

# Mechanismen der knöchernen Integration: Biotechnologie für eine beschleunigte Osteogenese

*Für das Verständnis, wie Implantatwerkstoffe die Knochenbildung in vivo beeinflussen, ist es notwendig, die zellulären Reaktionen auf der Implantatoberfläche unter Berücksichtigung der Wundheilung genau zu untersuchen. Vier zusammenhängende Eigenschaften der Implantatoberfläche haben einen direkten Einfluss auf die Reaktionen der osteogenetischen Zellen: die chemische Zusammensetzung, die Energie, die Rauigkeit und die Morphologie der Oberfläche.*

DR. MED. DENT. PETER GEHRKE/MANNHEIM

Die initiale Migration von Zellen, ihre Anhaftung, Proliferation und Differenzierung werden durch eine oder mehrere dieser Eigenschaften modifiziert. Umfassende Einsichten in die Grundmechanismen der Osseointegration sowie das kontinuierliche Bestreben, Materialeigenschaften von Implantaten zu vervollkommen, haben zu einem neuen Standard in der Entwicklung von Oberflächen geführt. Eine wachstumsaktivierende Mikrostruktur auf Implantatoberflächen führt zu einer Verbesserung der Benetzungseigenschaften, der Osteoblastenanhaftung sowie der Knochenquantität und -qualität.

Der Langzeiterfolg einer Implantattherapie wird von multiplen Faktoren bestimmt. Neben der individuellen Anamnese des Patienten, der knöchernen Aufbereitungstechnik und der Hart- und Weichgewebebehandlung während der Implantation stellen auch Qualität, Dichte und Physiologie des Knochenlagers relevante Faktoren dar. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Mechanismen an der Grenzfläche zwischen Knochen und Implantat sowie die chemisch-physikalischen und morphologischen Oberflächeneigenschaften. In der Implantologie bereits millionenfach bewährt, hat sich Titan als am besten geeigneter Werkstoff erwiesen. Seine Qualitäten hinsichtlich mechanischer Festigkeit und Bio-

kompatibilität machen es zum Implantatmaterial der Wahl, auch bei der Realisierung mikrostrukturierter Oberflächen. Die biologischen Eigenschaften von Titan als Implantatwerkstoff werden durch seine Titandioxidoberfläche und nicht durch das Metall selbst bestimmt. Durch die Bindung von Sauerstoff aus der Umgebungsluft bildet sich die Titandioxidschicht spontan, innerhalb von Nanosekunden. Die Dicke dieses Dioxidfilms beträgt zwischen drei und fünf Nanometern oder rund zwanzig Atomlagen. Dass die Titandioxid-Körperflüssigkeits-Grenzschicht von größter Bedeutung für den Einsatz von Titan in der Implantologie ist, wurde indes vielfach dokumentiert (BRUNETTE et al. 2001<sup>1</sup>).

## *Knochenphysiologie und Knochenheilung*

Die Knochenneubildung geht von den Osteoblasten der Knochenoberfläche aus, die das Implantat umgibt. In jedem Osseointegrationsmodell können prinzipiell zwei Arten der Osteogenese (DAVIES 2000<sup>2</sup>) stattfinden. Bei der Distanz-Osteogenese lagern sich die knochenbildenden Zellen am ortständigen Knochen an. Es findet keine Zellapposition an der Implantatoberfläche statt. Der Kontakt zur Implantatoberfläche wird durch

