Friedrich Müller, Janine Müller, Maximilian Schmidt-Breitung, Marcus Horn, Philipp Merkt, Viktor Foltin

Bildung und Nachweis von Titanpartikeln während der Implantatinsertion*

Eine Ex-vivo-Studie in menschlichem Spenderknochen

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten

Dieser Artikel berichtet über eine Ex-vivo-Studie bezüglich Titanabrieb von Implantaten zweier Herstellerfirmen. Es handelt sich um die Weiterführung einer in der DZZ veröffentlichten Pilotstudie.

Einleitung: In der Orthopädie ist der Verschleiß von Titankomponenten an Endoprothesen ein zunehmendes Problem, insbesondere bei Hüftprothesen. Entzündungen und Gewebedegenerationen machen chirurgische Revisionen daher riskant und ungünstig. Da allein in Deutschland jährlich ca. eine Million Zahnimplantate inseriert werden, treten Nebenwirkungen wie die multiätiologische Periimplantitis immer häufiger auf. Diese Studie ist durch die Notwendigkeit motiviert, eine Störung der osseointegrativen Heilung von Titanimplantaten nach Insertion durch Phagozytose von Nanopartikeln besser zu verstehen. Phagozytose von Nanopartikeln kann zur Aktivierung einer anhaltenden Gewebeentzündung führen, mit einem daraus resultierenden höheren Risiko eines Implantatverlustes oder der Aktivierung der multiätiologischen Periimplantitis.

Methode: Menschlicher Spenderknochen der Qualität D1 (Os femoris) wurde in geeigneter Größe geschnitten und 6 Conelog-Implantate (Camlog) mit einem Durchmesser von 3,8 mm (3 Implantate mit mikrorauer Oberfläche und 3 mit maschinierter Oberfläche) sowie 6 Thommen-Implantate mit einem Durchmesser von 4 mm (3 Implantate mit mikrorauer Oberfläche und 3 mit maschinierter Oberfläche) mit einem maximalen Drehmoment von 20 Ncm inseriert. Anschließend wurde die Knochenkavität geöffnet und auf Titanabrieb untersucht. Für den Nachweis von Nanopartikeln wurden Rasterelektronenmikroskopie (REM) und energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX) eingesetzt. Die statistische Analyse wurde mittels ANOVA durchgeführt.

Ergebnisse: Das Vorkommen von Titan war sehr begrenzt. Daher konnte die Größe der Partikel nicht gemessen werden. Insgesamt wurden 150 Stellen an 12 Implantaten analysiert (durchschnittlich 12,5 Stellen pro Implantat). Insgesamt ergaben die Messungen an 37 Stellen einen positiven Nachweis von geringen Spuren von Titan (0,016–0,364 Gew.-%). Es wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Oberflächenmorphologie oder den Herstellertyp gefunden. Bemerkenswerterweise gibt es Unterschiede in den Untergruppen. Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen maschinierten und mikrorauen Oberflächen bei Canelog-Implantaten ($p = 0{,}0161$). Bei Thommen-Implantaten wurde kein Unterschied zwischen maschinell bearbeiteten und mikrorauen Oberflächen gefunden ($p = 0{,}696$).

Zahnarztpraxis Dres. Müller+, Tannenring 76, 65207 Wiesbaden: Dr. Friedrich Müller M.Sc. M.Sc., Dr. Janine Müller, Dr. Maximilian Schmidt-Breitung MBA, Marcus Horn, Dr. Philipp Merkt M.Sc., Doc. Viktor Foltin PhD
St. Elisabeth Universität Bratislava, Slowakei; Johannes Gutenberg-Universität Mainz: Dr. Friedrich Müller M.Sc. M.Sc., Dr. Maximilian Schmidt-Breitung MBA, Marcus Horn, Dr. Philipp Merkt M.Sc., Doc. Viktor Foltin PhD

*Deutsche Version der englischen Erstveröffentlichung Müller F, Müller J, Schmidt-Breitung M, Horn M, Merkt P, Foltin V: Formation and detection of titanium release during implant insertion. An ex-vivo study in human donor bone. Dtsch Zahnärztl Z Int 2021; 3: 158–166
Übersetzung aus dem Englischen: Yasmin Schmidt-Park
Zitierweise: Müller F, Müller J, Schmidt-Breitung M, Horn M, Merkt P, Foltin V: Bildung und Nachweis von Titanpartikeln während der Implantatinsertion. Eine Ex-vivo-Studie in menschlichem Spenderknochen. Dtsch Zahnärztl Z 2021; 76: 347–356
Peer-reviewed article: eingereicht: 14.04.2020, revidierte Fassung akzeptiert: 30.07.2020
DOI.org/10.3238/dzz.2021.0024

© Deutscher Ärzteverlag | DZZ | Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift | 2021; 76 (6)

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Diese Untersuchung hat zeigt, dass Abrieb von Titan in menschlichem Knochen allein durch die Implantatinsertion auftreten kann. Allerdings ist der Abrieb im humanen Spenderknochen extrem begrenzt und von geringer klinischer Relevanz. Weitere Langzeituntersuchungen zu Aspekten der Bio-Tribokorrosion bei Zahnimplantaten sind erforderlich. Das Risiko einer anhaltenden Entzündung während der Osseointegration wird als äußerst gering eingeschätzt, weshalb Titanimplantate eine sichere und vorhersagbare Therapieoption darstellen.

Schlüsselwörter: Titan; Verschleiß; Partikel; menschlicher Spenderknochen; Bio-Tribokorrosion

Einleitung

Diese Studie untersucht den Abrieb von dentalen Titanimplantaten nach der Insertion in menschlichen Spenderknochen der Qualität D1. Abriebpartikel können von Makrophagen phagozytiert werden und somit eine anhaltende Entzündungsreaktion fördern und die Osseointegration beeinträchtigen. Nanopartikel sind in unserem täglichen Leben allgegenwärtig und finden sich auch in Dentalmaterialien. Schmalz et al. erarbeiteten eine Übersicht von Nanopartikeln in der Zahnmedizin [36, 37]. Sie fanden heraus, dass Nanopartikel durch Abnutzung von Restaurationsmaterialien (z.B. Keramik, Metalle) entstehen oder aus Zahnimplantaten freigesetzt werden können. Schmalz et al. vermuten, dass Nanopartikel möglicherweise in die biologische Umgebung gelangen, wenn Restaurationen oder Implantate aus der Mundhöhle entfernt werden.

Eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit über Korrosion und Verschleiß von titanbasierten dentalen Implantatverbindungen zeigte, dass das Problem der Nanopartikel wissenschaftliche Evidenz erreicht hat [2]. Diese Übersichtsarbeit von Apaza-Bedoya et al. zeigte, dass Degradation an der Implantat-Abutment-Verbindung aufgrund von Abrieb und tribologische Prozesse zu den schwerwiegenden Problemen in der Zahnmedizin gehören. Sie stellten fest, dass Abrieb- und Korrosionsrückstände (z.B. Ionen sowie Mikro- und Nanopartikel), die in das biologische Umgebungsgewebe freigesetzt werden, eine Periimplantitis stimulieren können, die wiederum zu pathologischer Knochenresorption führt.

