

Persönliche PDF-Datei für Elisabeth Jacobi-Gresser

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Titankorrosion und die Folgen: Argumente für Zirkon

DOI 10.1055/s-0043-121054
ZWR – Das Deutsche Zahnärzteblatt 2017; 126:
616–621

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2017 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0044-166X

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Titankorrosion und die Folgen: Argumente für Zirkon

Elisabeth Jacobi-Gresser

Titanimplantate unterliegen einer mehr oder weniger ausgeprägten Tribokorrosion in Abhängigkeit von ihrer Oberflächenmodifikation und entlassen Metallpartikel in umgebende Gewebe. Die Partikeldissemination kann einerseits immunogene und andererseits toxische Reaktionen auslösen. Infolge von Makrophagenaktivierung kommt es zur Ausschüttung von proentzündlichen Zytokinen wie TNF- α und IL-1 β . Biofilmmadhäsion an der Implantatoberfläche verstärkt zudem die Korrosionsprozesse.

Periimplantärer Knochenverlust als Folge einer Fremdkörperreaktion

Die schwedische Arbeitsgruppe um Wennerberg und Albrektsson beschreibt den Pathomechanismus der periimplantären Osseointegration als eine immunologisch modulierte Interaktion mit dem implantären Fremdmaterial [1]. In den allermeisten Fällen ist der marginale Knochenverlust Folge eines immunologisch bedingten osteolytischen Geschehens bei Verlust des „foreign body equilibrium“. Neben genetischen Risikofaktoren spielen weitere entzündungsinduzierende Faktoren wie Rauchen, verbliebene Reste von Befestigungszement oder Abformmaterial, bakterielle Kontamination der Implantatkomponenten oder technische Komplikationen wie Schraubenlockerung oder Materialfraktur eine Rolle. Neben den erwähnten Faktoren kann auch die Oberflächenbeschaffenheit und eine damit einhergehende verstärkte Materialabsiedlung periimplantäre Entzündungen auslösen. Die Partikelfreisetzung von der Titanimplantatoberfläche ist bereits in den 1980er-Jahren im Tiermodell beobachtet und beschrieben worden [2,3]. Urban et al. konnten Titanpartikeldissemination in humane Abdominalorgane wie Leber und Milz und in abdominelle regionale Lymphknoten nach Hüft- oder Kniegelenkersatz nachweisen [4].

Korrosionsfördernde Faktoren sind mechanischer, chemischer und elektrolytischer Natur. Die Biotribokorrosion wird als ein kombinierter mechanischer und chemischer bzw. elektrochemischer Prozess in biologischen Geweben beschrieben [5]. Mit speziellen Methoden wie der energiedispersen elektronenmikroskopischen Spektroskopie (scanning electron microscopy-energy dispersive spectroscopy, SEM-EDS) gelang Meyer et al. der Nachweis von Titananopartikeln im periimplantären Knochen von

Minischweinen [6]. Der Vergleich verschiedener Implantatoberflächen ergab eine höhere Gewebelastung 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, wobei die Nanopartikelmenge am größten war bei Implantaten mit Titan-Plasma-Flame-Spray-Beschichtung (ITI-TPS) gefolgt von sandgestrahlter und geätzter Oberfläche (ITI-SLA) im Vergleich zur weniger rauen mechanisierten Oberflächenmorphologie (ILI). Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass sich über die Zeitdauer eine kritische Partikelmenge negativ auf die Osteoblasten auswirken könne.

Titanpartikel sind immunogen, aber nicht allergisierend

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 verbleibt und damit primär keine T-lymphozytäre Reaktion auslöst. Stattdessen wird aufgrund des Partikelreizes das monozytäre Abwehrsystem aktiviert. Dieser Vorgang führt zur Ausschüttung von proentzündlichen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) durch Aktivierung der Makrophagen (► **Abb. 1**). Ihre Aufgabe ist die Elimination von partikulären Fremdstoffen, wie z. B. Bakterien, durch Lyse in ihrem Zytoplasma, was allerdings bei der Aufnahme von Metallpartikeln nicht gelingt; stattdessen fallen die Makrophagen der Apoptose anheim und die Partikel verbleiben im Gewebe. Somit besteht der entzündungsnitierende Reiz fort, sodass ein

