

# Titanüberempfindlichkeit oder Titanunverträglichkeit?

Wissenschaftliche Fakten und klinische Konsequenzen

## Indizes

*Titanunverträglichkeit, Titanoxidpartikel, Tribokorrosion, unspezifische Entzündungsreaktion, proentzündliche Zytokine, Biofilm*

## Zusammenfassung

*In den vergangenen 50 Jahren hat die dentale Implantologie die rekonstruktiven Konzepte in der Zahnheilkunde grundlegend verändert. Die Vorzüge eines festsitzenden, ästhetisch anspruchsvollen Zahnersatzes überwogen bei Weitem die als gering eingeschätzten Risiken durch eine Implantation von Fremdmaterial in den Kieferknochen. Trotz der sehr guten Erfolge in der Titanimplantologie sind kritische Stimmen nicht mehr zu überhören. Im Zeitalter zunehmender chronischer systemischer Erkrankungen durch proentzündliche Aktivierung des Immunsystems rückt auch das Implantatmaterial Titanoxid in den Fokus der Betrachtung. In dem Beitrag werden die inzwischen bekannten immunologischen Pathomechanismen dargestellt.*

## Einleitung

Implantate aus Reintitan mit rauen Oberflächen gelten als biokompatibel und finden nicht nur in der dentalen Implantologie, sondern auch zunehmend in der Orthopädie Anwendung. Mit der weltweit stetig wachsenden Anzahl inserierter Titanimplantate steigt allerdings auch die Rate sich entwickelnder Gewebeentzündungen um das Implantat. Der Periimplantitis wird in der wissenschaftlichen Literatur zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt, obwohl die Angaben zur Prävalenz erheblich schwanken. Da die periimplantäre Osseointegration als eine immunologisch modulierte Interaktion mit dem implantären Fremdmaterial gesehen wird, bedeutet der marginale Knochenabbau den Verlust des „foreign body equilibrium“, einer ausgeglichenen, balancierten Fremdkörperreaktion<sup>1</sup>.

Trotz der hohen Erfolgsrate einer implantatprothetischen Versorgung ist der Implantatverlust keine Ausnahmeerscheinung. Die prädisponierenden Faktoren für eine periimplantäre Entzündung oder einen daraus



**Elisabeth Jacobi-Gresser**  
Dr. med. dent.

Praxisgemeinschaft Dres. Gresser und  
Jacobi-Gresser  
Heidesheimer Straße 20  
55124 Mainz  
E-Mail: mail@jacobi-gresser.de

## ■ IMPLANTOLOGIE

Titanüberempfindlichkeit oder Titanunverträglichkeit?

resultierenden Implantatverlust sind hinreichend beschrieben worden. Neben Knochenqualität, Art des Implantatsystems, Fehlpositionierung und Fehlbelastung des Implantats, Immunkompetenz des Patienten sowie negativen Gewohnheiten wie Rauchen wird in erster Linie der durch mangelnde Mundhygiene bedingten Biofilmbildung als mikrobielle Ursache einer periimplantären Entzündung eine ursächliche Bedeutung beigemessen.

Wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre nehmen allerdings nun immer mehr die besonderen Eigenschaften des Implantatmaterials und seiner Oberflächenmorphologie in die Betrachtung. Als ein sehr oxidationsfreudiges Metall bildet Titan im physiologischen Milieu Oxidschichten auf seiner Oberfläche aus, die zur Passivierung führen und vor Korrosion schützen<sup>16</sup>. Einerseits fördert die Rauigkeit der Oberfläche die Osseointegration, andererseits begünstigt sie aber auch einen Partikelabrieb<sup>20</sup>.