Eine Literaturübersicht zur Titantoxizität durch Kim et al. bestätigte toxische wie auch allergische Reaktionen auf Titan [18]. Das am häufigsten verwendete Titanmaterial ist TiO2-Pulver, welches in verschiedenen Anwendungen wie Farben, Lebensmitteln, Medikamenten und Kosmetika zu finden ist [9, 42]. Daraufhin wuchs die Besorgnis über die Auswirkungen auf unsere Umwelt und die menschliche Gesundheit [3, 13, 54]. Die Toxizität von TiO2-Nanopartikeln bei Nagetieren konnte in einigen Studien gezeigt werden [5, 6, 8, 11, 14, 41, 48, 50, 51, 57].

Obwohl Titan und seine Legierungen ein sehr biokompatibles Material darstellen, kann es in extremer Umgebung und unter extremen Bedingungen (z.B. bei intraoralem niedrigen pH-Wert und hohen Fluoridkonzentrationen) dennoch zu Verschleiß und Korrosion kommen [19, 29, 44]. Schiff et al. zeigten die Zerstörung der Titan-Passivschicht durch Fluor-Ionen [35]. Wachi et al. bestätigten, dass Titan-Ionen für die negativen Auswirkungen der periimplantären Mukositis verantwortlich sein könnten [49] und Olmedo et al. fanden mit Titanpartikeln beladene Makrophagen als Indikator für Korrosionsprozesse von de-osseointegrierten Implantaten im menschlichen periimplantären Weichgewebe [27]. Unter Verwendung des exfoliativen zytologischen Tests zum Nachweis von Partikeln innerhalb und außerhalb von Epithelzellen und Makrophagen fanden die Studien von Olmedo und Penmetsa signifikant höhere Raten von Implantatpartikeln bei Patienten mit Periimplantitis [28, 30]. Wilson et al. diskutierten drei Möglichkeiten, die das Vorhandensein von Titanpartikeln verursachen können: Ablösung durch Reibung zwischen Implantat und Knochen während der Insertion, Abnutzung während des Debridements bei chirurgischen Interventionen sowie Korrosion [53]. Die Beschädigung der Implantatoberfläche aufgrund von Partikelfreisetzung während der Insertion wurde von Senna et al. beobachtet [40]. Andererseits schlugen Addison et al. vor, dass lokalisierte Oberflächenkorrosion und Mikrobewegungen für Titanpartikel verantwortlich seien, und hielten es daher für unwahrscheinlich, dass Abrieb der Hauptverursacher von Partikeln ist [1].

Eigene Untersuchungen zur drehmomentabhängigen Insertionstiefe von dentalen Titanimplantaten in künstlichem Knochen zeigten, dass Implantate beim Einsetzen mit bis zu 70 Ncm Drehmoment belastet werden [24]. Der Abrieb von dentalen Titanimplantaten in künstlichem Knochen wurde im Anschluss untersucht [25]. Es konnte gezeigt werden, dass in künstlichem Knochen der Qualität D1 der Verschleiß mit nur 0,17 bis 0,47 Atomprozent und mit Partikeln von 100 bis 150 nm Größe sehr gering war. Ziel der vorliegenden Studie war es, die früheren Erkenntnisse unter klinisch relevanteren Bedingungen in menschlichem Spenderknochen der Qualität D1 erneut zu überprüfen.

Methoden

Menschlicher Spenderknochen wurde vom Anatomischen Institut Dr. Senckenberg des Universitätsklinikums der Goethe-Universität Frankfurt zur Verfügung gestellt (Nr. 65300308–2018–01). Der Spenderknochen umfasste einen tiefgefrore-

Formation and detection of titanium release during implant insertion. An ex-vivo study in human donor bone

Introduction: In orthopaedic wear of titanium components of endo-prosthesis is an increasing problem, especially in hip prosthesis. Inflammation and tissue degeneration make surgical revisions risky and unfavourable. As approximately one million dental implants are inserted every year in Germany alone, side-effects like multi-etiological periimplantitis becomes more frequent. This study is motivated by the need to prevent disturbance of osseointegrative healing of implants after insertion due to phagocytosis of nanoparticles. That may cause activation of prolonged tissue inflammation with subsequent higher risk of implant loss or activation of multi-etiological peri-implantitis.

Methods: Human donor bone of D1 quality (Os femoris) was cut in appropriate size and 6 Conelog implants (Camlog) of 3,8 mm diameter (3 implants with a microrough surfaceand 3 of machined surface) together with 6 Thommen implants of 4 mm diameter (3 implants with a microrough surface and 3 of machined surface) were inserted with a maximum torque of 20 Ncm. Afterwards the bone cavity was opened and investigated for titanium wear. Scanning electron microscopy (SEM) and energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX) were used to perform detection of nanoparticles. Statistical analysis was performed using ANOVA.

Results: The occurence of titanium was very limited. Therefore, the size of particles could not be measured. Overall 150 sites in 12 implants have been analyzed (average of 12.5 sites per implant). In total, the measurements of 37 sites produced positive detection of small traces of titanium (0.016–0.364 wt.%). No differences have been found regarding the surface morphology or type of manufacturer. Remarkably there are differences in the sub-groups. There is a statistically significant difference between machined and microrough surfaces in Canelog implants ($p = 0.0161$). No difference has been found in machined and microrough Thommen implants ($p = 0.696$).

Summary and Conclusion: This unpretentious investigation actually shows that wear of titanium can occur in human bone simply due to implant insertion. Though wear is extremely limited in human donor bone and of little clinical relevance. Further long-term investigations regarding aspects of bio-tribocorrosion in dental implants are needed. The risk of prolonged inflammation during osseointegration is considered to be extremely low and therefore titanium implants are a safe and predictable therapeutic option.

Keywords: titanium; wear; particles; human donor bone; bio-tribocorrosion

nen Oberschenkelknochenschaft (Os femoris) von 25 cm Länge und 3,5 cm Breite (Abb. 1). Der Schaft wurde in Längsrichtung mittig getrennt und anschließend mit Schrauben quer fixiert, was ein Öffnen der Knochenkavitäten ohne erneute Krafteinwirkung auf Implantatoberflächen oder die Kavitätenwände erlaubte (Abb. 2). Die Implantate wurden demnach in den Schnitt der Längstrennung inseriert. Aufgrund der eingeschränkten Länge des Knochenschafts konnte die begrenzte Anzahl von 12 Implantaten mit ausreichend Abstand zueinander inseriert werden. Diese Tatsache ermöglichte die Einbringung von nur 3 Implantaten jeder Gruppe. Sechs Conelog-Implantate (Camlog) mit einem Durchmesser von 3,8 mm (3 Implantate mit mikrorauer Oberfläche und 3 mit maschinierter Oberfläche) sowie 6 Thommen-Implantate mit einem Durchmesser von 4 mm (3 Implantate mit mikrorauer Oberfläche und 3 mit maschinierter Oberfläche) wurden mit einem maximalen Drehmoment von 20 Ncm und ausreichender Wasserkühlung inseriert, um eine Überhitzung des Knochens zu vermeiden. In beiden Systemen wurden Standard-Edelstahlbohrer verwendet, die den Empfehlungen der Bohrprotokolle entsprachen. Eine vorherige Analyse eines unbenutzten Edelstahlbohrers zeigte eine sehr homogene Zusammensetzung der Bohreroberfläche mit nur geringen Spuren von Titan, so dass die Edelstahlbohrer als mögliche Titanquelle während der EDX-Analyse ausgeschlossen werden konnten. Um eine Probengröße zu erhalten, die klein genug für die REM-Vakuumkammer war, wurde jede Implantatkavität in 1,5 cm große Stücke geschnitten (Abb. 3 und 4). Implantat und Knocheneinheiten wurden für die Dauer von 14 Tagen in einem Exsikkator getrocknet, um die REM-Bildgebung zu gewährleisten. Zur Verbesserung der elektrischen Leitfähigkeit des Spenderknochens war eine Sputterbeschichtung der Proben erforderlich. Der verwendete Sputter war Edwards S150B Sputter Coater. Als Sputtergas wurde Argon verwendet, um eine geeignete Ionenquelle für einen effizienten Targetbeschuss bereitzustellen. Als Targetmaterial wurde Gold (Negativkathode) verwendet, welches für die Dauer von einer Minute bei 1 kV Spannung und 100 mbar Druck auf die Proben aufgesputtert wurde. Weitere Vorteile des Sputterns waren die Verringerung der Beschädigung des Knochens durch den Rasterelektronenmikroskopstrahl, die Verringerung der Probenaufladung, die Verbesserung der Se-