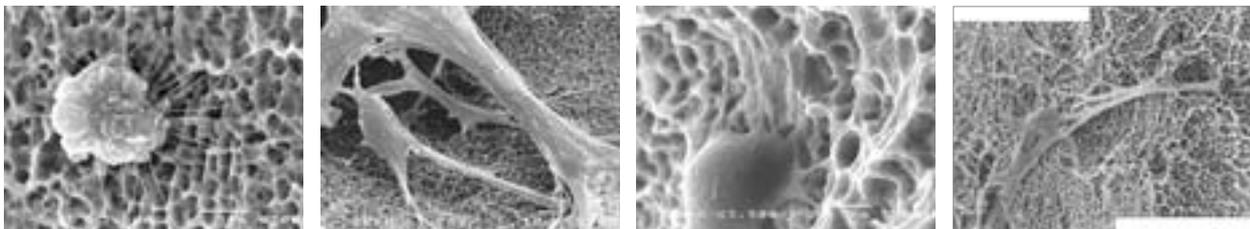


Abb. 1: Initialer Kontakt: Eine Osteoblastenzelle verankert sich mit fadenförmigen Zellfortsätzen (Filopodia) auf der FRIADENT® CELLplus Oberfläche. Mit freundlicher Genehmigung von R. Sammons. – Abb. 2: Zellen bilden weit verzweigte, multifokale Kontakte auf CELLplus. Zellextensionen verbinden sich miteinander und überbrücken Oberflächenporen und Kavitäten. Die Zellketten bestehen aus drei bis sechs Zellen von jeweils ca. 30 µm Länge. Mit freundlicher Genehmigung von R. Sammons. – Abb. 3: Osteoblast im Stadium 2: Lamellenartige Fortsätze (Lamellipodia) legen sich eng an die CELLplus Oberfläche. Filopodia dringen in die miteinander verbundenen Poren. Mit freundlicher Genehmigung von R. Sammons. – Abb. 4: Das zusammengesetzte REM-Bild zeigt die typische „Brückenbildung“ der Osteoblasten auf CELLplus (Originalvergrößerung x 1.000; Balken = 10 µm). Mit freundlicher Genehmigung von R. Sammons.

eine extrazelluläre Matrix hergestellt. Die Distanz-Osteogenese gilt als der ungünstigste Fall einer Integration. Es besteht die Gefahr der Weichgewebebeeinscheidung, bei der es zu keinem formschlüssigen Verbund des Implantats mit dem Knochen kommt. Bei der erwünschten Kontakt-Osteogenese hingegen siedeln sich die osteogenetischen Zellen direkt auf der Implantatoberfläche an. Die Knochenformation erfolgt daher unmittelbar auf der Oberfläche des Implantats. Die entstehende Knochenmatrix kann sich hierbei mit den Retentionen einer mikrostrukturierten Oberfläche verzahnen.

Die Kontakt-Osteogenese gliedert sich ihrerseits in drei Phasen (DAVIES 1998<sup>3</sup>). Im ersten Stadium der Osteokon-

duktion migrieren die Osteoblasten vom ortständigen Knochen über ein temporäres Gerüst aus Fibrinfäden auf die Implantatoberfläche (Abb. 5a). Die initiale Zelladhäsion findet bevorzugt dort statt, wo das temporäre Fibrin an der Oberfläche anhaftet. Deren dreidimensionale Beschaffenheit entscheidet hierbei über die Anzahl der sich anlagernden Zellen und über den Zeitraum, der für diese Anlagerung benötigt wird. Anschließend sondern die auf der Implantatoberfläche befindlichen Osteoblasten extrazelluläre Matrix ab (Abb. 5b). Dabei werden in der Kollagenmatrix aus organischen Phosphaten so lange Phosphat-Ionen freigesetzt, bis das Löslichkeitsprodukt für Kalziumphosphat überschritten ist und Hydroxyl-