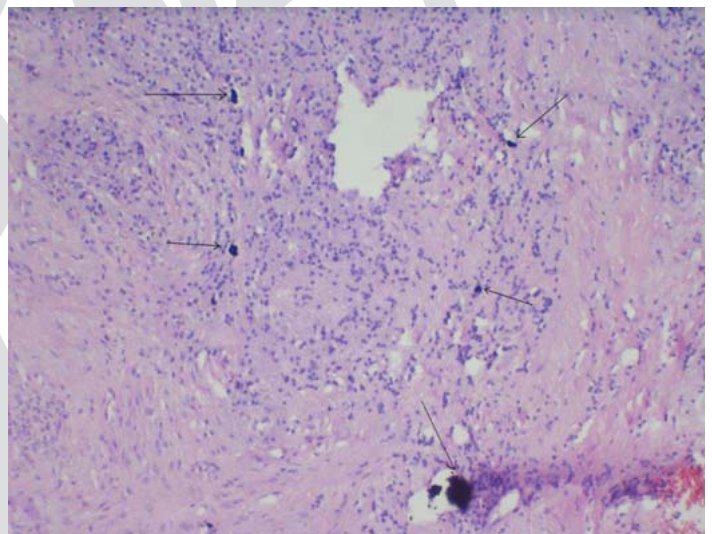
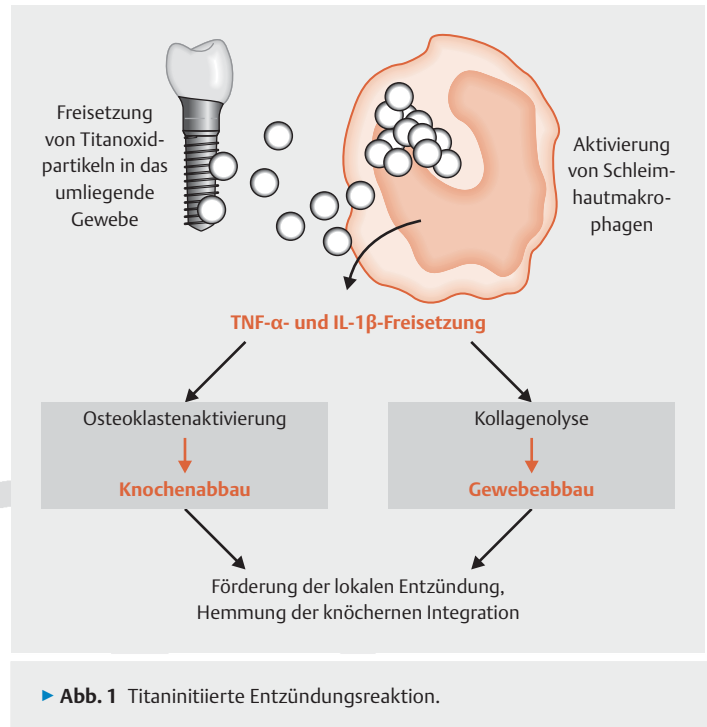
empfindlicher Organismus dauerhaft proentzündlich getriggert wird. Der Pathomechanismus des Knochenabbaus durch die proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-6 wurde von Nakashima et al. beschrieben [7]. Das Ausmaß der Aktivierung humaner Makrophagen wurde in vitro gemessen und korreliert zum Ausmaß der gefundenen Zytokinausschüttung.

Periimplantäre Partikelanreicherung

Olmedo et al. konnten im Rattenmodell den Nachweis erbringen, dass sich Titanpartikel unterschiedlicher Größe und Menge im Gewebe um Einheilkappen während der Phase der Osseointegration anreichern. Von den mittels SEM-EDS analysierten Biopsien der periimplantären Mukosa zeigten 41% Metallpartikel in unterschiedlichen Gewebeschichten [8]. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass die periimplantäre Partikelanreicherung mit der Zeit Einfluss auf die Implantatprognose haben könnte. In Präparaten mit immunhistochemischer Färbung (CD68) konnten sie mit energiedisperser Röntgentechnik (EDX) zeigen, dass sich Titanpartikel sowohl außerhalb von Immunzellen befanden, aber auch mit Titanpartikeln beladene Makrophagen im Granulationsgewebe um gelockerte Implantate nachzuweisen waren (► Abb. 2) [9].