kundärelektronenemission sowie die Verbesserung der Kantenauflösung. Die energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX) ist eine Messmethode aus dem Bereich der Materialprüfung und -analytik. Mit einem Elektronenstrahl bestimmter Energie werden Atome einer bestimmten Probe angeregt, die daraufhin eine charakteristische Röntgenstrahlung aussenden. Jedes Element sendet sein spezifisches und eindeutiges Röntgenspektrum aus. Auf diese Weise kann die Zusammensetzung der chemischen Elemente der Probenoberfläche analysiert werden. Die statistische Analyse wurde mittels ein- und zweifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Die Ausgabe eines Konzentrationswertes eines bestimmten Elementes durch die EDX-Software darf nicht mit einem positiven Nachweis des analysierten Elementes verwechselt werden, auch wenn der Wert ungleich Null ist. Vielmehr basiert die Interpretation des Wertes auf statistischen Tests. Das bedeutet, dass mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit das tatsächliche und unbekannte Ergebnis von Titan um den angegebenen Wert herum liegt. Aus diesem Grund zeigt die Software neben dem gemessenen Wert auch die Standardabweichung (SD) an. Wählt man die einfache Standardabweichung, so liegt die Wahrscheinlichkeit, dass der reale und unbekannte Wert von Titan innerhalb der Standardabweichung liegt, bei 68,3 %. Verdoppelt man die Standardabweichung (2SD), so steigt

Abbildung 1 Tiefgefrorener menschlicher Oberschenkelschaft

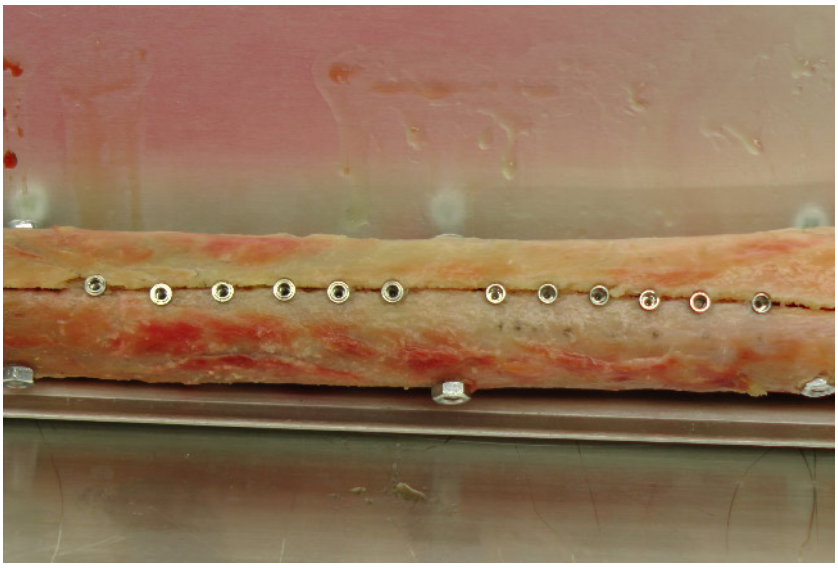


Abbildung 2 Menschlicher Oberschenkelschaft mit eingesetzten Implantaten

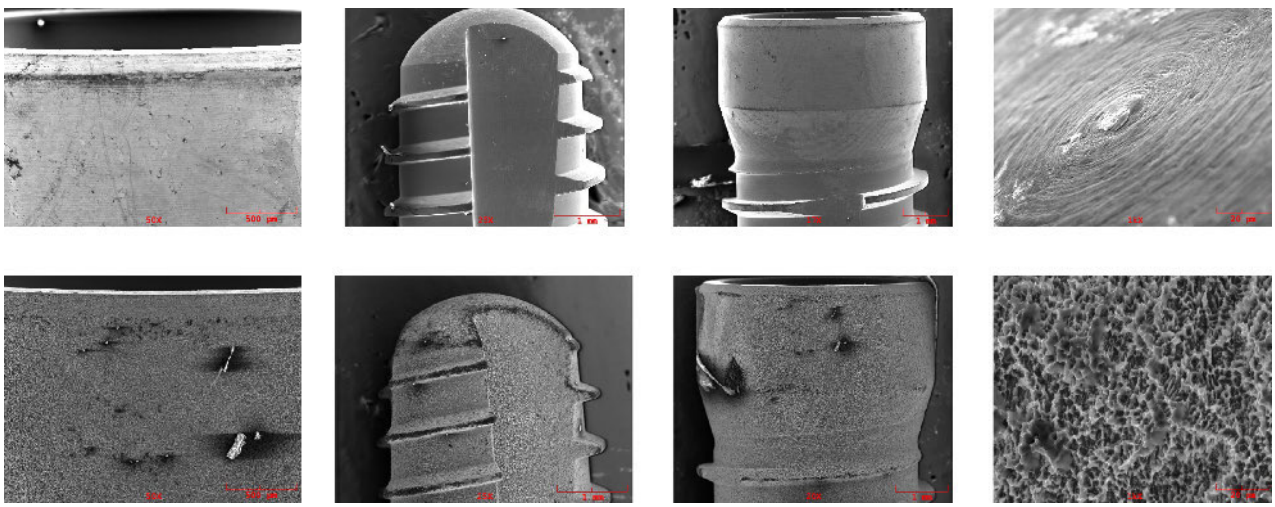


Abbildung 3 Canelog-Implantate maschinell bearbeitet (oben) und mikroraue Oberfläche (unten)