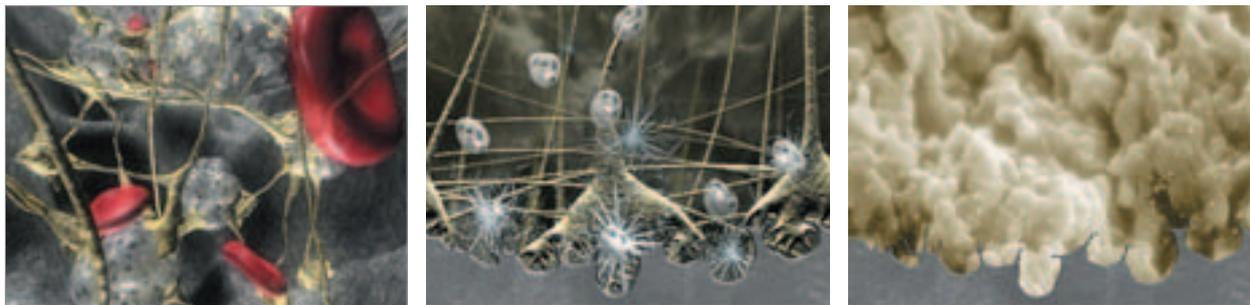


Abb. 5a: Osteogenese – Stadium I – Osteokonduktion: In dieser ersten Phase der Knochenheilung wandern knocheninduzierende Zellen (Osteoblasten) über ein temporäres Fibrinnetzwerk (gelb) zur Implantatoberfläche. – Abb. 5b: Osteogenese – Stadium II – De-novo-Knochenbildung: Extrazelluläre Matrix (Kollagen) lagert sich auf der Implantatoberfläche an und mineralisiert. – Abb. 5c: Osteogenese – Stadium III – Knochenremodelling: Durch ausgedehnte zelluläre Aktivitäten an der Implantat-Knochen-Grenzfläche bilden sich trabekuläre Strukturen entlang der Kollagenfasern und führen zur Reifung des neuen Knochens.

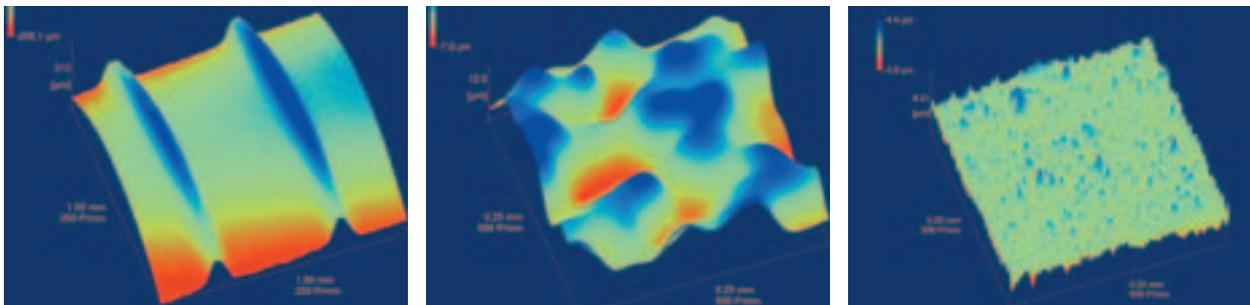


Abb. 6a: Gefilterter 3-D-Laserscan illustriert die CELLplus Makrostrukturen (Rillen und Gewindegänge auf XiVE<sup>®</sup> Implantat). – Abb. 6b: Die CELLplus primäre Mikrostruktur (Rauigkeit im Bereich von 20 bis 200  $\mu\text{m}$ ) wird durch Strahlen mit Korund bewirkt. – Abb. 6c: Die CELLplus sekundäre Mikrostruktur (Rauigkeit im Bereich von 0,5 bis 20  $\mu\text{m}$ ) wird durch thermische Ätzung erzielt.