### Titanpartikelabsiedlung durch Tribokorrosion

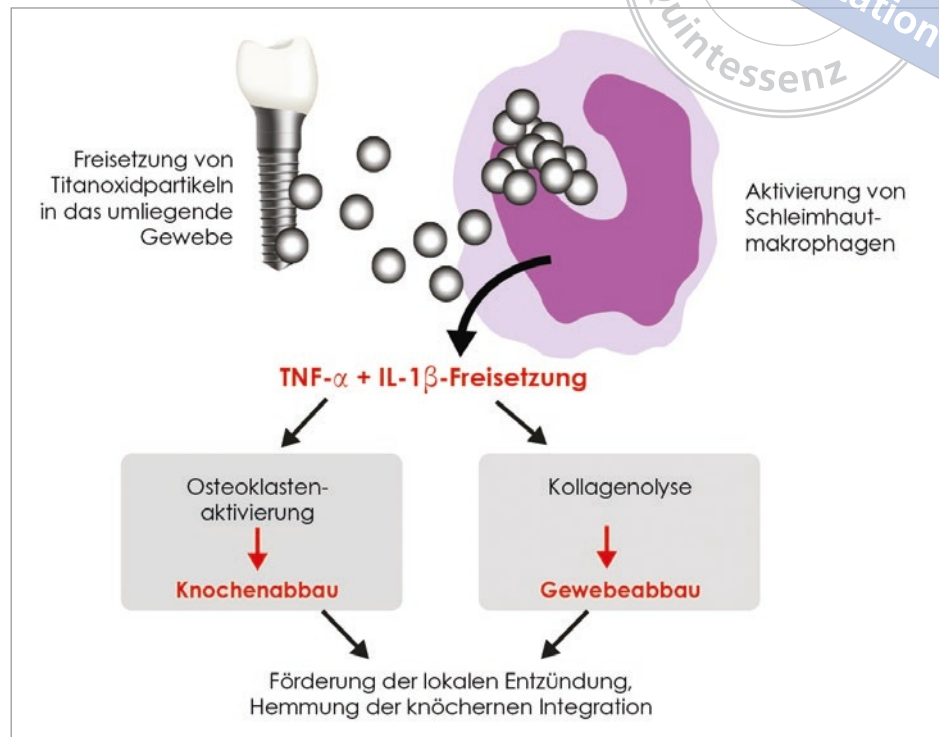
Korrosionsfördernde Faktoren sind mechanischer, chemischer und elektrolytischer Natur. Bereits die mechanische Reibung beim Inserieren eines Implantats und auch Mikrobewegungen bei der Belastung führen zum Partikelabrieb der im Nanometerbereich liegenden dünnen Oxidschicht. Eine weitere Partikelabsiedlung resultiert aus den Mikrobewegungen am Implantat-Abutment-Interface. Dies hat eine Partikeldissemination in umliegende, aber auf dem Blut- und Lymphweg auch in entferntere Gewebe und Organe zur Folge. Der Vorgang der Biotribokorrosion wird als ein kombinierter mechanischer und chemischer bzw. elektrochemischer Prozess in biologischen Geweben betrachtet. Mechanischer Abrieb und korrosive Prozesse verstärken sich dabei gegenseitig. Mit der elektronenmikroskopischen Spektroskopie („scanning electron microscopy-energy dispersive spectroscopy“, SEM-EDS) gelang der Nachweis von Titananopartikeln im periimplantären Knochen von Minischweinen<sup>7</sup>. Der Vergleich verschiedener Implantatoberflächen ergab eine unterschiedliche Gewebebelastung in Abhängigkeit von Merkmalen wie

Rauigkeit und mechanischer Verbundstabilität der aufgetragenen Oberfläche. Bereits am Tag nach der Implantatinsertion in den Kieferknochen der Versuchstiere waren Partikel im periimplantären Gewebe nachweisbar. Die Autoren schlussfolgerten, dass mit der Zeit eine kritische Partikelbelastung im periimplantären Gewebe erfolgen könne, welche eine Schädigung der Osteoblasten zur Folge habe.

### Entzündung durch Makrophagenaktivierung

Titan hat aufgrund seiner im Gegensatz zu anderen Metallen herausragenden Oxidationsfähigkeit in der Regel kein allergisierendes Potenzial, da es nicht als Ion, sondern als partikuläre Struktur in Geweben vorliegt und somit unter physiologischen Bedingungen primär keine haptentvermittelte T-lymphozytäre Reaktion auslöst. Stattdessen wird aufgrund des Partikelreizes das unspezifische Abwehrsystem aktiviert. Dieser Vorgang führt zur Ausschüttung von proentzündlichen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) durch Aktivierung der Monozyten bzw. Makrophagen. Ihre Aufgabe ist die Elimination von partikulären Fremdstoffen wie z. B. Bakterien durch Lyse in ihrem Zytoplasma. Dies gelingt allerdings bei der Aufnahme von Metallpartikeln nicht. Stattdessen fallen die Makrophagen bei einer intrazellulären Überbelastung in einigen Fällen der Apoptose und Nekrose anheim. Grundsätzlich aber führt die Partikelaufnahme durch die Makrophagen zu deren Aktivierung. Infolge der permanenten Partikelfreisetzung besteht der entzündungsinitiierende Reiz fort, so dass ein empfindlicher Organismus dauerhaft proentzündlich getriggert wird. Der Pathomechanismus des Knochenabbaus durch die proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-6 aufgrund einer von Titanpartikeln aus Implantaten verursachten Makrophagenaktivierung ist beschrieben<sup>8</sup>. Das Ausmaß der Aktivierung humaner Makrophagen wurde in vitro gemessen und korreliert mit dem Ausmaß der gefundenen Zytokinausschüttung (Abb. 1).