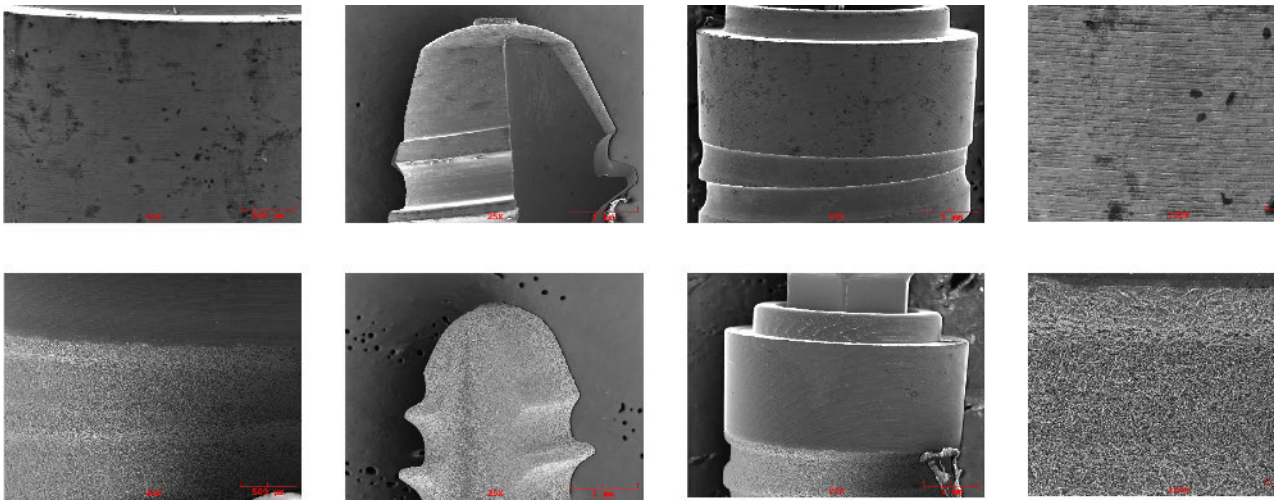


Abbildung 4 Thommen-Implantate maschinell bearbeitet (oben) und mikroraue Oberfläche (unten)

die Wahrscheinlichkeit auf 95,5 %. Werte, die kleiner als die einfache Standardabweichung sind, deuten auf eine entsprechend hohe Wahrscheinlichkeit, dass der reale und unbekannte Titanwert Null ist (auch wenn der Wert selbst nicht Null war). In der analytischen Praxis bedeutet dies wiederum, dass Titan nicht nachgewiesen werden konnte.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 12 Implantate in menschlichen Spenderknochen inseriert, 6 Conelog-Implantate und 6 Thommen-Implantate, von denen 3 von jedem Hersteller eine mikroraue osseointegrative Oberfläche und 3 von jeder Gruppe eine maschinierte Oberfläche besaßen. REM-Untersuchungen und EDX-Analysen wurden an verschiedenen Stellen der krestalen Anteile eines jeden Implantats durchgeführt. Insgesamt wurden 150 Stellen an 12 Implantaten analysiert (durchschnittlich 12,5 Stellen pro Implantat). Messungen an 37 Stellen (24,55 %) ergaben einen positiven Nachweis von geringen Spuren von Titan (0,016–0,364 Gew.-%). Bei Canelog-Implantaten mit mikrorauer Oberfläche waren 9 von 48 (18,75 %) gemessenen Stellen positiv für den Nachweis von Titan. Bei der maschinierten Oberfläche waren 2 von 12 (16,66 %) gemessenen Stellen positiv für Titan. Bei den jeweils 45 untersuchten Bereichen der mikrorauen und maschinierten Thommen-Implantate erbrachten jeweils 13 Stellen (28,88 %) einen positiven Titannachweis. (Tab. 1 und Abb. 5).

Univariate statistische Analysen zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Oberflächenmorphologie ($p = 0{,}326$) oder des Implantatherstellers ($p = 0{,}167$). Bivariate Tests unter Einbeziehung beider Faktoren (Oberfläche und Hersteller) zeigten einen marginalen signifikanten Unterschied ($p = 0{,}0755$), was auf Unterschiede in den Untergruppen hindeutete. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen maschinierter und mikrorauer Oberfläche bei Canelog-Implantaten ($p = 0{,}0161$) sowie einen Unterschied zwischen Implantaten mit maschinierter Oberfläche von Thommen und Canelog ($p = 0{,}0826$). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen maschinierten und mikrorauen Thommen-Implantaten ($p = 0{,}696$) oder zwischen mikrorauen Oberflächen von Thommen und Canelog ($p = 0{,}81$) gefunden (Abb. 6).

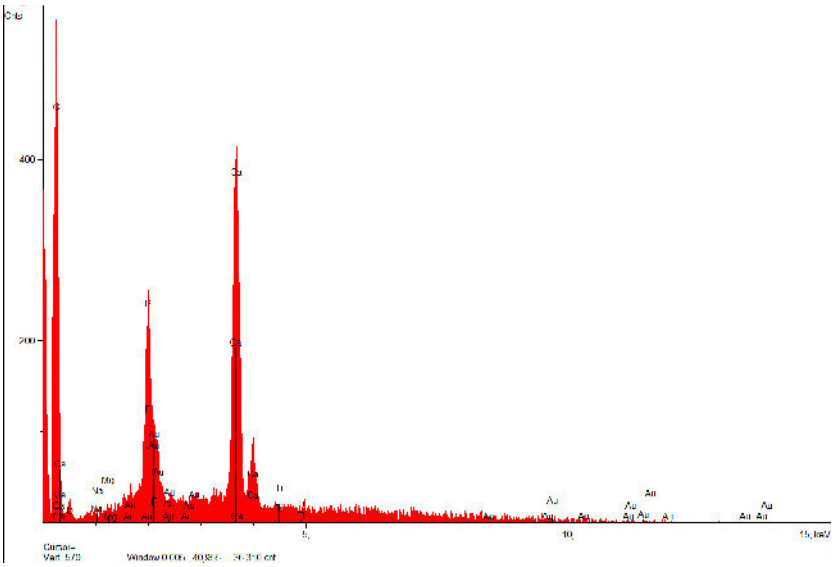


Abbildung 5 EDX-Spektrum von Stichprobe 7

Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass die untersuchten Titanimplantate nur sehr wenig abrasiv sind. Die Oberfläche mit dem geringsten Abrieb wurde bei Canelog-Implantaten mit maschinierten Oberflächen gefunden. Ein nahezu ähnliches Abrasionsverhalten wurde bei den beiden Thommen-Oberflächen zusammen mit den mikrorauen Canelog-Implantaten fest-