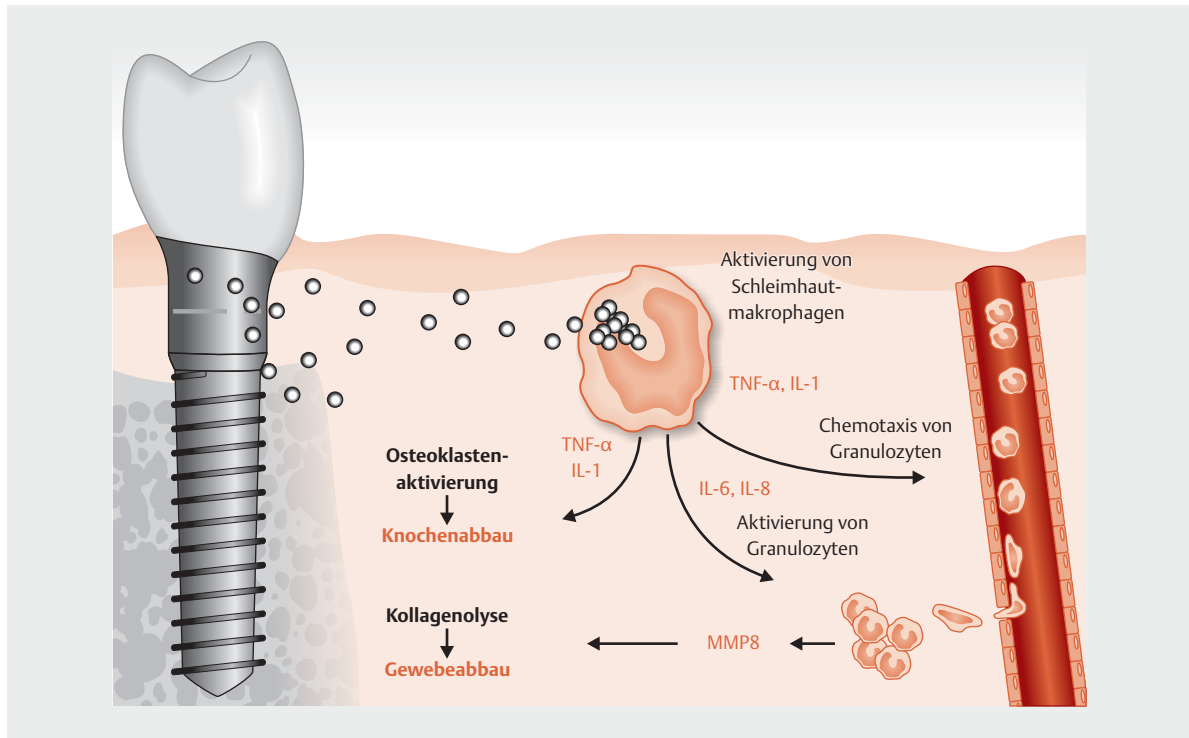
Immunologisch und genetisch bedingte Misserfolge

In einer Praxisstudie konnte die Autorin in Kooperation mit Molekularbiologinnen einen signifikanten Zusammenhang von TNF- α - und IL-1-Ausschüttung und dem Implantatverlust im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv mit Langzeitimplantaterfolg in einem akkreditierten Blutlabortest evaluieren [10]. In den untersuchten Gruppen mit Implantatverlust und Implantaterfolg fand sich auch ein signifikanter Einfluss genetischer Marker bei Vorliegen von Risikogenotypen (IL-1 α [-889 C/T], IL-1 β [+3954 C/T], IL-1-Rezeptor-Antagonist [+2018 T/C] und TNF- α [-308 G/A]). In der statistischen Regressionsanalyse stellten die Anzahl und Kumulation der Risiko-SNPs und ein positiver Titanstimulationstest jeweils unabhängige und additive Risikofaktoren für die Entwicklung eines vorzeitigen Implantatverlusts dar. Liao et al. haben die Daten von weltweiten Assoziationsstudien zu IL-1 α und IL-1 β und Implantatverlust in einer Metaanalyse mit folgendem Resümee publiziert: „Overall, our findings provide evidence of genetic effect of the composite genotype of IL-1A (-889) and IL-1B (+3954) on risk for implant failures and peri-implantitis.“ [11].



Entzündungsmarker um Titanimplantate erhöht

Degidi et al. fanden in einer komparativen immunhistochemischen Evaluation spezifischer Entzündungsmarker, dass diese alle erhöht waren im Gewebe um Titan im Vergleich zu Zirkoneinheilkappen [12]. Albrektsson et al. beschrieben den periimplantären Knochenverlust als einen unspezifischen Entzündungsvorgang i.S. einer Fremdkörperreaktion (FBR) auf Biomaterial [13].