Die Bildung der Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 hat nicht nur lokale, sondern auch systemische Auswirkungen. Als proentzündliche „Alarmzytokine“ können die Zyto-



**Abb. 1** Makrophagenaktivierung durch von der Implantatoberfläche ins periimplantäre Gewebe dissemierte Titanpartikel, welche zur Freisetzung proentzündlicher Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  führt und periimplantäre Entzündungsprozesse auslösen kann

kine komplexe Immunreaktionen auslösen. Diese zytokinvermittelten Effekte dienen einer effizienten Immunantwort bei der Gefahrenabwehr im Organismus. Das ist im Fall einer bakteriellen Infektion sehr sinnvoll, aber bei einer fortbestehenden titanoxidpartikelinduzierten Immunreaktion wenig zweckmäßig.

## Gene modulieren Entzündungsreaktion

Physiologischerweise reagieren Makrophagen nach Kontakt mit Titanpartikeln mit einer Freisetzung der genannten proentzündlichen Zytokine, wobei das Ausmaß individuell verschieden ist. Die Grundlage für gesteigerte Immunreaktionen auf Titanoxidpartikel liegt in den individuellen Polymorphismen der zytokinproduzierenden Gene, vor allem der Schlüsselzytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA), aber auch weiterer immunregulierender Gene. Die individuelle Veranlagung zur übermäßigen Entzündungsreaktion lässt sich durch einen Gentest ermitteln. Dass genetische Risikofaktoren die proentzündlichen Immunreaktionen begünstigen und damit

**Tab. 1** Funktionell relevante Polymorphismen (SNPs = „single nucleotide polymorphisms“, Einzelnukleotid-Polymorphismen) in den IL-1-, TNF- $\alpha$ - und IL-1RA-Genen. Diese Polymorphismen gehen mit einer vermehrten Bildung proentzündlicher und einer verminderten Produktion antientzündlicher Zytokine einher

Gen	Polymorphismus	Effekt
IL-1 $\alpha$	-889 C/T	gesteigerte Freisetzung $\uparrow$
IL-1 $\beta$	+3953 C/T	gesteigerte Freisetzung $\uparrow$
TNF- $\alpha$	-308 G/A	gesteigerte Freisetzung $\uparrow$
IL-1RA	+2018T/C	verminderte Freisetzung $\downarrow$

eine langfristige Integration von Titanimplantaten gefährden können, ist in unserer eigenen wie auch in zahlreichen weltweiten Assoziationsstudien belegt worden<sup>4,5</sup>. Die prädisponierenden Genkonstellationen kommen bei den untersuchten Ethnien in unterschiedlicher Prävalenz vor (Tab. 1 und 2).