gestellt. Ergebnisse einer zuvor veröffentlichten Untersuchung von Canelog-Implantaten haben ein zehnmal höheres Abrasionsverhalten in künstlichem Knochen im Vergleich zu menschlichem Spenderknochen gezeigt (bis zu 0,46 Gew.-% Titanpartikel) [25]. Dieser Unterschied könnte auf die Eigenschaften der zuvor verwendeten künstlichen Knochenblöcke (Sawbone, 40 pcf) zurückzuführen sein. Diese massiven Kunstknochenblöcke waren vollständig von Compacta-Knochenqualität, während der menschliche Spenderknochen im Zentrum der Probe von spongiöser medullärer Konsistenz war mit einem Compacta-Anteil von nur 2–3 mm. Diese Compacta-Struktur erwies sich als ausreichend stark, um eine Primärstabilität für alle Implantate zu erreichen, jedoch mangelte es an einer ausreichenden Standardisierung des Knochens (Abb. 7). Diese Standardisierung war einerseits im künstlichen Knochenmodell hinreichend gegeben, andererseits fehlte dem Modell die klinischen Anforderungen. Die Ergebnisse zeigen, dass mikroraue Oberflächen aufgrund des mikroretentiven Musters nach dem Sandstrahlen und Säureätzen zur Sicherstellung der Osseointegration abrasiver sind als maschinell bearbeitete Oberflächen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die maschinell bearbeitete Oberfläche von Canelog deutlich weniger abrasiv ist als die mikroraue. Bemerkenswerterweise findet sich dieser Unterschied nicht bei Implantaten des Herstellers Thommen, wo die maschinierte Oberfläche vergleichbar abrasiv ist wie die mikroraue. Eine weitere interessante Tatsache ist, dass sowohl die mikroraue Oberfläche von Canelog als auch die von Thommen ein ähnliches Abrasionsverhalten aufweisen. Es kann also keine Überlegenheit des einen Herstellers gegenüber dem anderen festgestellt werden.

Im Vergleich dazu fanden Sridhar et al. bei 16 Straumann-Implantaten keine Spuren von Titan im künstlichen Knochen von 10, 20, 30 und 40 pcf Sawbone-Blöcken [43]. Die von Sridhar et al. verwendete Untersuchungsmethode (Lichtmikroskopie und Röntgendiffraktometrie) kann als mögliche Ursache für den nicht

Stichprobe	Beschreibung	Stellen pro Stichprobe	Mittelwert(Ti Einheit wt.%)	SD	Min	Max
1	Canelog osseointegrativ	20 (4 positiv)	0.045	0.077	0.006	0.364
2	Canelog osseointegrativ	12 (4 positiv)	0.049	0.041	0.009	0.142
3	Canelog osseointegrativ	16 (1 positiv)	0.033	0.024	0.000	0.097
4	Canelog maschinell	6 (0 positiv)	0.014	0.010	0.003	0.029
5	Canelog maschinell	4 (2 positiv)	0.021	0.023	0.005	0.055
6	Canelog maschinell	2 (0 positiv)	0.001	0.001	0.001	0.002
7	Thommen osseointegrative	15 (6 positiv)	0.058	0,025	0.031	0.116
8	Thommen osseointegrative	15 (5 positiv)	0.032	0.025	0.004	0.094
9	Thommen osseointegrative	15 (2 positiv)	0.029	0.019	0.000	0.059
10	Thommen maschinell	15 (6 positiv)	0.037	0.016	0.004	0.064
11	Thommen maschinell	15 (3 positiv)	0.074	0.064	0.000	0.252
12	Thommen maschinell	15 (4 positiv)	0.029	0.018	0.002	0.060

Tabelle 1 Nachweis von Spuren von Titan auf Canelog- und Thommen-Implantaten (Gewichtseinheit %)

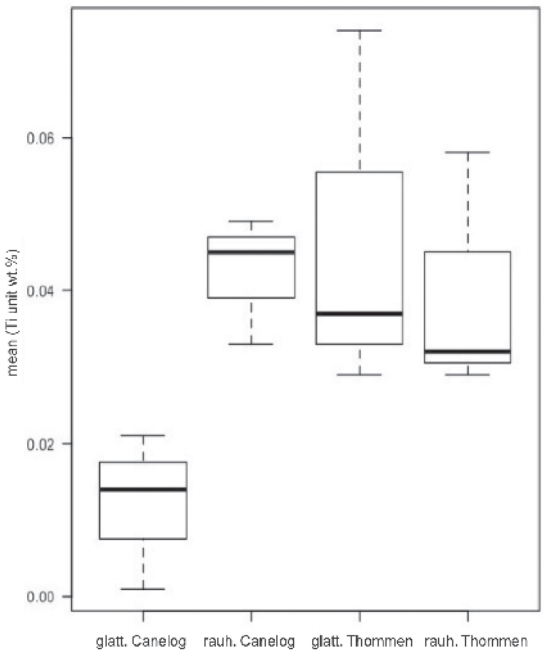
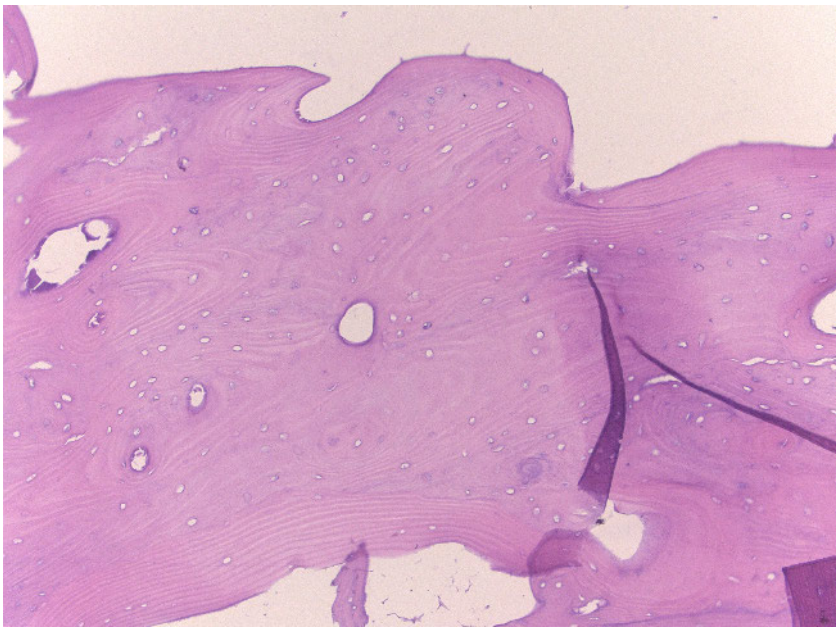


Abbildung 6 Box-Plot

(Abb. 1–6, Tab. 1: F. Müller)



(Abb. 7: Dr. Manuel Niederhagen, OptiPath Frankfurt/M.)

