

**Zur biologischen Verträglichkeit
von Titanoberflächen (CPT)
und ihren Abkömmlingen
unter besonderer Berücksichtigung
der TICER[®]-Oberfläche**

Zusammenstellung der Literaturerkenntnisse

PD Dr. Hans-Ludwig Graf
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie der Universität Leipzig
1998

1. Grundsätzliches zu bekannten Materialien

Titan ist ein ausgesprochen unedles Metall aus der Gruppe der „Ventilmetalle“. Das besagt, daß seine Oberfläche im leicht sauren Milieu spontan zu Titanoxid, vorwiegend zu Titandioxid umgewandelt wird. Da diese Oxidschicht aber im Gegensatz zum Beispiel zu Eisen chemisch stabil ist, verhindert sie so eine weitere Korrosion des Materials. Es interagiert also nicht eigentlich Titan, sondern das Titanoxid der Oberfläche als Grenzfläche mit dem umgebenden lebenden Milieu. Das Material gilt in der Literatur als Maß der Biokompatibilität und Unbedenklichkeit lastübertragender Implantate schlechthin (Positivstandard). Dies hat trotz der vorhandenen Kenntnisse über Ablagerung des Materials im RES (retikulo-endotheliales System) des Organismus (Ferguson, Lain, und Hodge 1960, Ferguson et al. (1962 I), Ferguson et al. (1962/II, Meachims und Williams (1973), Woodman et al. (1984), Weber et al. (1986), Schliephake, Neukam und Urban (1989) Schliephake et al. (1991) Gültigkeit.

flame-spray-beschichtetes Titan

Unter dem Grundgedanken der Oberflächenvergrößerung wurde Titan seit Mitte der 70iger Jahre von der ITI-Gruppe (Schweiz) mit Titanhydrid im Plasmaspritzverfahren aufgeraut. Diese Oberfläche besitzt keine von den bei Titan beschriebenen Eigenschaften prinzipiell abweichenden Charakteristika. Der größeren Mikrodimension bei erhaltener Makrodimension wegen, treten qualitativ gleiche, jedoch quantitativ erhöhte Titanablagerungen im Gewebe auf (Dehen et al. (1991), Dietrich und Schramm-Scherer (1990), Donath, Kirsch und Osborn (1984), Geiß-Gerstorfer und Weber (1987), Graf (1997), (Kirsch (1980), Osborn und Newesely (1980) Schroeder, Pohler und Sutter (1976), Schroeder et al. (1981) Strunz und Gross (1982), Wagner und Valentin (1987), Weber et al. (1986). Als Titan-flame-spray-Oberfläche ist diese Titanmodifikation als Stand der Wissenschaft heute bei namhaften Implantatsystemen in Deutschland im Einsatz.

Biogläser stellen Materialien dar, die als wesentliche Bestandteile Kalzium und Phosphat in amorpher Form enthalten. Sie sind als Implantatmaterialien u.a. für zahnärztliche Implantate seit Anfang der 70iger Jahre aus den USA bekannt (Hench u. a. 1973).

Kalzium-Phosphat-Keramiken enthalten ausschließlich die genannten Materialien, jedoch im Unterschied zu den Biogläsern in kristalliner Form. Maßgebliche Vertreter sind die als Knochenersatzmaterialien benutzten Substanzen: Trikalziumphosphat, Hydroxylapatit und Tetraalkaliumphosphat. Ihre Eigenschaften und Unbedenklichkeit

wurden u.a. von Bauer et al. (1986), Stender und Tetsch (1986), Donath, Sitzmann und Bauer (1986) Ogiso, Tabata und Rudelt (1987), Strunz et al. (1988) beschrieben.

Die sogenannten **Biovitrokerame** nehmen kraft der in ihnen vorhandenen amorphen Phase und des kristallinen Anteils eine Zwischenstellung hinsichtlich Löslichkeit und Eignung als zahnärztliches Implantatmaterial ein. Für das Biovitrokeram Ceravital stammen die entsprechenden Untersuchungen von Brömer, Bunte und Strunz (1985). Für das Biovitrokeram AP 40 AP 60, AP 70 und AP 80 wurde dies u.a. von Köhler und Retemeyer (1985), Knöfler und Graf (1988), Träupmann (1989); Graf und Knöfler (1992 und 1993) untersucht und beschrieben. Vergleichende Untersuchungen erfolgten nochmals durch Hartwig (1991).

Biogläser, Kalzium-Phosphat-Keramiken und Biovitrokerame wurden unter dem Grundgedanken der Verbesserung der Einheilung des Implantates in den lebenden Organismus entwickelt. Dieses Ziel wurde auch erreicht, jedoch sind die mechanischen Parameter für einen Einsatz als zahnärztliches Implantat nicht ausreichend. Selbst als Beschichtung (Oberfläche) eines Implantates sind die Ergebnisse hinsichtlich der mechanischen Festigkeit umstritten. Keine Zweifel bestehen in der Literatur jedoch an der Biokompatibilität und Unbedenklichkeit.

2. Grundansatz der TICER[®]-Entwicklung

Die Entwicklung des TICER[®]- Oberfläche führt drei wesentliche Denkansätze der zahnärztlichen Implantologie der 70iger und 80iger Jahre zusammen.

1. Es ist bekannt, daß der Knochen eine Druckbelastung nur dann toleriert, wenn die Implantatoberfläche eine Dimension hat, die es gestattet, die einleitenden Kräfte gleichmäßig und dosiert zu übertragen. Aus diesem Grunde wurde die **Vergrößerung der enossalen Oberfläche des Implantates im Mikrobereich**, wie sie aus der Titanflame-spray-Technologie der ITI-Gruppe (u.a. Schroeder 1984 und 1985) bekannt ist, angestrebt.
2. Arbeiten der schwedischen Gruppe um Branemark, Zarb und Albrektsson (1985) zeigten, daß **die Verstärkung der stets vorhandenen Spontanoxidschicht der Titanoberfläche**, wie von Kasemo (1983) und Kasemo und Lausmaa (1983) beschrieben, zur Verbesserung der Biokompatibilität von Titan führt. Diese Verstärkung sollte in der TICER[®]-Oberfläche erreicht werden.
3. Die Erkenntnisse mit Kalzium-Phosphat-haltigen Keramiken und Biogläsern zeigte, daß eine Verbesserung der Einheilung der Implantatkörper durch **Anreicherung der Implantatoberfläche mit Kalzium und Phosphor** (Übernahme aus den Arbeiten der „Keramiker; z.B.: Bauer et al. (1986), Donath, Sitzmann und Bauer (1986) Ogiso, Tabata und Rudelt (1987)) zu erreichen ist. Das sollte in die TICER[®]-Oberfläche übernommen werden.

Aus diesen Gründen wurden die **ZL-Duraplant-Implantate mit der TICER[®]-Oberfläche** versehen, die aus Anteilen von Kalzium und Phosphor (wie sie aus Biogläser und Kalzium-Phosphat-Keramiken bekannt ist) und einer nicht resorbierbaren Titanoxidbasis, (wie sie prinzipiell an jedem Titanimplantat vorhanden ist) besteht.

3. TICER[®]-Technologie

TICER[®] – bedeutet Titan-CERamic. Diese Oberfläche wird in einer Festkörper-Gas-Reaktion im wäßrigen Elektrolyten aus der Titanoberfläche heraus entwickelt. Als Elektrolyt dient eine gesättigte Kalziumdihydrogenphosphatlösung, in der das Implantat als

Anode gepolt und mit einer pulsierenden Gleichspannung belegt wird (Übersicht bei GRAUPETER 1987).