## ■ IMPLANTOLOGIE

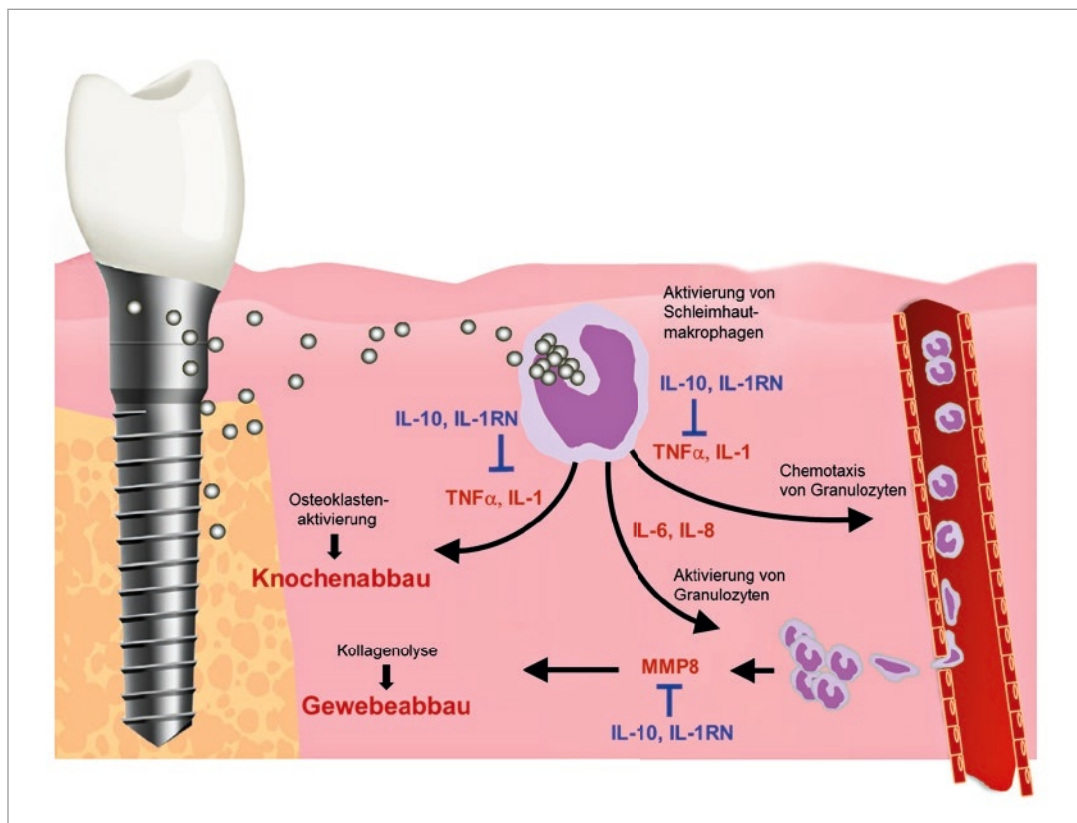
Titanüberempfindlichkeit oder Titanunverträglichkeit?

**Tab. 2** Polymorphismus-Prävalenzen für die genannten entzündungsmodulierenden Gene bei verschiedenen Ethnien weltweit (SNP-Datenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information). MAF = „minor allele frequency“ (Häufigkeit des selteneren Allels)

IL-1 $\beta$ +3953 C/T rs 1143634	MAF weltweit: 14 % kaukasisch: 20 % afroamerikanisch: 13 % asiatisch: 5 %
IL-1 $\alpha$ -889 C/T rs 1800587	MAF weltweit: 26 % kaukasisch: 25 % afroamerikanisch: 36 % asiatisch: 2,5 %
IL-1RN +2018 C/T rs 419598	MAF weltweit: 14 % kaukasisch: 20 % afroamerikanisch: 4 % asiatisch: 5 %
TNF- $\alpha$ -308 G/A rs 1800629	MAF weltweit: 10 % kaukasisch: 17 % afroamerikanisch: 15 % asiatisch: 3 %

## Individuelle Stimulierbarkeit auf Titanpartikel

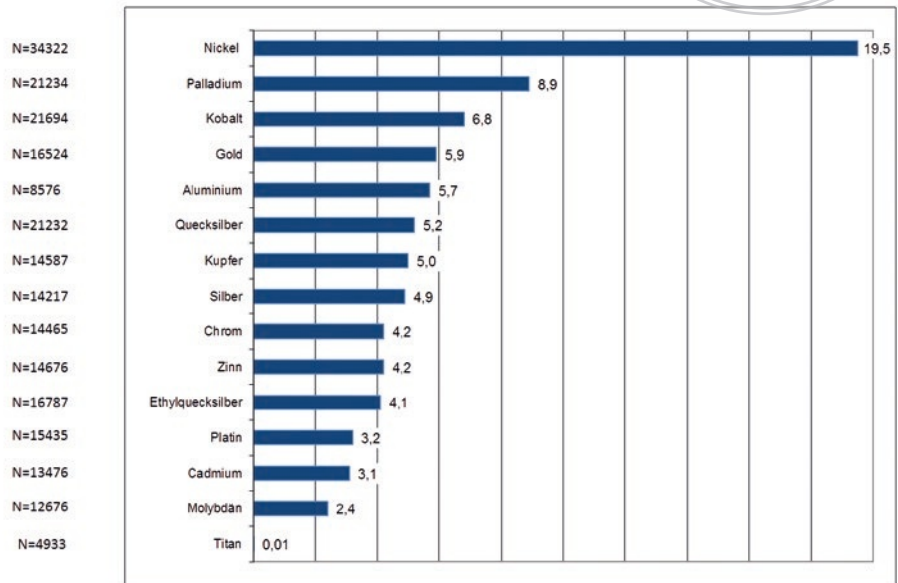
Die gesteigerte Abwehrreaktion von Gewebemakrophagen nach Kontakt mit Partikeln ist der zugrunde liegende Pathomechanismus für eine titanoxidinduzierte Entzündungsreaktion. Der Nachweis über die individuelle Empfindlichkeit kann in einem Zellfunktionstest im akkreditierten Labor aus dem Patientenblut erbracht werden. Bei diesem Vollblut-Stimulationstest wird die Aktivität der Monozyten bzw. Makrophagen nach Kontakt mit standardisierten Titanoxidpartikeln durch die Erfassung von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  im Zellüberstand gemessen (Titanstimulationstest)<sup>3</sup>. Da es sich bei der Reagibilität der Makrophagen um eine Reaktion des unspezifischen Immunsystems handelt, ist keine vorausgehende Exposition mit dem Material wie bei einer erst nach einem Erstkontakt sich entwickelnden T-zellulären Sensibilisierung erforderlich. Allerdings beein-