Abbildung 7 Histologischer Nachweis der Kompakta

erfolgreichen Nachweis von Titan-Nanopartikeln angesehen werden, da mit der Lichtmikroskopie nicht so hohe Vergrößerungen wie mit einem Rasterelektronenmikroskop erreicht werden und daher gestreute Titanpartikel im Nanometerbereich nicht zuverlässig nachgewiesen werden können. Im Gegensatz dazu fand eine andere In-vitro-Studie eine reduzierte Oxidschicht von Zahnimplantaten nach Insertions- und Pullout-Tests mittels Mikrostrukturanalyse [47]. Deppe et al. fanden heraus, dass die mittlere Oberflächenrauheit, die mittlere maximale Rauheit und das entwickelte Oberflächenverhältnis nach der Implantatinsertion anhand eines In-vitro-Studienmodells stark verändert waren [10]. Drei verschiedene Implantatsysteme mit unterschiedlichen Oberflächenrauigkeiten wurden in Klasse I Schweineknochen inseriert. Es konnte gezeigt werden, dass bei säuregeätzter Implantatoberfläche die mittlere Oberflächenrauigkeit besonders im apikalen Bereich (–10,4 %) im Vergleich zur großkörnig gestrahlten Implantatoberfläche abnahm. Bei anodisierten Implantaten nahm die mittlere Oberflächenrauigkeit zu (+5,7 %), was auf eine Zerstörung der Oberfläche hindeutete. Meyer et al. bestätigten die Kontamination des periimplantären Knochens bei Minischweinen nach der Insertion von Titanimplantaten mithilfe der Rasterelektronenmikroskopie [20]. Die Ergebnisse zeigten Titanpartikel vor allem im krestalen Teil des Knochens sowie um Implantate mit rauen Oberflächen. Bei Oberflächen mit einer Rauigkeit von 1,5 µm und 0,4 µm wurde ein geringerer Abrieb festgestellt. Kürzlich konnten diese Ergebnisse von Suarez-Lopez del Amo et al. bestätigt werden [45]. Die Autoren testeten 5 verschiedene Implantatoberflächen. Die Ergebnisse zeigten runde oder kleine eckige, längliche Titantrümmer im krestalen Teil der Osteotomiestelle. Im Gegensatz dazu konnten diese Ergebnisse von einer anderen Forschergruppe nicht bestätigt werden [52]. Nach der Insertion von Implantaten in Kaninchentibia fanden Wennerberg et al. keinen Zusammenhang zwischen Implantatrauigkeit und Ionenfreisetzung. Chirurgische Eingriffe bei fortgeschrittener Periimplantitis erfordern häufig die Entfernung von makroskopischen Gewindegängen zur Oberflächenglättung [7, 32, 39]. Schwarz et al. wiesen eindeutig eine Titankontamination des benachbarten Knochens und Bindegewebes nach einer Implantatplastik nach, was zu einem lokalisierten chronisch-entzündlichen Zellinfiltrat führte, das von Plasmazellen und Lymphozyten dominiert wurde [38]. Tatsächlich berichteten die Autoren über keine klinischen Nebenwirkungen, die mit dem Vorhandensein dieser Titanpartikel in Zusammenhang standen. Die Periimplantitis-Behandlung in all ihren Aspekten ist im Vergleich zur Parodontitis-Therapie [22] noch unzureichend vorhersagbar [16], die wissenschaftliche Evidenz daher heterogen [23]. Die Kenntnis aller Aspekte der Ätiologie der Periimplantitis ist umso erforderlicher. Eine gegenteilige Einschätzung wurde kürzlich von Petterson at al. vorgenommen [31]. Um den Einfluss des Titans auf die periimplantäre Entzündung zu untersuchen, wurden 13 Patienten mit Periimplantitis (Testgruppe) und 11 Patienten mit Parodontitis (Kontrollgruppe) in diese Studie eingeschlossen. Bei Patienten mit Periimplantitis wurden signifikant höhere Titanwerte gemessen als in der Kontrollgruppe. Sie kamen zu dem Schluss, dass Titan möglicherweise die Entzündungssymptome und die Behandlungsprognose ungünstig beeinflussen kann. Um den möglichen Einfluss freigesetzter Bestandteile von Zahnimplantaten als Folge der periimplantären Therapie oder der Korrosion der Titanoberfläche zu untersuchen, führten Noronha Oliveira et al. eine systematische Literatursuche in der Datenbank Pubmed durch [26]. Es wurden 79 Artikel in die Analyse einbezogen. Beobachtet wurde, dass Metallionen und Metallpartikel Osteoklasten, proinflammatorische Zellen und Zytokine in den periimplantären Geweben aktivieren. Degenerative Veränderungen wurden in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten nach der Phagozytose von Titan-Mikropartikeln gefunden. Abbauprodukte, die bei der Degradation von Zahnimplantaten entstehen, haben ein zytotoxisches und genotoxisches Potenzial für periimplantäre Zellen. Die Menge und die physikochemischen Eigenschaften der Abbauprodukte bestimmen das Ausmaß und die Schädigung der periimplantären Gewebe. Safioti et al. führten eine Querschnittsstudie zur Periimplantitis und zur bakteriellen Belastung durch [34]. Sie gehen davon aus, dass Bakterien bei einer Periimplantitis nicht nur eine Immunantwort des Wirts auslösen, sondern auch zu elek-

trochemischen Veränderungen und Korrosion der Titanoberfläche führen, was wiederum zu einem verstärkten Entzündungsprozess führen kann. Um den Einfluss des freigesetzten Titans auf die periimplantäre Entzündung zu untersuchen, wurden 20 Plaqueproben von 30 Patienten entnommen und analysiert. Bei Implantaten mit Periimplantitis wurden signifikant höhere Titanwerte gemessen als bei gesunden periimplantären Bedingungen.

Untersuchungen an orthopädischen Prothesen zeigten den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus, der zum Knochen- und Implantatverlust führt [12, 15]. Die Titanlegierung erhöht die Freisetzung von entzündungsinduzierenden Mediatoren (Prostaglandin E2, Interleukin-1, Interleukin-6, TNF) [15]. Menschliche Monozyten setzten durch Ti-Al-V im Vergleich zu Titan-Aluminium-Niob (Ti-Al-Nb) mehr Entzündungsmediatoren frei [33]. Yu et al. untersuchten synergistische Effekte von H_2O_2 und Albumin auf das Korrosionsverhalten von Titanlegierungen (Ti6Al4V) in physiologischer Kochsalzlösung [56]. In beiden Medien (Albumin und H_2O_2) wurde eine wesentlich höhere Metallfreisetzungsrate beobachtet als in Anwesenheit von H_2O_2 und Albumin allein. Weiterhin zeigten Zhang et al., dass Albumin die Auflösung von Ti6Al4V in Gegenwart von H_2O_2 bei kurzen Zeiträumen (< 24 h) unterdrückte, aber nach längeren Zeiträumen die Auflösungsrate wieder ansteigen ließ, was auf die Reduktion der Oxidschicht des Titans zurückzuführen sein könnte [58].

Allergische Reaktionen gegen Titan gelten als unmöglich und meist werden Intoleranz- oder Unverträglichkeitsreaktionen gegen Titan fälschlicherweise als Allergie diagnostiziert. Es gibt Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen wie Erytheme, Ekzeme, Schmerzen, Nekrosen und Knochenverlust nach dem Einsetzen von Titanimplantaten [18], jedoch wurden echte allergische Reaktionen von Hosoki et al. 2016 [17] und Thomas et al. berichtet [46]. Berglund und Carlmark führten eine Studie zur systemischen Erkrankung von Titan (bekannt als „Yellow-Nail-Syndrom“) mittels energiedispersiver Röntgenfluoreszenz (EDXRF) in den Nägeln von 30 Patienten durch und fanden hohe Konzentrationen von Titan [4].