► **Abb. 3** Partikelinduzierte unspezifische Entzündungsreaktion in der Mundschleimhaut.

Die Arbeitsgruppe um Sterner et al. publizierte Ergebnisse zur Makrophagenaktivierung durch Titanoxid-, Aluminiumoxid- und Zirkonoxidpartikel unterschiedlicher Größe und Konzentration nach aseptischer Lockerung von orthopädischen Prothesenkomponenten. Als wesentliche Ursache hierfür werden Abriebpartikel angesehen, die durch Abrasion an den artikulierenden Gelenkflächen entstehen. Titanpartikel zeigten eine signifikant stärkere Aktivierung humaner Gewebemakrophagen durch das Initiatorzytokin TNF- α als die untersuchten Keramikpartikel (► **Abb. 3**) [14].

Nanopartikel bewirken oxidativen Stress

Eine toxische Reaktion auf parenchymatöse Organe durch Titan-Nanopartikel (NP) unterschiedlicher Größe bei oxidativem Stress infolge Bildung freier Radikale (ROS) wurde von Bruno et al. im Rattenmodell in verschiedenen Organgeweben dargestellt [15]. In dieser Studie wurden die NPs intraperitoneal injiziert und ihre Anreicherung in Nieren-, Lungen-, Leber-Makrophagen und in Blutmonozyten dargestellt und die Bildung freier Radikale (Superoxid-Anionen) wie auch das Ausmaß von Membranschädigungen als Ausdruck des oxidativen Stresses gemessen. Die Titanoxidpartikelansammlung war durchgängig in den Leberzellen größer als im Lungengewebe. Allerdings bewirkten NP in den Alveolarma-

krophagen der Lunge einen größeren oxidativen Stress als MP. Internationale Nanopartikelforschung gewährt beunruhigende Einblicke in die Folgen einer Fremdkörperbelastung durch Titan-NP in Tierstudien [16, 17]. Die Studien weisen u. a. entzündungsbedingte Leberzellschädigung mit Erhöhung der Transaminasen und neurodegenerative Erkrankungen nach. Letztere nicht nur im kontaminierten Tier selbst, sondern auch bei den Nachkommen von fertilen Mäusen bei oraler Gabe von Titan-NP. Der oxidative Stress und die Schädigung von Gehirnstrukturen durch nanopartikuliertes Anatase-TiO₂ aufgrund der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke beruht u. a. auf der Triggerung von Reaktionskaskaden wie der Lipidperoxidation und damit einhergehender Zellmembranschädigung, der Verminderung der gesamten antioxidativen Kapazität und der antioxidativen Enzyme.

Zirkon – ein gewebefreundliches Material

Wenn auch die schädigende Wirkung von Zirkon-NP auf biologische Systeme im Tiermodell durch orale oder intraperitoneale Applikation nachweisbar ist, kann doch konstatiert werden, dass die MP- und NP-Partikelabsiedlung von der Zirkonimplantatoberfläche erheblich geringer ist als jene von Titanimplantaten, da diese erheblich korrosionsbeständiger ist und zudem eine geringere Immunogenität von Zirkon-Mikropartikeln nachgewiesen

ist. Eine dem Titanimplantat vergleichbare Osseointegration von Zirkonimplantaten ist in präklinischen Tierstudien belegt worden [18–20]. Ergebnisse histologischer Studien zur Partikelabsiedlung von Zirkonimplantatoberflächen stehen noch aus.

Aktivierung von Inflammasom-Komplexen

Der immunologische Pathomechanismus zur Aktivierung von Inflammasom-Komplexen über Toll-like-Rezeptoren (TLR 4) der Makrophagen durch Titanpartikel und durch Lipopolysaccharide der Parodontopathogene wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) und *Porphyromonas gingivalis* (Pg) ist aufgeklärt. Pettersson et al. beschrieben den synergistischen Effekt von Lipopolysacchariden aus Bakterien und Titanpartikeln auf die IL-1 β -Ausschüttung durch Inflammasom-Aktivierung [21].

