

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Klinikdirektor Prof. Dr. med Dr. med. dent. Martin Gosau

## **„Klinische retrospektive Studie zur Untersuchung der Titanverträglichkeit in einer norddeutschen Bevölkerung“**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Max-Nicholas Stutenbecker  
aus Berlin

Hamburg 2021

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.12.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Frank Timo Beil**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr.Dr. Felix Blake**

# Inhalt

1. Einleitung.....	2
1.1 Problemstellung .....	3
1.2 Hypothese .....	3
1.3 Methodisches Vorgehen .....	4
2. Aktueller Stand der Forschung.....	5
2.1 Osteosynthese.....	5
2.2 Endoprothetik und Implantate.....	7
2.3 Immunsystem.....	15
2.4 Entzündungsmediatoren .....	18
2.4.1 TNF $\alpha$ .....	18
2.4.2 Interleukin-1 .....	20
2.4.3 IL-10.....	22
2.5 Der Werkstoff Titan.....	22
2.6 Korrosion und Wirkung von Titanpartikeln im menschlichen Körper.....	24
2.7 Osseointegration .....	30
3. Material und Methode .....	33
3.1 Titanstimulationstest .....	33
4. Ergebnisse .....	36
4.1 Ergebnisse in Bezug auf den Tumornekrosefaktor-alpha .....	38
4.2 Ergebnisse in Bezug auf Interleukin-1 .....	42
4.3 Vergleich Frauen und Männer .....	43
4.4 Vergleich der Altersgruppen .....	45
5. Diskussion.....	47
5.1 Schwellenwerte.....	52
5.2 Klinischer Nutzen des Titanstimulationstests .....	56
5.3 Mögliche Alternative zu Titan .....	61
6. Zusammenfassung.....	66
7. Abkürzungsverzeichnis .....	68
8. Literaturverzeichnis.....	70
9. Danksagung .....	88
10. Lebenslauf .....	89
11. Eidesstattliche Versicherung.....	90

## 1. Einleitung

Ziel dieser Studie ist es, die Titanverträglichkeit von 966 Frauen und Männern aus zwei Zentren in Norddeutschland zu untersuchen. Im Zeitraum von 2015-2019 wurde den Patienten, welche zwischen 17 und 85 Jahren alt waren, einmalig venöses Blut abgenommen. Es handelte sich hierbei um 9ml Vollblut. Ein wesentliches Einschlusskriterium war dabei, dass die Patienten die anatomisch morphologischen Voraussetzungen erfüllten, nämlich einen ausreichend dimensionierten Kieferknochen für die Aufnahme eines Implantats. Zudem wurden Patienten, bei welchen zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine akute oder chronische Infektion vorlag, nicht mit in die Studie eingeschlossen, um Verfälschungen der Laborwerte in Hinblick auf die Entzündungsparameter zu verhindern. Ebenso wurden Patienten mit anamnestisch bekannten Implantatverlusten nicht mit einbezogen. Patienten, welche in der Vergangenheit schon Zahnimplantate aus Titan oder Implantate am Bewegungsapparat erhielten, wurden ebenso nicht mit in die Studie eingeschlossen.

Titan gilt in der Wissenschaft als biokompatibler Werkstoff, welcher keine Allergien auslöst. Nichtsdestotrotz gab es in den letzten Jahren immer wieder Studien, welche die Verträglichkeit in Frage stellten. Die Autoren dieser vorliegenden Studie wollten mit dem Titanstimulationstest herausfinden, inwieweit das menschliche Immunsystem auf Titanpartikel reagiert. Im Mittelpunkt der laborchemischen Auswertung standen die Entzündungsmarker Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) und Interleukin-1 (IL-1).

## 1.1 Problemstellung

Es werden eine Vielzahl von metallischen Fremdkörpern im Rahmen von operativ rekonstruktiven Maßnahmen in den Menschen eingebracht. Fraglich bleibt, ob sich all diese Materialien biologisch unbedenklich bzw. neutral verhalten. Eine der meistverwendeten Substanzen bildet das Titan, welches für biologisch hochverträglich gehalten wird. Bis dato fehlt jedoch ein wissenschaftlicher Nachweis, dass diese Angabe begründet ist. Ziel dieser Studie ist es, eine objektive Aussage zu treffen, basierend auf einem Titanstimulationstest, zu welchem Anteil in einer norddeutschen Bevölkerung eine Titanverträglichkeit vorliegt.

Im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen konnte dargestellt werden, dass immunkompetente Zellen (Makrophagen) durch Kontakt mit Titanoxidpartikeln zur Zytokinexpression angeregt werden können. Die Bereitschaft Zytokine auszuschütten, erscheint interindividuellen Unterschieden zu unterliegen, d.h. je nach Prädisposition der Patientin / des Patienten<sup>1</sup> fällt die Immunreaktion unterschiedlich hoch aus. Hierdurch ist ein individuelles Maß der Zytokinexpression zu erklären.

## 1.2 Hypothese

Titan ist nicht allgemein verträglich.

Hieraus resultiert die Frage, ob die individuelle Immunkompetenz des Patienten als weiteres Kriterium über die Betrachtung der morphologisch-anatomischen Gegebenheiten hinaus, im Rahmen der Implantattherapie zur Entscheidungsfindung einbezogen werden sollte.

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

### 1.3 Methodisches Vorgehen

Es wurden 966 Patienten aus zwei norddeutschen Zentren, die die anatomisch-morphologischen Voraussetzungen erfüllen, in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten sollten im weiteren Behandlungsverlauf eine Versorgung mit Titanimplantaten erhalten. Bis dato wurde keinem der Patienten Titan implantiert.

Ziel ist es, eine realistische Abbildung des Patientenprofils ohne Bias zu erreichen.

Es wurde bei jedem Probanden ein Titanstimulationstest zur Bestimmung der Reagibilität des Immunsystems präoperativ durchgeführt.

## 2. Aktueller Stand der Forschung

Der Einsatz von Titanimplantaten in den menschlichen Körper begann in den 1960er Jahren und verzeichnete seitdem aufgrund des technischen und medizinischen Fortschritts einen enormen Anstieg. Mit Hinblick auf den demographischen Wandel lässt sich erahnen, dass der Einsatz von Implantaten in der Zukunft weiterhin zunehmen wird. Aufgrund des medizinischen Fortschritts werden gerade die Menschen in den Industrienationen immer älter. Der Nutzungsanstieg von Titanimplantaten ist unter anderem auf die guten mechanischen Eigenschaften und die vermeintlich gute Körperverträglichkeit zurückzuführen. Implantate erfüllen verschiedene Zwecke. In der Traumatologie können sie beispielsweise eine Immobilisation eines Patienten aufgrund einer Fraktur verhindern. Der Patient darf teilweise direkt nach Implantation den betroffenen Knochen wieder belasten, so können Folgekomplikationen, wie beispielsweise Pneumonien oder Thrombosen, minimiert werden. Im zahnmedizinischen oder plastischen Bereich können auch ästhetische Vorteile durch Implantate genutzt werden. Zudem vermindern Zahnimplantate bei Patienten mit Zahnverlust durch eine verbesserte Druckübertragung einen Knochenabbau im Kieferknochen. Sowohl im zahnmedizinischen als auch im chirurgischen Bereich können somit Implantate zu einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten beitragen. Durch den Fortschritt in der Medizin und Medizintechnik konnten die Implantatverlust-Raten in den letzten zwei Jahrzehnten immer weiter minimiert werden (Knöfler et al. 2016).

### 2.1 Osteosynthese

Die Geschichte der Behandlung von Knochenbrüchen geht mehrere Jahrtausende zurück. Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts wurde jedoch die konservative Behandlung von Frakturen der operativen vorgezogen. Erst durch verbesserte Hygienemaßnahmen und der daraus folgenden Minderung der Infektionen setzte sich zur Mitte des 20. Jahrhunderts die operative Behandlung durch.

Die Versorgung von Frakturen mittels Osteosynthese ist ein Verfahren, welches bereits seit fast zwei Jahrhunderten in der Medizin Anwendung findet. Dabei wird eine Fraktur mit Hilfe von Metall stabilisiert, um so zum Beispiel eine bessere Knochenheilung zu erzielen, Fehlstellungen zu vermeiden und eine frühfunktionelle Belastung zu ermöglichen. Zu den Pionieren der Osteosynthese gehörte unter anderem Bernhard von Langenbeck, welcher 1858 mit einer Metallschraube versuchte, eine Fraktur am Schenkelhals zu versorgen. Der Durchbruch der operativen Frakturversorgung kam allerdings erst Anfang des 20. Jahrhunderts. Albin Lambotte entwickelte zunächst aus Aluminium, später aus Stahl, Implantate zur Behandlung von Frakturen. Der Begriff Osteosynthese ist auf ihn zurückzuführen (Manual der Osteosynthese). Mittlerweile gibt es in der Behandlung mittels Osteosynthese verschiedene Verfahren zur Frakturversorgung. Je nach Gelenk oder Knochen werden unter anderem die Marknagel-Osteosynthese, die Platten-Osteosynthese, Schrauben-Osteosynthese und die Draht-Osteosynthese verwendet. Durch diese Verfahren gelingt eine interfragmentäre Ruhigstellung, die somit zu einer direkten, nach Möglichkeit kallusfreien Frakturheilung führt. Zudem sind die Risiken einer Ausbildung von Pseudarthrosen deutlich geringer.

Die Anwendung der osteosynthetischen Verfahren ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. So wurden im Jahr 2019, nur auf lange Röhrenknochen beschränkt, 225.547 Osteosynthesen durchgeführt. Im gleichen Jahr wurden weiterhin 243.477 Hüftendoprothesen und 193.759 Knieendoprothesen implantiert (Statistisches Bundesamt 2019). Eine statistische Auswertung im „Deutschen Ärzteblatt“ zeigt, dass es zwischen den Jahren 2005 und 2011 einen 11-prozentigen Anstieg bei der Implantation von elektiven Hüftendoprothesen in Deutschland gab. So wurden im Jahr 2005 in Deutschland 140.000 elektive Hüftendoprothesen implantiert. Im Jahr 2011 waren es bereits 155.300. Es ist mit einer weiteren Zunahme aufgrund des demographischen Wandels zu rechnen (Wengler et al. 2014). Denn gerade ältere Personen sind, aufgrund von zunehmender Immobilisation und des daraus resultierenden herabgesetzten Knochenstoffwechsels und einer verminderten Knochenfestigkeit, von Frakturen besonders betroffen. Von den 100.000 Osteosynthesen entfielen 85% auf Menschen, welche älter als 70 Jahre waren. Eine Studie aus Großbritannien kam zu dem Ergebnis, dass die geschätzte Zahl der Hüftprothesen von 2000 bis 2030 allein aufgrund des demographischen Wandels um 40% steigen wird. Die proportionale Veränderung wird bei Männern (51%)

wesentlich höher sein als bei Frauen (33%), wobei sich die Zahl der männlichen Hüftprothesen bei den über 85-Jährigen verdoppeln wird (Birrell et al. 1999).

Viele verschiedene Metalle und Metalllegierungen wurden für den Gelenkersatz, die interne Fixierung von Knochenbrüchen und für die Osteotomie verwendet. Die in der modernen Chirurgie überwiegend verwendeten Metallimplantate bestehen aus handelsüblichem Reintitan, Titanlegierungen (z.B. Ti6Al7Nb, TiAl6V4) und medizinischem Edelstahl (SS316L). Die verwendeten metallischen Biomaterialien bestehen aus einer Vielzahl von Metallen, darunter Aluminium (Al), Chrom (Cr), Kobalt (Co), Nickel (Ni), Molybdän (Mo), Vanadium (V), Titan (Ti) und Eisen (Fe). Edelstahl SS316L zum Beispiel enthält Cr (16-18%), Ni (10-14%) und verschiedene Spurenmetalle (5%), die mit Fe ausgewogen sind (Disegi and Wyss 1989).

## 2.2 Endoprothetik und Implantate

Im Laufe der Jahrzehnte führte die chirurgische Entwicklung in der Medizin nicht nur zu einer Weiterentwicklung der Osteosynthese-Verfahren. Unter anderem begann in den 1960er Jahren die Entwicklung von Endoprothesen. Endoprothesen sind Implantate, welche beispielsweise aus Metallen, Kunststoffen oder Keramik bestehen können. Diese werden in den Körper eingebracht und verbleiben dort gegebenenfalls ein Leben lang. Das Ziel dieser Implantate ist es, bei Gelenken, welche durch arthrotische Veränderungen, gelenknahe Frakturen oder durch osteoporotische Veränderungen in ihrer Funktion stark eingeschränkt sind und zusätzlich Schmerzen verursachen können, langfristig die Funktion wieder zu verbessern und der betroffenen Person damit im besten Falle eine uneingeschränkte Mobilität und Schmerzfreiheit zu gewähren. Ebenso wie bei den Osteosynthesen ist auch bei der Implantation von Endoprothesen ein Anstieg zu verzeichnen. So stieg die Anzahl der elektiven Hüft-Endoprothesen in Deutschland zwischen 2005 und 2011 um 11% an (siehe Seite 6). Das Material der Endoprothesen ist dabei, wie oben bereits erläutert, verschieden. So können Materialien wie zum Beispiel Metall und Kunststoff kombiniert werden. Es zeigte sich jedoch in verschiedenen Studien, dass es bei einer ausschließlich aus Metall bestehenden Prothese, zu einem vermehrten Abrieb von Metallpartikeln kommt (Smith et al. 2012).

Mittlerweile beschränkt sich der Einsatz von Metall in der Medizin nicht mehr nur auf die Traumatologie. Verschiedene Arten von Metallen kommen beispielsweise in der Kardiologie (Implantation von Stents nach Koronarverschluss), Viszeralchirurgie (Stapler), Zahnmedizin (Zahnimplantate), gastroenterologischen Endoskopie oder der Neurochirurgie (Clipping, Cage) zum Einsatz. Auch in diesen Beispielen verbleiben die Implantate meist das gesamte weitere Leben im Körper.



*Abbildung 1: Hüftschaft*



*Abbildung 2 Marknagel zur Verwendung bei Tibiaschaftfrakturen*



*Abbildung 3: femoraler Anteil einer Knieendoprothese, seitlich aufgenommen*



*Abbildung 4: femoraler Anteil einer Knieendoprothese, von vorn aufgenommen*

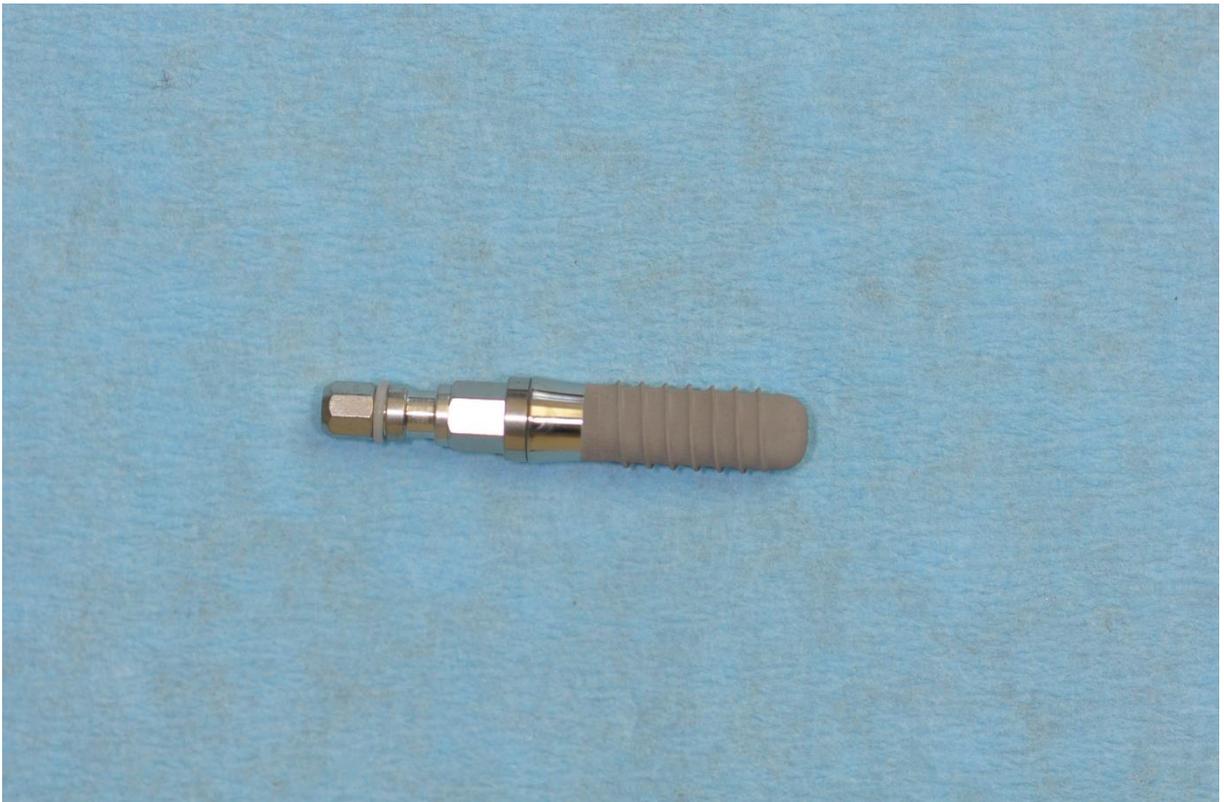


Abbildung 5: Straumann Standard Implantat mit Abutmentschraube



Abbildung 6: Straumann Standard und Bone Level Implantat mit Abutmentschrauben

Der Abrieb oder die Korrosion von Implantatmaterialien führt zu einer Freisetzung kleinster Partikel in das umliegende Gewebe. Diese Partikel können durch das Immunsystem als körperfremd erkannt und bekämpft werden. Zellen des Immunsystems können dabei nach erst- oder mehrmaligem Kontakt auf diesen Fremdkörper mit einer Ausschüttung von Entzündungsmediatoren reagieren, zum Beispiel Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ) oder Interleukin-1 (IL-1). Dies kann im Verlauf zu Entzündungsreaktionen im umliegenden oder auch fremdkörperfernen Gewebe führen. Bei TNF $\alpha$  und IL-1 ist bekannt, dass sie die Aktivität von Osteoklasten steigern können, was wiederum zu einem vermehrten Abbau der Knochenmatrix mit anschließender Knocheninstabilität führt (Lohmann et al. 2017).