**Abb. 2**

Wirkung der pro- und antientzündlichen Zytokine nach Makrophagenaktivierung in Abhängigkeit von der individuellen Entzündungsneigung auf Weich- und Hartgewebe

**Ergebnisse LTT-Metalle im Zeitraum 1.1.2011 – 15.8.2017  
im Institut für Medizinische Diagnostik Berlin**



**Abb. 3** Ergebnisse des Lymphozytentransformationstests auf zahnärztliche Metalle in einem ausgewählten umweltmedizinischen Patientenkollektiv. Für das Implantatmaterial Reintitan ist dieser Blutlabortest nicht sinnvoll

flussen auch andere stark entzündungsfördernde Umstände wie akute Erkrankungen und Impfungen die aktuelle Reagibilität des Immunsystems, so dass der Zeitpunkt der Blutentnahme zur Untersuchung entsprechend gewählt werden sollte. Die Unverträglichkeit auf Titan ist somit keine Allergie, sondern eine verstärkte bzw. nicht angepasste unspezifische Entzündungsreaktion (Abb. 2)!

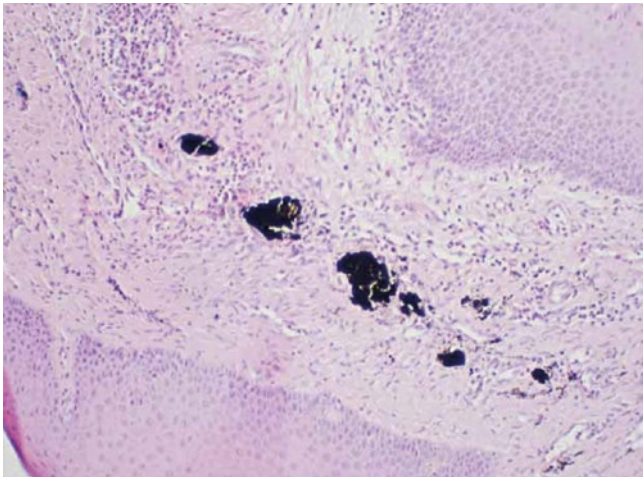
Titanoxidpartikel setzen keine Ionen frei und sind daher im Gegensatz zu anderen Metallionen nicht mehr zur Bildung von Metall-Protein-Komplexen (Haptene) fähig. Da aber Haptene eine auf spezifischen T-Lymphozyten beruhende Immunreaktion auf Metalle verursachen, ist der Lymphozytentransformationstest zum Nachweis einer Titanüberempfindlichkeit bzw. Titanunverträglichkeit nicht zielführend. Wenn sich allerdings im Titan verunreinigende Metalle oder Legierungsbestandteile wie Nickel, Vanadium oder Aluminium befinden, kann ein Sensibilisierungsnachweis auf diese Metalle im Lymphozytentransformationstest erbracht werden (Abb. 3).