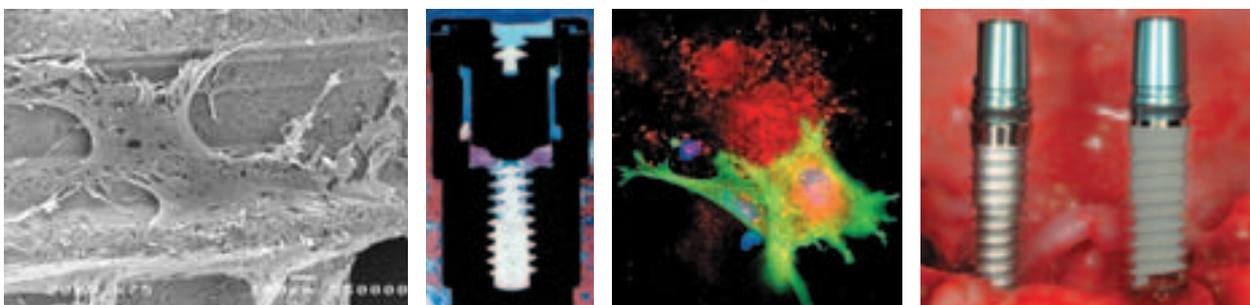


Abb. 7: Zellen überbrücken Gewindegänge eines DENTSPLY Friadent<sup>®</sup> Implantats. Die maximale Überbrückungsentfernung beträgt 120 bis 350  $\mu\text{m}$ . Mit freundlicher Genehmigung von R. Sammons. – Abb. 8: Das histomorphometrische Bild zeigt den Knochen-Implantat-Kontakt auf FRIALIT<sup>®</sup> CELLplus. Mit freundlicher Genehmigung von A. Novaes. – Abb. 9: Laser-Scanning-Aufnahme einer Osteoblastenzelle auf CELLplus: Durch Immuno-Histo-Fluoro-Chemie werden fluoreszenz-markierte Antikörper gegen kalziumbindendes Protein sichtbar gemacht (blau = Zellkern, grün = Zytoskelett; Vergrößerung  $\times 40$ ). Mit freundlicher Genehmigung von H. Schwartz-Filho & A. Novaes. – Abb. 10: Klinische Benetzungseigenschaften des XiVE<sup>®</sup> Implantats mit DPS Oberfläche (links) und des XiVE<sup>®</sup> CELLplus Implantats (rechts): Die Hydrophilie führt zu sichtbarem „Einsaugen“ von Blut in die mikroporöse CELLplus Oberflächenstruktur. Mit freundlicher Genehmigung von M. Degidi.

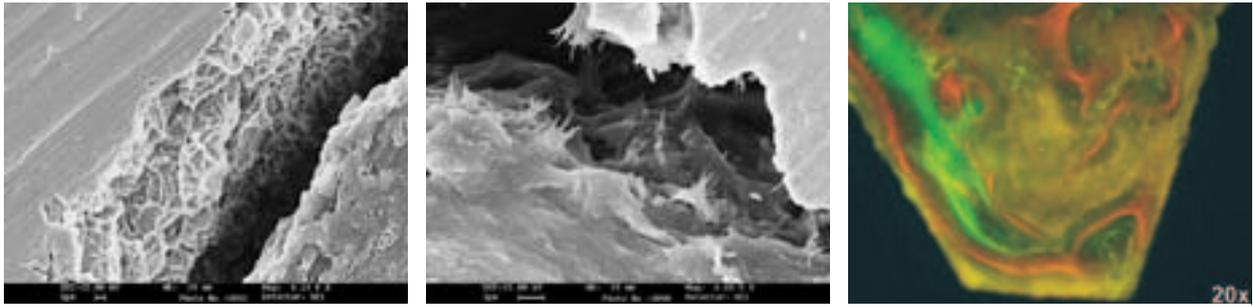


Abb. 11a und 11b: REM-Bilder der Implantat-Knochen-Grenzfläche bei CELLplus: Die identischen Profile von CELLplus Oberfläche und Knochenstruktur sind deutlich zu erkennen. Mit freundlicher Genehmigung von A. Piattelli & M. Degidi. – Abb. 12: Fluoro-Chrom-Histologie mit Tetracyclin Marker. Direkte Anlagerung von Osteoblasten an CELLplus Oberfläche und sukzessive Knochenneubildung (Kontakt-Osteogenese). Mit freundlicher Genehmigung von M. Weinländer und J. Neugebauer.