Biofilm fördert Titankorrosion

Sridhar et al. wiesen in vitro den korrosionsfördernden Effekt an der Implantatoberfläche durch oralen Biofilm nach [22]. Einige Autoren sehen die Prävention einer Periimplantitis durch Reduktion von Biofilmadhäsion in der Verwendung von Zirkon als Implantatmaterial. In-vivo- und In-vitro-Studien belegen die verminderte Biofilmausprägung an der Zirkonoberfläche im Vergleich zu der des Titans [23–26]. Die Biofilmmakkumulation wird beeinflusst durch Oberflächenmerkmale der eingebrachten Materialien wie ihre chemische Zusammensetzung, Beschichtung und deren Rauigkeit sowie der freien Oberflächenenergie [27].

MMP-8 als Frühmarker für Gewebestruktion

Meissen et al. publizierten die Ergebnisse einer MMP-8-Studie an Patienten mit Titan- oder Zirkonabutments im Split-Mouth-Design. Die Matrix-Metalloproteinase-8 gilt als eines der destruktivsten Enzyme bei Parodontitis und Periimplantitis. Zu jedem der gemessenen Zeitpunkte erwiesen sich die MMP-8-Werte als Ausdruck einer Kollagenolyse statistisch signifikant niedriger bei den Zirkonabutments im Vergleich zu den Titanbauten [27]. Untersuchungsreihen der Autorin zur Entzündungsreduktion bei biofilminitiiertem Parodontitis/Periimplantitis durch den Einsatz natürlicher ätherischer Ölmischungen (Aromatherapie) zeigten in Laboranalysen eine deutliche Abnahme der aMMP-8-Marker als Ausdruck einer antientzündlichen Wirkung. Systemische toxische Belastungen durch oral verarbeitete Metalle, aber auch durch andere Werkstoffe, können einen entzündlichen immunologischen Status bedingen. Eine Reduktion von oralen Metallen und deren negativen Auswirkungen kann eine Entlastung des Immunsystems durch den überlegten Einsatz moderner Hochleistungskeramiken bewirken. Eine Vermeidung von Systemüberlastung durch schädliche dentale Werkstoffe ist oberstes Ziel in der komplementären Zahnmedizin und oralen Präventivmedizin. Hierzu zählt auch der bevorzugte Einsatz von Zirkon als Implantatmaterial.

Die folgenden ► **Abb. 4 bis 9** zeigen klinisch und röntgenologisch einen Fall mit einer 10-Jahres-Kontrolle eines einteiligen und einer 5-Jahres-Kontrolle von zweiseitigen Zirkonimplantaten.

FALLBEISPIEL

Einsatz von Zirkonimplantaten



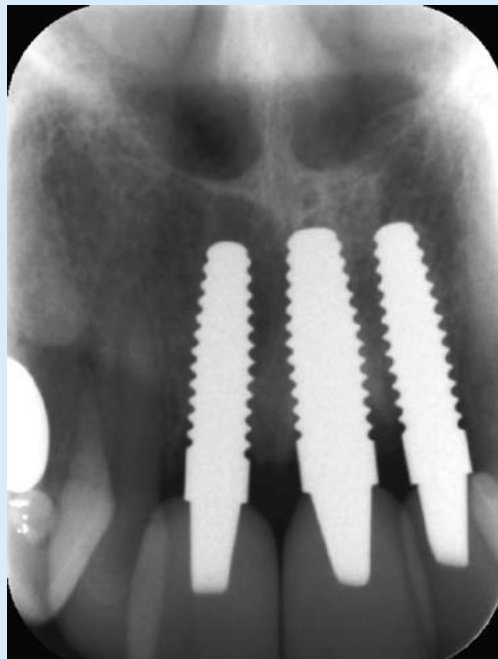
► **Abb. 4** Ausgangsbefund.



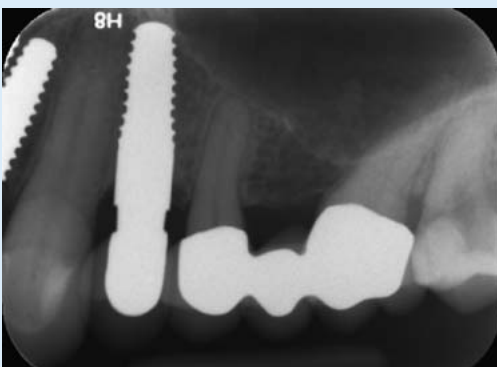
► **Abb. 7** 5-Jahres-Kontrolle, Implantate 11, 21, 22.



► **Abb. 5** Situs mit Implantaten vor Augmentation.



► **Abb. 6** Röntgenkontrolle nach Kroneneingliederung.