Infolge des Stromflusses entsteht dabei eine Gasblase in der es zu einer Entladung kommt, die zum Schmelzen des Metalles führt. Dadurch wird das Titan oxidiert und gleichzeitig wird bis zu 40 Prozent Kalziumphosphat eingelagert. Die Reaktion beginnt

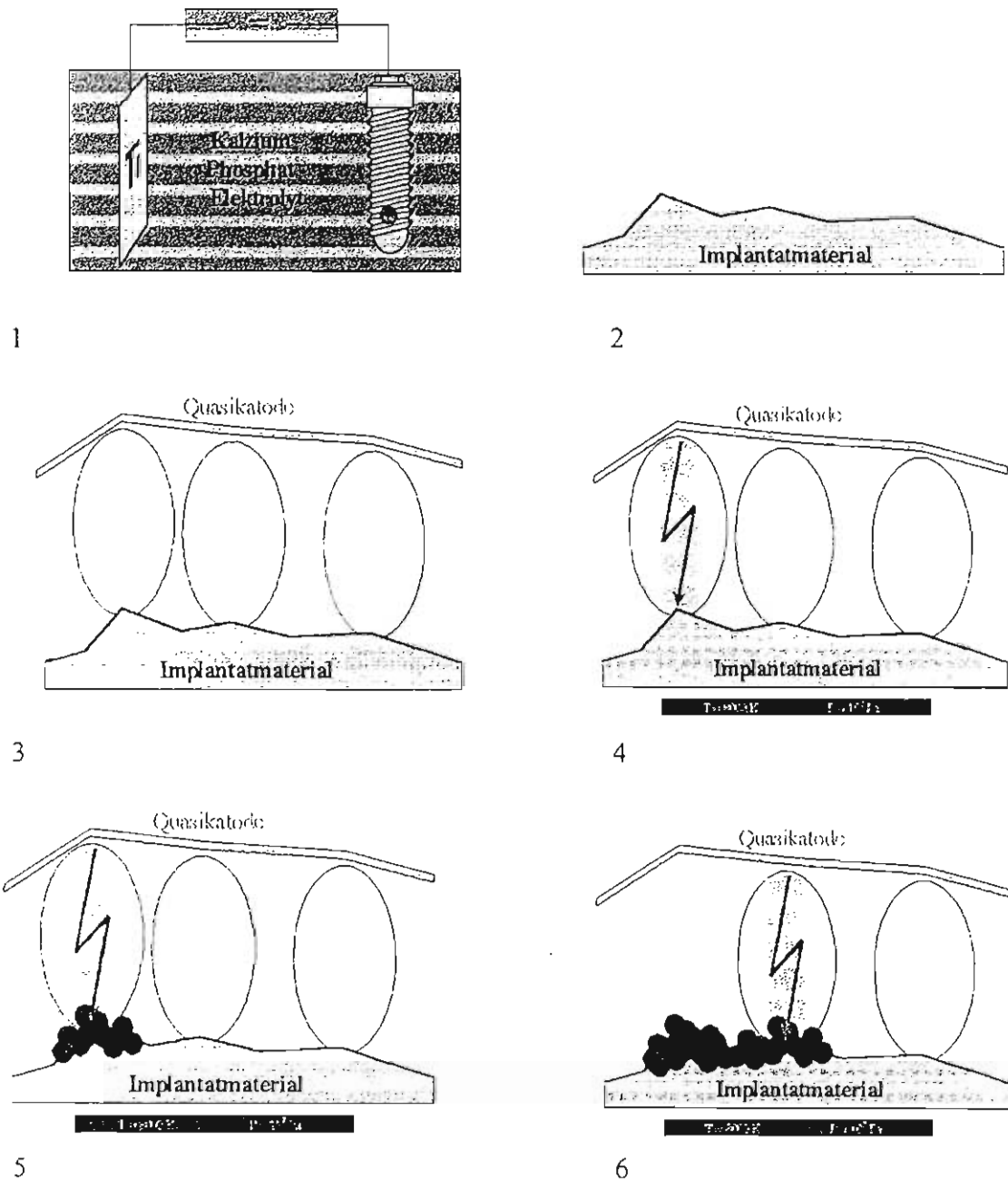


Abb. 1.1-6: 1. grundsätzliche technologische Anordnung; 2. Implantatoberfläche ohne angelegte Gleichspannung; 3. Ausbildung des Gasfilmes (Blasen) auf der Titanoberfläche und Funkendurchschlag; 4. Aufschmelzen und Oxidieren des Grundmaterials infolge Funkendurchschlages an energetisch begünstigter Stelle – es werden Kalzium und

Phosphat aus dem Elektrolyten eingeschleppt; 4. Fortgang des Prozesses an energetisch nächst begünstigter Stelle

an energetisch günstigen Punkten und kommt nach vollständiger Umwandlung der Titanoberfläche (auch in Lakunen und unter sich gehenden Stellen) von selbst zum Erliegen (siehe Abb. 1.1-6). Am Ende des Prozesses befindet sich eine Oxidschicht auf einer aufgerauten Oberfläche (siehe Abb. 2), die gleichzeitig mit Kalziumphosphaten versetzt ist. Die so hergestellte Schicht besteht aus 60% Titanoxid und 40 % Kalzium-Phosphaten, die teilweise als Glas und teilweise als Hydroxylapatit vorliegen (Fensch-Kleemann und Becker (1992), Schreckenbach 1988)

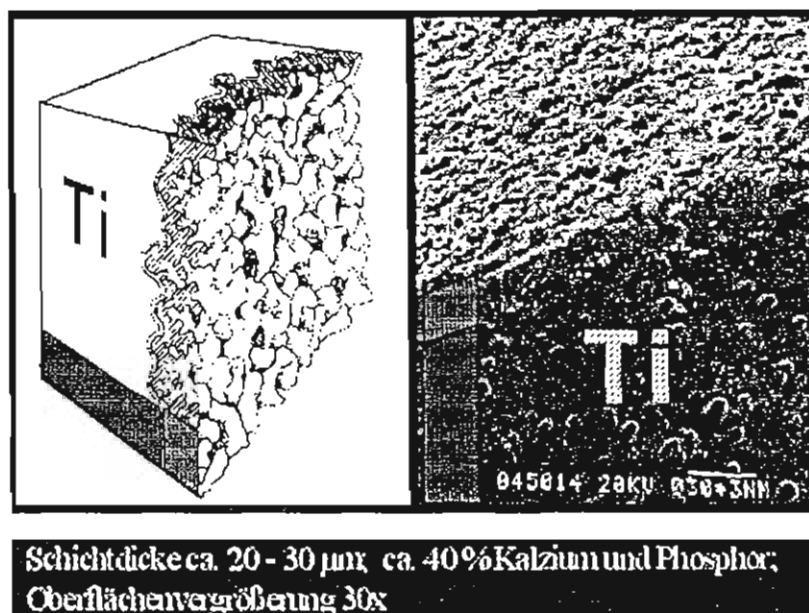


Abb. 2.: TICER[®]-Anschliff, links schematisch, rechts REM

4. Ergebnis der experimentellen Prüfung

Biologische Charakterisierung der TICER[®]-Schicht

Grundsätzlich muß bei Implantaten davon ausgegangen werden, daß sie in irgendeiner Art und Weise zumindest passiv am Stoffwechselgeschehen teilnehmen. Einem klinischen Einsatz ging daher von Gesetzes wegen (Arzneimittelgesetz der DDR) eine umfangreiche toxikologische, labor- und tierexperimentelle Charakterisierung voraus (1982-1984), die die Grundlage der Anwendung am Menschen darstellte. Die klinische Prüfung am Menschen selbst war in drei Stufen gegliedert, die in den beiden letzten Stufen als

Multicenterstudien ausgestaltet waren. Die Zulassung zur klinischen Prüfung am Menschen wurde für die TICER[®]-Oberfläche im Juni 1984 nach Vorlage der experimentellen Ergebnisse erteilt, die Freigabe der Produktion erfolgte nach dem klinischen Prüfbericht der Stufe III 1988.