An die verschiedenen Implantate werden unterschiedliche Anforderungen gestellt. In Bezug auf die Traumatologie und Kieferchirurgie müssen die Implantate eine gute Korrosionsbeständigkeit und Langzeitbeständigkeit aufweisen. Zudem sollte eine Frakturfestigkeit gegenüber Druck-, Biege- und Torsionskräften vorhanden sein. Ebenfalls wichtig ist die Kraftübertragung vom Implantat auf den Knochen (Osman and Swain 2015). Des Weiteren wird von Implantatwerkstoffen erwartet, dass sie biokompatibel sind, dass sie sich den biologischen Abbauprozessen widersetzen, keine toxischen Eigenschaften besitzen und keine Entzündungs- bzw. immunologischen Reaktionen auslösen (Wintermantel und Ha 1998).

Anforderungen an Implantate:



So wurden in den letzten Jahrzehnten bedeutende Verbesserungen erzielt, um geeignete metallische Biomaterialien mit optimaler Biofunktionalität zu liefern. Zum Beispiel Stabilität, kombiniert mit einer Oberflächenstruktur, die eine Zelladhäsion ermöglicht, einer ausgezeichneten Biokompatibilität von niedriger intrinsischer Toxizität, entzündlicher Aktivierung und Immunogenität (Tengvall and Lundstrom 1992). Trotzdem bleibt die Tendenz zur Korrosion bestehen, wenn Implantate in eine physiologische Umgebung implantiert werden (Hallab et al. 2005, Singh and Dahotre 2007). Auf die Wirkung von Titanpartikeln im menschlichen Körper wird ausführlicher im Kapitel 2.6 eingegangen.

Es gibt immer mehr klinische und forschungsbasierte Belege dafür, dass ein relevanter Prozentsatz der Patienten mit Metallimplantaten eine Metallüberempfindlichkeit und schwere entzündliche Nebenwirkungen entwickeln kann, die zu einer aseptischen Lockerung des Implantats und sogar zu systemischen Reaktionen führen können (Bauer 2002, Voggenreiter et al. 2003, Fu et al. 2013). Cooper et al. untersuchten retrospektiv 12 Patienten, welche ein Hüftimplantat erhielten und durchschnittlich nach ca. 8 Monaten über neu aufgetretene oder anhaltende Beschwerden im Bereich des Hüftimplantats klagten. Die Implantate bestanden am Hüftschaft aus Titanlegierungen und am Halsbereich aus Kobalt-Chrom-Legierung. Bei 8 Patienten waren im MRT unerwünschte Gewebsreaktionen zu sehen. Die Histologie zeigte in sieben Fällen großflächige Gewebsnekrosen und im lebensfähigen Kapselgewebe dichte lymphozytäre Infiltrate (Cooper et al. 2013). In einer anderen Studie wurde die inflammatorische Reaktion auf Edelstahl- und Titanplatten bei Patienten untersucht, welche aufgrund von Frakturen an langen Extremitätenknochen mit diesen versorgt wurden. Immunhistochemisch konnten im Weichgewebe, welches von der Gewebe-Implantat-Grenze stammte, aktivierte Makrophagen, CD3 positive T-Lymphozyten sowie CD8 positive zytotoxische T-Lymphozyten nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigten eine ausgeprägte Entzündungs- und Gewebsreaktion im Weichteilgewebe, unabhängig vom Werkstoff (Voggenreiter et al. 2003).

Zu den Risiken eines Implantatverlustes zählen, sowohl bei orthopädischen als auch bei den Zahnimplantaten, die orale Bakterienbesiedlung, das Rauchen, das Vorhandensein von Diabetes mellitus oder iatrogene Faktoren (Ferreira et al. 2006) (Baig and Rajan 2007, Holahan et al. 2008, Urban et al. 2012). Patienten mit einer

in der Vorgeschichte bekannten Parodontitis zeigten eine geringere Überlebensrate der Implantate und eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Stellen mit periimplantären Knochenverlusten (Roccuzzo et al. 2010).

Additive Risikofaktoren stellen laut einer Studie von Jacobi-Gresser et al. ein positiver Titanstimulationstest und die Anzahl von IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA und TNF $\alpha$  Risikogenotypen dar (Jacobi-Gresser et al. 2013). In Bezug auf das Rauchen zeigt sich, dass zusätzlich der IL-1 Genotyp eine wesentliche Rolle spielt. Gruica et al. wiesen in ihrer Arbeit nach, dass der Faktor Rauchen mit einem IL-1 Genpolymorphismus mit einer signifikanten Komplikationsrate einherging. In der Gruppe der Nichtraucher war dies nicht der Fall. Nichtraucher mit einem IL-1-Genpolymorphismus hatten keine höheren Komplikationsraten (Gruica et al. 2004, Jansson et al. 2005).

Eine Überempfindlichkeit gegenüber Implantaten kann mit einer Vielzahl von Symptomen wie Schmerzen, Gelenkerguss, verzögerter Wund-/Knochenheilung, anhaltender Sekretion, allergischer Dermatitis (lokal oder systemisch), Klickgeräuschen, Verlust der Gelenkfunktion, Instabilität und Versagen des Implantats einhergehen (Cooper et al. 2013, Lohmann et al. 2017).

Weiterhin spielen das Können und die Erfahrung des Operators für eine erfolgreiche Implantation eine nicht unwesentliche Rolle. Jemt et al. untersuchten in ihrer Studie die Auswirkungen des Operators auf den frühzeitigen Implantatverlust. In der Zeit wurden von 23 Ärzten über 8.000 Patienten mit über 11.000 Implantaten operativ versorgt. Eine stochastische Variation von Fehlern für einzelne Chirurgen konnte im Laufe der Jahre beobachtet werden. Zwischen den Chirurgen konnten unterschiedliche Versagensraten beobachtet werden. Die Chirurgen reduzierten ihre Ausfallraten bei der Verwendung von Implantaten mit mäßig rauen Oberflächen, aber das Verhältnis der Ausfallraten zwischen den Chirurgen blieb erhalten (Jemt et al. 2016).

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich in neueren Studien höhere Überlebensraten des Implantats und niedrige Komplikationsraten zeigen. Die Häufigkeit ästhetischer, biologischer und technischer Komplikationen ist jedoch nach wie vor hoch (Pjetursson et al. 2014).

## 2.3 Immunsystem

Der Mensch muss sich unbewusst Tag für Tag mit zum Teil pathogenen Keimen auseinandersetzen. Diese können durch die Nahrungsaufnahme, durch das Atmen oder durch Wunden in den Körper eindringen. Zusätzlich muss er körpereigene entartete Zellen eliminieren. Dass diese den Körper nicht schädigen, verdankt der Mensch seinem Immunsystem. Dieses ist dafür verantwortlich, dass es alle im Körper befindlichen Fremdkörper oder veränderte Zellen aufspürt und im besten Fall eliminiert. Geschieht dies, so erkrankt der Körper beispielsweise nicht an einem pathogenen Bakterium oder Virus. Schon das neugeborene Kind besitzt ein Immunsystem, auch angeborenes oder unspezifisches Immunsystem genannt. Dieses Immunsystem reagiert unmittelbar von Minuten auf Fremdkörper, Bakterien und Viren. Zu den zellulären Bestandteilen des unspezifischen Immunsystems gehören die Granulozyten (eosinophil, basophil, und neutrophil), die Monozyten / Makrophagen, dendritische Zellen und die natürlichen Killerzellen (Bröker et al. 2019). Zum angeborenen Immunsystem zählt auch das Komplementsystem. Es kann durch bestimmte Erreger, aber auch durch Antigen-Antikörper-Reaktionen aktiviert werden. Das Komplementsystem besteht aus ca. 30 Serumproteinen, welche normalerweise in inaktiver Form vorliegen. Durch die Aktivierung kommt es zur Lyse von Zellen, zur Anlockung von Entzündungszellen und Opsonierung von Fremdkörpern (Kaufmann 2014). Opsonierung bedeutet, dass Mikroorganismen von Zellen des Komplementsystems markiert werden und so von Abwehrzellen besser phagozytiert werden können. Es bestehen drei verschiedene Aktivierungswege (klassischer Aktivierungsweg, lektinvermittelter Aktivierungsweg und alternativer Aktivierungsweg), welche gemeinsam den terminalen Komplementweg einleiten (Königshoff and Brandenburger 2018).

Eines der häufigsten Aktivierungssignale für Makrophagen ist in Bezug auf artikulierende Oberflächen, die Phagozytose von Abriebpartikeln und Knochenzementpartikeln (Willert and Semlitsch 1996).

Zum löslichen Bestandteil zählen die Akut-Phase-Proteine, welche zum überwiegenden Anteil in der Leber produziert werden. Bei einer Akut-Phase-Reaktion werden überwiegend Interleukine, vor allem Interleukin-1 $\beta$ , sowie TNF $\alpha$  ausgeschüttet (Perlmutter et al. 1986, Koj 1996). Weiterhin wird der Mensch durch

das erworbene, spezifische Immunsystem, geschützt. Dieses ist nicht von Geburt an vorhanden. Im Gegensatz zum unspezifischen Immunsystem reagiert es bei Erstkontakt erst deutlich zeitversetzt, dafür aber auf Antigene. Das heißt (d.h.), es kann effizienter die Pathogene abwehren und bildet gegen diese ein immunologisches Gedächtnis. Gelangt der Fremdkörper / das Pathogen abermals in den Körper, so wird eine erneute Infektion durch Gedächtnis-B- und T-Zellen sowie durch Antikörperproduktion im besten Falle verhindert (Bröker et al. 2019). Zudem kann das spezifische Immunsystem in diesem Fall schneller reagieren als noch bei Erstkontakt. Bestandteile sind B- und T-Zellen sowie Antikörper (= Immunglobuline). Zellen, welche zu beiden Systemen gehören, sind die Leukozyten (Königshoff and Brandenburger 2018).

Ein effizientes Immunsystem bietet jedoch nicht uneingeschränkt Vorteile. Als Beispiele wären hier Autoimmunerkrankungen und Allergien zu nennen. Autoimmunerkrankungen können zu unkontrollierten Entzündungsreaktionen führen und damit letztendlich den Körper schädigen. Dabei reagiert das Immunsystem auf körpereigene Zellen und greift diese an. Beispiele sind hier die HLA B27 (Psoriasis Arthritis, M. Bechterew) assoziierten Erkrankungen, Morbus Crohn oder die glutensensitive Enteropathie.

Physiologisch werden Zellen, welche die sogenannte zentrale oder periphere Toleranz nicht aufweisen, beziehungsweise (bzw.) zu stark an körpereigene Zellen binden, aussortiert. Ein weiteres Beispiel für eine überschießende Immunantwort stellt die Allergie dar. Hierbei werden nicht-pathogene Umweltallergene als pathogen bewertet, in dessen Verlauf es zu verschiedenen allergischen Reaktionen kommen kann. Bei der Einteilung nach Coombs und Gell rücken vor allem die Typen I und IV in den Vordergrund. Die Gemeinsamkeit der verschiedenen allergischen Reaktionen besteht darin, dass eine vorherige Sensibilisierung stattgefunden haben muss. Eine Hypersensitivität, oder allergische Reaktion, ist charakterisiert als eine überschießende Reaktion auf ein bekanntes Antigen. Diese Definition wurde erstmals 1906 schriftlich vom Wiener Kinderarzt Clemens v. Pirquet erwähnt. Bei der Typ I-Reaktion ist vor allem die sofortige Reaktion des Immunsystems auf die Antigene innerhalb von Minuten kennzeichnend, sowie eine Vermittlung von gebundenen IgE-Antikörpern. Beispiele wären hierbei die Reaktion auf Wespengifte oder Arzneimittel wie Penicillin. Bei einem Erstkontakt bildet das Immunsystem

allergen-spezifische T-Lymphozyten (TH2), welche bei einem Zeitkontakt mit dem bekannten Allergen interagieren. Dies führt zu einer Sezernierung von Antikörpern durch B-Zellen, sogenannte Plasmazellen und die Ausbildung von B-Gedächtniszellen. Diese B-Gedächtniszellen sind der entscheidende Faktor für eine schnellere Immunreaktion bei Zweitkontakt auf das Antigen. Die daraufhin resultierende Freisetzung von Entzündungsmediatoren, wie beispielsweise Histamin, kann zu einer Entwicklung von Ödemen, Erythemen und/oder starkem Juckreiz führen (Biedermann et al. 2016).

Die sogenannte Typ IV-Reaktion wird auch als Spättyp bezeichnet und ist eine zellvermittelte Reaktion, welche Stunden bis Tage nach der Exposition auftreten kann (Hensten-Pettersen, A. 1993). Eine der häufigsten Typ IV-Reaktionen ist das allergische Kontaktekzem. Dabei werden Kontaktallergene beispielweise über die Haut aufgenommen. Da es sich bei der Vielzahl von Kontaktallergenen um sogenannte Haptene handelt, müssen diese Allergene an ein Protein binden. Während der Sensibilisierungsphase wird das nun komplette Allergen von unreifen dendritischen Zellen, sogenannten Langerhans-Zellen, aufgenommen und zum nächsten Lymphknoten transportiert. Hier erfolgt die Präsentation an native T-Zellen. Hierbei entstehen genau für das Allergen spezifizierte zytotoxische- und Th1 Zellklone. Diese wiederum gelangen zurück zum Ort des Allergenkontaktes in der Haut. Bei erneutem Kontakt mit dem spezifischen Allergen kommt es durch die sensibilisierten T-Lymphozyten zu einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Auch bei diesem Typ können sich Ödeme, Erytheme oder Urtikaria am Ort des Kontakts entwickeln. Ein in der Bevölkerung weit verbreitetes Metall, welches ein allergisches Kontaktekzem auslösen kann, ist Nickel (Mortz et al. 2002). In Deutschland sind ca. 20% der Bevölkerung von einer allergischen Erkrankung betroffen. Generell berichteten Frauen häufiger als Männer und jüngere Probanden häufiger als ältere über eine allergische Erkrankung (Langen et al. 2013).

## 2.4 Entzündungsmediatoren

Zytokine sind im Allgemeinen Proteine, welche das Wachstum und die Differenzierung von Zellen beeinflussen. Zu den Zytokinen zählen unter anderem IL-1 und TNF $\alpha$ . Beide Zytokine sind ein wesentlicher Bestandteil von Entzündungsreaktionen.

### 2.4.1 TNF $\alpha$

TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  haben mehrere entzündungsfördernde Eigenschaften. Wie IL-1 $\beta$  kann auch TNF $\alpha$  durch direkte Stimulation der Prostaglandin E2-Synthese oder indirekt durch Freisetzung von IL-1 Fieber auslösen. Beide Zytokine können die Produktion von Prostaglandin E2 und Kollagenase durch Synovialzellen anregen und sollen somit bei Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis an der Entstehung von Gelenkschäden beteiligt sein (Pettersson et al. 2017). TNF $\alpha$ , aber vor allem IL-1 $\beta$ , können eine erhöhte Osteoklastenaktivität und Knochenresorption induzieren und somit Einfluss auf den Knochen- und Knorpelstoffwechsel nehmen (Stashenko et al. 1987, Tuan et al. 2008). Assuma et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  auf den Knochenabbau und die Rekrutierung von weiteren Entzündungszellen. Dabei zeigten sie, dass die Injektion von löslichen Rezeptoren an IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  die Rekrutierung von Entzündungszellen in unmittelbarer Nähe zum Knochen um ca. 80% hemmte. Die Bildung von Osteoklasten wurde an den Versuchsstellen gegenüber den Kontrollstellen um 67% reduziert und der Knochenabbau um 60% reduziert (Assuma et al. 1998).

Des Weiteren kann TNF $\alpha$  Einfluss auf das Hormonsystem nehmen, in dem es die Freisetzung beispielsweise von ACTH und Cortisol fördert. TNF- $\alpha$  teilt auch eine wichtige entzündliche Eigenschaft mit IL-6 und IL-11, nämlich die Induktion der Produktion von akutphasenreaktiven Proteinen durch die Leber. Zusätzlich kann TNF $\alpha$  an der Leber eine verminderte Albuminsynthese bewirken (Dahn et al. 1994). Wie aus Abbildung 7 ersichtlich, ist TNF $\alpha$  über diverse zell- und gewebsspezifische Wirkungen für die Regulation der Inflammation im menschlichen Körper verantwortlich.

