180-184, 1989.

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., Buser D.: Gewebsreaktionen. In: Schroeder A., Sutter F., Buser D., Krekeler G. (Hrsg.): *Orale Implantologie* 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, 83-115, 1994.

Schroeder A., Pohler O., Sutter F.: Gewebsreaktionen auf Titan-Holzylinderimplantate mit Titan-Spritzschichtoberfläche, *Schweiz Mschr Zahnheilk*, 86: 713-727, 1976.

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., Martin J. Y., Dean D. D., Simpson J., Cochran D. L., Boyan B. D.: Effect of titanium surface roughness on chondrocyte proliferation, matrix production, and differentiation depends on the state of cell maturation. *J Biomed Mater Res*, 30: 145-155, 1996.

LITERATURVERZEICHNIS

Schweiberer L., van de Berg A., Dambe L.: Das Verhalten der intraossären Gefäße nach Osteosynthese der frakturierten Tibia des Hundes. Therapiewoche, 20: 1330-1332 (1970).

Simpson J., Snétivy D.: Die ITI Straumann SLA-Oberfläche, Sonderdruck der Firma Straumann AG, Basel, Mai 1998.

Spielmann H.-P.: Predictable precision, function, and esthetics in implant dentistry, auf www.dcs-dental.com, Stand: Juli 2005.

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.

Steinemann S. G., Eulenberger J., Maeusli P.-A. Schroeder A.: Adhesion of bone to titanium, biological and biomechanical performance of biomaterials, edited by Christel P., Meunier A. and Lee A.J.C., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam 1986.

Steinemann S. G., Straumann F.: Ankylotische Verankerung von Implantaten. Separatdruck aus: Schweiz Mschr Zahnmed, 94: 682-687, 1984.

Straumann Präsentation: Sonderdruck, basierend auf Swiss Federal Office for Statistics, 1992 Censur, World Health Organisation, 2005.

Thomas K. A., Cook S.: An evaluation of variables influencing implant fixation by direct bone apposition. J Biomed Mater Res, 19: 875-901, 1985.

Tinschert J., Zvez D., Marx R., Anusavice K. J.: Structural reliability of alumina-, feldspar-, leucite-, mica- and zirconia-based ceramics. J Dent, 28: 529-535, 2000..

Uchida M., Kim H.-M., Kokubo T., Nawa M., Asano T., Tanaka K., Nakamura T.: Apatite-forming ability of a zirconia/alumina nano-composite induced by chemical treatment. Inc J Biomed Mater Res, 60: 277-282, 2002.

LITERATURVERZEICHNIS

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

Wagner W., Nawas B. A.: Implantatmaterialien und Konstruktionsprinzipien der Implantate aus chirurgischer Sicht, In: **Implantologie**, Koeck B., Wagner W. (Hrsg.), Urban& Fischer, 2.Auflage, 61-97, 2004.

Weber W., Rieger W.: ZrO₂-TZB in dentistry–material, properties and applications. Proceedings of the 13 th Int Symp on ceramics in medicine, Bologna, Italy, 2000. Key Engineering Mat, 929-932, 2001.

Weingart D., Steinemann S., Schilli W., Strub J. R., Hellerich U., Assenmacher J., Simpson J.: Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in the maxillofacial region. Int J Oral Maxillofac Surg, 23: 450-452, 1994.

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., Albrektson T., Andderson B.: Bone tissue response to commercially pure titanium implants blasted with fine and coarse particles of aluminium oxide. Int J Oral Maxillofac Impl, 11: 38-45, 1996.

Wennerberg A., Albrektson T., Ulrich H., Krol J.: An optical 3 D method for topographical description of surgical implants. J Biomed Eng, 14: 412-418, 1992.

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

Wilke H.-J., Claes L., Steinemann S.: The influence of various titanium surfaces on the interface shear strength between implant and bone. Sonderdruck der Firma Straumann AG, Basel, 1998.