4.1. Ergebnis der Prüfung in der Zellkultur

Zur Prüfung der akuten Toxizität Zellproliferation wurden Test- und Vergleichsmaterialien mit Zellen inkubiert, und das Zellwachstum über 5 Tage protokolliert. TICER[®] führte in keinem Falle zu einer negativen Beeinflussung des Zellwachstums (KNÖFLER 1985 und 1998) Abb. 3).

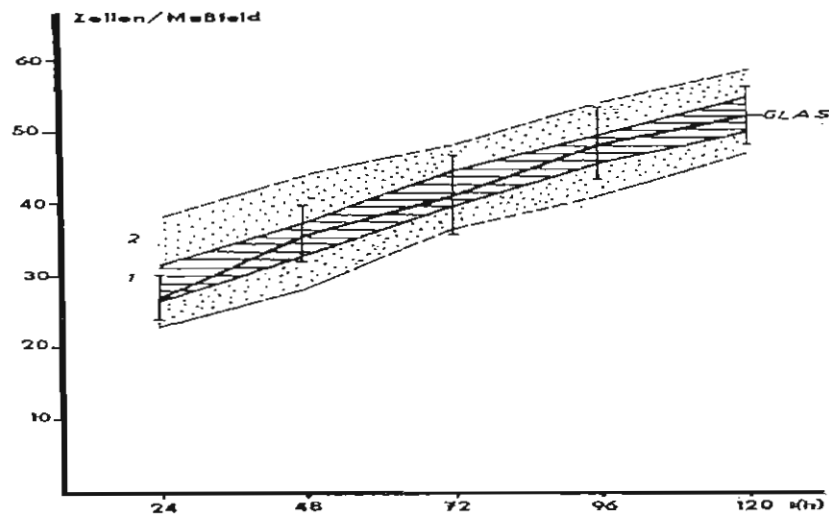


Abb. 3. Proliferationsverhalten von Hühnerembryofibroblasten unter Materialein-fluß in Abhängigkeit von der Inkubationszeit; Schraffur: TICER[®]; gepunktete Fläche: Standardabweichung TICER[®] (aus Knöfler 1985)

In einem zweiten Versuch wurde das Spreadingverhalten und Anwachsverhalten von Zellen (Zelllinie RL 19 [Karsten et al. 1976]) auf TICER[®]-Oberflächen direkt mittels REM beobachtet (Neupert und Knöfler 1986).

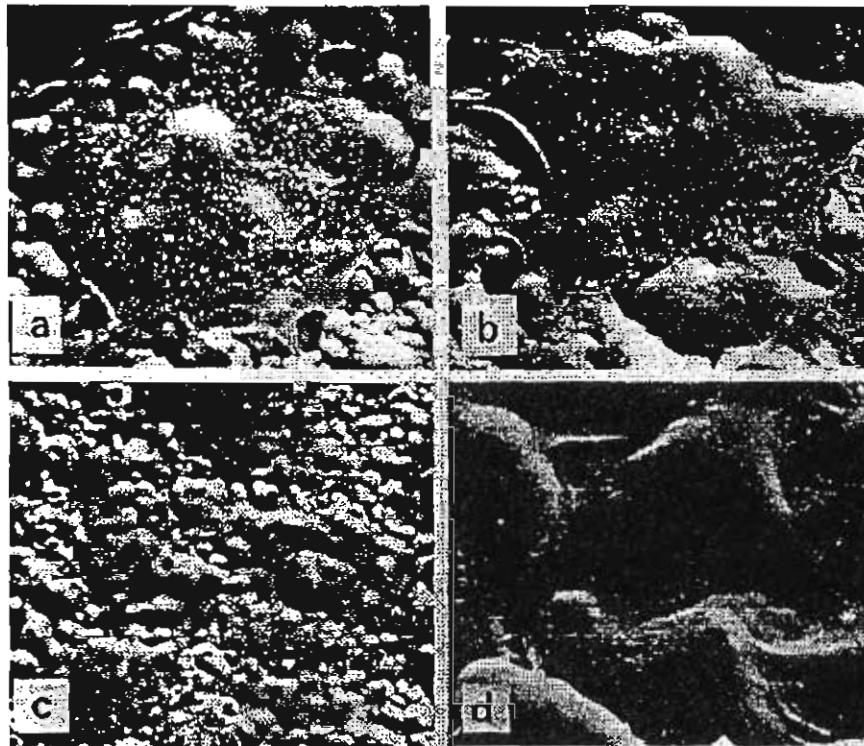


Abb. 4: RL-19-Epitheloidzellen auf Implantatoberflächen nach Inkubation bei 37 °C über 24 h: a) TICER[®]-Oberfläche (1200 x); c) TICER[®]-Oberfläche (600 x); b) Aluminiumoxid (1300 x); d) Aluminiumoxid (900 x) (aus Knöfler und Graf 1988)

Die rasterelektronenmikroskopische Betrachtung des Anwachsverhaltens zeigte, daß sich konfluente Monolayer ausbilden und daß die geprüften Materialien durch die Zellen toleriert werden (siehe Abb. 4. a bis d).

4.2. Ergebnis der Prüfung im Subkutangewebe des Meerschweinchens

Bei adulten Meerschweinchen wurden quaderförmige Probekörper der Abmessungen 2 x 4 x 8 mm paravertebral in subkutane Gewebetaschen für 8, 14, 30, 90, 180/200 und 360/400 (n = 5 bis 10) Tage implantiert.

Das methodische Vorgehen bei der Bewertung der Präparate wurde andernorts schon sehr ausführlich beschrieben, weswegen an dieser Stelle auf eine erneute Darstellung verzichtet wird (Knöfler et al. 1986, Keller et al. 1984/1985, Knöfler und Keller 1991).

Die Untersuchungen wurden mit typischen Vertretern inerter, bioaktiver, tolerierter und toxischer Materialien durchgeführt.

Folgende Materialproben wurden verwendet: Glaskohlenstoff und EMO-Titan 110 (Commercial pure Titanium) als Positivstandard, Chrom-Kobalt-Molybdän-Legierung „Gisadent KCM 83“ als Negativstandard «, TICER[®], und eine Reihe weiterer damals interessierender Materialvarianten – unter anderem verschiedene Glaskeramiken (Ap 60, AP 80).

Als charakteristische Daten wurden die durchschnittliche Breite der Reaktionszone um die Materialprüfkörper und die in ihr enthaltenen Zellpopulationen vermessen bzw. ausgezählt und in Diagrammen pro Zeiteinheit dargestellt.

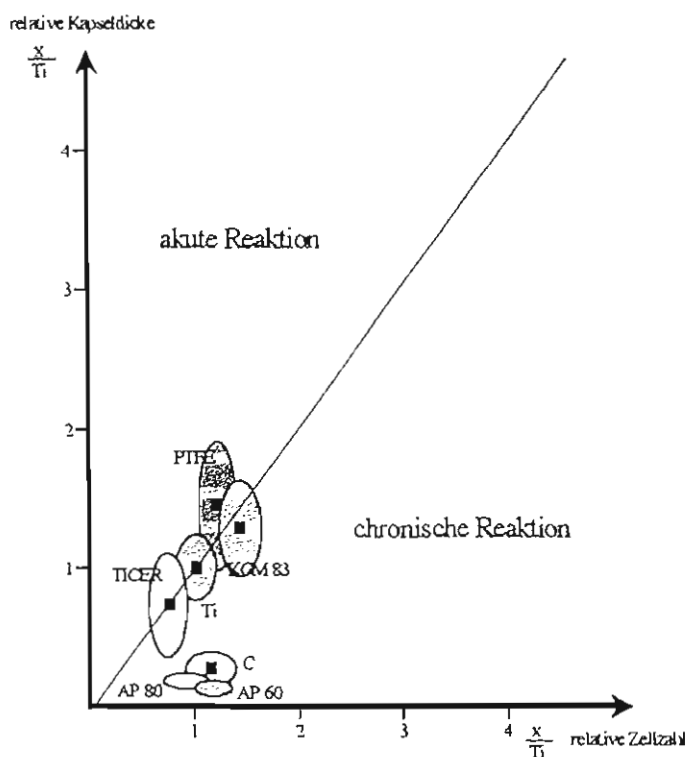


Abb. 5: Darstellung des Zusammenhangs von Kapseldicke und Gesamtzellenzahl anhand der Flächen (Integrale 1. bis 400. Tag) unter den Regressionskurven der Meßwerte, normiert gegenüber Titan. Der Abstand vom Nullpunkt charakterisiert die Höhe des Niveaus der Wechselwirkungen zwischen Material und Gewebe, die Größe der jeweiligen Fläche, die speziesabhängige Variationsbreite der Gewerbsantwort (Umzeichnung aus Knöfler 1985)