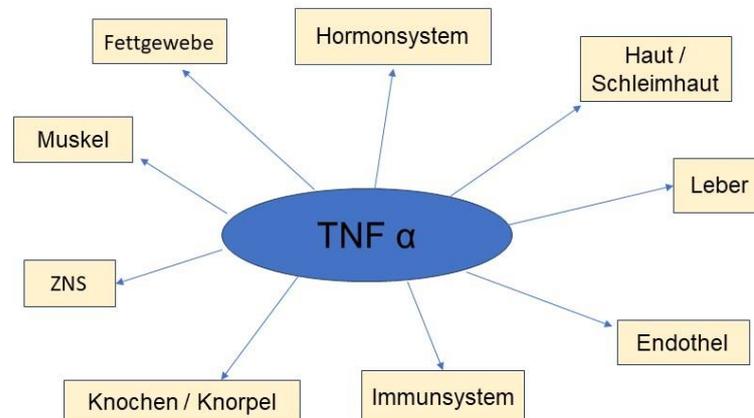


Abbildung 7: Auswirkungen von TNF $\alpha$  auf verschiedene Körperfunktionen

Schwarz et al. zeigten in ihrer Arbeit anhand von Mäusen auf, wie sich TNF $\alpha$  und „nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells“ (NF $\kappa$ B) auf die Entzündungsreaktion bzw. die Osteolyse auswirken. Dabei unterteilten sie die Mäuse in drei Gruppen mit genetischen überexprimierten TNF $\alpha$ , mit Defekt des TNF $\alpha$  und mit Defekt des NF $\kappa$ B. Die Ergebnisse wiesen folgendes aus: Bei den Mäusen mit überexprimierten TNF $\alpha$  kam es zu einer überschießenden Reaktion mit Entzündungen und Knochenresorption. Beide Reaktionen fehlten bei den Mäusen mit TNF $\alpha$ -Defekt. Die Mäuse mit NF $\kappa$ B-Defekt zeigten ausschließlich eine entzündliche Reaktion, jedoch ohne Knochenresorption. Schwarz et al. folgerten daraus, dass Verschleißpartikel von Makrophagen phagozytiert werden, es im Folgenden zur Produktion von TNF $\alpha$  kommt. TNF $\alpha$  induziert anschließend die Fibroblastenproliferation und Gewebefibrose, sowie die Rekrutierung und/oder Aktivierung der Osteoklasten (Schwarz et al. 2000). Es ist bekannt, dass Verschleißpartikel im umliegenden Gewebe des Implantates zur Sezernierung von Entzündungsmediatoren, wie IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  und MCP-1, durch Makrophagen führt (Bauer 2002, Kaufman et al. 2008).

Außer das bereits beschriebene Fieber und die rheumatoide Arthritis gibt es weitere Krankheitsbilder, welche mit einer Fehlregulation der TNF Expression einhergehen können. Zum Beispiel scheint TNF $\alpha$  auch bei der Genese der Multiplen Sklerose und des Morbus Crohn beteiligt zu sein (Grell et al. 1997) (Eigler et al. 1997).

Cacabelos et al. zeigten in ihrer Studie an demenzerkrankten Patienten, dass die Serum-Spiegel von TNF $\alpha$  bei diesen Patienten signifikant erniedrigt waren (Cacabelos et al. 1994). Weiterhin sind auch Assoziationen zwischen TNF $\alpha$  Polymorphismen und neurologischen sowie psychiatrischen Erkrankungen, wie der Schizophrenie, Depression, bipolaren Störungen und dem Morbus Parkinson, bekannt (Czerski et al. 2008, Lindenau et al. 2017).

#### 2.4.2 Interleukin-1

IL-1 gehört in die große Gruppe der Zytokine. Zytokine sind Polypeptide, welche Einfluss auf Zellwachstum und -differenzierung, Entzündungen und die darauffolgende Immunantwort haben (Rothwell 1999). IL-1 spielt als multifunktionelles Zytokin mit hoher inflammatorischer Wirkung eine wichtige Rolle bei lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen (Dinarello 1991).

Sowohl IL-1 $\alpha$  als auch IL-1 $\beta$  können Fieber auslösen, indem sie die Synthese von Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) durch das Gefäßendothel des Hypothalamus verstärken und die Vermehrung von T-Zellen stimulieren. Darüber hinaus löst IL-1 die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen an der Entzündungsstelle aus. Histamin wiederum bewirkt eine frühzeitige Vasodilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Die proinflammatorischen Effekte von IL-1 können durch den IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra), der ursprünglich als IL-1-Inhibitor bezeichnet wurde, gehemmt werden (Steinkasserer et al. 1992). IL-1Ra wird durch immunkomplex- oder IL-4-stimulierte Makrophagen und durch TNF-stimulierte Neutrophile hergestellt (Feghali and Wright 1997). Andus et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass das Gleichgewicht zwischen IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  und dem Gegenspieler IL-1ra bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn verloren ging. So verschob sich das Verhältnis zugunsten der Zytokine IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$ , welche im entzündeten Gewebe einen signifikant höheren Anstieg verzeichneten als IL-1Ra (Andus et al. 1997). Diese Untersuchung konnte durch eine andere Studie bestätigt werden. Dabei wurde die Balance zwischen IL-1 und IL-1Ra und deren Auswirkung bei Dialysepatienten untersucht (Uchiyama et al. 2005). Die Gene für IL-1 und IL-1ra befinden sich jeweils auf dem langen Arm von Chromosom 2 (Steinkasserer et al. 1992).

IL-1 gilt als einer der wichtigsten Mediatoren für chronisch entzündliche Erkrankungen, wie beispielsweise der Parodontitis. Kornman et al. berichteten über einen spezifischen Genotyp des polymorphen IL-1-Genclusters, der mit dem Schweregrad der Parodontitis bei Nichtrauchern assoziiert ist. Funktionell umfasst der spezifische Parodontitis-assoziierte IL-1-Genotyp eine Variante im IL-1 $\beta$ -Gen, welche mit einer hohen IL-1 $\beta$  Produktion einhergeht (Kornman et al. 1997). Eine Assoziation zwischen IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  Genotypen und einer erhöhten Produktion von IL-1 durch Monozyten konnte in vitro bereits gezeigt werden (Pociot et al. 1992). Wie IL-1 $\alpha$  wird auch IL-1 $\beta$  als Vorstufe produziert, stellt aber die IL-1 Isoform dar, die vorwiegend von den Zellen abgegeben wird. Nach der Synthese bleibt der größte Teil der inaktiven IL-1 $\beta$  Vorstufe zunächst im Zytosol (Singer et al. 1988). Das reife IL-1 $\beta$  wird dann von den Zellen sezerniert und in die Zirkulation ausgeschüttet, wo es als hormonähnliches Protein systemisch wirken kann. IL-1 $\alpha$  reguliert dagegen primär intrazelluläre Vorgänge und ist Mediator bei lokalen Entzündungsreaktionen (Dinarello 1996).

McGuire et al. befassten sich in ihrer Studie mit den Auswirkungen von IL-1 Genpolymorphismen und dem Nikotinabusus auf einen möglichen Zahnverlust. Sowohl Genpolymorphismen im IL-1 als auch starkes Rauchen waren signifikant mit Zahnverlust verbunden. Ein positiver IL-1-Genotyp (IL-1GP) erhöhte das Risiko eines Zahnverlustes um das 2,7-fache und Patienten, welche starke Raucher waren, hatten ein um das 2,9-fache erhöhtes Risiko. Die kombinierte Wirkung von IL-1GP und starkem Rauchen erhöhte das Risiko eines Zahnverlustes um das 7,7-fache (McGuire and Nunn 1999). Zu diesem Ergebnis, dass Genpolymorphismen und Nikotinabusus additive Risikofaktoren darstellen, kamen auch Andreiotelli et al. in einem Review (Andreiotelli et al. 2008). Eine ähnliche Studie führten Laine et al. durch, welche sich mit dem IL-1RN Genpolymorphismus beschäftigten und zu dem Ergebnis kamen, dass dieser Genpolymorphismus mit Periimplantitis assoziiert ist und einen Risikofaktor für diese Krankheit darstellt (Laine et al. 2006). Der Genotyp 2/2 des IL-1RN-Polymorphismus war bei Patienten mit mehreren Implantatverlusten signifikant häufiger, was darauf hindeutet, dass das Clusterisierungsphänomen eine genetische Grundlage hat (Montes et al. 2009).

### 2.4.3 IL-10

In einer anderen Studie konnte die Wirkung von IL-10 auf das Immunsystem gezeigt werden. Thomas et al. befassten sich mit der Immunreaktion auf Titanpartikel. Dabei wurden zwei Gruppen gebildet, eine mit 14 Personen ohne Ti-Implantate und 6 Personen mit komplikationslos eingeeheilten Implantaten. Dabei sollte die Antwort in Hinblick auf Steigerung von IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  und IL-10 erfasst werden. Das Ergebnis zeigte, dass es bei den 14 Personen ohne Implantat zu einer erhöhten Zytokinreaktion auf Ti-Partikel und zudem nicht zu einer IL-10 Produktion kam. Bei 5 von 6 Personen mit komplikationslosen Implantaten zeigte sich jedoch eine IL-10 Produktion. IL-10 zählt zu den Interleukinen, welche eine überschießende Reaktion des Immunsystems verhindern, also eine hemmende Wirkung auf die Abwehrvorgänge besitzt (Thomas et al. 2013). Wong et al. befassten sich mit der Auswirkung von Titanpartikeln auf die Zytokinfreisetzung von IL-1 und TNF $\alpha$  durch Makrophagen. Sie zeigten, dass Titanpartikel die Freisetzung dieser proinflammatorischen Zytokine triggerten. Weiterhin stellten die Autoren fest, dass sich die Freisetzung durch vorherige Behandlung der Makrophagen mit IL-10, im Sinne einer verminderten Freisetzung, modulieren ließ (Wong et al. 2004).

### 2.5 Der Werkstoff Titan

Titan (Ti) steht im Periodensystem in der 4. Nebengruppe und gehört mit einer Dichte von 4,50 g/cm<sup>3</sup> zu den Leichtmetallen. In der Natur kommt Titan größtenteils in Mineralien wie Ilmenit (Titaneisenerz, FeTiO<sub>3</sub>) und Rutil (TiO<sub>2</sub>) vor.

Titan wird seit den 1960er Jahren in den menschlichen Körper implantiert, unter anderem in der Traumatologie, Orthopädie sowie der Kieferchirurgie und gilt seit den Untersuchungen von Branemark als Metall der Wahl (Branemark 1969). Heutzutage ist Titan das meistbenutzte Material, wenn es um dentale Implantate geht (Albrektsson et al. 2008). Außerhalb der Medizin kommt es zum Beispiel in der Luftfahrt, in Zahncremes, Kosmetika, Verpackungen, Tattoos oder aber auch in Sonnencremes zum Einsatz (Cuddy et al. 2016). Zudem wird Titandioxid (TiO<sub>2</sub>) auch als Farbstoff (E171) in vielen Lebensmitteln verwendet (Periasamy et al. 2015). Durch das gehäufte Vorkommen von Titan-Nanopartikeln und Titanmaterialien ist der Mensch diesen nahezu täglich ausgesetzt. 95% des

weltweiten Titans werden nicht in der metallischen Form genutzt, sondern als Titandioxid.

Titan ist als handelsübliches Reintitan oder als Titanlegierung mit 6% Aluminium und 4% Vanadium (Ti-6Al-4V) erhältlich. Der Zusatz von Aluminium und Vanadium erhöht die Festigkeit und Ermüdungsresistenz. Dies kann allerdings die Korrosionsbeständigkeit beeinträchtigen und zur Freisetzung von Metallionen führen (Olmedo et al. 2012).

Über den erfolgreichen Einbau eines Implantates und dessen Langlebigkeit entscheiden mehrere Faktoren, wie zum Beispiel die Knochenqualität des Patienten, Erst- oder Zweitimplantat, Nikotinabusus des Patienten, die Genetik, aber auch zu einem nicht unwesentlichen Anteil die individuelle Reaktion eines menschlichen Körpers auf ein Fremdmaterial. Shalabi et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss der Operationstechnik auf den Erfolg der Implantation. Hierbei zeigte sich, dass die Operationstechnik einen entscheidenden Einfluss auf die Implantatfixierung im Knochen hat (Shalabi et al. 2006).

Titan bietet gegenüber anderen Metallen die Vorteile, dass es eine höhere Korrosionsbeständigkeit und bessere mechanische Eigenschaften aufweist, sowie eine gute Biokompatibilität besitzt und somit weniger immunologische Reaktionen auslösen soll (Lausmaa and Linder 1988). Eine Erklärung dafür ist, dass Titanionen nach der Freisetzung oxidiert werden, wodurch es zu einer Passivierung der Oberfläche kommt. Diese Titanoxidschicht kann bis auf wenige Nanometer dick werden (Albrektsson et al. 1981). Aufgrund dessen bietet Titan im Allgemeinen eine gute Körperverträglichkeit und kann immunologisch nicht als Hapten angesehen werden und somit keine allergische Reaktion auslösen. Titanoxidpartikel sind nicht in der Lage an zelluläre Proteine zu binden. Dies ist der Grund, weshalb Titan keine Allergie auslösen kann.

Aus diesen Gründen stieg in den letzten Jahrzehnten der Einbau von Titanimplantaten kontinuierlich an. Mit Hinblick auf die mechanischen Eigenschaften stehen die Vorteile der deutlich höheren Elastizität gegenüber Stahl und die damit verbesserte Anpassung und Konturierung an die anatomischen Strukturen (Arens und Hansis 1998). Titan gilt aktuell in der Mehrheit der wissenschaftlichen Literatur als Material der Wahl. Dies sind Gründe, weshalb Titan

aktuell der am besten untersuchte und verwendete Implantatwerkstoff ist (Buser et al. 2012).

Jedoch gab es immer wieder klinische Studien und Fallbeschreibungen, die zeigten, dass es sehr wohl auch durch Titan zu immunologischen Reaktionen des Körpers kommen kann (Yan et al. 2018, Clever et al. 2019, Razzante et al. 2019). In der Literatur findet man gehäuft Fälle von titanassoziierten Periimplantitiden. Von anderen Metallen, wie zum Beispiel Nickel, Kobalt, Molybdän oder Chrom, ist bereits bekannt, dass diese allergische Reaktionen in Form einer klassischen Typ IV-Allergie auslösen können. Aktuell gibt es verschiedene biokompatible Titanwerkstoffstoffe. In allen dieser Titanwerkstoffe ist jedoch eine geringe Menge von Nickel nachweisbar (0,012-0,034 Gew.-%). Im sogenannten Jodititan liegt dieser Prozentsatz jedoch unter 0,002 Gew.-%, weshalb es als nickelfrei definiert wurde. Da Nickel in der Bevölkerung eine Sensibilisierungsrate von bis zu 12% besitzt, ist es nicht auszuschließen, dass betroffene Personen nicht auf das Titan, sondern auf den geringen Anteil von Nickel mit einer lokalen Immunreaktion reagieren (Summer et al. 2001, Schuh et al. 2005).

#### 2.6 Korrosion und Wirkung von Titanpartikeln im menschlichen Körper

Titan und Titanlegierungen sind aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften und ihrer Biokompatibilität sehr verbreitete metallische Biomaterialien, welche vor allem in der Zahnheilkunde und Orthopädie eingesetzt werden (Albrektsson 1988). Titanimplantate besitzen den Vorteil, dass das Titan bei Kontakt mit Luft oder Flüssigkeit eine sogenannte Titanoxid-Schicht bildet, wodurch es nicht reaktiv wird und geschützt bleibt (Jacobs et al. 1998). Diese dünne Titanoxid-Schicht (1,5-10 nm) bildet sich durch die hohe Affinität von Titan (Ti) zu Sauerstoff (Kuromoto et al. 2006). Als Folge von beispielsweise niedrigen pH-Wert-Bedingungen, hoher mechanischer Belastung oder erhöhten Fluoridkonzentrationen, kann es jedoch zur Abgabe von Titanionen kommen (Ravnholt 1988).

Von diesem Phänomen berichteten auch Willert et al. In ihrer Studie wurden bei 28 Patienten die Hüftschäfte aufgrund von anhaltenden Schmerzen gewechselt. Die Schäfte wurden initial zementiert implantiert und hatten im Schnitt eine Verweildauer von 2,1 Jahren. Bei den folgenden Untersuchungen zeigte sich, dass im Bereich der Kapsel unter anderem Titankorrosionspartikel, Titanabriebpartikel und

Polyethylen nachgewiesen werden konnte. Im Bereich des Zement-Knochen-Interface zeigten sich überwiegend Korrosionsprodukte bei gleichzeitig erniedrigtem pH-Wert (Willert et al. 1996).

Nach Einsetzen eines Titanimplantats kommt es zum Kontakt mit umliegendem Gewebe und Körperflüssigkeiten. Mitunter finden dabei elektrochemische Prozesse statt, welche zur Korrosion und damit zur Freisetzung von Titanoxiden führen können (Jacobs et al. 1998). Unter dem Begriff Korrosion versteht man den Materialabbau, welcher durch Umwelteinflüsse induziert wird (Branemark et al. 1977, Adell et al. 1981, Geis-Gerstorfer 1994). Faktoren, die die Korrosionsbeständigkeit der Titanoberfläche verändern können, sind Entzündungen des umgebenden Gewebes und das saure Milieu, das durch die von den Bakterien freigesetzte Milchsäure entsteht (Souza et al. 2013, Yu et al. 2015). Liposaccharid-Ketten greifen die Oxidschicht der Titanoberfläche an, wodurch Hohlräume in der Oxidschicht entstehen. Die Ti-Oberfläche wird freigelegt und der Ionenaustausch zwischen der freigelegten Oberfläche und dem Speichel kann den Korrosionsprozess beeinflussen (Mathew et al. 2012).