## Periimplantäre Partikelanreicherung

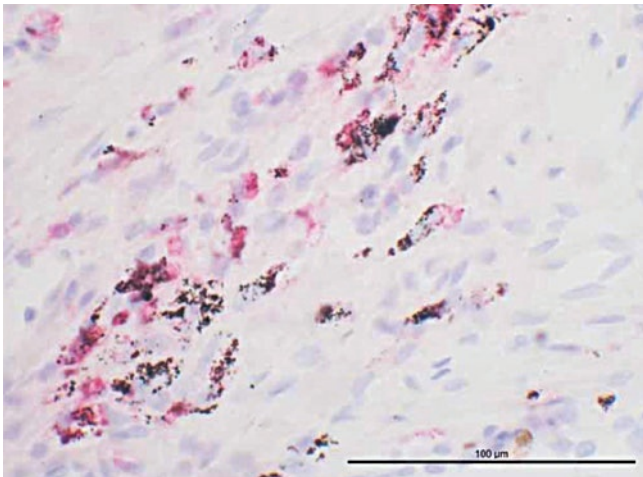
Bereits in den frühen Jahren der sich entwickelnden wissenschaftlichen oralen Implantologie gab es Studien zum Partikelnachweis in Geweben und Organen nach Implantatinsertion in den Kieferknochen und auch nach orthopädischem Gelenkersatz<sup>14,19</sup>. Neuere elektronenoptische Untersuchungen im Tiermodell haben gezeigt, dass sich während der Phase der Osseointegration Titanpartikel unterschiedlicher Größe und Menge im Gewebe um Einheilkappen anreichern<sup>9</sup>. Wiederum zogen die Untersucher den Schluss, dass die biologischen Langzeiteffekte durch Partikelbelastung der periimplantären Mukosa den Implantaterfolg beeinträchtigen könnten. In Präparaten mit immunhistochemischer Färbung aktivierter Makrophagen (CD68) konnten sie mit Hilfe der energiedispersiven Röntgenanalyse (EDX) darlegen, dass die Titanpartikel in der Nähe von Makrophagen lokalisiert waren, dass sich aber auch mit Titanpartikeln beladene Makrophagen im Granulationsgewebe um gelockerte Implantate darstellen ließen<sup>10</sup> (Abb. 4 und 5).

## ■ IMPLANTOLOGIE

Titanüberempfindlichkeit oder Titanunverträglichkeit?



**Abb. 4** Titanpartikelansammlung in periimplantärer Mukosa. Implantat 18 Monate in situ. HE-Färbung, Vergrößerung 1:100; Histologie: Dr. W. Esinger



**Abb. 5** Ansammlung aktivierter Makrophagen in periimplantärer Mukosa. Die schwarz imponierenden Titanoxidpartikel befinden sich inner- und außerhalb der rot angefärbten Makrophagen. CD68-Histoimmunfärbung, Vergrößerung 1:400; Histologie: Dr. W. Esinger

Eine orthopädische Arbeitsgruppe hat bei Revisionsoperationen nachgewiesen, dass unspezifische Entzündungsreaktionen, die durch freigesetzte Titanpartikel aufgrund der Aktivierung humaner Gewebemakrophagen um Hüftgelenksimplantate entstehen können, zur lokalen und systemischen Inflammation beitragen<sup>12</sup>.

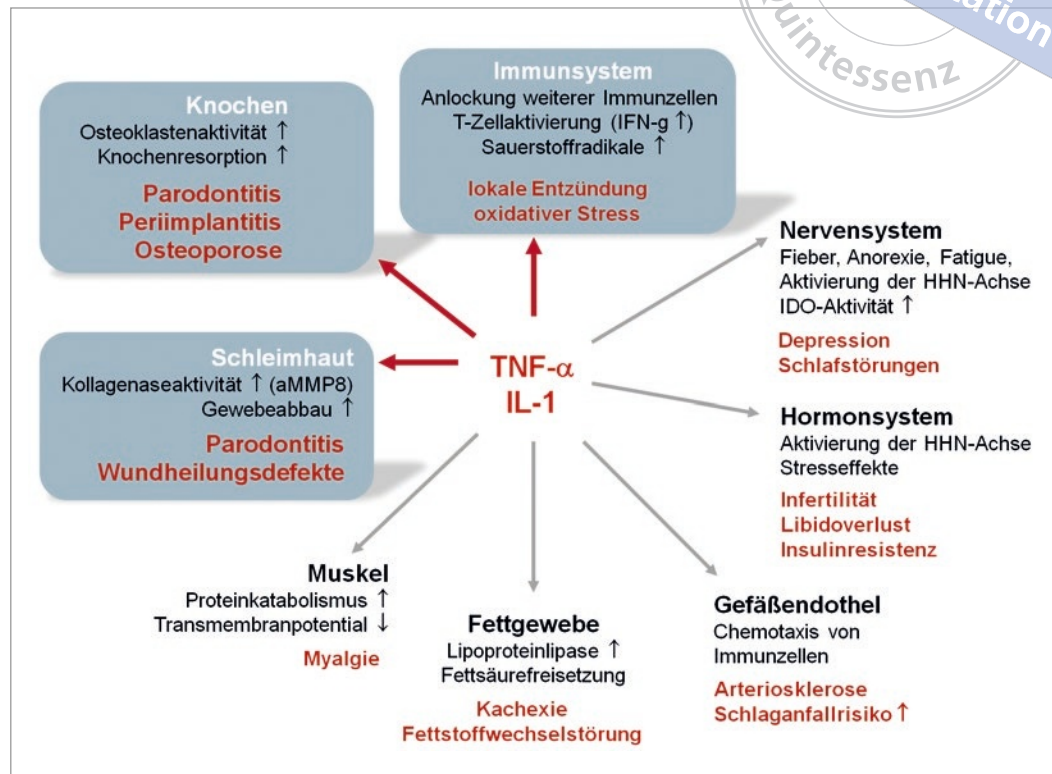
Der Vergleich von Titanoxid-, Aluminiumoxid- und Zirkonoxidpartikeln gleicher Größe und Konzentration zeigte in Bezug auf die Aktivierung von humanen makrophagenähnlichen Zellen einen signifikant stärkeren Effekt durch die Titanpartikel<sup>17</sup> (Abb. 6).