In Abb. 5 wurden die Resultate zusammengefaßt. In dieser Darstellung steht das Material mit der besten Verträglichkeit dem Nullpunkt am nächsten. Zugrunde liegen mehr als 115.000 Einzelwerte aus Messungen bzw. Zählungen (Knöfler 1985).

Die TICER[®]-Schicht übt also im Gegensatz zu Glaskeramiken und eluierbaren Polymeren keinen chronischen Reiz auf das Bindegewebe aus und verhält sich damit wie eine innere Keramik (z.B. Ap80, TRÄUPMANN 1989) gegenüber dem Bindegewebe. Das bestätigt die Ansicht NEWSELYS (1983), daß Titan wegen seiner passivierenden Oxidschicht, die ja bei TICER[®] gezielt verstärkt (15 bis 20 µm) ist, eigentlich zu den Keramiken gezählt werden müßte.

4.4. Ergebnisse der Prüfung im Knochen des Meerschweinchens

Die Leipziger Arbeitsgruppe unter Leitung von Knöfler und Graf (Knöfler und Graf [1988], Knöfler und Graf [1989], Knöfler et al. [1990], Seifert et al.[1992] I, Seifert et al.[1992] II, Graf, Knöfler und Zöllner [1992], Graf und Knöfler [1992]., und Graf und Knöfler [1993]) testeten TICER[®], Al-ANOF, Polyurethan CV 33 und ein Gemisch aus CV 33 und Biovitrokeramik AP 40 im am Meerschwein über ein Jahr. Es wurde das Versuchsmodell nach Strunz et al. (1980) benutzt. Bei 80 Meerschweinen wurden Prüfkörper aus Titan, Glaskohlenstoff, Gisadent KCM 83, TICER[®] und anderen Materialien für 14, 28/30, 90, 180 und 360/365 Tage implantiert, wobei zu jeder Zeit 5 Tiere geopfert wurden.

Die Gewebeproben wurden mit folgenden Methoden untersucht:

- Fluoreszenzmikroskopie nach polychromer Sequenzmarkierung,
- quantitative und beschreibende Histologie.
- Rasterlektronenmikroskopie und Elektronenstrahlmikroanalyse.

Die Resultate lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Quantitative Histologie

TICER[®] führte schneller zu einem höheren Prozentsatz an Knochenkontakten als die übrigen Materialien. Insgesamt zeigt die Osteokompatibilitätsprüfung, daß TICER[®] neben Hydroxylapatit das günstigste Verhalten im Knochen aufweist.

Es war festzustellen, daß alle Materialien, gemessen am Knochenbohrloch ohne Fremdmaterial, eine Verlangsamung der Osteoneogenese induzierten. Mit Ausnahme des lokal toxischen Materials Aluminium-ANOF (dot.) zeigten alle Materialien zum 360. Versuchstag ähnliche Knochenkontaktraten, bzw. Fluoreszenzflächenanteile in den Meßzonen. Allerdings unterschieden sich die Geschwindigkeiten, mit denen diese Werte erreicht wurden teilweise erheblich. Die Autoren folgerten, daß diese Geschwindigkeitsunterschiede als experimentelle Unterscheidungsmerkmale für die klinische Verträglichkeit eines zur enossalen Verwendung konzipierten Werkstoffes geeignet seien. Offenbar wurden alle Materialien als Fremdkörper behandelt, jedoch unterschiedlich schnell hartgewebig eingeschieden. Das lokal toxische Material stört wahrscheinlich den Mineralisationsvorgang und wird deshalb *bindegewebig* abgekapselt.

Fluoreszenzmikroskopie

Bei Ticer® wird sowohl am 14. Tag als auch am 30. Tag im Vergleich zu allen anderen

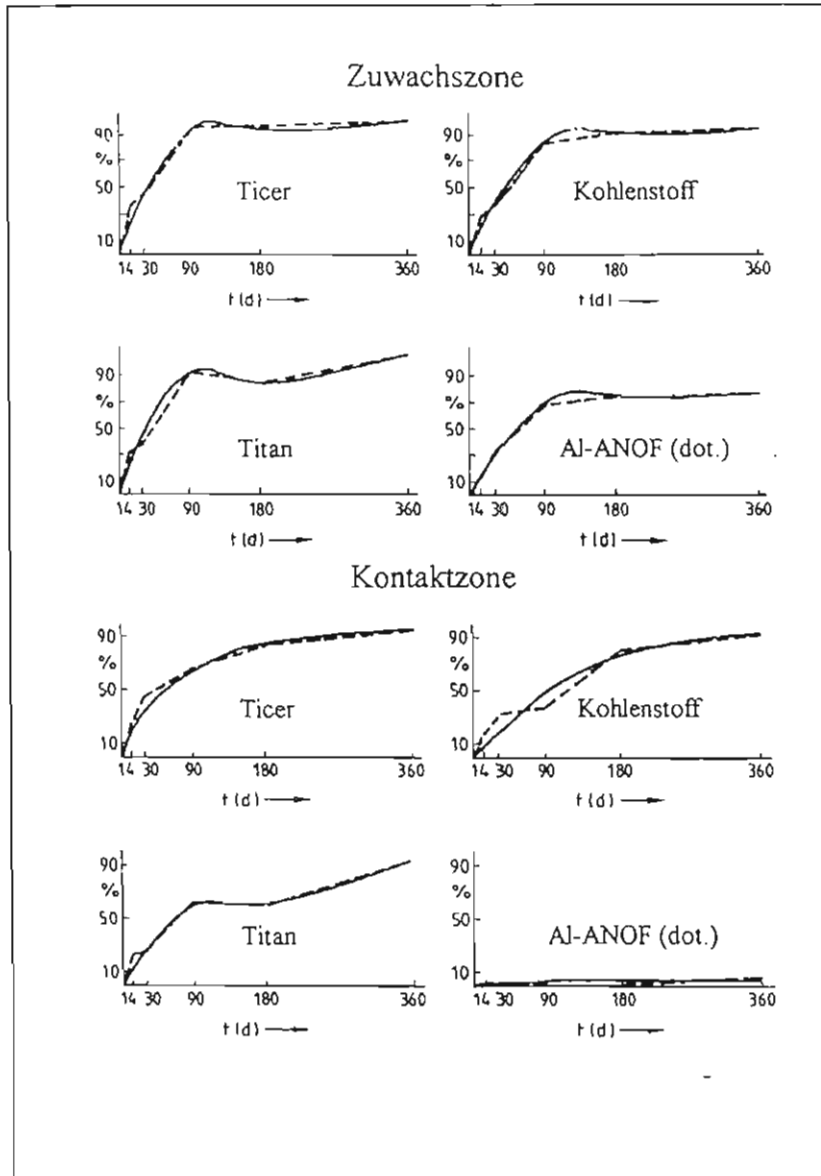


Abb. 6: Fluoreszenzoptisch nachweisbare Auffüllung von Zuwachszone und Kontaktzone an verschiedenen Materialien beim Meerschweinchen; - - -: Meßkurve, — mat. Modellation als Polynom III. Grades ohne Absolutglied (aus Graf, Knöfler und Zöllner [1992])

Polynom III. Grades ohne Absolutglied der fluoreszenzoptisch nachweisbaren Füllung der Zuwachs- und Kontaktzone bei den unterschiedlichen Materialien. Interessant ist, daß über das an den Positivstandards (Titan und Kohlenstoff) gemessenen Maß hinaus Knochenneubildung stattfindet. Dies wird als Einfluß der Kalzium-Phosphat-Dotierung interpretiert und steht im Einklang mit den Erfahrungen zur Verträglichkeit und zum Einheitsverhalten von Hydroxylapatit.