Rodrigues und Kollegen untersuchten in ihrer Studie die Mechanismen der Implantatdegradation bei dentalen Titanimplantaten, welche aufgrund von Periimplantitis entnommen wurden. Alle entnommenen Implantate waren einer sehr sauren Umgebung ausgesetzt. Die Ergebnisse können daraufhin deuten, dass azidotische Verhältnisse im periimplantären Gewebe, ausgelöst beispielsweise durch bakterielle Biofilme und/oder entzündliche Prozesse, die Oxidation der Oberfläche von Titanimplantaten auslösen können. Der korrosive Prozess kann zu einem dauerhaften Zusammenbruch der Oxidschicht führen, der nicht nur Metallionen und Trümmer in vivo freisetzt, sondern auch die Reintegration der Implantatoberfläche in den umgebenden Knochen behindern kann (Rodrigues et al. 2013).

Eine Titandioxid (TiO<sub>2</sub>)-Oberfläche kann sich als Reaktion auf Verschleißschäden neu bilden. Dieser Prozess wird als "Repassivierung" bezeichnet und kann so viel Oxid produzieren, dass das umgebende periimplantäre Gewebe schwarz wird (Lalor et al. 1991, Witt and Swann 1991). Diese Metallose kann bei Revisionsoperationen dramatisch sein (Konttinen et al. 2005). Eine Metallose ist eine durch Metall-Metall-

Gleitpaarungen assoziierte, potenziell schwerwiegende Komplikation in der Endoprothetik (Citak et al. 2018).

Die Freisetzung der Titanoxide findet jedoch nicht nur ausschließlich durch Korrosion statt, sondern erfolgt auch durch mechanische Störungen beim Einbringen, Verbinden oder beim Entfernen von Implantaten (Flatebo et al. 2006, Senna et al. 2015). Weiterhin kann die Titanoxidschicht durch saure Substanzen oder durch saures Milieu verloren gehen (Siirila and Kononen 1991, Mabileau et al. 2006, Barbieri et al. 2017). Zur Freisetzung von Metallpartikeln kann es unter anderem auch durch den Gebrauch von Instrumenten wie dem Bohrer kommen. So nimmt der metallische Abrieb bei mehrfachem Gebrauch des Bohrers zu (Carvalho et al. 2011) und scheint zudem abhängig vom verwendeten Material zu sein. Sartori und Mitarbeiter fanden heraus, dass Zirkonoxidbohrer bei gleicher Bohrgeschwindigkeit und bei gleicher Anzahl von Bohrungen weniger Partikel freisetzen als Titanbohrer (Sartori et al. 2012).

Die freigesetzten Titanpartikel können eine Entzündungskaskade in Gang setzen. Die proinflammatorischen Zytokine  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1b und IL-6, welche durch diese Partikel freigesetzt werden können, gelten als Initiatoren der immunologischen Antwort (Rader et al. 1999, Sterner et al. 2004). IL-6 ist in der Lage, die Kollagensynthese vom Typ I zu unterdrücken, wodurch die Osteoblastenfunktion eingeschränkt wird (Vermes et al. 2001). Zudem können freigesetzte Metallpartikel, zu welchen auch das Titan zählt, die Zellproliferation hemmen, die Produktion spezifischer Knochenzellmarker auf mRNA- und Proteinebene herunterregulieren und die Apoptose induzieren (Yao et al. 1997, Takei et al. 2000, Goodman et al. 2006, Haleem-Smith et al. 2012).

Nakashima et al. kamen in ihrer Studie zum Ergebnis, dass die Exposition von Makrophagen gegenüber Titanlegierungspartikeln in vitro für 48 Stunden, zu einer vierzigfachen Erhöhung der Freisetzung von  $\text{TNF}\alpha$  und einer siebenfachen Erhöhung der Freisetzung von IL-6 führte. Die Phagozytose von Partikeln trat bei etwa 73 Prozent der Makrophagen innerhalb einer Stunde nach der Exposition auf. Die Vorbehandlung der Makrophagen mit Cytochalasin B reduzierte die Phagozytose um 95 Prozent, reduzierte aber nicht die Freisetzung von TNF-alpha oder IL-6. So war die Phagozytose von Partikeln nicht notwendig, um die

Freisetzung von TNF-alpha oder IL-6 in den kultivierten Makrophagen zu induzieren (Nakashima et al. 1999).

Lalor et al. kamen in ihren Arbeiten zu den Ergebnissen, dass bei Patienten mit implantierten Titanplatten oder -schrauben, welche daraufhin eine Sensibilitätsreaktion zeigten, signifikant mehr Lymphozyten und Makrophagen im umliegenden Weichteilgewebe nachgewiesen werden konnten, als bei asymptomatischen Patienten (Lalor et al. 1991).

In einem anderen Fall beschrieben Dorner et al. die Auswirkungen eines Titanimplantats bei einer 54-jährigen weiblichen Patientin, die einen aus Titan bestehenden C-Cage in die Halswirbelsäule implantiert bekam, welcher eine Legierung aus Aluminium und Vanadium enthielt. Nach der Operation entwickelte die Patientin rheumatische Symptome wie unspezifische Arthralgien, geschwollene Metacarpalgelenke (MCP-Gelenke) und proximale Interphalangeal-Gelenke (PIP-Gelenke), schmerzhaftes Knie- und Hüftgelenke sowie Muskelsteifheit. Laborchemisch zeigte die Patientin eine mäßige Erhöhung von C-reaktivem Protein (CRP) und dem Rheumafaktor, jedoch eine deutliche Erhöhung von TNF $\alpha$  auf 118 pg/ml. Nach einem weiteren Eingriff und der Entfernung des Titan-Cage waren die Symptome regredient (Dorner et al. 2006).

TiO<sub>2</sub>-Partikel können oxidativen Stress verursachen und somit eine direkte Zellverletzung hervorrufen sowie im weiteren Verlauf durch die Freisetzung von Zytokinen die Entzündungsreaktion beschleunigen, was wiederum zur Apoptose führen kann (Setyawati et al. 2013, Setyawati et al. 2015). Cadosch et al. zeigten in ihrem in-vitro-Experiment, dass menschliche Monozyten nach Kontakt mit Ti(IV)-Ionen zu reifen funktionellen Osteoklasten differenzieren können (Cadosch et al. 2010). In einer weiteren Studie analysierten Cadosch et al. die Aufnahme von Titanoxid in die T-Lymphozyten und dessen Auswirkung. Sie konnten zeigen, dass Titan sowohl den Phänotyp als auch die Funktion der T-Lymphozyten beeinflusste und somit zu einer Steigerung der RANK-L Sekretion führte (Cadosch et al. 2010). RANK-L bindet an monozytäre Osteoklastenvorläuferzellen, was die Differenzierung zu Osteoklasten als Folge hat und damit den Knochenabbau fördern kann. Es wird angenommen, dass der verschleißpartikelinduzierte Knochenverlust den Hauptfaktor für eine spätere Implantatlockerung darstellt (Huber et al. 2009). Die vermehrte Knochenresorption und die verminderte Knochenbildung führen

letztendlich zum Verlust der Knochensubstanz und als Folge zu einer möglichen aseptischen Implantatlockerung. Es wurde nachgewiesen, dass TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel die Zellebensfähigkeit, das Zellverhalten sowie extrazelluläre und intrazelluläre Prozesse verändern. Die daraus resultierenden Verschiebungen der Knochenhomöostase können die Knochenresorption erhöhen und die klinischen Ergebnisse von Osteolyse, Lockerung und Schmerzen erklären (Choi et al. 2005, Yao et al. 2017).

Die verschiedenen Größen der Titanpartikel spielen zudem eine weitere Rolle. Kleine Partikel gelangen durch Phagozytose leichter in Zellen und sollten als bioaktiv betrachtet werden (Archibeck et al. 2001, Jacobs et al. 2006). Zudem nehmen die oberflächenbezogenen Effekte mit abnehmender Partikelgröße zu, wodurch das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen bei kleineren Partikeln größer wird. (Riu et al. 2006, Cheng et al. 2013). Somit haben die Oberflächeneigenschaften kleinerer Partikel einen dominanteren Einfluss auf die Bioaktivität und können unterschiedlichere Eigenschaften aufweisen als größere Partikel (Shi et al. 2013). Dies belegen auch zwei weitere Studien. Olmedo et al. konnten in der Studie zeigen, dass Titandioxid-Partikel im Vergleich zu Zirkondioxid kleiner waren, jedoch waren bei gleich injizierten Dosen die Superoxid-Anionenbildung in alveolären Makrophagen in Titanoxid-behandelten Tieren höher als bei Zirkonoxid (Olmedo et al. 2011). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Oberdorster et al. Bei den gleichen gravimetrischen Dosen von ultrafeinen und feinen Titanoxid-Partikeln, welche in die Lungen abgegeben wurden, zeigte sich, dass ultrafeine Partikel deutlich größere Entzündungen hervorriefen (Oberdorster et al. 2005, Oberdorster et al. 2005). Yao et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass Titanpartikel, welche eine Größe von weniger als 3 Mikrometer besaßen, die Expression des Gens, welches für Kollagen kodiert, signifikant unterdrücken können (Yao et al. 1997).

Weiterhin beeinflusst die Größe nicht nur die Wechselwirkungen, sondern besitzt noch einen zusätzlichen Effekt auf die Transportfähigkeit der Partikel im Körper. Partikel geringerer Größe (< 0,2µm) können über das Lymphgefäßsystem abdrainiert werden, weshalb auch in Lymphknoten Titanpartikel nachgewiesen werden konnten (Weingart et al. 1994, Hicks et al. 1996). Schliephake und Kollegen berichten über die Anreicherung von Titanpartikeln in Lunge und Milz bereits 16

Wochen nach der Implantation. Eine kontinuierliche Anreicherung würde weiterhin über Jahre stattfinden (Schliephake et al. 1989). Eine weitere Studie konnte den Nachweis von metallischen Partikeln in der Leber, paraaortalen Lymphknoten und der Milz nachweisen. Hier vor allem bei Patienten mit fehlgeschlagener Implantation einer Hüftendoprothese (Urban et al. 2000). Eine weitere Studie zeigt, dass dies keinen Einzelfall darstellt. Frisken et al. untersuchten an einer Kontrollgruppe und einer Expositionsgruppe (Schafe, welche Titanimplantate erhielten), ob sich der Titangehalt im Körper der Tiere zwischen den Gruppen unterschied. Bei den Schafen, bei denen die Implantate erfolgreich eingebracht wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Titanspiegels in Lungen und den regionalen Lymphknoten. Bei zwei Implantaten kam es nicht zu einer Integration. Bei diesen zeigte sich allerdings ein höherer Titangehalt in Lunge (2,2-3,8 mal so hoch wie der Mittelwert der Kontrollgruppe) und in den regionalen Lymphknoten (7-9,4 mal so hoch) (Frisken et al. 2002). Titanpartikel zeigten sich jedoch nicht nur ausschließlich in Lymphknoten oder Organen. Jacobs et al. untersuchten integrierte Hüftendoprothesen, welche aus 90% Titan, 6% Aluminium und 4% Vanadium bestanden. Ionen aller drei Metalle gelangten demnach in das Plasma der Patienten und wurden über den Urin wieder ausgeschieden (Jacobs et al. 1991).

Um die Auswirkung von Titanoxidpartikeln im umliegenden Gewebe von vermeintlich korrodierten Implantaten zu untersuchen, führten Olmedo et al. in ihrem Experiment an Ratten einen Vergleich zwischen kommerziellem reinem Titan und reinem Titan mit Lochkorrosion durch. Dabei wurden den Ratten die verschiedenen Titanimplantate in die Schienbeine implantiert. Die Auswertung nach 14 Tagen zeigte, dass es in den Bereichen mit den Lochkorrosionen nur einen geringen Knochen-Implantat-Kontakt gab. Verglichen mit der Kontrollgruppe (26% +/-6) gab es bei der experimentellen Gruppe (6% +/- 4) einen statistisch signifikant geringen Prozentsatz an Knochen-Implantat-Kontakt. Zudem fanden die Untersucher im periimplantären Bereich (Blutgefäße und Knochenmark) Korrosionsprodukte vor. Das Vorhandensein von Titan in den Korrosionsprodukten wurde durch eine mikrochemische Analyse bestätigt (Olmedo et al. 2008). In einer weiteren Studie zeigten Olmedo et al., dass in Mundschleimhautbiopsien, welche in der unmittelbaren Gegend von implantierten Titanschrauben genommen wurden, Titanpartikel nachgewiesen werden konnten. Die Anzahl und die Partikelgrößen variierten dabei in den verschiedenen Biopsieschichten stark (Suarez-Lopez Del

Amo et al. 2018) (Olmedo et al. 2012). Auch bei Revisionsoperationen konnten im umliegenden Gewebe mittels Immunhistochemie und RT-PCR die Anwesenheit von TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, PGE-2, M-CSF und RANKL nachgewiesen werden (Horiki et al. 2004).

Kaufman et al. zeigten in ihrer Studie, dass TiAlV-Partikel im Vergleich zu ultrahochmolekularem Polyethylen, CoCr und Aluminiumoxidpartikeln die stimulierendsten Partikel waren, was zu einer 5- bis 900-fach höheren Zytokin-Expression im Vergleich zu nicht stimulierten Zellen führte und einzigartig hohe Werte unter anderem von IL-1 $\alpha$ , IL-6 und IL-10 hervorrief (Kaufman et al. 2008).

## 2.7 Osseointegration

Das Wort Osseointegration beschreibt die Einheilung eines Implantates in den Knochen und wurde durch den aus Schweden stammenden Orthopäden Ingver-Branemark geprägt. Er definierte die Osseointegration als „direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen organisiertem, lebendem Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates“ (Branemark et al. 1977). Branemark zeigte in einer seiner Studien durch radiologischen und histologischen Nachweis, dass Osteoblasten an das Titanimplantat wuchsen und damit eine stabile Verbindung zwischen Knochen und Implantat erzeugt wurde (Branemark 1983). Hierbei implantierte er Titanzylinder in einen Kaninchenknochen und stellte fest, dass die Entfernung des Implantates ohne Beschädigung des Knochens nicht möglich war, da ein direkter Kontakt zwischen Metallkörper und Knochen vorhanden war. Unabhängig von Branemark entdeckten Schroeder et al. 1979 dieses Ereignis an belasteten Implantaten mit rauer Oberfläche. Schroeder definierte dies als „funktionelle Ankylose“. Mittlerweile gibt es verschiedene Materialien, welche ebenfalls gute Osseointegrationen zeigen. Zu nennen ist in diesem Zusammenhang Keramik.

Bei der Insertion des Implantates kommt dieses zunächst mit den verschiedenen Blutbestandteilen des Patienten in Kontakt. Hierdurch werden Thrombozyten aktiviert, welche intrinsische Wachstumsfaktoren ausschütten. Infolgedessen kommt es zur Migration von osteogenen und endothelialen Zellen, welche zu einer Neovaskularisation führen. Erst durch die Neovaskularisation kann es letztendlich zu einer knöchernen Verbindung zwischen dem Implantat und dem umliegenden

Knochengewebe kommen und somit zu einer stabilen Verbindung (Kammerer et al. 2012).

In Bezug auf die Titanimplantate konnten verschiedene Studien zeigen, dass es durch eine Anrauhung der Oberfläche zu einer verbesserten Integration des Implantates in den Knochen kommt (Buser et al. 1991, Gotfredsen et al. 1992). Dies wird durch eine verbesserte Adhäsion von osteoblastisch ähnlichen Zellen und einer erhöhten Knochenmatrix- bzw. Osteocalcinproduktion erklärt. Zudem wird die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten durch eine raue Oberfläche positiv beeinflusst. (Bowers et al. 1992, Boyan et al. 1998).

Der Erfolg der Osseointegration des Implantates hängt von verschiedenen Faktoren ab. Albrektsson et al. (1981) beschrieben hierbei die Art des Implantatwerkstoffes, die Implantatoberfläche, das Implantatdesign (glatt oder rau), die Knochenqualität des Patienten, die chirurgische Technik des Operateurs und die Art der Belastung, welcher das Material ausgesetzt ist. Im Moment der Insertion des Implantats kann es zur Veränderung der chemischen und topographischen Implantatoberfläche kommen, wodurch es zur Freisetzung von Partikeln unterschiedlicher Größe kommen kann (Browne and Gregson 2000, Senna et al. 2015, Staroveski et al. 2015). Auf die Knochenqualität hat der Operateur keinen direkten Einfluss, sie ist damit interindividuell verschieden. Ein dichterer Knochen hat durch eine bessere Primärstabilität in der Einheilungsphase einen positiven Einfluss auf eine schnellere Einheilzeit und auf die Belastungsphase (Misch 1990, Misch et al. 1999).