LITERATURVERZEICHNIS

Willmann G.: Normung von Zirkonoxidkeramiken für Hüftendoprothesen. Biomed Tech, 42: 342-346, 1997.

Wissing H., Stürmer K. M., Breidenstein G.: Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspezies für experimentelle Untersuchungen am Knochen. Hefte Unfallheilk, 212: 478-488, 1991.

Wong M., Eulenberger J., Schenk R. K., Hunziker E.: Effect of surface topography on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. J Biomed Mater Res, 29: 1567-1575, 1995.

Yun Y. H., Turitto V. T., Daigle K. P., Davidson J. A., and Slack S. M.: Initial hemocompatibility studies of titanium and zirconium alloys: prekallikrein activation, fibrinogen adsorption, and their correlation with surface electrochemical properties. J Biomed Mater Res, 32: 77-85, 1996.

Zimmermann M., Fischer-Brandies E., Winkler R., Roos H.: Strahlenexposition durch zirkonoxidhaltige Werkstoffe. Wehrmed Wschr, 42: 4-8, 1998.

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. Biomat, 25: 2695-2711, 2004.

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Verteilung der Tiere in Gruppen	43
Tabelle 2: Verteilung der Probenkörper und zugeordnete Untersuchung.....	51
Tabelle 3: ZrO ₂ -Implantate: Werkstoffzertifikat und Eigenschaften	55
Tabelle 4: Rauheitsparameter der untersuchten Oberflächen	57
Tabelle 5: Ergebnisse der Ausdrehversuche der 4-Wochen-Gruppe	68
Tabelle 6: Ergebnisse der Ausdrehversuche der 8-Wochen-Gruppe	69
Tabelle 7: Ergebnisse der Ausdrehversuche der 12-Wochen-Gruppe	70
Tabelle 8: Maximales Lösemoment 4 Wochen p.i.....	72
Tabelle 9: Vergleich der 3 Implantate 4 Wochen p.i.	72
Tabelle 10: Maximales Lösemoment 8 Wochen p.i.....	73
Tabelle 11: Vergleich der 3 Implantate 8 Wochen p.i.	73
Tabelle 12: Maximales Lösemoment 12 Wochen p.i.....	74
Tabelle 13: Vergleich der 3 Implantate 12 Wochen p.i.	74
Tabelle 14: Maximales Lösemoment für ZrO ₂ glatt	75
Tabelle 15: Vergleich bezüglich der 3 Zeiten für ZrO ₂ glatt	75
Tabelle 16: Maximales Lösemoment für ZrO ₂ rau	76
Tabelle 17: Vergleich bezüglich der 3 Zeiten für ZrO ₂ rau	76
Tabelle 18: Maximales Lösemoment für Ti SLA	77
Tabelle 19: Vergleich bezüglich. der 3 Zeiten für Ti SLA	77
Tabelle 20: Implantate in der histologischen Untersuchung: Appositionsindex AI	78
Tabelle 21: Vergleich aller Untersuchungsergebnisse	84
Tabelle 22: Fortsetzung der Tabelle 21	85
Tabelle 23: Vergleich der maximalen Lösemomente für radiologisch „gut“ oder „schlecht“ bewertete Implantationen	87
Tabelle 24: Vergleich des histologischen Appositionsindex (AI [%]) für radiologisch „gut“ oder „schlecht“ bewertete Implantationen	88
Tabelle 25: Anzahl der gelösten Implantate zum Zeitpunkt der Euthanasie.....	94
Tabelle 26: Anzahl der fest eingehielten Implantate zum Zeitpunkt der Euthanasie.....	94