► **Abb. 8** Röntgenologische 10-Jahres-Kontrolle einteiliges Zirkonimplantat.



► **Abb. 9** 10-Jahres-Kontrolle oral, Implantat 24.

Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Korrespondenzadresse

Dr. Elisabeth Jacobi-Gresser

Heidesheimer Straße 20
55124 Mainz
mail@jacobi-gresser.de
www.jacobi-gresser.de

Literatur

- [1] Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P et al. Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014; 18: 192–203
- [2] Schliephake H, Neukam FW, Urban R. Titanbelastung parenchymatöser Organe nach Insertion von Titanschraubenimplantaten. *Z Zahnärztl Implantol* 1989; 5: 180–184
- [3] Weingart D, Steinemann S, Schilli W et al. Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23: 450–452
- [4] Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ et al. 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
- [5] Landolt D. Electrochemical and materials aspects of tribocorrosion systems. *J Phys D: Appl Phys* 2006; 39: 3121
- [6] Meyer U, Buhner M, Buchter A et al. Fast element mapping of titanium wear around implants of different surface structures. *Clin Oral Implant Res* 2006; 17: 206–211
- [7] Nakashima Y, Sun DH, Trindade M et al. Signaling pathway for tumor necrosis factor- α and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J Bone Joint Surg* 1999; 81: 603–613
- [8] Olmedo DG, Paparella ML, Spielberg M et al. Oral mucosa tissue response to titanium cover screws. *J Periodontol* 2012; 83: 973–980
- [9] Olmedo D, Fernández MM, Guglielmotti MB et al. Macrophages related to dental implant failure. *Implant Dent* 2003; 12: 75–80
- [10] 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
- [11] 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
- [12] Degidi M, Artese L, Scarano A et al. Inflammatory infiltrate, microvessel density, nitric oxide synthase expression, vascular endothelial growth factor expression, and proliferative activity in peri-implant soft tissues around titanium and zirconium oxide healing caps. *J Periodontol* 2006; 77: 73–80
- [13] Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T et al. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res* 2014; 16: 155–165
- [14] Sterner T, Schütze N, Saxler G et al. [Effects of clinically relevant alumina ceramic, zirconia ceramic and titanium particles of different sizes and concentrations on TNF- α release in a human macrophage cell line]. *Biomed Tech (Berl)* 2004; 49: 340–344
- [15] Bruno ME, Tasat DR, Ramos E et al. Impact through time of different sized titanium dioxide particles on biochemical and histopathological parameters. *J Biomed Mater Res A* 2014; 102: 1439–1448
- [16] Jeon YM, Kim WJ, Lee MY. Studies on liver damage induced by nanosized-titanium dioxide in mouse. *J Environ Biol* 2013; 34: 283–287
- [17] Feng X, Chen A, Zhang Y et al. Application of dental nanomaterials: potential toxicity to the central nervous system. *Int J Nanomedicine* 2015; 10: 3547–3565
- [18] Chappuis V, Cavusoglu Y, Gruber R et al. Osseointegration of zirconia in the presence of multinucleated giant cells. *Clin Implant Dent Relat Res* 2016; 18: 686–698. doi:10.1111/cid.12375
- [19] Kohal RJ, Weng D, Bächle M et al. Loadet custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol* 2004; 75: 1262–1268
- [20] Gahlert M, Roehling S, Sprecher CM et al. In vivo performance of zirconia and titanium implants: a histomorphometric study in mini pig maxillae. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23: 281–286
- [21] Pettersson M, Kelk P, Belibasakis GN et al. Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1 β release from lipopolysaccharide-primed macrophages. *J Periodontol Res* 2017; 52: 21–32. doi:10.1111/jre.12364
- [22] 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: e562–e575
- [23] Rimondini L, Cerroni L, Carrassi A et al. Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 793–798
- [24] Scarano A, Piattelli M, Caputi S et al. Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study. *J Periodontol* 2004; 75: 292–296
- [25] 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
- [26] 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
- [27] Teughels W, Van Assche N, Sliepen I et al. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17: 68–81
- [28] Meissen R, Mintcheva M, Netuschil L. Matrix-Metalloproteinase-8-Spiegel in der periimplantären Sulkusflüssigkeit an Titan- und Zirkonitridoberflächen. *Int Par Rest Zahnheilk* 2014; 34: 91–95

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121054>
ZWR – Das Deutsche Zahnärzteblatt 2017; 126: 616–621
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0044-166X