Des Weiteren können bestimmte Medikamentengruppen positiv wie negativ auf die Osseointegration einwirken. So können beispielsweise Bluthochdruckmedikamente (Antihypertensiva) je nach Wirkungsspektrum die Osseointegration durch einen verbesserten Knochenstoffwechsel positiv beeinflussen. Zu diesen Medikamenten zählen etwa die Thiaziddiuretika, Beta-Blocker und ACE-Hemmer. Im Rahmen einer Studie wurden 728 Patienten, welche Implantate besaßen, darauf hin untersucht. Dabei bekamen 142 Patienten Antihypertensiva verabreicht und wurden mit der Kontrollgruppe (586 Patienten) verglichen, welche keine Antihypertensiva erhielt. Als Ergebnis stellte sich heraus, dass es bei der Gruppe mit der antihypertensiven Therapie zu einem signifikant geringeren Implantatverlust kam (0,6%) als bei der Gruppe ohne antihypertensive Therapie (4,1%). Die Initiatoren der Studie schlussfolgerten daraus, dass Antihypertensiva einen positiven Einfluss auf den

Knochenstoffwechsel und damit auf die Implantateinheilung haben (Wu et al. 2016). Von den Probanden mit Antihypertensiva nahmen 29,7% ACE-Hemmer, 24,3% Angiotensin II Rezeptorblocker und 18,9% Beta Blocker ein. Die Autoren untersuchten in dieser Studie jedoch nicht, welche Medikamentengruppe den höchsten Effekt auf den Knochenstoffwechsel hatte.

Dieselben Autoren führten zusätzlich eine Studie durch, bei der sie die Auswirkungen von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) auf die Osseointegration untersuchten. Hierbei wurden 799 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe (58 Patienten) bekam PPI verordnet, die Kontrollgruppe (741 Patienten) nicht. Als Ergebnis kam heraus, dass Patienten mit PPI ein 6,8 prozentiges Risiko für einen Implantatverlust besaßen. Das Risiko bei der Kontrollgruppe lag bei 3,2% (Wu et al. 2017).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine andere Studie. Insgesamt wurden hierbei 3.559 Implantate bei 999 Patienten implantiert, wobei es bei 178 Implantaten zu Misserfolgen kam. Die Implantatversagensraten betrugen 12,0% (30/250) bei PPI-Anwendern und 4,5% (148/3.309) bei Nichtanwendern. Die Einnahme von PPIs zeigte einen statistisch signifikanten negativen Effekt auf die Implantatüberlebensrate (HR 2.811; 95% CI: 1.139 bis 6.937; P = .025) (Chrcanovic et al. 2017).

Bisphosphonate, welche beispielsweise bei der Therapie von Osteoporose oder bei Tumorerkrankungen verwendet werden, erhöhen bei intravenöser Gabe das Risiko von Nekrosen, welche im weiteren Verlauf zu Implantatverlusten führen können. Von einer Insertion von Implantaten sollte bei intravenöser Bisphosphonattherapie abgesehen werden (King and Umland 2008, Madrid and Sanz 2009).

### 3. Material und Methode

Zu Beginn wurden jedem einzelnen Teilnehmer der Studie 9ml venöses Blut aus dem gestauten Arm abgenommen. Dieses Blut wurde in ein standardgemäßes Heparinröllchen abgeleitet. Innerhalb von 24 Stunden wurde das Blut dem Labor zugeführt und dort anschließend nach entsprechenden Standards analysiert. In einem weiteren Schritt erfolgte anschließend der Titanstimulationstest. Patienten, bei welchen akute oder chronische Infektionen anamnestisch bestanden, wurden nicht mit in die Studie eingeschlossen. Dies galt ebenso für Patienten, die bereits ein Titanimplantat erhalten hatten.

#### 3.1 Titanstimulationstest

Makrophagen sind einkernige Zellen, welche zum zellulären Immunsystem gehören und sich aus den Monozyten entwickeln. Sie spielen eine zentrale Rolle bei der Initiation einer Entzündung und sind zusätzlich verantwortlich für die Phagozytose, Antigenpräsentation und die Wundheilung. Nach Kontakt mit freigesetzten Titanpartikeln, können Makrophagen eine Entzündungsreaktion initiieren, welche interindividuell unterschiedlich ausfallen kann. Bei einer überschießenden Reaktion werden durch die Makrophagen vermehrt Entzündungsmediatoren wie IL-1 und TNF $\alpha$  freigesetzt. Die Intensität dieser Zytokinfreisetzung hängt im Wesentlichen von den genetischen Varianten der proentzündlichen (TNF $\alpha$ , IL-1) und anti-entzündlichen Mediatoren (IL-1RN) ab. Das abgenommene EDTA-Blut wurde anschließend im Labor daraufhin untersucht, inwieweit bestimmte Entzündungsmediatoren (IL-1, TNF $\alpha$ ) auf Titanpartikel reagierten. Der sogenannte Titanstimulationstest quantifiziert dabei die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF $\alpha$  sowie den Zytokinen IL-8, IL-10 und IL-12, welche nach der Monozytenaktivierung gebildet werden. Wie bereits beschrieben, können die beiden proentzündlichen Zytokine über die Aktivierung von Osteoklasten und Kollagenolyse den Knochen- und Gewebeabbau begünstigen. Dies kann im schlimmsten Fall zur verzögerten und gestörten Einheilung des Titanimplantates führen.

Um den TNF $\alpha$ - und IL-1-Wert zu bestimmen, wurde das entnommene Patientenblut im Labor inkubiert. Zuerst wurde der Basalwert ohne die Zugabe von Titanoxid bestimmt. Anschließend wurden dem auf 1:2 RPMI (Roswell Park Memorial Institute) verdünnten Heparinblut, welches sich in einem 2ml-Mikroreaktionsgefäß (Eppendorf, Germany) befand, standardisierte Titanoxidpartikel beigemischt (1 x 10<sup>5</sup> Partikel / ml; Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany). Die Titanoxidpartikel hatten dabei eine Größe zwischen 1 – 4  $\mu$ m. Nach 4 Stunden Zentrifugation wurden die TNF $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Werte durch ein Cytokine/Chemokine Multiplex Assay (MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel; Fa. Merck, Darmstadt, Germany) bestimmt.

Im Vergleich zum Basalwert konnte somit bestimmt werden, inwieweit die Monozyten des jeweiligen Patienten bei Kontakt mit Titanoxid mit der Ausschüttung von TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  reagierten. Der Referenzwert für TNF $\alpha$  lag bei < 40 pg/ml und für IL-1 bei < 30 pg/ml.

Referenzbereich für TNF $\alpha$ :  
40pg/ml

Referenzbereich für IL-1:  
30 pg/ml

## Vollblutstimulationstest mit Titanoxidpartikeln und Messung von bioaktivem TNF- $\alpha$ und IL-1 $\beta$ im Kulturüberstand

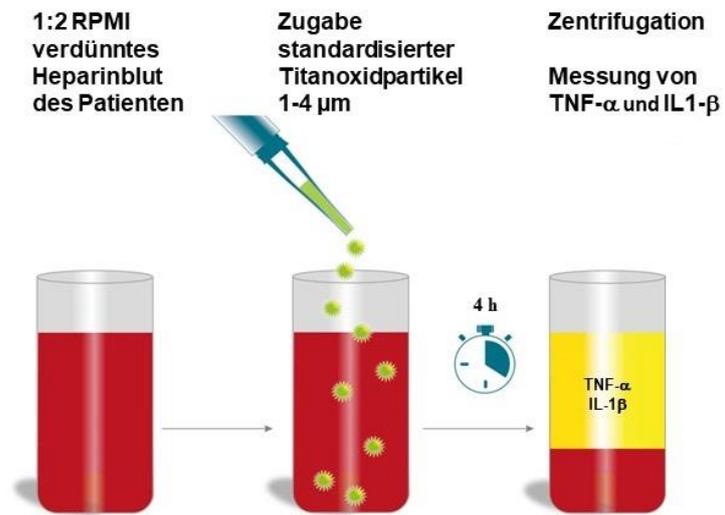


Abbildung 8 Durchführung des Titanstimulationstests. @ IMD Labor Berlin

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 966 Patienten aus zwei medizinischen Zentren in die Studie eingeschlossen. Die beiden Zentren befinden sich in Norddeutschland und sind geographisch so weit voneinander getrennt, dass dadurch eine höhere Diversität des Patientenkollektivs erreicht werden konnte. Von den 966 Patienten waren 402 männlich und 562 weiblich. 2 Patienten machte keine Angaben über das Geschlecht.

Die Altersstruktur bildete verschiedene Generationen ab, so war der jüngste Patient 17 Jahre und der Älteste 87. Der Altersdurchschnitt in der Gesamtstichprobe lag bei 55,71 Jahren. Beim männlichen Geschlecht lag er bei 56,21 Jahren und beim weiblichen Geschlecht bei 55,38 Jahren.

Bei 796 Patienten zeigte der Titanstimulationstest bei den festgelegten Schwellenwerten ein negatives Ergebnis. Davon waren 481 Frauen und 314 Männer. Eine Person machte keine Angabe zum Geschlecht. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei 55,37 Jahren und bei den männlichen Patienten bei 56,31 Jahren. Somit bildete sich die Altersstruktur der Gesamtstichprobe mit hoher Genauigkeit auch in der Gruppe der Personen mit negativem Ergebnis ab. Der Schwellenwert für TNF $\alpha$  lag in der Studie bei 40pg/ml und für IL-1 bei 30pg/ml. Patienten, bei welchen ein oder beide Werte über den Schwellenwerten lagen, wurden in Bezug auf den Titanstimulationstest als positiv gewertet.

170 Patienten zeigten erhöhte Werte von IL-1 und/oder TNF $\alpha$ . Gemessen an allen Teilnehmern dieser Studie, liegt das Risiko für erhöhte IL-1- und/oder TNF $\alpha$ -Werte nach Kontakt mit Titanpartikeln bei 17,6%. Unter den Patienten mit erhöhten Werten befanden sich 88 Männer und 81 Frauen. Eine Person davon gab das Geschlecht nicht an. Das mittlere Alter betrug bei den männlichen Patienten 55,86 Jahre und bei den weiblichen Patientinnen 55,45 Jahre. 21,89% der männlichen Patienten zeigten eine als positiv gewertete Reaktion auf die Titanpartikel. Hingegen lag der Wert bei den weiblichen Patientinnen bei 14,41%, was einen Unterschied von 7,48% ergibt. Dies bedeutet dementsprechend, dass das männliche Geschlecht in unserer Studie eine um 7,48% höhere Wahrscheinlichkeit für eine Entzündungsreaktion besitzt. Da in diesem Fall der p-Wert < 0,05 war, lag hier ein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 1 zeigt, dass bei insgesamt 39 Patienten eine isolierte Erhöhung des TNF $\alpha$ -Wertes vorlag. Das beträgt 4,04% der Gesamtpatienten. Bei wiederum 57 Patienten lag eine isolierte IL-1-Erhöhung vor. Dies entspricht einem Gesamtanteil von 5,9%. Bei 74 Patienten, welche erhöhte Entzündungswerte aufwiesen, waren sowohl TNF $\alpha$  als auch IL-1 erhöht. Dies ergibt einen Gesamtanteil von 7,66%. Bei der Mehrheit der betroffenen Patienten lag also eine kombinierte Erhöhung vor.

Tabelle 1

**Vier-Felder-Tafel zur Abhängigkeit von positivem Titanstimulationstest und untersuchtem Entzündungsmediator**

Legende: Absolute Häufigkeit Relative Häufigkeit in % Relative Häufigkeit in % [bezogen auf die Zeilenhäufigkeit] Relative Häufigkeit in % [bezogen auf die Spaltenhäufigkeit]		Überschreitung des Schwellenwertes durch TNF (ja/nein)		
		Nein	Ja	Summe
Überschreitung des Schwellenwertes durch IL-1	Nein	796	39	835
		82,40	4,04	86,44
		95,33	4,67	
	Ja	57	74	131
		5,90	7,66	13,56
		43,51	56,49	
Summe	6,68	65,49		
	853	113	966	
		88,30	11,70	100

Tabelle 2

**Gesamtanzahl der Personen mit normalen und erhöhten Entzündungswerten**

Überschreitung des Schwellenwertes		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	796	82.40
Ja	170	17.60

#### 4.1 Ergebnisse in Bezug auf den Tumornekrosefaktor-alpha

Von allen Patienten lag der Durchschnittswert von TNF $\alpha$  bei 27,01 pg/ml. Aufgesplittet nach den Geschlechtern lag der Durchschnittswert beim weiblichen Geschlecht bei 24,9 pg/ml und beim männlichen Geschlecht bei 30,11 pg/ml (siehe Tabelle 7). Betrachtet man die Durchschnittswerte von TNF $\alpha$  für alle Patienten, welche erhöhte Entzündungsparameter zeigten (113 Patienten = 11,7%), so lag der Wert unabhängig vom Geschlecht bei 92,37 pg/ml. Bei den Patienten mit nicht erhöhten TNF $\alpha$  lag der Wert bei 11,85 pg/ml. Bei weiblichen Patienten, welche erhöhte TNF $\alpha$ - und / oder IL-1-Werte zeigten, lag der TNF $\alpha$  bei 99,41 pg/ml, beim männlichen Geschlecht bei 87,04 pg/ml.

Aufgeteilt nach den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich für alle Patienten dieser Studie folgende Werte für TNF $\alpha$ : In der Altersgruppe bis 48 Jahre lag der Durchschnitt bei 27,41 pg/ml, in der Altersgruppe 48-56 Jahre bei 29,63 pg/ml, in der Altersgruppe 56 – 65 Jahre bei 20,44 pg/ml und in der Altersgruppe > 65 Jahre bei 31,0 pg/ml. Die Altersgruppe 56-65 Jahre hatte somit den niedrigsten Durchschnittswert und die Altersgruppe > 65 Jahre den höchsten.

Tabelle 3  
**Überblick über die statistischen Parameter der untersuchten Entzündungsmediatoren nach Altersklasse**

Altersklasse	N	Mediator	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
				in pg/ml	in pg/ml	in pg/ml	in pg/ml
K1: < 48	233	TNF IL1	216 223	27.4 19.1	60.6 39.5	3.0 3.0	652.0 479.0
K2: 48 - 56	223	TNF IL1	205 208	29.6 22.4	116.5 61.8	3.0 3.0	1268.0 589.0
K3: 56 - 65	256	TNF IL1	237 242	20.4 17.0	28.9 28.1	3.0 3.0	279.0 203.0
K4: >65	254	TNF IL1	234 239	31.0 18.5	75.5 39.2	3.0 3.0	714.0 320.0

Aus der Tabelle 4 ist zu entnehmen, wie sich die Mittelwerte der verschiedenen Altersklassen unterscheiden. Zusätzlich wurden innerhalb der Altersklassen zwei Kohorten gebildet. Eine bildete dabei die Gruppe ab, welche im Titanstimulationstest positiv getestet wurde, also Werte über dem jeweiligen Schwellenbereich aufwies, die andere Gruppe wurde negativ getestet. So ergaben sich folgende Durchschnittswerte für die positiv getesteten verschiedenen Altersklassen: Die Altersgruppe < 48 Jahre hatte einen durchschnittlichen Wert von 92,3 pg/ml, die Altersgruppe 48-56 mit 129,77 pg/ml den höchsten Wert, die Altersgruppe 56-65 Jahre den niedrigsten Wert mit 53,77 pg/ml und bei der Altersgruppe > 65 Jahre lag der Wert bei 106,72 pg/ml.

Tabelle 4  
**Überblick über die statistischen Parameter der untersuchten Entzündungsmediatoren aufgeschlüsselt nach Altersklasse und Überschreitung des jeweiligen Schwellenwertes**

Altersklasse	Infekt	N	Marker	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
					in pg/ml	in pg/ml	in pg/ml	in pg/ml
K1: < 48	Nein	192	TNF IL1	176 182	12.7 8.6	9.7 7.1	3.0 3.0	39.4 29.4
	Ja	41	TNF IL1	40 41	92.3 65.8	120.5 75.4	7.2 11.3	652.0 479.0
K2: 48 - <56	Nein	190	TNF IL1	172 176	10.4 6.7	7.4 5.4	3.0 3.0	39.6 28.5
	Ja	33	TNF IL1	33 32	129.8 108.7	271.7 127.6	5.5 9.0	1268.0 589.0
K3: 56 - <65	Nein	206	TNF IL1	188 192	11.8 7.2	8.5 5.7	3.0 3.0	39.6 27.2
	Ja	50	TNF IL1	49 50	53.8 54.6	48.9 43.9	4.0 6.3	279.0 203.0
K4: >=65	Nein	208	TNF IL1	188 194	12.5 7.0	9.1 5.7	3.0 3.0	37.2 29.3
	Ja	46	TNF IL1	46 45	106.7 68.4	148.0 70.9	3.8 3.0	714.0 320.0

Die Tabelle 5 zeigt die durchschnittlichen Werte für TNF $\alpha$  in Bezug auf die verschiedenen Altersklassen und das Geschlecht, ohne nach erhöhten Werten im Vorhinein zu differenzieren. So ist zu erkennen, dass in allen Altersklassen bis 65 Jahre das männliche Geschlecht die höheren Durchschnittswerte aufwies. Nur in der Altersklasse > 65 Jahre hatte das weibliche Geschlecht einen höheren Durchschnittswert.