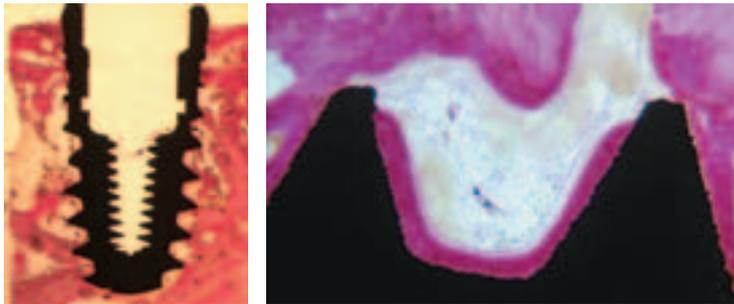


Abb. 13a und 13b: Die Humanhistologie von XiVE® CELLplus zeigt einen Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) von 99,5 % nach 45 Tagen in den Knochenklassen DI und D II. Mit freundlicher Genehmigung von A. Piattelli & M. Degidi.

apatit auskristallisiert. In dieser Phase der „De-novo-Knochenbildung“ bestimmen sowohl die Oberflächenmorphologie als auch die Kalzium- und Phosphat-Ionen an der Implantatoberfläche die Geschwindigkeit der nachfolgenden Knochenneubildung. Nach diesen einleitenden Prozessen der Osteogenese kommt es in der dritten Phase zum Knochenremodelling. Vielfältige zelluläre Aktivitäten am Implantat-Knochen-Interface führen zu einer Ausbildung trabekulärer Strukturen entlang der Kollagenfasern und infolgedessen zur völligen Reifung des neuen Knochens (Abb. 5c). Bedingt durch die Zellbindung, -proliferation und -differenzierung in den ersten beiden Stadien kann sich jetzt ein intensiver und stabiler Verbund zwischen Implantat und Knochen bilden. Der Topographie der Implantatoberfläche kommt somit eine besondere Bedeutung zu, da sie den Grad der Zellbindung und die Geschwindigkeit der Knochenneubildung direkt beeinflusst (Abb. 6a–6c).

#### **BioPoreStructuring (BPS): In-vitro- und In-vivo-Studien**

Neuere Studien (NEUGEBAUER et al. 2003<sup>5,6</sup>) dokumentieren die Überlegenheit gestrahlter und thermisch geätzter Implantatoberflächen nach dem automatisierten BioPoreStructuring-(BPS-)Verfahren. Durch ihre idealen Benetzungseigenschaften ermöglichen solch mikrostrukturierte Implantate (FRIADENT® CELLplus) eine signifikant erhöhte Zellanhaftung bereits in den ersten Minuten nach Gewebe-/Flüssigkeitskontakt (SCHEIDELER et al. 2003<sup>7</sup>). Die initiale Lipophilie dieser gestrahlten und geätzten Oberfläche begünstigt die Ankoppelung von Pro-

teinen und die nachfolgende Ausbildung eines temporären Fibrinnetzes. Über dieses Bindegeweberaster gelangen knochenbildende Zellen schnell und in großer Zahl direkt auf die Implantatoberfläche. Gleichzeitig bewirkt das Protein einen dynamischen Wechsel der Oberflächenbenetzbarkeit (RUPP et al. 2004<sup>8</sup>) von der anfänglichen Hydrophobie zur Hydrophilie (Abb. 10). Eine optimale Blutversorgung zwischen dem ortständigen Knochen und den Knochenzellen auf der Implantatoberfläche ist damit sichergestellt. In der homogenen Mikrostruktur der FRIADENT® CELLplus Oberfläche (0,5–1 µm) finden die fadenförmigen Zellfortsätze (Filopodia) der Osteoblasten geeignete Retentionen mit multifokalen Kontakten (Abb. 1–3). Die pro-aktive Zelladhäsion forciert die Zellspreizung und -reifung mit rascher Osteoblastendifferenzierung und beschleunigter Knochenformation (SAMMONS et al. 2003<sup>9</sup>). Voraussetzung dieser initialen Aktivierung der Knochenheilung sind Zellbrücken über große Spannweiten von mehr als dem 100-fachen der Eigengröße der Zellen (Abb. 4 und 7). Bisher konnten diese nur auf der CELLplus Oberfläche nachgewiesen werden (SAMMONS et al. 2004<sup>10</sup>).