Materialien der meiste Knochen angebaut. Auch hier zeigte sich eine (verglichen mit dem Leerdefekt) relative Verlangsamung der Osteoneogenese am Knochenbohrloch mit Fremdmaterial. Mit Ausnahme des lokal toxischen Materials Aluminium - ANOF (dot.) waren jedoch an allen Materialien zu Versuchsende vergleichbare Flächenanteile an Fluoreszenzfarbstoff in den Meßzonen nachzuweisen. Die Abb. 6

zeigt exemplarisch die Meßkurve und die mathematische Modellation als

REM und Elektronenstrahlmikroanalyse

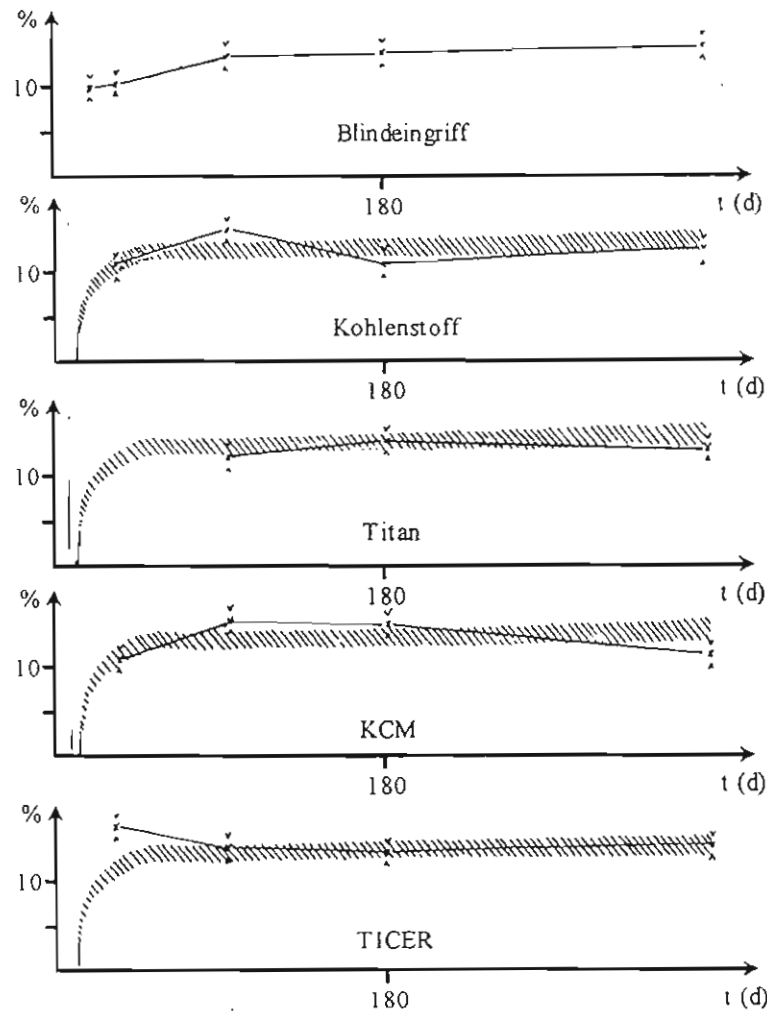


Abb.7: Kalziumgehalt im periimplantären Knochen verschiedener Implantatmaterialien als Funktion der Zeit; schraffiert: Erwartungswert (mathem. Modellation der Meßwerte des Blindeingriffes als Polynom III. Grades ohne Absolutglied) (umgezeichnet aus Seifert 1988)

Im periimplantären Knochen der TICER[®]-Probekörper konnten bis zum 28. Tag post implantationem eine frühere Kalzium- und Phosphoreinlagerung im Vergleich zu den Verhältnissen am Blindeingriff und an Titan nachgewiesen werden. Danach liegen die Meßwerte im Bereich des zu Erwartenden.

Obwohl sich in der Umgebung von Titan zu Beginn eine etwas verzögerte knöcherne Regeneration andeutet, zeigt dieses Material im Langzeitverhalten nächst TICER[®] die

günstigsten Verhältnisse. TICER[®] begünstigt in der frühen Phase der Wundheilung die Knochenregeneration gegenüber Titan deutlich (siehe auch z.B. Abb. 7).

5. Ergebnisse der Prüfung im Knochen des Minischweines

In einem ähnlich komplexen Versuch an Minischweinen (Graf 1997), bei dem wiederum der Versuchsansatz nach Strunz (1980) benutzt wurde, konnten die Beobachtungen am Meerschwein weitestgehend bestätigt werden. Weiterhin wurde festgestellt, daß TICER[®] und Hydroxylapatit vergleichbare Knochenlagerungsmuster aufweisen (Knöfler et al. 1992). Einen Auszug aus den Ergebnissen gibt Abb. 8.

Ergebnisse der fluoreszenzoptischen Untersuchungen

Hydroxylapatit verhält sich im direkten Knochenkontakt grundsätzlich anders als alle anderen geprüften Materialien. Dies zeigt sich daran, daß die Kontaktzone (unmittelbarer Gewebe-Implantat-Kontakt) im Unterschied zu allen anderen Materialien schneller mit fluoreszenzoptisch anfärbbarem Material aufgefüllt wurde als die weiter entfernte Zuwachszone. An allen anderen Materialien ist die fluoreszenzoptisch ermittelte Defektauffüllung in der Kontaktzone langsamer als in der Zuwachszone. Die geringste Abweichung in den Negativbereich ist an TICER[®] festzustellen. An Al₂O₃-Keramik und Titan ist eine deutlich langsamere Auffüllung der Kontaktzone mit Knochen festzustellen. Die langsamste Knochenneubildung in der Kontaktzone zeigt Titan-flame-spray.