Tabelle 5: **Überblick über die statistischen Parameter der untersuchten Entzündungsmediatoren aufgeschlüsselt nach Altersklasse**

Altersklasse	Geschlecht	N	Marker	N	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum	Maximum
K1: < 48	m	91	TNF	81	34.2	85.9	3.0	652
			IL1	84	22.1	56.6	3.0	479
	w	141	TNF	134	23.4	38.1	3.0	297.0
			IL1	138	17.3	24.0	3.0	163.0
K2: 48 - 56	m	81	TNF	75	37.1	145.7	3.0	1268.0
			IL1	75	25.3	72.4	3.0	589.0
	w	141	TNF	129	25.5	96.3	3.0	1051.0
			IL1	132	20.6	55.3	3.0	407.0
K3: 56 - 65	m	120	TNF	111	24.2	29.6	3.2	166.0
			IL1	114	18.5	26.1	3.0	184.0
	w	136	TNF	126	17.1	27.9	3.0	279.0
			IL1	128	15.6	29.7	3.0	203.0
K4: >65	m	110	TNF	100	28.1	43.2	3.0	305.0
			IL1	102	20.1	45.0	3.0	320.0
	w	144	TNF	134	33.8	92.6	3.0	714.0
			IL1	137	17.3	34.3	3.0	233.0

Die Tabelle 6 zeigt die durchschnittlichen Werte für TNF $\alpha$  in Bezug auf die Altersklassen, das Geschlecht und ob in den Blutproben erhöhte Werte für TNF $\alpha$  und/oder IL-1 vorlagen. Hier zeigt sich, dass die Altersklasse 48-56 Jahre bei beiden Geschlechtern mit erhöhten Werten die höchsten Durchschnittswerte aufweist; 156,71 pg/ml beim weiblichen Geschlecht und 115,72 pg/ml beim männlichen Geschlecht. Weitere größere Unterschiede in Bezug auf die Mittelwerte

der Geschlechter bei den erhöhten Werten zeigen die Altersklassen < 48 Jahre und > 65 Jahre. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6: Überblick über die statistischen Parameter der untersuchten Entzündungsmediatoren aufgeschlüsselt nach Altersklasse und positivem/negativem Titanstimulationstest

Altersklasse	Geschlecht	Infekt	N	Mediator	N	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum	Maximum
K1: < 48	m	Nein	73	TNF	63	11.9	7.8	3.0	37.7
				IL1	66	7.6	5.6	3.0	25.2
	Ja	TNF	18	112.4	161.8	14.5	652.0		
		IL1	18	75.3	108.2	11.3	479.0		
	w	Nein	118	TNF	112	13.1	10.7	3.0	39.4
				IL1	115	9.1	7.9	3.0	29.4
Ja	TNF	23	75.9	71.7	7.2	297.0			
	IL1	23	58.4	33.8	15.5	163.0			
K2: 48 - 56	m	Nein	63	TNF	57	12.3	8.8	3.0	39.6
				IL1	58	7.6	6.5	3.0	28.5
	Ja	TNF	18	115.7	289.1	15.4	1268.0		
		IL1	17	85.9	138.2	14.8	589.0		
	w	Nein	127	TNF	115	9.5	6.4	3.0	35.8
				IL1	118	6.3	4.6	3.0	26.7
Ja	TNF	14	156.7	265.0	28.70	1051.0			
	IL1	14	141.6	114.2	9.0	407.0			
K3: 56 - 65	m	Nein	90	TNF	81	12.4	8.2	3.2	38.9
				IL1	84	7.4	5.9	3.0	27.2
	Ja	TNF	30	55.9	41.3	6.9	166.0		
		IL1	30	49.4	34.8	11.5	184.0		
	w	Nein	116	TNF	107	11.2	8.8	3.0	39.6
				IL1	108	6.9	5.5	3.0	26.0
Ja	TNF	20	50.4	59.9	4.0	279.0			
	IL1	20	62.3	54.9	6.3	203.0			
K4: >65	m	Nein	88	TNF	78	11.9	8.1	3.0	35.3
				IL1	81	6.4	5.1	3.0	29.3
		Ja	22	TNF	22	85.3	64.8	23.8	305.0
IL1	21	72.8	80.4	3.0	320.0				

Altersklasse	Geschlecht	Infekt	N	Mediator	N	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum	Maximum
	w	Nein	120	TNF	110	12.8	9.7	3.0	37.2
				IL1	113	7.3	6.1	3.0	26.8
		Ja	24	TNF	24	126.3	195.3	3.8	714.0
				IL1	24	64.5	63.0	10.9	233.0

#### 4.2 Ergebnisse in Bezug auf Interleukin-1

Von allen Patienten lag der Durchschnittswert von IL-1 bei 19,13 pg/ml. Aufgesplittet nach den Geschlechtern lag der Durchschnittswert beim weiblichen Geschlecht bei 17,74 pg/ml und beim männlichen Geschlecht bei 21,11 pg/ml (siehe Tabelle 7). Betrachtet man die Durchschnittswerte von IL-1 für alle Patienten, welche erhöhte Entzündungsparameter zeigten (131 Patienten; 13,56%), so lag der Wert unabhängig vom Geschlecht bei 71,33 pg/ml. Bei den Patienten mit nicht erhöhten IL-1 lag der Wert bei 7,35 pg/ml. Bei weiblichen Patienten, welche erhöhte IL-1- und / oder TNF $\alpha$ -Werte zeigten, lag IL-1 bei 75,57 pg/ml, beim männlichen Geschlecht bei 67,76 pg/ml.

Aufgeteilt nach den verschiedenen Altersgruppen (siehe Tabelle 6) ergaben sich für alle Patienten dieser Studie folgende Werte für IL-1: In der Altersgruppe bis 48 Jahre lag der Durchschnitt bei 19,08 pg/ml, in der Altersgruppe 48-56 Jahre bei 22,40 pg/ml, in der Altersgruppe 56 – 65 Jahre bei 16,97 pg/ml und in der Altersgruppe > 65 Jahre bei 18,53 pg/ml. Die Altersgruppe 48-56 Jahre hatte damit die höchsten Durchschnittswerte für IL-1.

Werden nur die Patienten einbezogen, welche erhöhte Werte in den Blutproben zeigten (siehe Tabelle 4), so ergeben sich folgende Durchschnittswerte für die verschiedenen Altersklassen: Die Altersgruppe < 48 Jahre hat einen durchschnittlichen Wert von 65,82 pg/ml, die Altersgruppe 48-56 mit 108,69 pg/ml den höchsten Wert, die Altersgruppe 56-65 Jahre den niedrigsten Wert mit 54,59 pg/ml und bei der Altersgruppe > 65 Jahre liegt der Wert bei 68,38 pg/ml. Bei Patienten mit normalen IL-1 lagen die Werte zwischen 6,71 pg/ml und 8,55 pg/ml.

Die Tabelle 5 zeigt die durchschnittlichen Werte für IL-1 in Bezug auf die verschiedenen Altersklassen und das Geschlecht, ohne nach erhöhten Werten im

Vorhinein zu differenzieren. So ist zu erkennen, dass in allen Altersklassen das männliche Geschlecht die höheren Durchschnittswerte aufweist.

Die Tabelle 6 zeigt die durchschnittlichen Werte für IL-1 in Bezug auf die Altersklassen, das Geschlecht und ob in den Blutproben erhöhte Werte für TNF $\alpha$  und/oder IL-1 vorlagen. Wie auch schon bei TNF $\alpha$  sind in der Altersgruppe 48-56 die höchsten Durchschnittswerte für IL-1 beim weiblichen und männlichen Geschlecht zu finden. Das weibliche Geschlecht weist mit einem Wert von 141,6 pg/ml im Vergleich zum männlichen Geschlecht mit 85,95 pg/ml einen deutlich höheren Durchschnittswert auf.

#### 4.3 Vergleich Frauen und Männer

Von den 966 Patienten waren 402 männlich und 562 weiblich. 2 Patienten machten keine Angaben über das Geschlecht. Von den 402 männlichen Patienten hatten letztendlich 87 Patienten (ca. 21,89%) einen positiven Titanstimulationstest. Von den weiblichen Patienten wurden 81 als positiv bewertet (14,41%). Es gab also absolut gesehen mehr positiv männliche getestete Patienten, obwohl der Frauenanteil der Kohorte deutlich höher lag, nämlich bei 58,2%. Das Risiko für das männliche Geschlecht, im Vergleich zum weiblichen Geschlecht mit einer erhöhten Immunreaktion auf Titanpartikel zu reagieren, lag in unserer Studie demnach 7,48% höher.

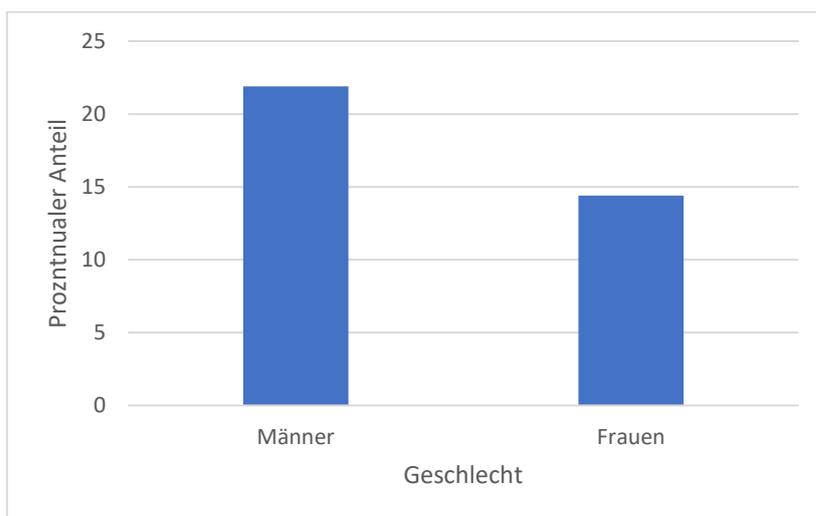


Abbildung 9  
**Geschlechtsspezifische Immunantwort auf Titanpartikel**

Tabelle 7

**Überblick über die statistischen Parameter der untersuchten Entzündungsmediatoren nach Geschlecht**

<b>Geschlecht</b>	<b>Mediator</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
			in pg/ml	in pg/ml	in pg/ml	in pg/ml
m	TNF	367	30.1	81.9	3.0	1268.0
	IL1	375	21.1	50.1	3.0	589.0
w	TNF	523	24.9	71.1	3.0	1051.0
	IL1	535	17.7	37.6	3.0	407.0

#### 4.4 Vergleich der Altersgruppen

In der Studie wurde ebenfalls untersucht, ob das Alter einen Einfluss auf die Höhe der TNF $\alpha$ - oder IL-1-Werte haben könnte. Der durchschnittliche Patient war 55,71 Jahre alt. Beim männlichen Geschlecht lag der Altersdurchschnitt bei 56,21 Jahren und beim weiblichen Geschlecht bei 55,38 Jahren. Das Patientenkollektiv wurde in 4 Altersgruppen unterteilt. Kohorte 1 umfasste dabei Patienten, welche jünger als 48 Jahre alt waren, Kohorte 2 Patienten von 48 – 56, Kohorte 3 Patienten von 56 – 65 und Kohorte 4 Patienten, welche älter als 65 Jahre waren.

Tabelle 8

#### Überblick über die Alters-, Geschlechts- und „Infektionsstruktur“ der untersuchten Stichprobe

(Altersgruppe in linksabgeschlossener Darstellung; N\_I: Anzahl der Infekte; N\_G: Anzahl der Männer/Frauen in der Altersgruppe; N\_Alt: Mächtigkeit der Altersgruppe. Infektion bedeutet in diesem Sinn, dass die Schwellenwerte für IL-1 oder TNF $\alpha$  überschritten wurden)

Altersgruppe	Geschlecht	Infekt	N_I	N_G	N_ALT
K1: < 48	m	Nein	73	91	232
		Ja	18		
	w	Nein	118	141	
		Ja	23		
K2: 48 - 56	m	Nein	63	81	222
		Ja	18		
	w	Nein	127	141	
		Ja	14		
K3: 56 - 65	m	Nein	90	120	256
		Ja	30		
	w	Nein	116	136	
		Ja	20		
K4: >=65	m	Nein	88	110	254
		Ja	22		
	w	Nein	120	144	
		Ja	24		

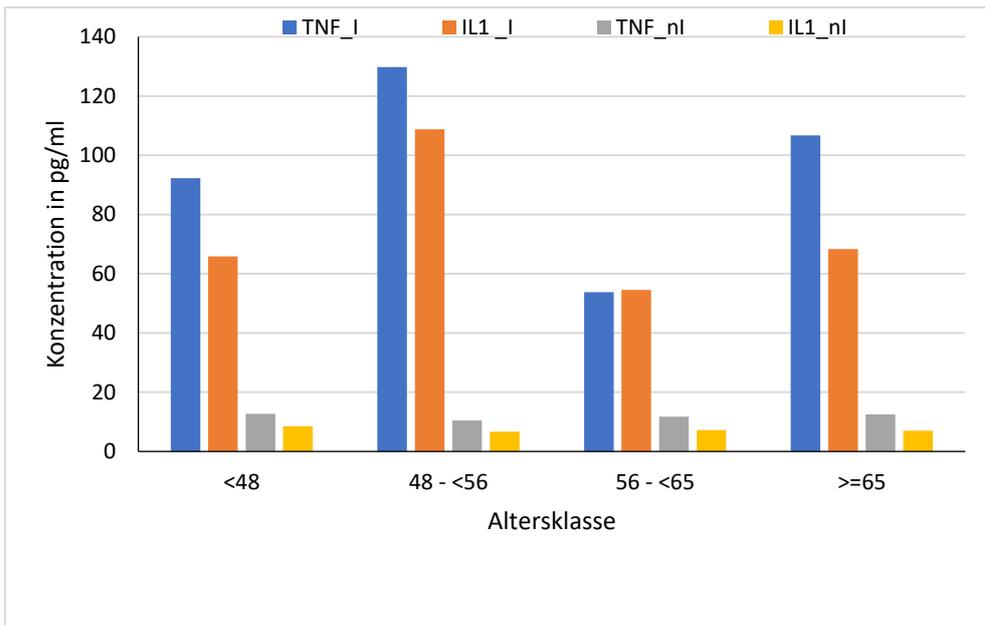


Abbildung 10

**Mittelwerte der Entzündungsmediatoren (in pg/ml) aufgeschlüsselt nach Altersklasse und Überschreitung des jeweiligen Schwellenwertes**

(TNF\_I: Überschreitung des Schwellenwertes bei TNF; IL\_I: Überschreitung des Schwellenwertes bei IL; TNF\_nl: physiologische Werte bei TNF; IL\_nl: physiologische Werte bei IL)

## 5. Diskussion

In Bezug auf die Zahnmedizin gibt es aktuell verschiedene Möglichkeiten, fehlende Zähne funktionell und ästhetisch zu ersetzen. Patienten wünschen sich in diesen Fällen vordergründig einen festsitzenden Zahnersatz. Bei dieser Variante stellt die implantatgetragene Versorgung eine gute Behandlungsoption dar. Die Mehrheit der Implantate besteht aktuell aus Titan und gilt in der Literatur als Goldstandard. Durch jahrzehntelange Erfahrungen und Erfolgsraten von bis zu 97%, wird Titanimplantaten eine sichere Behandlungsoption bescheinigt (Lambrecht et al. 2003, Buser et al. 2012). Der Werkstoff Titan, welcher zu den Leichtmetallen gehört, bietet den Vorteil, dass er bei Kontakt mit Luft oder Flüssigkeit innerhalb von einer Sekunde eine Titanoxid-Schicht bildet, wodurch er nicht reaktiv wird, geschützt bleibt und lange Zeit als korrosionsstabil angesehen wurde (Jacobs et al. 1998).

Weitere Vorteile von Titan sind: hohe Biokompatibilität, hohe Stabilität und Bruchfestigkeit, schnelles Einheilen im Knochen und im Vergleich zu Stahl ist es elastisch und leicht. Es wurde zudem lange Zeit angenommen, dass die Titanoxidschicht das Freisetzen von Titanpartikeln in das umliegende Gewebe verhindert. Titan galt somit als inert (Ophus et al. 1979).

Im Jahr 2018 wurden in Deutschland laut der DGI (Deutsche Gesellschaft für Implantologie) jährlich ca. 13 Millionen Zähne extrahiert und über 1 Million Zahnimplantate implantiert (idw-online.de). Eine Vielzahl dieser Implantate bestehen aus Titan. Zahnimplantate verbessern zum einen die Lebensqualität der betroffenen Person und besitzen zudem einen ästhetischen Vorteil. Im orthopädischen oder traumatologischen Bereich erbringen beispielsweise die Hüftendoprothesen bei starker Coxarthrose eine Schmerzminderung und einen Zugewinn an Mobilität und damit auch eine Erhöhung der Lebensqualität. Aufgrund des medizinischen Fortschritts und der daraus resultierenden Lebenszeitverlängerung, wird auch zukünftig höchstwahrscheinlich die Zahl der Implantate im zahnmedizinischen und chirurgischen Bereich weiter steigen (Birrell et al. 1999, Wengler et al. 2014). Metallimplantate sind gerade im chirurgischen Bereich unverzichtbar in der Behandlung von Frakturen oder dem Gelenkersatz. Die meisten Patienten vertragen Metallimplantate gut. Komplikationen aufgrund von Entzündungs- und Immunreaktionen auf Metalle sind jedoch in einigen Studien

beschrieben (Carlsson et al. 1980, Mayor et al. 1980, Kubba et al. 1981, Thomas et al. 2006).

An die Werkstoffe, aus welchen die Implantate erzeugt werden, gelten verschiedene Ansprüche. So muss der Werkstoff in erster Linie biokompatibel sein, sodass es zu keiner Reaktion im Sinne einer Unverträglichkeit zwischen Implantat und Immunsystem des Menschen kommt. Weiterhin muss das Material frakturresistent, zugleich aber biegsam sein, die Kraftübertragung von Knochen/Gewebe auf das Implantat gewährleisten und sich den anatomischen Begebenheiten anpassen können. Wichtig ist zudem eine Korrosionsbeständigkeit, um eine immunologische Reaktion auf Korrosionspartikel zu verhindern (Wintermantel und Ha 1998).