### Orale Mikroflora als Trigger

Die Bedeutung der oralen mikrobiellen Belastung als synergistischer Faktor zur partikelinduzierten Aktivierung der Inflammation-Kaskade in den Makrophagen wurde in einer aktuellen Publikation beschrieben<sup>11</sup>. Das Aktivieren dieser Inflammation führt zur Bildung des proentzündlichen Zytokins IL-1 $\beta$ . Darüber hinaus fördert eine Biofilmbildung an der Titanimplantatoberfläche wiederum deren Korrosionsprozesse<sup>15</sup>. Einige Autoren sehen in der Verwendung von Zirkon als Implantatmaterial aufgrund der werkstoffbedingt geringeren Biofilmbildung eine Möglichkeit der Periimplantitisprävention. In-vivo- und In-vitro-Studien belegen die verminderte Biofilmbildung an der Zirkon- im Vergleich zur Titanoberfläche<sup>2,13</sup>. Die Biofilmbildung wird durch Oberflächenmerkmale der eingebrachten Materialien wie die chemische Zusammensetzung, die Beschichtung und deren Rauigkeit sowie die freie Oberflächenenergie beeinflusst<sup>18</sup>.

### aMMP-8 – Frühwarnsystem für drohende Gewebedestruktion

Die aktivierte Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8) ist eine Kollagenase und gilt als eines der destruktivsten Enzyme bei Parodontitis und Periimplantitis. Im Hinblick auf diese Erkrankungen kann sie als potenzieller Früherkennungsmarker gewertet werden. Ergebnisse einer MMP-8-Studie an Patienten mit Titan- oder Zirkonabutments im Split-Mouth-Design haben gezeigt, dass die MMP-8-Werte als Ausdruck einer Kollagenolyse zu jedem der Messzeitpunkte im Gewebe um Zirkonabutments statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu den Werten um Titanaufbauten waren<sup>6</sup>. Bisher unveröffentlichte Ergebnisse von Untersuchungsreihen der Autorin zur Entzündungsreduktion bei biofilmbildender Parodontitis bzw. Periimplantitis durch

**Abb. 6**

Die proentzündlichen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  haben nicht nur begrenzte lokale, sondern auch systemische Effekte auf Gewebe sowie biologische Systeme und können die aufgeführten Auswirkungen nach sich ziehen

den Einsatz natürlicher ätherischer Ölmischungen zeigten in Laboranalysen eine deutliche Abnahme der aMMP-8-Werte als Ausdruck einer lokalen antientzündlichen Wirkung.

## Klinische Konsequenzen

Weitere systemische immunologische und toxische Belastungen durch oral eingebrachte Metalle, aber auch durch andere zahnärztliche Werkstoffe können einen entzündlichen Dauerreiz für das Immunsystem darstellen. Der überlegte Einsatz moderner Hochleistungskeramiken kann zu einer Reduktion von oralen Metallen sowie deren negativen Auswirkungen beitragen und so eine Entlastung des Immunsystems bewirken. Die Vermeidung einer Systemüberlastung durch schädliche dentale Werkstoffe ist oberstes Ziel in der oralen Präventivmedizin und Umweltzahnmedizin. Hierzu zählt auch der bevorzugte Einsatz von Zirkonoxid als Implantatmaterial und als Werkstoff in der prothetischen Rehabilitation.