Ergebnisse der elektronenstrahlmikroanalytischen Untersuchungen

Verglichen mit der normalen Remineralisationskurve des Knochendefektes, die Billo (1976) am Meerschweinchen erhob, läßt der Knochen in den Regionen "neugebildeter Knochen" und "Interface" an allen Materialien Verzögerungen beim Erreichen der Normalkonzentration an Kalzium und Phosphor erkennen. Dieser Effekt ist im Interface stärker als in der Region "neugebildeter Knochen". Hydroxylapatit ähnelt in seinen Meßwerten den physiologischen Verhältnissen, wie sie Billo (1976) angab am stärksten. TICER[®] liegt hinter Hydroxylapatit etwas zurück, ähnelt ihm aber. An Titan wurde um den 90. Versuchstag eine Mineralverarmung gesehen, die in ähnlicher Form auch an Titan-flame-spray festzustellen war. Al₂O₃-Keramik zeigt ein von den „Titanmaterialien“ deutlich abweichendes „gespaltenes“ Verhalten. In der implantatfernen Region "neugebildeter Knochen" ist eine beinahe überschießende Mineralisierung zu

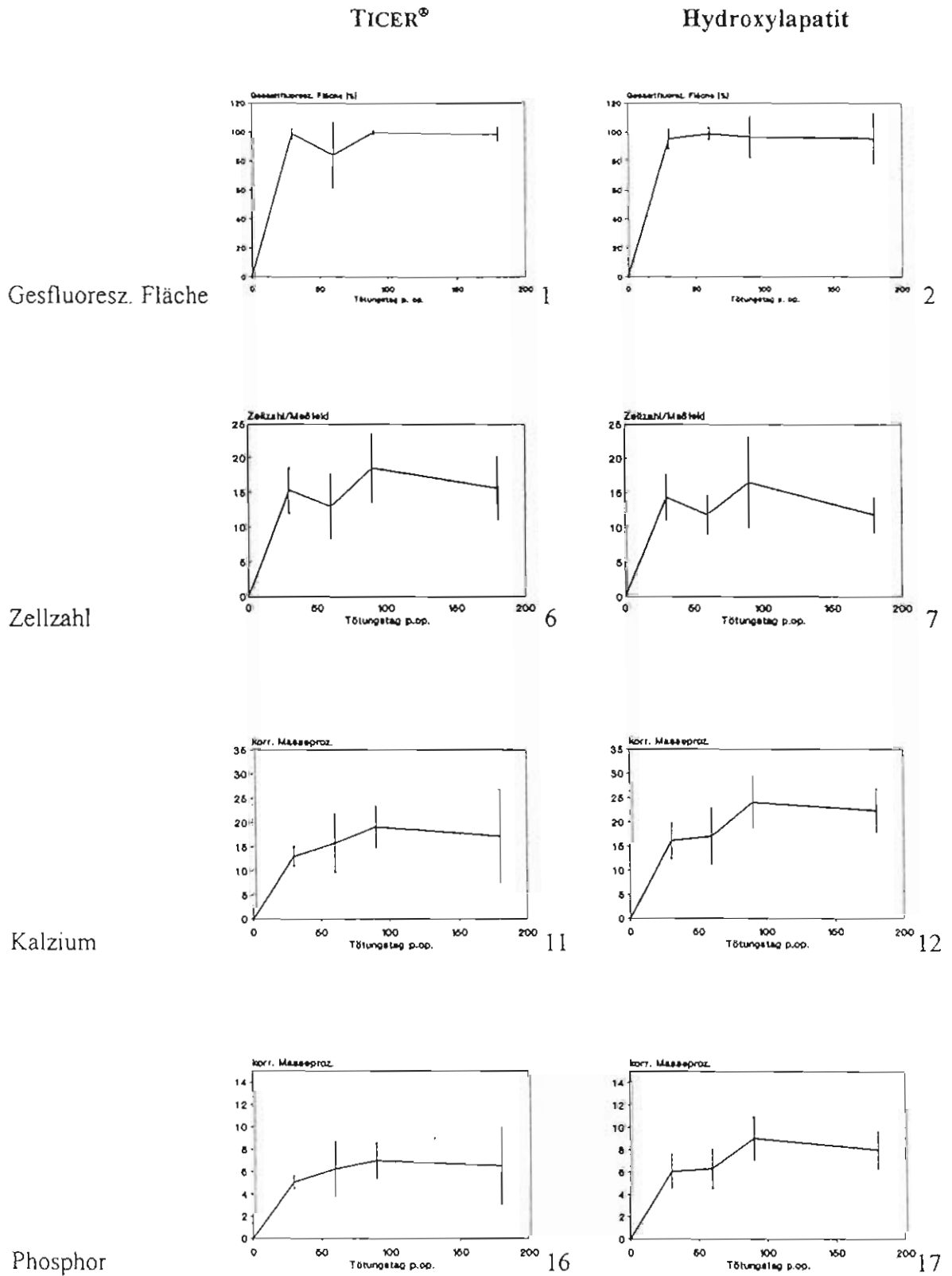


Abb. 8: Zusammenstellung der tierexperimentellen Ergebnisse in der Zone höchster Wechselwirkung zwischen Implantat und Knochen (Kontaktzone) (Graf 1997)

Beobachten. In der Interfacezone bleibt die Mineraleinlagerung aber hinter den Werten anderer Materialien zurück.

Implantatmaterialien auf Titanbasis setzten in jedem Fall Titan in die unmittelbare Umgebung (Interface), aber auch in die implantatfernere Zuwachszone frei. Die Menge ist offenbar von der Größe der Oberfläche abhängig. Der absolute Gipfel der Titananreicherung wurde um den 30. Versuchstag beobachtet.

Ergebnisse der Bestimmung der Zellzahl in der Umgebung der Materialien

Unabhängig vom Material macht das periimplantäre Gewebe während der Versuchsdauer eine Veränderung seiner Knochenzellzahl durch. Nach einem ersten Gipfel der Knochenzellzahl 30 Tage p. op. wird zum 60. Tag eine absolute oder relative Depression der Zellzahlen im Bereich des neugebildeten Knochens und des Interfaces gesehen.

Verglichen mit der Region des alten ortsständigen Knochens war im Interface an Hydroxylapatit, Titan-flame-spray und Titan nach 90 Tagen eine Erhöhung der Zellzahl zu beobachten.

Hydroxylapatit zeigte gegenüber anderen Materialien im Interfacebereich die geringste Depression der Zellzahl zum 60. Tag, was am ehesten aus Lösungsvorgängen und/oder epitaktischen Vorgängen erklärt werden könnte.

TICER® zeigt ab dem 30. Tag Zellzahlen, die dauerhaft oberhalb der in der Region des alten ortsständigen Knochens gemessenen Werte lagen. Nur zum Depressionszeitpunkt (60. Tag) trat ein Abfall unter die Werte des alten ortsständigen Knochens ein.

An Titan-flame-spray und Titan fällt in der Zuwachszone vor allem initial (30. Tag) die gegenüber TICER® geringe Knochenzellzahl auf, die offenbar erst spät von einer sehr intensiven Reaktion (90. Tag) kompensiert wird.

BECKER et al. (1992) konnten die am Meerschwein gewonnenen Resultate für das TICER®-Material anhand quantitativer Studien an Minischweinen ebenfalls bestätigen

Zusammenfassung

Die TICER®-Oberfläche ist unter dem Grundansatz geprüft worden, daß alle Elemente und Verbindungen, die ihre chemische Zusammensetzung ausmachen als medizinische Implantatmaterialien zwischen 10 und 30 Jahren bekannt sind und benutzt werden.

Die Prüfung erfolgte 1982 –1988 nach dem Arzneimittelgesetz der DDR, daß alle Implantatmaterialien als Pharmaka einstufte und damit teilweise schärfer bewertete als das deutsche Medizinproduktegesetz.

Die dabei angewandten Prüfanordnungen entsprachen entweder dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zum Prüfzeitpunkt (Versuchsmodell nach Strunz (1980)) oder waren Weiterentwicklungen der aktuellen Prüfeempfehlungen der Federation Dentaire International (FDI; (Stanford-Modell des Subkutantestes), die ihrer höheren Aussagekraft und Trennschärfe wegen Bestandteil des Gesetzestextes wurden.