NOVAES et al. 2004<sup>11,12</sup> belegen eine beschleunigte Rekrutierung von Osteoblasten an die CELLplus Oberfläche mit einer sukzessiven Knochenbildung in den frühen Stadien der Osseointegration, d.h. fünf bis 25 Tage nach der Implantation (Abb. 8 und 9). Selbst in schwachem Knochenlager wird durch die überlegene Strukturqualität am Implantat-Interface eine hohe klinische Sekundärstabilität bei der Behandlung im Oberkiefer erreicht. Vergleichende In-vivo-Untersuchungen (WEINLÄNDER et al. 2003<sup>13</sup>) bestätigen der CELLplus Oberfläche sowohl eine verbesserte Knochendichte als auch einen erhöhten

Knochen-Implantat-Kontakt. Innerhalb des klinisch relevanten Behandlungszeitraums (drei Tage bis acht Wochen) ermöglicht CELLplus eine vermehrte Knochenbildung und damit eine beschleunigte Osseointegration. PIATTELLI et al. 2004<sup>14</sup> untermauern in humanhistologischen Untersuchungen die klinische Relevanz der CELLplus Ergebnisse aus den Zelltests und In-vitro-Studien. Humanhistologische Auswertungen von XiVE® CELLplus Implantaten zeigen einen Implantat-Knochen-Kontakt von 99,5 % in den Knochenklassen D I und D II nach 45 Tagen (Abb. 11a, 11b, 12, 13a, 13b).

### Fazit

Mit der neuen FRIADENT® CELLplus Oberfläche steht eine neue Oberflächenbearbeitung von Implantaten zur Verfügung, die deren Einheilzeiten verkürzen kann und das klinische Einsatzspektrum erweitert. CELLplus zeigt eine pro-aktive Zelladhäsion mit schneller Zellspreizung, Zellbrückenbildung und schneller Osteoblasten-Differenzierung mit dem Ergebnis einer beschleunigten Knochenheilung. Dynamische Veränderungen der Benetzungseigenschaften mit dichter Fibrinlagerung verhindern ein Abreißen der Fibrinfäden während der Kontraktion des Blutkoagulats. Dies gewährleistet eine kontinuierliche Haftsteuerung (contact guidance) der Osteoblasten zur Oberfläche. Eine rasche Knochenbildung innerhalb von drei Tagen bis acht Wochen sowie eine verstärkte Knochenreifeung führen zu einem signifikant erhöhten Knochen-Implantat-Kontakt.

### Literatur

- 1 Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P (eds.): Titanium in medicine. Material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications. Springer-Verlag, Berlin: 2001.
- 2 Davies JE (ed.): Bone engineering. Em squared Inc., Toronto: 2000.
- 3 Davies JE: Mechanisms of endosseous integration. Int J Prosthodont 1998; 11 (5):391–401.