Ein wichtiger Faktor im Hinblick auf Unverträglichkeiten aller Art ist das Immunsystem. Der menschliche Körper ist verschiedenen Einflüssen von außen täglich ausgesetzt. So gelangen beispielsweise durch die Atmung oder die Nahrungsaufnahme verschiedene Bakterien und Viren in den Körper. Weiterhin können diese aber auch durch Verletzungen der Haut oder Schleimhäute in den Körper eindringen. Eine andere Möglichkeit der Invasion besteht durch Operationen. Hierdurch können Bakterien in das Operationsgebiet gelangen und sich von dort aus im schlimmsten Falle über das Lymph- oder Blutgefäßsystem im Körper ausbreiten. Um eine Ausbreitung der Bakterien zu verhindern, verfügt das Immunsystem über bestimmte Zellen, welche die Eindringlinge bekämpfen. Zur Verfügung steht dabei das angeborene und das erworbene Immunsystem. Das angeborene Immunsystem, auch unspezifisches Immunsystem genannt, reagiert bereits bei Erstkontakt mit dem Pathogen. So stehen zelluläre Mechanismen zur Verfügung. Hierunter fallen die Granulozyten (eosinophile, basophile, neutrophile), Mastzellen, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen. Weiterhin kommt es zu humoralen Mechanismen. Hierunter zählen die Akut-Phase-Proteine (CRP, Procalcitonin), die Zytokine (TNF $\alpha$ , Interleukine) und das Komplementsystem.

Trotz der hohen Erfolgsraten von Titanimplantaten zeigen Studien, dass es trotz der bekannten Titanoxidschicht zu Korrosionen und damit zur Freisetzung von Titanpartikeln kommen kann. (Cortada et al. 2000, Olmedo et al. 2008, Lechner et al. 2018, Suarez-Lopez Del Amo et al. 2018). Dabei wurden die freigesetzten Titanpartikel nicht ausschließlich im umliegenden Gewebe nachgewiesen, sondern auch in Geweben und Organen, welche einen deutlichen Abstand zum Implantat

besaßen (Jacobs et al. 1991, Hicks et al. 1996, Frisken et al. 2002). Die verschleißpartikelbezogene Makrophagenaktivierung stimuliert die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-6, Prostaglandin E2 und IL-1 $\beta$  (Stea et al. 2000, Archibeck et al. 2001, Ingham and Fisher 2005).

In Bezug auf Implantate und deren Einheilung durch die sogenannte Osseointegration können die eben genannten Zytokine Einfluss nehmen. Das Wort Osseointegration beschreibt die „direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen organisiertem, lebendem Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates“ (Branemark et al. 1977). TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  können eine erhöhte Osteoklastenaktivität und Knochenresorption induzieren und den Knochen- und Knorpelstoffwechsel beeinträchtigen (Tuan et al. 2008).

Neben TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  kann durch Titanpartikel auch IL-6 im Rahmen der Entzündungsreaktion freigesetzt werden. IL-6 kann die Kollagensynthese Typ I unterdrücken, infolgedessen die Osteoblastenfunktion eingeschränkt werden kann (Vermees et al. 2001). Die Rolle von Titan bei der Induktion einer IL-1-bezogenen periimplantären Entzündung mit anschließender Knochenresorption wurde in tierischen Modellen (Mäuse) mit intramedullärer Ti-Stabimplantation und Ti-Partikeln, die in das Calvarium eingebracht wurden, gezeigt (Schwarz et al. 2000, Epstein et al. 2005)

In Analogie zu orthopädischen Implantaten wurden viele Gründe und Risikofaktoren für das Versagen von Zahnimplantaten veröffentlicht, darunter orale Bakterienbelastung, Rauchen, Diabetes mellitus oder iatrogene Faktoren (Ferreira et al. 2006, Strietzel et al. 2007, Lang et al. 2011, Mombelli and Decaillet 2011). Im Gegensatz dazu ist die Rolle der Überempfindlichkeit oder der proinflammatorischen Zytokinreaktion auf Titan immer noch ein umstrittenes Thema. Es mehren sich jedoch in den letzten Jahren Studien, die von einer Titanüberempfindlichkeit oder sogar einer Allergie sprechen (Dorner et al. 2006, Muller and Valentine-Thon 2006, Thomas et al. 2006, Siddiqi et al. 2011, Hosoki et al. 2016, Razzante et al. 2019).

Neben den proinflammatorischen Zytokinen TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6 gibt es auch antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 und IL-1 $\beta$ Ra. In Situationen, in denen mit starker Produktion von proinflammatorischen Mediatoren zu rechnen ist, wie beispielsweise nach Operationen oder bei Sepsis-Patienten, wurden gleichzeitig die

entzündungshemmenden Mediatoren (IL-10 und IL-1 $\beta$ Ra) nachgewiesen (Kawamura et al. 1997, Cavaillon et al. 2003). Es ist bekannt, dass IL-10 die Freisetzung von TNF $\alpha$  herabsetzt und eine akute entzündliche Reaktion dämpft (Meisel et al. 1996, Martire-Greco et al. 2013). Thomas et al. untersuchten in ihrer Studie die inflammatorische in vitro Reaktion von mononukleären peripheren Blutzellen (PBMC) bei Kontakt mit Titanpartikeln. Die Studie wurde an 20 gesunden Probanden durchgeführt. 14 der Probanden hatten bis dato keine dentalen Titanimplantate, 6 Probanden besaßen komplikationslose dentale Implantate. Als Ergebnis kam heraus, dass die Probanden mit Titanimplantaten eine in vitro starke entzündungshemmende Zytokin IL-10-Produktion zeigten, im Gegensatz zu den 14 Probanden ohne Titanimplantate, welche eine erhöhte Produktion von proinflammatorischen Mediatoren zeigten (Thomas et al. 2013).

Die kutane Hyperreaktivität auf Metalle ist bei Nickel (Ni) und in geringerem Maße bei Kobalt (Co) und Chrom (Cr) als typische Auslöser im Gegensatz zu Titan üblich und bekannt. Die Prävalenz der Allergie, und der Metallallergie im Besonderen, ist in der Bevölkerung zunehmend (Raison-Peyron 2010, Haftenberger et al. 2013). Der zugrunde liegende Mechanismus ist eine T-Lymphozyten-getriebene antigenspezifische verzögerte Typüberempfindlichkeit (Budinger and Hertl 2000). Derzeit gibt es jedoch keine Patch-Testzubereitungen für Hauttests bei Verdacht auf Titan-Hypersensibilität. Darüber hinaus kann das manchmal verwendete TiO<sub>2</sub>-Präparat unspezifische Reaktionen und falsch positive Patch-Testreaktionen aufgrund von Verunreinigungen hervorrufen (Bernard et al. 2013). Sicilia et al. führten in ihrer Studie Epikutan- und Kutantests an Probanden durch, welche zuvor Implantate aus Titan erhielten. Nach Angaben der Autoren lag in ihrer Studie die Prävalenz einer Titanallergie bei 0,6% (Sicilia et al. 2008).

Häufig wird die Diagnose einer Metallüberempfindlichkeit gegenüber dem Metallimplantat durch Ausschluss nach einer negativen klinischen, labortechnischen und radiologischen Aufarbeitung gestellt (Granchi et al. 2003). Dieser Prozess ist oft eine frustrierende und zeitraubende Erfahrung für den Chirurgen und den Patienten. Aufgrund der biologischen Variation der menschlichen Immunreaktivität ist es schwierig, die möglichen Reaktionen bei zukünftigen Implantatempfängern vorherzusagen.

Bei Verdacht auf eine Metallempfindlichkeit sollte jedoch zuvor eine gezielte Anamnese mit der Frage nach früheren Unverträglichkeitsreaktionen durchgeführt werden.

Der Goldstandard für die Prüfung eines Delayed-type hypersensitivity (DTH) wurde durch in vivo Hauttests mit standardisierten chemischen Testsubstanzen/Salzen von Metallen durchgeführt. Seine Validität beim Nachweis einer systemischen Überempfindlichkeit wird jedoch nicht vollständig bestätigt (Granchi et al. 2006).

Es wurde jedoch berichtet, dass die allgemeine präoperative Durchführung eines Epikutantests nur einen moderaten Vorhersagewert hat (Gawkrodger 1993). Darüber hinaus wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Implantatinkompatibilität und einer nachgewiesenen Kontaktallergie gegen eine Komponente aus dem Metallimplantat durch Hauttest kontrovers diskutiert (Thomas 2003).

Diese Probleme im Zusammenhang mit Hautplastertests haben zur Entwicklung von in vitro Testmethoden geführt. Derzeit gibt es mehrere in vitro Tests auf Metallüberempfindlichkeit, die meisten davon basierend auf Leukozytenmigration oder Proliferation (Gawkrodger 1993). Etablierte Tests wie der Lymphozytentransformationstest (LTT) können eine sinnvolle diagnostische Ergänzung für den Nachweis eines DTH auf Komponenten von Metallprothesen darstellen (Hallab et al. 2000). Der LTT misst die proliferative Reaktion von Lymphozyten nach der Aktivierung.

Einige der metallallergischen Patienten zeigen eine spezifische Reaktivität der zirkulierenden Blutlymphozyten im LTT-Assay (Thomas 2003). Einige Autoren gehen davon aus, dass der LTT einen besseren diagnostischen Wert hat als Hauttests, um Erreger zu identifizieren (Nyfeler and Pichler 1997, Luque et al. 2001).

Bei Freisetzung in den systemischen Blutkreislauf neigen Metallionen jedoch dazu, sich an Serumproteine zu binden und Haptene oder haptähnliche Komplexe zu bilden (Jacobs et al. 1998). Zirkulierende Protein-Metall-Komplexe können vom Immunsystem später als Antigene erkannt werden und Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen (Martin 2004). Bisher war Nickel das am meisten untersuchte Metall und gilt als relevantes Antigen (Cavani et al. 2004, Rustemeyer et al. 2004). Die Frage bleibt jedoch, inwieweit andere Metalle, die in Metallimplantaten verwendet werden, immunogene Komplexe bilden.

Da Titanoxidpartikel keine Ionen mehr freisetzen, was an der hohen Oxidationstendenz liegt, sind sie auch nicht mehr in der Lage, Metall-Protein-Komplexe zu bilden, sogenannte Haptene. Diese Haptene sind jedoch dafür verantwortlich, dass eine auf T-Lymphozyten beruhende Immunreaktion ausgelöst wird, welche im LTT messbar ist. Daher ist der LTT zum Nachweis einer Titanunverträglichkeit nicht aussagekräftig.

Aufgrund dessen wurde der Titanstimulationstest entwickelt. Dieser Test soll Aufschluss über die individuelle Reaktion des Immunsystems auf Titanpartikel geben. Gemessen wird hierbei, inwieweit es nach dem Kontakt des Blutes mit Titanpartikeln zu einer Freisetzung von TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  kommt. Ein positiver Titanstimulationstest stellt einen vom Alter, Geschlecht und Raucherstatus unabhängigen Risikofaktor dar und erhöht das Risiko für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust um das 12-fache (Jacobi-Gresser et al. 2013).

In unserer Studie, welche 966 Probanden beinhaltete, wurden die Schwellenwerte für IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  auf 30 pg/ml bzw. 40 pg/ml festgelegt. Patienten, welche nach dem Stimulationstest höhere Werte als die eben genannten aufwiesen, wurden als positiv in Hinblick auf Titanstimulation gewertet. Es reichte dabei, dass entweder IL-1 $\beta$  oder TNF $\alpha$  erhöht waren. In Summe konnten wir bei 17,6% (168 Patienten) der Patienten ein positives Ergebnis nachweisen.

## 5.1 Schwellenwerte

Kritisch hinterfragen muss man die Definition der Schwellenwerte von TNF $\alpha$  (<40 pg/ml) und IL-1 $\beta$  (< 30 pg/ml). Nach jetzigem Kenntnisstand fehlen valide Daten bzw. größere Studien, welche die festgelegten Schwellenwerte rechtfertigen. Zudem gibt es in der Literatur und in den verschiedenen labormedizinischen Instituten aktuell keine einheitlichen Referenzwerte für TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$ . Ein Titanstimulationstest könnte somit in einem Institut als positiv bewertet werden, während in einem anderen Institut, welches die Referenzwerte höher ansiedelt, der Test als negativ gewertet werden könnte.

So stellt sich die Frage, ob es bei einem Patienten, bei welchem die Referenzbereiche überschritten werden und somit der Titanstimulationstest als positiv bewertet wird, klinisch zu Auffälligkeiten wie beispielsweise einer Implantatlockerung oder einer makroskopisch sichtbaren Entzündungsreaktion im periimplantären Gewebe kommt. Führt ein positiver Titanstimulationstest also automatisch zu Veränderungen an der Implantat-Gewebe-Grenze und bedeutet dies dann im Umkehrschluss, dass eine positive Testung eine mögliche Kontraindikation für ein Implantat aus Titan darstellt?

In unserer Studie zeigten 17,6% der Patienten Werte für IL-1 und TNF $\alpha$ , welche oberhalb der Schwellenwerte lagen und somit als „Entzündungsreaktion“ eingestuft wurden. Dieser Wert lässt sich jedoch, vom subjektiven Gefühl her, klinisch nicht bestätigen. Es ist auch in der aktuellen Literatur nicht bekannt, dass es nach Insertion eines Titanimplantates zu solch hohen Komplikationen bzw. Unverträglichkeiten kommt. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass die Schwellenwerte aktuell zu niedrig angesiedelt sind und somit zu viele „falsch positive“ Patienten mit dem Verdacht auf eine vermeintliche Unverträglichkeit miteingeschlossen werden. Wir erhöhten aus diesem Grund in statistischen Versuchen die Schwellenwerte zunächst auf > 45 pg/ml für TNF $\alpha$  und > 60 pg/ml für IL-1. Bei dieser neuen Festlegung zeigten insgesamt 110 Patienten weiterhin erhöhte Werte. Dies entspricht einem Anteil von 11,39%.

Im nächsten Versuch legten wir die Schwellenwerte auf 60 pg/ml für TNF $\alpha$  und 80 pg/ml für IL-1 fest. Hierbei zeigten weiterhin 65 Patienten (6,73%) eine erhöhte Entzündungsreaktion (siehe Abbildung 11).

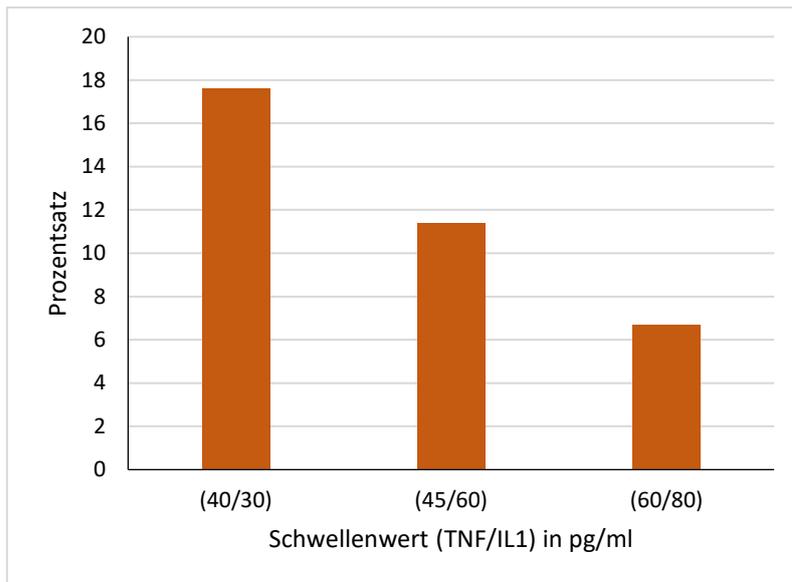


Abbildung 11

**Anteil der Patienten mit Entzündungsreaktion abhängig von der Schwellenwertkombination der Entzündungsmediatoren (in pg/ml)**

Jacobi et al. führten eine ähnliche Studie mit 109 Patienten durch, welche ein Titanimplantat erhielten (Jacobi-Gresser et al. 2013). Wie auch in unserer Studie, wurden diese Patienten einem Titanstimulationstest unterzogen. Die Autoren dieser Studien legten die Schwellenwerte schon bei deutlich geringeren Werten fest. So lag der Schwellenwert von TNF $\alpha$  bei 30 pg/ml und von IL-1 bei 25 pg/ml. Bei 41 von 109 Patienten kam es vor oder nach der Belastungsphase zum Implantatverlust. Diese Gruppe zeigte zudem eine signifikante Erhöhung der IL-1- und TNF $\alpha$ -Werte im Vergleich zur Gruppe ohne Implantatverlust. Die ermittelten Durchschnittswerte der Implantatverlustgruppe lagen für IL-1 bei 178 pg/ml und für TNF $\alpha$  bei 256 pg/ml. Die Durchschnittswerte der Kontrollgruppe lagen bei 81,4 pg/ml für TNF $\alpha$  und 54,01 pg/ml für IL-1. Unsere Studie, welche ungefähr 9-mal mehr Probanden enthielt, konnte die hohen Durchschnittswerte nicht bestätigen. Zum Vergleich, in unserer Gruppe, welche keine erhöhten Werte für IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  aufwies, lag der Durchschnittswert für IL-1 $\beta$  bei 7,35 pg/ml und für TNF $\alpha$  bei 11,85 pg/ml. Für die Gruppe, bei welcher erhöhte Werte festgestellt wurden, lag der Durchschnitt von TNF $\alpha$  bei 92,37pg/ml und für IL-1 $\beta$  bei 71,33pg/ml.