## Fazit

Da es sich bei der immunologischen Reaktion auf Titanoxidpartikel um eine unspezifische Entzündungsreaktion handelt, sollte der Begriff „Titanunverträglichkeit“ anstelle von „Titanüberempfindlichkeit“ verwendet werden. Letzterer suggeriert nämlich eine mögliche Sensibilisierung bzw. Allergie auf Titan, die es wie oben ausgeführt bei Reintitan nicht gibt. Eine präventive oder kurative Abklärung auf Titanunverträglichkeit ist bei chronisch kranken und immunologisch auffälligen Patienten empfehlenswert. Diese Abklärung erfolgt aus den genannten Gründen aber nicht über einen Allergietest, also nicht durch den Epikutantest oder den Lymphozytentransformationstest, sondern durch den Nachweis einer gesteigerten Entzündungsneigung des Patienten. Dazu dienen der Titanstimulationstest und der Nachweis der genetischen High-Responder-Konstellation für die proentzündlichen Schlüsselzytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 (genetische Entzündungsneigung).



## Literatur

1. Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wennerberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16:155-165.
2. Al-Ahmad A, Wiedmann-Al-Ahmad M, Fackler A et al. In vivo study of the initial bacterial adhesion on different implant materials. *Arch Oral Biol* 2013;58:1139-1147.
3. Dörner T, Haas J, Loddenkemper C, von Baehr V, Salama A. Implant-related inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:53-56.
4. Jacobi-Gresser E, Huesker K, Schutt S. Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:537-543.
5. Liao J, Li C, Wang Y et al. Meta-analysis of the association between common interleukin-1 polymorphisms and dental implant failure. *Mol Biol Rep* 2014;41:2789-2798.
6. Meissen R, Mintcheva M, Netuschil L. Matrix-Metalloproteinase-8-Spiegel in der periimplantären Sulkusflüssigkeit an Titan- und Zirkonitridoberflächen. *Int J Par Rest Zahnheilkd* 2014;34:91-95.
7. Meyer U, Bühner M, Büchter A, Kruse-Lösler B, Stamm T, Wiesmann HP. Fast element mapping of titanium wear around implants of different surface structures. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:206-211.
8. Nakashima Y, Sun D-H, Trindade M et al. Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J Bone Joint Surg* 1999;81:603-613.
9. Olmedo DG, Paparella ML, Spielberg M, Brandizzi D, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Oral mucosa tissue response to titanium cover screws. *J Periodontol* 2012;83:973-980.
10. Olmedo D, Fernández MM, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Macrophages related to dental implant failure. *Impl Dent* 2003;12:75-80.
11. Pettersson M, Kelk P, Belibasakis GN, Bylund D, Molin Thorén M, Johansson A. Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1beta release from lipopolysaccharide-primed macrophages. *J Periodontol Res* 2017;52:21-32.
12. Rader CP, Sterner T, Jakob F, Schütze N, Eulert J. Cytokine response of human macrophage-like cells after contact with polyethylene and pure titanium particles. *J Arthroplasty* 1999;14:840-848.
13. Roehling S, Astasov-Frauenhoffer M, Hauser-Gerspach I et al. In vitro biofilm formation on titanium and zirconia implant surfaces. *J Periodontol* 2017;88:298-307.
14. Schliephake H, Neukam FW, Urban R. Titanbelastung parenchymatöser Organe nach Insertion von Titanschraubenimplantaten. *Z Zahnärztl Implantol* 1989;5:180-184.
15. Scridhar S, Wilson TG Jr, Palmer KL et al. In vitro investigation of the effect of oral bacteria in the surface oxidation of dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2015;17:562-575.
16. Solar RJ, Pollack SR, Korostoff E. In vitro corrosion testing of titanium surgical implant alloys: an approach to understanding titanium release from implants. *J Biomed Mater Res* 1979;13:217-250.
17. Sterner T, Schütze N, Saxler G, Jakob F, Rader CP. Effects of clinically relevant alumina ceramic, zirconia ceramic and titanium particles of different sizes and concentrations on the TNF-alpha release in a human macrophage cell line. *Biomed Tech* 2004;49:340-344.
18. Teughels W, van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(Suppl 2):68-81.
19. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavrilovic, Black J, Peoc'h M. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:457-476.
20. Wenneberg A, Ide-Ektessabi A, Hatkamata S. Titanium release from implants prepared with different surface roughness. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:505-512.