Eine kürzlich veröffentlichte umfassende und kritische Übersichtsarbeit kam zu dem Schluss, dass Titanpartikel aufgrund von mechanischem Verschleiß, Kontakt mit chemischen Substanzen und Interaktion mit Substanzen, die von adhärenten Biofilmen und Entzündungszellen produziert werden, von Titanoberflächen freigesetzt werden [21]. Die Autoren stellten fest, dass Abnutzung, Korrosion, Titanpartikel, Entzündungen und Mikroorganismen an einer komplexen Wirtsreaktion auf Fremdkörper beteiligt sind. Umweltfaktoren zusammen mit Korrosion und Verschleiß führen zu einer Materialdegradation, die als Tribokorrosion bezeichnet wird. Freigesetzte Titanpartikel stören die Zellfunktion, die Oberflächenstörung verändert die Proteinabsorption, die bakterielle Belastung verursacht eine Entzündung, die Entzündung verändert den pH-Wert, der wiederum die Zusammensetzung der Biofilme verändert, was wiederum eine erneute Korrosion verursachen kann. Mehrere Rückkopplungsschleifen beeinträchtigen also das periimplantäre Hart- und Weichgewebe. Mombelli et al. kamen schließlich zu der schönen Schlussfolgerung, dass Biofilme Korrosion und Entzündungen verursachen. Zusammenfassend lässt sich diese Schlussfolgerung auf den gesamten Aspekt des wissenschaftlichen Feldes der Bio-Tribokorrosion ausweiten: Insertion verursacht Abrieb, was wiederum Entzündung und Korrosion verursacht was wiederum zu Verschleiß, Korrosion und Entzündung führt [55].

Nichtsdestotrotz ist die Tatsache, dass die Implantatinsertion einen sehr begrenzten Abrieb von Titanpartikeln verursacht, nur ein kleiner Aspekt in der Ätiologie der multifaktoriellen Periimplantitis. Seine klinische Relevanz ist im Vergleich zu bakteriellen Problemen und der Immunreaktion möglicherweise von geringerer Bedeutung. Dennoch sollten Kliniker diesen Aspekt im Hinterkopf behalten, um ihren Patienten während der primären (Implantateinbringung) und sekundären (Periimplantitis-Behandlung) Implantatchirurgie adäquate Optionen zu bieten und diese zu erweitern.

Danksagung

Die vorliegende Studie wurde finanziell durch den Wissenschaftsfonds der DGZMK (15.000 Euro), die Oral Reconstruction Foundation (3080 Euro) sowie Thommen (2.260 Euro) unterstützt. Unser Dank geht an Dr. Christian Hof und Dr. Hendrik Reers für ihre Hilfe bei der Durchführung dieser Studie und der Auswertung der Daten.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

1. Addison O, Davenport AJ, Newport RJ et al.: Do ‘passive’ medical titanium surfaces deteriorate in service in the absence of wear? J R Soc Interface 2012; 9: 3161–3164

2. Apaza-Bedoya K, Tarce M, Benfatti CAM et al.: Synergistic interactions between corrosion and wear at titanium-based dental implant connections: A scoping review. J Periodont Res 2017; 52: 946–954

3. Batt J, Milward M, Chapple I, Grant M, Roberts H, Addison O: TiO 2 nanoparticles can selectively bind CXCL8 impacting on neutrophil chemotaxis. Eur Cell Mater 2018; 35: 13–24

4. Berglund F, Carlmark B: Titanium, sinusitis, and the yellow nail syndrome. Biol Trace Elem Res 2011; 143: 1–7

5. Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B et al.: Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. Toxicological Sciences 2002; 70: 86–97

6. Bermude E, Mangum JB, Wong BA et al.: Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. Toxicological Sciences 2004; 77: 347–357

7. Bollen CM, Papaioanno W, Van Eldere J, Schepers E, Quirynen M, Van Steenberghe D: The influence of abutment surface roughness on plaque accu-

mulation and peri-implant mucositis. Clin Oral Implants Res 1996; 7: 201–211

8. Chen J, Dong X, Zhao J, Tang G: In vivo acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection. J Appl Toxicol 2009; 29: 330–337

9. Chen XX, Cheng B, Yang YX et al.: Characterization and preliminary toxicity assay of nano-titanium dioxide additive in sugar-coated chewing gum. Small 2013; 9: 1765–1774

10. Deppe H, Wolff C, Bauer F, Ruthenberg R, Sculean A, Mücke T: Dental implant surfaces after insertion in bone: an in vitro study in four commercial implant systems. Clin Oral Investig 2018; 22: 1593–1600

11. Fabian E, Landsiedel R, Ma-Hock L, Wiench K, Wohlleben W, Van Ravenzwaay B: Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats. Arch Toxicol 2008; 82: 151–157

12. Furrer S, Scherer Hofmeier K, Grize L, Bircher AJ: Metal hypersensitivity in patients with orthopaedic implant complications – a retrospective clinical study. Contact dermatitis 2018; 79: 91–98

13. Grande F, Tucci P: Titanium dioxide nanoparticles: a risk for human health? Mini Reviews in Medicinal Chemistry 2016; 16: 762–769

14. Hamilton RF, Wu N, Porter D, Buford M, Wolfarth M, Holian A: Particle length-dependent titanium dioxide nanomaterials toxicity and bioactivity. Particle and Fibre Toxicology 2009; 6: 35

15. Haynes DR, Rogers SD, Hay S, Pearcy MJ, Howie DW: The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators. J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 825–834

16. Hoffmann T, Müller J, Gehrke P, Müller F: Antimicrobial photodynamic therapy in peri-implantitis treatment – a systematic review. Int Poster J Dent Oral Med 2015; 17: No. 4, Poster 929

17. Hosoki M, Nishigawa K, Miyamoto Y, Ohe G, Matsuka Y: Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants. J Prosthodont Res 2016; 60: 213–219

18. Kim TK, Eo MY, Nguyen TTH, Kim SM: General review of titanium toxicity. Int J Implant Dent 20219; 5: 10

19. Martini D, Fini M, Franchi M et al.: Detachment of titanium and fluorohydroxyapatite particles in unloaded endosseous implants. Biomaterials 2003; 24: 1309–1316

20. Meye U, Bühner M, Büchter A, Kruse-Lösler B, Stamm T, Wiesmann HP: Fast element mapping of titanium wear around implants of different surface structures. Clin Oral implants Res 2006; 17: 206–211

21. Mombelli A, Hashim D, Cionca N: What is the impact of titanium particles and biocorrosion on implant survival and complications? A critical review. Clin Oral implants Res 2018; 29: 37–53

22. Müller F, Müller J, Noack B, Hoffmann T: Adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in chronic periodontitis treatment – a meta-analysis. Int Poster J Dent Oral Med 2015; 17: No. 4, Poster 933

23. Müller F: Comparison of clinical evidence of antimicrobial photodynamic therapy in periodontitis and peri-implantitis treatment. Int Poster J Dent Oral Med 2016; 18: No. 2, Poster 994

24. Müller F, Müller J: Drehmoment-abhängige Insertionstiefe in D1-Kunstknochen In-vitro-Untersuchung an Conelog Implantaten. Implantologie 2016; 24: 327–333

25. Müller F, Müller J, Schmidt-Breitung M: Entstehung und Nachweis von Nanopartikeln durch Abrieb von Titanimplantaten. Dtsch Zahnärztl Z 2019; 74: 36–43

26. Noronha Oliveira M, Schunemann WVH, Mathew MT et al.: Can degradation products released from dental implants affect peri-implant tissues? J Periodontal Res 2018; 53: 1–11