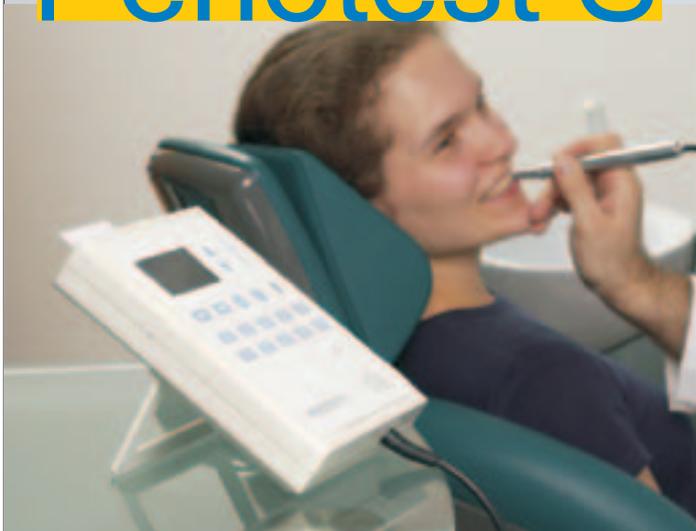
- 4 Rajaraman R, Rounds DE, Yen SP, Rembaum A: A scanning electron microscope study of cell adhesion and spreading in vitro. Exp Cell Res 1974; 88 (2):327–339.
- 5 Neugebauer J, Weinländer M, Lekovic V, Zoeller JE, Vasilic N, Plen H: Mechanical stability and histological analysis of immediate loaded implants with various surfaces and designs. Abstract: Int J Prosthodont 2003; 16 (6):677.
- 6 Neugebauer J, Thams U, Roman SF, Cantzler P, Zoeller JE, Traini T, Piattelli A: Collagen fiber and osteons' presence next to immediate loaded implants. Abstract: Clin Oral Impl Res 2003; 14 (4): xxxiv, No. 102.
- 7 Scheideler L, Rupp F, Lindemann W, Axmann D, Gomez-Roman G, Geis-Gerstorfer J, Weber H: Biocompatibility of microstructured titanium implant surfaces. J Dent Res 2003; 82 (Special Issue B; IADR Abstracts): Abstract No. 1844.
- 8 Rupp F, Scheideler L, Rehbein D, Axmann D, Geis-Gerstorfer J: Roughness induced dynamic changes of wettability of acid etched titanium implant modifications. Biomaterials 2004; 25 (7–8): 1429–1438.
- 9 Sammons RL, Lumbikanonda N, Cantzler P: Osteoblast responses to microstructured dental implant surfaces. Abstract: Clin Oral Impl Res 2003; 14 (4):xxxv, No. 105.
- 10 Sammons RL: Osteoblast differentiation on microstructured dental implants: A FEG SEM study. Scientific Poster No. 2076: 82nd General Session of the International Association for Dental Research, Honolulu, Hawaii, USA, March 10–13, 2004.
- 11 Novaes AB, Papalexiou V, Grisi MFM, Souza SLS, Taba M, Kajiwar JK: Influence of implant microstructure in the osseointegration of immediate implants placed into periodontally infected sites. A histomorphometric study in dogs. Clin Oral Impl Res 2004; 15 (1):34–43.
- 12 Papalexiou V, Novaes AB, Grisi MFM, Souza SLS, Taba M, Kajiwar JK: Influence of implant microstructure on the dynamics of bone healing around immediate implants placed into periodontally infected sites. A confocal laser scanning microscopic study. Clin Oral Impl Res 2004; 15 (1):44–53.
- 13 Weinländer M, Neugebauer J, Lekovic JEV, Zoeller JE, Vasilic N, Plen H: Mechanical stability and histological analysis of immediate-loaded implants with various surfaces and designs. Abstract: Clin Oral Impl Res 2003; 14 (4): x, No. 34.
- 14 Piattelli A, Traini T, Degidi M: Human histologic analysis of clinically retrieved FRIADENT CELLplus implants. 2004; Article in Preparation.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. dent. Peter Gehrke  
Steinzeugstr. 50, 68229 Mannheim  
E-Mail: peter.gehrke@friadent.de

## Periotest S

ANZEIGE



### Die Entscheidungshilfe beim Implantieren.

Der Periotest ist das Messgerät zur Kontrolle der Osseointegration aller dentalen Implantattypen. Er unterstützt Sie sicher, einfach und schnell bei der Entscheidung, ob und wann Sie Ihre Implantate belasten können und schützt Sie vor forensischen Problemen. Für alle Implantologen, die höchstmögliche Qualität anstreben, ist der Periotest ein unverzichtbares Instrumentarium.

Weitere Infos:

Medizintechnik Gulden

Wormser Straße 5-7 · 64625 Bensheim  
Tel. 06251 - 680485 · Fax 06251 - 985505  
www.med-gulden.com · periotest@med-gulden.com

MEDIZINTECHNIK  
GULDEN