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Implantationsprotokoll und allgemeine Bezeichnung der Implantationsstellen	44
Abb. 2: Implantationsprotokoll, Probenkörperverteilung und geplante Untersuchung für „Animal 1“	44
Abb. 3: Implantationsprotokoll, Probenkörperverteilung und geplante Untersuchung für „Animal 2“	45
Abb. 4: Operationssitus im Oberkiefer	47
Abb. 5: Freilegen und Entfernen abgebrochener Wurzelreste mittels Osteotomfräse	47
Abb. 6: Gleicher Operationssitus wie in Abb. 5, hier in Rückenlage nach Entfernen der I2 und I3 beidseits.....	48
Abb. 7: Implantationsort zwischen I1 und Caninus, Oberkiefer, Rückenlage, 8 Monate nach Extraktion der I2 und I3	48
Abb. 8: Verheilte Knochenleiste, Gingiva mit Beinschem Hebel vorsichtig gelöst	49
Abb. 9: 2 Implantate fertig eingedreht	49
Abb. 10: Festziehen eines Implantates mit der Ratsche.....	50
Abb. 11: Anzahl der verschiedenen Implantate in der 4-Wochen-Gruppe	52
Abb. 12: Anzahl der verschiedenen Implantate in der 8-Wochen-Gruppe	52
Abb. 13: Anzahl der verschiedenen Implantate in der 12-Wochen-Gruppe	52
Abb. 14: ZrO ₂ -Implantat (Straumann, Basel, CH).....	53
Abb. 15: Implantat nach Abb. 14 (Skizze mit Hauptmaßen in mm).....	53
Abb. 16: Korund-gestrahlte ZrO ₂ -Oberfläche im REM bei 100facher Vergrößerung	56
Abb. 17: Korund-gestrahlte ZrO ₂ -Oberfläche im REM bei 500facher Vergrößerung	56
Abb. 18: Korund-gestrahlte ZrO ₂ -Oberfläche im REM bei 2000facher Vergrößerung	56
Abb. 19: Ausdrehvorrichtung.....	61
Abb. 20: Ausdrehvorrichtung.....	62
Abb. 21: Drehmoment-Winkel-Kurve für Implantat 77 R2 (Ti SLA).....	63
Abb. 22: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 64, Oberkiefer links.....	64
Abb. 23: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 66, Oberkiefer rechts.....	65
Abb. 24: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 77, Oberkiefer links.....	65
Abb. 25: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 77, Oberkiefer rechts.....	66
Abb. 26: Röntgenaufnahme, Tier Nr. 79, Oberkiefer rechts.....	66
Abb. 27: Anzahl biomechanisch untersuchter Implantate in der 4-Wochen-Gruppe	67
Abb. 28: Anzahl biomechanisch untersuchter Implantate in der 8-Wochen-Gruppe	67

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 29: Anzahl biomechanisch untersuchter Implantate in der 12-Wochen-Gruppe	67
Abb. 30: Maximales Lösemoment 4 Wochen p.i.....	72
Abb. 31: Maximales Lösemoment 8 Wochen p.i.....	73
Abb. 32: Maximales Lösemoment 12 Wochen p.i.....	74
Abb. 33: Maximales Lösemoment für ZrO ₂ glatt	75
Abb. 34: Maximales Lösemoment für ZrO ₂ rau	76
Abb. 35: Maximales Lösemoment für Ti SLA	77
Abb. 36: Histologie, Implantat 64 R3, ZrO ₂ rau	79
Abb. 37: Histologie, Implantat 65 R2, Ti SLA	79
Abb. 38: Histologie, Implantat 65 R3 ZrO ₂ rau	79
Abb. 39: Histologie, Implantat 66 L3, ZrO ₂ glatt	80
Abb. 40: Histologie, Implantat 67 L3, ZrO ₂ glatt	80
Abb. 41: Histologie, Implantat 77 L1, ZrO ₂ glatt	80
Abb. 42: Histologie, Implantat 77 L2, ZrO ₂ rau	81
Abb. 43: Histologie, Implantat 78 R1, Ti SLA	81
Abb. 44: Histologie, Implantat 79 R1, ZrO ₂ rau	81
Abb. 45: Histologie, Implantat 79 R2, Ti SLA	82
Abb. 46: Histologie, Implantat 80 L1, ZrO ₂ glatt	82
Abb. 47: Histologie, Implantat 80 R3, ZrO ₂ rau	82
Abb. 48: Histologie, Implantat 86 L1, ZrO ₂ glatt	83
Abb. 49: Maximales Lösemoment der radiologisch „gut“ bewerteten im Vergleich zu den radiologisch „schlecht“ bewerteten Implantationen.....	87
Abb. 50: Appositionsindex der radiologisch „gut“ bewerteten im Vergleich zu den radiologisch „schlecht“ bewerteten Implantationen.....	88
Abb. 51: Drehmoment-Winkel-Kurve für Implantat 75 R2.....	96
Abb. 52: Drehmoment-Winkel-Kurve für Implantat 75 R1.....	96
Abb. 53: Röntgenbild (links) und Histologie (rechts) im Vergleich.....	104
Abb. 54: Röntgenbild (links) und Histologie (rechts) im Vergleich.....	104