27. Olmedo DG, Paparella ML, Brandizzi D, Cabrini RL: Reactive lesions of peri-implant mucosa associated with titanium dental implants: a report of 2 cases. Int J Oral Maxillofac Surg 2010; 39: 503–507

28. Olmedo DG, Nalli G, Verdú S, Paparella ML, Cabrini RL: Exfoliative cytology and titanium dental implants: a pilot study. J Periodontol 2013; 84: 78–83

29. Peñarrieta-Juanito G, Sordi MB, Henriques B et al.: Surface damage of dental implant systems and ions release after exposure to fluoride and hydrogen peroxide. J Periodontal Res 2019; 54: 46–52

30. Penmetsa SLD, Shah R, Thomas R, Kumar ABT, Gayatri PSD, Mehta DS: Titanium particles in tissues from peri-implant mucositis: an exfoliative cytology-based pilot study. J Indian Soc Periodontol 2017; 21: 192

31. Pettersson M, Pettersson J, Johansson A, Molin Thorén M: Titanium release in peri-implantitis. J Oral Rehabil 2019; 46: 179–188

32. Ramel CF, Lüssi A, Özcan M, Jung RE, Hämmerle CH, Thom, DS: Surface roughness of dental implants and treatment time using six different implantoplasty procedures. Clin Oral Implants Res 2016; 27: 776–781

33. Rogers SD, Howie DW, Graves SE, Pearcy MJ, Haynes DR: In vitro human monocyte response to wear particles of titanium alloy containing vanadium or niobium. J Bone Joint Surg Br 1997; 79: 311–315

34. Safioti LM, Kotsakis GA, Pozhitkov AE, Chung WO, Daubert DM: Increased levels of dissolved titanium are associated with peri-implantitis – a cross-sectional study. J Periodontol 2017; 88: 436–442

35. Schiff N, Grosgogeat B, Lissac M, Dalard F: Influence of fluoride content and pH on the corrosion resistance of titanium and its alloys. Biomaterials 2002; 23: 1995–2002

36. Schmalz G, Hickel R, van Landuyt KL, Reichl FX: Nanoparticles in dentistry. Dent Mater 2017; 33: 1298–1314

37. Schmalz G, Hickel R, van Landuyt KL, Reichl FX: Scientific update on nanoparticles in dentistry. Int Dent J 2018; 68: 299–305

38. Schwarz F, Sahm N, Iglhaut G, Becker J: Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: a randomized controlled clinical study. J Clin Peridontol 2011; 38: 276–284

39. Schwarz F, John G, Becker J: The influence of implantoplasty on the diameter, chemical surface composition, and biocompatibility of titanium implants. Clin Oral Investig 2017; 21: 2355–2361

40. Senna P, Antonina De Bel Cury A, Kates S, Meirelles L: Surface damage on dental implants with release of loose particles after insertion into bone. Clin Implant Dent Relat Res 2015; 17: 681–692

41. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J: Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. Particle and Fibre Toxicology 2013; 10: 15

42. Skocaj M, Filipic M, Petkovic J, Novak S: Titanium dioxide in our everyday life; is it safe? Radiol Oncol 2011; 45: 227–247

43. Sridhar S, Wilson Jr TG, Valderrama P, Watkins-Curry P, Chan JY, Rodrigues DC: In vitro evaluation of titanium exfoliation during simulated surgical insertion of dental implants. J Oral Implantol 2016; 42: 34–40

44. Strietzel R, Hösch A, Kalbfleisch H, Buch D: In vitro corrosion of titanium. Biomaterials 1998; 19: 1495–1499

45. Suárez-López del Amo F, Rudek I, Wagner VP et al.: Titanium activates the DNA damage response pathway in oral epithelial cells: a pilot study. Int J Oral Maxillofac Implants 2017; 32: 1413–1420

46. Thomas P, Bandl WD, Maier S, Summer B, Przybilla B: Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired

fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature. Contact Dermatitis 2006; 55: 199–202

47. Valente ML da C, Lepri CP, dos Reis AC: In vitro microstructural analysis of dental implants subjected to insertion torque and pullout test. Braz Dent J 2014; 25: 343–345

48. Valentini X, Deneufbourg P, Paci P et al.: Morphological alterations induced by the exposure to TiO2 nanoparticles in primary cortical neuron cultures and in the brain of rats. Toxicol Rep 2018; 5: 878–889

49. Wachi T, Shuto T, Shinohara Y, Matono Y, Makihira S: Release of titanium ions from an implant surface and their effect on cytokine production related to alveolar bone resorption. Toxicology 2015; 327: 1–9

50. Wang J, Zhou G, Chen C et al.: Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. Toxicol Lett 2007; 168: 176–185

51. Warheit DB, Frame SR: Characterization and reclassification of titanium dioxide-related pulmonary lesions. J Occup Environ Med 2006; 48: 1308–1313

52. Wennerberg A, Ide-Ektessabi A, Hatkamata S et al.: Titanium release from implants prepared with different surface roughness: an in vitro and in vivo study. Clin Oral Implants Res 2004; 15: 505–512

53. Wilson TG, Valderrama P, Burbano M et al.: Foreign bodies associated with peri-implantitis human biopsies. J Periodontol 2015; 86: 9–15

54. Winkler HC, Notter T, Meyer U, Naegeli H: Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food. J Nanobiotechnology 2018; 16: 51

55. Yan Y: Bio-tribocorrosion in biomaterials and medical implants. Elsevier, Amsterdam 2013

56. Yu F, Addison O, Davenport AJ: A synergistic effect of albumin and H_2O_2 accelerates corrosion of Ti6Al4V. Acta Biomater 2015; 26: 355–365

57. Zeman T, Loh EW, Čierný D, Šerý O: Penetration, distribution and brain toxicity of titanium nanoparticles in rodents' body: a review. IET nanobiotechnology 2018; 12: 695–700

58. Zhang Y, Addison O, Yu F, Troconis BCR, Scully JR, Davenport AJ: Time-dependent enhanced corrosion of Ti6Al4V in the presence of H_2O_2 and albumin. Scientific reports 2018; 8: 3185

(Foto: Atelier Heim, Flöha)

DR. FRIEDRICH MÜLLER M.SC. M.SC.
Zahnarztpraxis Dres. Müller+, Tannenring 76, 65207 Wiesbaden, Deutschland
St. Elisabeth Universität Bratislava, Slowakei;
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland
Friedrich.Mueller@gmx.de

Autorinnen und Autoren für wissenschaftliche Beiträge gesucht

- Beschäftigen Sie sich mit einem zahnärztlichen Thema besonders intensiv?
- Möchten Sie andere an Ihrem Wissen und Ihren Erfahrungen teilhaben lassen?
- Dann schreiben Sie eine Originalarbeit, einen Übersichtsartikel oder einen Fallbericht für die DZZ – gerne in deutscher Sprache.

Nähere Informationen zum Aufbau eines wissenschaftlichen Beitrags finden Sie unter:
https://www.online-dzz.de/autorengutachter/
Wir beraten Sie gern! Wenn Sie eine Idee für einen wissenschaftlichen Beitrag haben, melden Sie sich gerne bei der DZZ-Schriftleitung. Unsere Kontaktdaten finden Sie auf der neuen Webseite unter
https://www.online-dzz.de/redaktion/