Nach diesen Prüfanordnungen wurden für Implantate mit TICER®-Oberfläche:

1. ungestörte Zellproliferationen mit der Standardzelllinie RK 13 und mit Hühnerembryofibroblasten gemessen (Knöfler (1985).
2. mit rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungsmethoden ungestörtes Zellspreading von RL 19-Zellen auf TICER®-Oberflächen festgestellt (Neupert 1986).
3. geringere zelluläre Infiltrationen der Bindegewebskapsel im subkutanen Bindegewebe des Meerschweinchens als am den Positivstandard „Titan“ gemessen (i.e. geringere Entzündungsreaktion; (Knöfler 1985).
4. eine geringere Dicke der periimplantären Bindegewebskapsel bei subkutaner Implantation im Meerschweinchen als am den Positivstandard „Titan“ festgestellt (geringere Entzündungsreaktion; Knöfler 1985).
5. eine gegenüber dem Positivstandard beschleunigte Knochenwundheilung am Meerschwein gemessen (Knöfler und Graf [1988 u 1989], Knöfler et al. [1990],

Seifert et al.[1992] I und II, Graf, Knöfler und Zöllner [1992], Graf und Knöfler [1992]., und Graf und Knöfler [1993]),

6. eine gegenüber dem Positivstandard beschleunigte Knochenwundheilung am Mini-Schwein gemessen (Graf [1997]; Mudra [1998]).

Literatur

- 1 Adell, R.: Clinical results of osseointegrated implants supporting fixed protheses in edentulous jaws. In: J Prosth Dent 50 (1983), Nr. 1, S. 251-254
- 2 Becker, J.; Meissner, T.; Neukam, F. W.; Knöfler, W.; Graf, H.-L.; Reichardt, P.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Einheilung von ANOF-beschichteten Titanimplantaten Z. Zahnärztl. Implantol. VII, 162-169 (1991)
- 3 Bauer, G.; Dumbach, J.; Fellows, B.J.; Spitzer, W.J.: Experimentelle Untersuchungen über das Einwachsverhalten verschiedener Kalziumphosphatkeramiken. In: Z Zahnärztl Implantol II (1986), S. 173-176
- 4 Branemark, P.I.; Zarb, G.; Albrektsson, Th.: Gewebeintegrierter Zahnersatz - Osseointegration in klinischer Zahnheilkunde. Berlin: Quintessenz, 1985,
- 5 Dietrich, U.; Schramm-Scherer, B.: Komplikationen nach TPS-Schrauben-implantationen. In: Z Zahnärztl Implantol IV (1990), S. 15-19
- 6 Donath, K.; Kirsch, A.; Osborn, J.-F.: Zelluläre Dynamik um enossale Titanimplantate. In: Z Zahnärztl Implantol I (1984), S. 55-58
- 7 Donath, K.; Sitzmann, F.; Bauer, G.: Experimentelle Untersuchungen über das Einwachsverhalten verschiedener Kalziumphosphatkeramiken. In: Z Zahnärztl Implantol II (1986), S. 177-180
- 8 Fensch-Kleemann, F.E.; Becker, J.: Morphologie von Calcium-Phosphat-Auf-lagerungen in Titan-Implantatoberflächen. Vortrag zum 9. Jahreskongress der GOI 1992, 18. - 21.11.92, Hamburg
- 9 Ferguson, A.B.; Akahoshi, Y.; Laing, P.G.; Hodge, E.S. (II): Trace Metal Ion Concentration in the Liver, Kidney, Spleen and Lung of normal rabbits. In: J Bone and Joint Surg 44-A (1962), Nr. 3, S. 317-322
- 10 Ferguson, A.B.; Akahoshi, Y.; Laing, P.; Hodge, E.S. (I): Characteristics of Trace Ions Released from Embedded Metal Implants in the Rabbit. In: J Bone Joint Surg 44-A (1962), S. 323-336
- 11 Ferguson, A.B.; Laing, P.G.; Hodge, E.S.: The ionization of metal implants in living tissues. In: J Bone Joint Surg 42-A (1960), S. 77-90

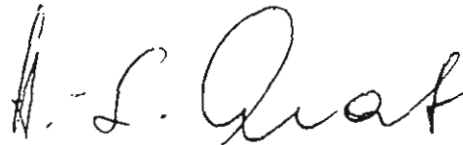
- 12 Geis-Gerstorfer, J.; Weber, H.: Zum Korrosionsverhalten von IMZ-Implantaten mit Titanspritzschicht. In: Z Zahnärztl Implantol III (1987), S. S54-S57
- 13 Graf, H.-L.: Zur Entwicklung und Charakterisierung eines neuen Implantatsystems. Habilitationsschrift, Univ. Leipzig, Med. Fakultät 1997, 247 S., 88 Abb. 84 Anl.
- 14 Graf, H.-L.; Knöfler, W.: Zur Knochenreaktion auf Biomaterialien VII. Mitt.: Erfassung der Dynamik der Knochenregeneration unter Biomaterialeinfluß in Maßzahlen. In: Z Zahnärztl Implantol VIII, (1992) S. 283 – 286
- 15 Graf, H.-L.; Knöfler, W.: Zur Knochenreaktion auf Biomaterialien VIII. Mitt.: Prinziperkennntnisse zur Knochenregeneration unter Fremdkörpereinfluß. In: Z Zahnärztl Implantol IX, (1993) S. 62 – 65
- 16 Graf, H.-L.; Knöfler, W.; Zöllner, A.: Zur Knochenreaktion auf Biomaterialien VI. Mitt.: Mathematische Modellierung der experimentellen Daten aus dem komplexen Versuchsansatz zur Osteogenese unter Biomaterialeinfluß. In: Z Zahnärztl Implantol VIII, (1992) S. 275 – 282
- 17 Graupeter, J.: Bildung und Charakterisierung ausgewählter ANOF-Schichten auf Titan-Implantatwerkstoffen. Diplomarbeit, TH Karl-Marx-Stadt (Chemnitz)
- 18 Hartwig, C.: Fluoreszenzmikroskopische und kontaktmikroradiographische Untersuchungen zur Knochenanlagerung und zur Resorptionsgeschwindigkeit an und von biokeramischen Granulaten. Med. Diss. Univ. Leipzig, Med. Fakultät 1991)
- 19 Karsten et al. (1976): zit bei Neupert und Knöfler 1986)
- 20 Kasemo, B.: Biokompatibility of Titanium Implants: Surface Science Aspects. In: J Prosth Dent 49 (1983), S. 832-837
- 21 Kasemo, B.; Lausmaa, J.: Materialauswahl und Oberflächenbeschaffenheit. In: Branemark, P.I.; Zarb, G.A. und Albrektsson, Th.: Gewebeintegrierter Zahnersatz. Osseointegration in klinischer Zahnheilkunde. Berlin: Quintessenz, 1985
- 22 Keller, F.; Knöfler, W.; Schreiber, H.: Zur Biokompatibilität von Implantaten mit und ohne Fluorkohlenwasserstoff-Glimmpolymerbeschichtung. 4. Entwicklung und Abteilung eines Histokompatibilitäts(Reparations-)indexes für die Bindegewebsreaktion auf implantierte Materialien. Z. exp. Chir. Transplant. künstl. Organe 18 (1985) H.1, 9 – 18