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AI = Appositionsindex

Å = Angström

Al₂O₃ = Aluminiumdioxid (Aluminiumoxid, Korund, Saphir)

FSZ = Fully Stabilized Zirconia

I = Incisivus (Schneidezahn)

Il-1 = Interleukin 1

Il-6 = Interleukin 6

i.m. = intermuskulär

MMA = Methylmethacrylat

PGE = Prostaglandin E

p.i. = post implantationem

p.o. = post operationem

PSZ = Partial Stabilized Zirconia

R_a = mittlere Rauigkeit einer Oberfläche; R steht für roughness und _a für average

REM = Raster-Elektronen-Mikroskop

S_a = mittlere Rauigkeit einer Oberfläche; S für surface und _a für average

S. = Seite

Ti SLA = Titan mit der SLA-Oberfläche (sandblasted, acid-etched)

TZP = Tetragonal Zirconia Polycritals

u.a. = unter anderem

vgl. = vergleiche

vs. = versus

Wo. = Woche

Y TZP = Yttrium stabilisiertes TZP

Z.B., z.B. = zum Beispiel

ZrO₂ = Zirkoniumdioxid, Zirkonia, Zirkonoxid

11 DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. vet. Wolfgang Schmahl möchte ich hiermit für die Übernahme dieser Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität sowie sein Interesse an dem Thema, dem Fortschritt des Vorhabens und den Ergebnissen herzlich danken.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. dent. Michael Gahlert. Durch seine Idee wurde diese Arbeit angeregt, als Projektleiter konzipierte er die Versuchsplanung, führte die chirurgischen Eingriffe durch und betreute das Vorhaben bis zum Abschluss.

Herrn Professor Dr. med. vet. Wolf Erhardt danke ich herzlichst, dass er als Mentor das Projekt in seiner Durchführung ermöglicht und von Anfang an betreut hat sowie bis zur Fertigstellung stets als Ansprechpartner (insbesondere im Rahmen der Versuche) zur Verfügung stand.

Herrn Dr.-Ing. Steinhauser und Herrn Dipl.-Ing. Eichhorn, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Abteilung Biomechanik der Technischen Universität München, danke ich sehr für die angenehme Zusammenarbeit und Unterstützung im Rahmen der biomechanischen Untersuchungen.

Gleichermaßen gilt mein Dank Herrn Dr. med. Milz, AO Research Institute Davos, CH, für seine Anleitung und aktive Mitwirkung bei der Durchführung der histologischen Untersuchungen.

Meiner Schwester Ulrike und Frau Conny Voigt danke ich vielmals für ihre Hilfe bei den redaktionellen Arbeiten, Herrn Christoph Ullrich für die Unterstützung bei der Erstellung der Graphiken, der EDV-Umsetzung und des Lay-outs.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, die meine Ausbildung ermöglicht und die Durchführung dieses Projekts mit großem Interesse verfolgt haben.