- 23 Keller, F.; Knöfler, W.; Schreiber, H.; Hess, J.; Wohlgemuth, B.: Zur Biokompatibilität von Implantaten mit und ohne Fluorkohlenwasserstoff-Glimmpolymerbeschichtung. 3. Mathematische Modellierung des Abklingprozesses der Bindegewebsreaktion auf implantierte Materialien. Z. exp. Chir. Transplant. künstl. Organe 17 (1984) 330 – 336
- 24 Kirsch, A.: Beitrag zur Podiumsdiskussion anlässlich der Sonder-Fortbildungs-Veranstaltung der Zahnärztekammer Hamburg. In: Franke, J.: Der heutige Stand der Implantologie. München - Wien: Hanser, 1980, S. 191
- 25 Knöfler, W.: Entwicklung und Erprobung eines experimentellen Testprogrammes zur Beurteilung der lokalen Gewebereaktion auf implantierte Materialien und dessen Anwendung zur Prüfung neuer Implantatwerkstoffe in der Stomatologie. Univ. Leipzig: Habilitationsschrift, 1985,
- 26 Knöfler, W.: Untersuchungen zur Zytotoxizität verschiedener Metalle mit Oxidbeschichtung in vitro. I. Einfluß auf das Proliferationsverhalten von Monolayerzellen. Stomatol. DDR 35 (1985) 633 – 637
- 27 Knöfler, W.; Graf, H.-L.: Untersuchungen zur Charakteristik der Knochenreaktion im Interfacebereich verschiedener inerte und bioaktiver Materialien., Sektion Stomatologie der Universität Leipzig: Forschungs- und Entwicklungsbericht, 1988, 177 S.
- 28 Knöfler, W.; Graf, H.-L.: Experimentelle Voraussetzungen und Resultate der biologischen Eignungsprüfung von Metallen mit Oxidschichten durch Anodische Oxidation unter Funkenentladung (ANOF) und erste klinische Erfahrungen bei der Therapie mit ANOF-Implantaten (Zweijahresstudie). F/E-Bericht Univ. Leipzig; Sektion Stomatologie 138 S. 1988
- 29 Knöfler, W.; Graf, H.-L.: Zur Knochenreaktion auf Biomaterialien I. Mitt.: Komplexes Versuchsmodell zur Beschreibung der Knochenumbauvorgänge und Interfacereaktionen unter Biomaterialeinfluß. In: Z Zahnärztl Implantol V, 256-262 (1989)
- 30 Knöfler, W.; Keller, F.: Die Beurteilung von Biomaterialien mit dem subkutanen Implantationstest. Z. Zahnärztl. Implantol. VII (1991) 280 – 288

- 31 Knöfler, W.; Wohlgemuth, B.; Schreiber, H.; Keller, F.: Verfahren zur biologischen Prüfung von Werkstoffen mit dem Subkutantest an Meerschweinchen. I. Ergebnisse der verbesserten semiquantitativen Bewertung histologischer Merkmale. *Z. exp. Chir. Transplant. künstl. Organe* 19 (1986) 147 – 152
- 32 Meachim, G.; Williams, D.F.: Changes in Nonosseous Tissue Adjacent to Titanium Implants. In: *J Biomed Mater Res* 7 (1973), S. 555-572
- 33 Mudra, A.: Knochenzellzahlbestimmungen in der Umgebung enossal implantierter Biomaterialien. *Med. Diss. In Vorber.*
- 34 Neupert G.; Knöfler, W.: Untersuchungen zur Zytotoxizität verschiedener Metalle mit Oxidschichten. *Stomatol. DDR* 36 (1986) 33 – 36
- 35 Newesely, H.: Die Werkstoffe der zahnärztlichen Implantologie. Kontroversen und neue Trends im internationalen Entwicklungskonzept. *Dtsch. zahnärztl. Z.* 38 (1983) 83
- 36 Ogiso, M.; Tabata, T.; Rudelt, H.G.: Histologische Untersuchungen zur Osteointegration des Hydroxylapatitkeramik-implantates Apaceram. In: *Z Zahnärztl Implantol III* (1987), S. 112-118
- 37 Schliephake, H.; Neukam, F.W.; Urban, R.: Titanbelastung parenchymatöser Organe nach Insertion von Titanschrauben-implantaten - Erste Ergebnisse. In: *Z Zahnärztl Implantol V* (1989), S. 180-184
- 38 Schliephake, H.; Reiss, J.; Urban, R.; Neukam, F.W.; Günay, H.: Freisetzung von Titan aus Schraubenimplantaten. In: *Z Zahnärztl Implantol VII* (1991), S. 6-10
- 39 Schreckenbach, J.: Festkörperanalytische Charakterisierung von ANOF-Schichten auf Aluminium und Titan. *Nat. Diss., Karl-Marx-Stadt (Chemnitz)*, 1988
- 40 Schroeder, A.: Die Reaktion von Mukosa und Knochen auf Titanplasma bzw Titanoxide (Rutil). In: *Fortschr Zahnärztl Implantol I* (1984), S. 25-27
- 41 Schroeder, A.: Biologie des Fremdkörpers Implantat. In: *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 95 (1985), S. 841-846

- 42 Schroeder, A.; Pohler, O.; Sutter, F.: Gewebsreaktionen auf ein Titan-Hohlzylinderimplantat mit Titanspritzschichtoberfläche. In: Schweiz Mschr Zahnheilk 86 (1976), Nr. 7, S. 713-726
- 43 Schroeder, A.; van der Zypen, E.; Stich, H.; Sutter, F.: The reactions of bone, connective tissue and epithelium to endosteal implants with sprayed titanium surfaces. In: J Max-Fac Surg 9 (1981), S. 15-25
- 44 Seifert, W.: Vergleichende rasterelektronenmikroskopische, elektronenstrahlmikro-analytische und mikroradiographische Untersuchungen zur Dynamik der Osteoneogenese in der Umgebung verschiedener Materialprüfkörper. Univ. Leipzig, Med. Diss., 1988
- 45 Seifert, W.; Graf, H.-L.; Knöfler, W.; Löwicke, G. (I): Zur Knochenreaktion auf Bio-materialien IV. Mitt.: Die Beurteilung der Mineralisation mit der Kontaktmikroradiographie. Z. Zahnärztl Implantol VIII, 113-116 (1992)
- 46 Seifert, W.; Knöfler, W.; Graf, H.-L.; Löwicke, G. (II): Zur Knochenreaktion auf Biomaterialien V. Mitt.: Rasterelektronenmikroskopische und elektronenstrahlmikroanalytische Untersuchungen der Implantatumgebung und der Interfaceregion. In: Z Zahnärztl Implantol VIII, 169-173 (1992)
- 47 Stender, E.; Tetsch, P.: Implantate, untersucht mit dem Rasterelektronenmikroskop, der Röntgenanalyse und der Röntgendiffraktometrie. In: Z Zahnärztl Implantol II (1986), S. 155-159
- 48 Strunz, V.: Enossale Implantationsmaterialien in der Mund- und Kieferchirurgie München - Wien: Hanser, 1985
- 49 Strunz, V.; Gross, U.: Histologische Untersuchungen an einem belasteten intramobilen Zylinderimplantat. In: Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir 2 (1982), S. 129-133
- 50 Strunz, V.; Schmitz, H.-J.; Fritz, R.; Fuhrmann, G.; Gross, U.: Scherfestigkeit und Zugfestigkeit. Ein Vergleich von Titanplasma (TP)- und Hydroxylapatit(HA)- beschichteten Implantaten. In: Z Zahnärztl Implantol IV (1988), S. 139-144
- 51 Träupmann, S.: Histologische und morphometrische Untersuchungen zur Reaktion des subkutanen Bindegewebes von Meer-schweinchen nach Implantation verschiedener Biokeramiken. Med. Diss. A; Karl-Marx-Universität Leipzig, 1989

- 52 Wagner, W.; Valentin, A.H.: Morphometrischer Vergleich der Knochenregeneration an Titan und einer vanadiumhaltigen und vanadiumfreien Titanlegierung. In: Z Zahnärztl Implantol III (1987), S. 48-52
- 53 Weber, H.; Sauer, K.-H.; Geis-Gerstorfer, J.; Kratzenstein, B.: Zur Metallaufnahme durch implantologische und prothetische Maßnahmen - Eine orientierende in-vivo-Studie. In: Z Zahnärztl Implantol II (1986), S. S65-S67
- 54 Woodman, J.L.; Jacobs, J.J.; Galante, J.O.; Urban, R.M.: Metal ion release from titanium-based prosthetic segmental replacement of long bones in baboons: A long-term study. In: J Orthop Res 1 (1984), S. 421-430



Priv.-Doz. Dr.med.dent.habil. Hans-Ludwig Graf
Fachzahnarzt für Allgemeine Stomatologie
Fachzahnarzt für Oralchirurgie