Analysiert man allein die Durchschnittswerte der Kontrollgruppe, so stellt man fest, dass die Kontrollgruppe im Durchschnitt über den definierten Schwellenwerten lag. Zudem waren die Schwellenwerte in dieser Studie bereits bei 30 pg/ml für TNF $\alpha$

und 25 pg/ml für IL-1 angesiedelt und damit niedriger als in anderen Laboren angegeben. Dies führte somit zu einem höheren Einschluss von Patienten, welche eine Entzündung zeigten.

Es fiel jedoch auf, dass es in der Gruppe mit Implantatverlusten auch Patienten gab, bei denen die Werte deutlich unterhalb des Schwellenwertes lagen (TNF $\alpha$ : 12 pg/ml; IL-1: 5 pg/ml). Ein präventiv durchgeführter Titanstimulationstest hätte dementsprechend bei einem Teil der Patienten keinen Nutzen gehabt.

Zu hinterfragen ist zudem, warum es in der Studie von Jacobi et al. bei 41 Patienten zu Implantatversagen kam. Neuere Studien zeigen, dass die Rate eines Implantatverlustes bei ungefähr 2-3% liegt (De Boever et al. 2009, Rocuzzo et al. 2010, Mangano et al. 2014). Dementsprechend dürfte es in der Studie nur bei ca. 2-3 Patienten zu einem Implantatverlust gekommen sein. Es sollte daher evaluiert werden, aus welchen Gründen es zu dieser hohen Verlustrate kommen konnte. Bekannt ist, dass Faktoren wie das chirurgische Können, die vorhandene Knochenqualität, die Art der Implantatoberfläche und ein Nikotinabusus Auswirkungen auf die Langlebigkeit des Implantates haben (Shalabi et al. 2006, Jemt et al. 2016).

Nun stellt sich weiterhin die Frage, ob die hohen Durchschnittswerte der Gruppe ohne Implantatverlust ausschließlich damit zu erklären sind, dass Titan im Körper eines Menschen zu höheren IL-1 und TNF $\alpha$  führt oder ob noch andere Faktoren oder Nebenerkrankungen, wie zum Beispiel akute Infekte oder chronische Erkrankungen wie die Rheumatoide Arthritis, an der Erhöhung beteiligt waren.

Nakashima und Mitarbeiter befassten sich in ihrer Studie mit der Auswirkung von Titanlegierungspartikeln aus periprothetischen Membranen auf menschliche Makrophagen (Nakashima et al. 1999). Die Exposition der Makrophagen mit Titanpartikeln führte laut Studienergebnis zu einer 40-fach erhöhten Freisetzung von TNF $\alpha$  und einer siebenfachen Erhöhung von IL-6 nach 48 Stunden. Eine solch starke Erhöhung der TNF $\alpha$  durch Exposition mit Titanpartikeln konnten wir in unserer vorliegenden Studie nicht nachweisen. Der Mittelwert für TNF $\alpha$  bei den Probanden, welche nicht auf den Titanstimulationstest reagierten, lag bei 11,85 pg/ml. Hingegen lag der Wert bei Probanden mit Reaktion bei 92,37 pg/ml. Dies entspricht einer Erhöhung um das 7,8-fache. Der große Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass in unserer Untersuchung die Werte für TNF $\alpha$  nach dem

Titanstimulationstest bereits nach vier Stunden gemessen wurden, in der Studie von Nakashima et al. wurden die abschließenden Werte erst nach 48 Stunden bestimmt.

Duddeck und Kollegen untersuchten in ihrer Studie die Verunreinigungen von Oberflächen an Implanten von drei führenden Implantatherstellern, mit Implantaten ähnlichen Designs von anderen Firmen. Die Ergebnisse zeigten, dass alle Implantate der Originalhersteller im Vergleich zu ihren entsprechenden "look-a-likes" im Rahmen dieser Analyse eine von Fremdmaterialien freie Oberfläche und eine zuverlässige klinische Dokumentation besaßen, während bei allen "look-a-like"-Implantaten signifikante Verunreinigungen wie organische Rückstände und unbeabsichtigte Metallpartikel aus Eisen oder Aluminium zu finden waren (Duddeck et al. 2019). Möglich wäre es also demnach, dass das Einbringen von verunreinigten Implantaten, und nicht unbedingt die Art des Materials, zu einem Anstieg der Entzündungsparameter führt.

## 5.2 Klinischer Nutzen des Titanstimulationstests

Bei den nun bekannten Vor- und Nachteilen des Titanstimulationstests stellt sich die Frage, ob solch ein kostspieliger Test in jedem Fall gerechtfertigt ist. Aktuell müssen Patienten diesen Test privat finanzieren, da die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) bei aktuell fehlender Evidenz diesen Test nicht bezahlen. Die Kosten für solch einen Titanstimulationstest sind von Labor zu Labor unterschiedlich und liegen für Selbstzahler bei ca. 56 €.

Es sollte vor der Entscheidung sorgfältig abgewogen werden, ob ein gegebenenfalls positiver Titanstimulationstest die Art und Weise der nachfolgenden Behandlung beeinflusst. So könnte zwar im Bereich der Zahnmedizin, um Implantate aus Titan zu vermeiden, auf Alternativen wie beispielsweise Keramik umgestiegen werden. In der Traumatologie oder Orthopädie sind solche Alternativen in gewissen Bereichen, wie zum Beispiel der Hüft- oder Knieendoprothetik, nicht gegeben. Dies bedeutet in diesem Fall, dass ein positiver Titanstimulationstest aus Mangel an Alternativen keine Veränderung der Behandlungsstrategie erbringen würde und somit präventiv auch keine Relevanz aufweisen würde. So können zwar Hüftpfannen, Inlays und Hüftköpfe aus Keramik

oder Polyethylen bestehen. Allerdings besteht der Hüftschaft heutzutage zum überwiegenden Teil aus Titan, da gerade in diesem Bereich Voraussetzungen erfüllt werden müssen, die im Falle von Keramik nur bedingt zutreffen. Der Hüftschaft ist großen Torsions-, Biege- und Scherkräften ausgeliefert.

Eine nützliche Anwendung des Tests hingegen wäre die Durchführung bei Patienten, bei denen es anamnestisch bereits in der Vergangenheit zu Implantatlockerungen bzw. Implantatverlusten gekommen ist und hier traumatische oder septische Ätiologien ausgeschlossen wurden oder bekannte Unverträglichkeiten/Allergien gegenüber anderen Metallen bekannt sind. Ein hier durchgeführter Titanstimulationstest mit positivem Befund könnte gerade im zahnmedizinischen Bereich die weitere Behandlung dahingehend beeinflussen, dass bei weiterer erforderlicher Insertion eines Implantates die Art des Materials überdacht wird. So könnten im Fall von Implantaten im Bereich des Kieferknochens beispielsweise Keramikimplantate verwendet werden.

Studien zeigen, dass keramische Implantate in Bezug auf die biochemische Knochen-Gewebs-Reaktion und damit auf die Osseointegration keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Titanimplantaten zeigen (Bormann et al. 2012). Die Einheilzeit zeigte nach 4 und 12 Wochen zwischen Zirkonoxid-Implantaten und säuregeätzten Titanimplantaten keine signifikanten Unterschiede. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine weitere Studie. Hoerth et al. untersuchten unter anderem mit Hilfe von Licht- und Elektronenmikroskopie, Mikro-Röntgenfluoreszenz und Röntgenstreuungstechniken die Osseointegration hinsichtlich der kompositorischen und strukturellen Eigenschaften des neu gebildeten Knochens. Dabei stellten sie fest, dass mit Hinblick auf den Mineralisierungsgrad, die Mineralzusammensetzung sowie die Ausrichtung und Ordnung der Mineralpartikel, die Reife des neu gebildeten Knochens bereits acht Wochen nach der Implantation sehr hoch war. Im Vergleich zu Titanimplantaten erzielte die Knochenmaterialqualität der Zirkonimplantate keine schlechteren Werte (Hoerth et al. 2014). Einen weiteren Vorteil besitzt Keramik in der Ästhetik. So haben keramische Implantate ein natürlicheres Aussehen verglichen mit Titanimplantaten.

In jedem Falle müssen vor der Durchführung des Titanstimulationstests bei einem möglichen Patienten akute oder chronische inflammatorische Prozesse

ausgeschlossen werden. Dies könnte durch eine vorherige Blutentnahme mit Bestimmung der typischen Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten) geschehen. Denn vorhandene inflammatorische Prozesse können dazu führen, dass TNF $\alpha$  und/oder IL-1 $\beta$  im Vorhinein schon erhöht sind und es somit zu falsch positiven Befunden im Test kommen kann.

Weiterhin muss diskutiert und mit Studien geprüft werden, ob eine vermeintliche Titanunverträglichkeit in verschiedenen Bereichen des Körpers, die gleichen Auswirkungen auf das dortige Implantat hat. Führt also eine Titanunverträglichkeit über den gleichen Pathomechanismus zu einem Implantatverlust in der Hüfte, der Wirbelsäule und dem Kiefer?

So sind Implantate im Mundbereich einem anderem Keimspektrum ausgesetzt als Implantate im Hüftgelenk und können in direktem Kontakt mit der Umwelt und mit Nahrungsbestandteilen stehen. Zudem besteht in der Mundhöhle ein wechselnder pH-Wert, welcher wohlmöglich Auswirkungen auf das Implantat in Hinblick auf das Korrosionsverhalten haben könnte (Mathew et al. 2012). Gerade der Speichel besitzt eine nicht unwesentliche Rolle bei der Korrosion von Dentalimplantaten (Nikolopoulou 2006). Das dentale Implantat-Interface ist über den gingivalen Sulcus kontinuierlich dem Speichel ausgesetzt.

Als Folge von beispielsweise niedrigen pH-Wert-Bedingungen, hoher mechanischer Belastung bei Sauerstoffmangel oder erhöhten Fluoridkonzentrationen, kann es zur Abgabe von Titanionen und zu einem Verlust der Titanoxidschicht kommen (Chaturvedi 2009, Souza et al. 2010, Mouhyi et al. 2012, Delgado-Ruiz and Romanos 2018). Fluorid ist in zahlreichen Zahnpasten enthalten und wird zur Kariesprävention eingesetzt. Der Anteil von Fluorid in der Zahncreme liegt zwischen 0,1 bis 2,0 Gew.-% und kann bei dieser Konzentration die Korrosionsbeständigkeit von metallischen Implantaten vermindern (Schiff et al. 2002).

Wechselnde pH-Werte sind im Mundbereich physiologisch, im Bereich des Hüftimplantates nach der Einheilung sollten jedoch konstante pH-Werte vorliegen. Dies könnte darauf hindeuten, dass Titanpartikel vermehrt bei Zahnimplantaten als bei Hüft- oder Knieimplantaten freigesetzt werden.

Nicht nur der pH-Wert unterscheidet sich in den verschiedenen Körperregionen, sondern auch das Keimspektrum fällt unterschiedlich aus. So sollte ein Hüftimplantat möglichst ohne Keimkontakt implantiert werden, was in der oralen

Implantologie nicht durchführbar ist. Die größten Risikofaktoren entstehen hierbei durch das nicht sterile Arbeiten, durch eine unzureichende Hautdesinfektion des OP Gebietes vor Operationsbeginn oder durch eine Bakteriämie. Primäre periprothetische Infektionen bei einer Hüft-TEP haben aktuell eine Inzidenz von 0,2-2% (Ong et al. 2009, Gundtoft et al. 2015). Verursachende Erreger von periprothetischen Gelenkinfektionen können Koagulase-negative Staphylokokken, Staphylococcus aureus, Streptokokken, Enterokokken und gramnegative Bakterien sein (Zimmerli et al. 2004).

Entzündungen im Bereich eines Zahnimplantates treten hingegen deutlich häufiger auf. Ein Unterschied zur Chirurgie besteht darin, dass im Mundbereich nicht aseptisch implantiert werden kann. So liegt die geschätzte Prävalenz für die periimplantäre Mukositis bei 40-48% und für die Periimplantitis bei 10-16% (Daubert et al. 2015). Eine mögliche Ursache für eine periimplantäre Mukositis oder Periimplantitis ist die Parodontitis, welche beispielsweise durch schlechte Mundhygiene verursacht werden kann (Renvert and Persson 2009, Chrcanovic et al. 2014).

Zudem fanden Liao et al. in einer Metaanalyse von 13 Studien heraus, dass die IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  mit einem erhöhten Risiko für einen Implantatverlust sowie einer Periimplantitis assoziiert waren. Hierbei waren insbesondere die T-Allele von IL-1 $\beta$  mit einem erhöhten Risiko behaftet (Liao et al. 2014).

Clever et al. untersuchten in ihrer Studie die Auswirkung von Mukositis auf dentale Zirkonoxid- und Titanimplantate. Dabei wurden 16 Patienten nach vierwöchiger perfekter Mundhygiene gebeten, für weitere zwei Wochen auf die Mundhygiene zu verzichten. Die immunologischen Proben wurden in Hinblick auf IL-6, TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass das Weichgewebe um Titanimplantate eine signifikant stärkere entzündliche Reaktion auf die experimentelle Plaqueansammlung in Form von IL-1 $\beta$ -Werten aufwies (Clever et al. 2019). Zusammenfassend könnten also erhöhte IL-1 $\beta$ -Werte in der Umgebung von Titanimplantaten zu einem Implantatverlust führen.

Ebenso muss diskutiert werden, wie man mögliche Bias beim Titanstimulationstest mit Hinblick auf akute oder chronische Infektionen oder Autoimmunerkrankungen verhindert. So sind die Entzündungsparameter bei Erkrankungen wie der Rheumathoiden Arthritis oder dem Morbus Crohn erhöht, weshalb

dementsprechend auch höhere Ausgangswerte von IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  zu erwarten sind. Vor der Durchführung eines Titanstimulationstests müssten die Ausgangswerte von IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  bestimmt werden und diese mit den Werten nach dem Test verglichen werden. Unbekannt ist bisher, ob Infektionen oder Autoimmunerkrankungen zu einem deutlich höheren Anstieg der Werte bei einem Titanstimulationstest führen, als bei Personen welche keine entsprechenden Risikoprofile aufweisen.

Zudem sollte in weiteren Studien geprüft werden, ob medikamentöse Therapien Einfluss auf das Ergebnis eines Titanstimulationstests haben. Bei Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder der Rheumathoiden Arthritis, wird neben sogenannten "Biologicals" wie Infliximab, Adalimumab oder Etanercept, auch Glucocorticoide wie Prednisolon verwendet. Prednisolon hemmt, im Gegensatz zu den "Biologicals", den Anstieg von TNF $\alpha$ . Somit ist die Aussagekraft des Testes bei Patienten, welche Prednisolon einnehmen, aufgehoben und bis dato nicht verwertbar. Etanercept hingegen hebt die Wirkung von TNF $\alpha$  auf, indem es an TNF $\alpha$  bindet und dadurch die Bindung von TNF $\alpha$  an TNFR1/2 verhindert (Kalden 2002). Es wird dementsprechend nicht weniger TNF $\alpha$  produziert, sodass ein Titanstimulationstest auch bei Patienten aussagekräftig wäre, welche beispielsweise Etanercept einnehmen.

Ein weiterer Punkt, welcher diskutiert werden muss, ist die Aussagekraft bzw. die Konsequenz des Ergebnisses eines Titanstimulationstests. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass 17,6% der Testspersonen mit einer Erhöhung der IL-1- $\beta$ - und TNF $\alpha$ -Werte reagierten und der Test als positiv bewertet wurde. Nun stellt sich die Frage, inwieweit es bei Patienten mit einem positiven Stimulationstest zu Osteolysen, Periimplantitiden oder Implantatverlusten kommt, wenn trotz des positiven Tests Titanmaterialien implantiert würden. Wie hoch ist also das Risiko eines Implantatverlustes für Titanimplantate bei vorher durchgeführtem positiven Titanstimulationstest?

Jacobi et al. kamen in ihrer Studie zum Ergebnis, dass ein positiver Titanstimulationstest mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen Implantatverlust einhergeht (Jacobi-Gresser et al. 2013).

Wie schon im vorherigen Verlauf angesprochen, gibt es aktuell nicht in allen Bereichen der Zahn- und Humanmedizin Alternativen zu Titanimplantaten. Im Gegensatz zur muscoloskeletalen Chirurgie ergeben sich in der oralen Implantologie bessere Chancen zur alternativen Behandlung. So sind Zahnimplantate beim Kauvorgang hauptsächlich hohen Druckbelastungen ausgesetzt, welche abhängig von der Kraftentwicklung der Kaumuskulatur ist, während Implantate im Bereich der Wirbelsäule und den Extremitäten zusätzlich noch Biege- und Torsionskräften unterliegen.

### 5.3 Mögliche Alternative zu Titan

In der letzten Zeit ist in der rekonstruktiven Zahnmedizin zu beobachten, dass mehr Patienten sowohl ein ästhetisches, aber zum Teil auch metallfreies Vorgehen, bevorzugen.

Eine Alternative zu Titanimplantaten, welche in den letzten Jahren in der oralen Implantologie an Bedeutung zugenommen haben, ist Zirkoniumdioxid ( $ZrO_2$ ), ein Oxid des Elements Zirkonium. Zirkoniumdioxid gehört zu der Gruppe der Oxidkeramiken und ist durch die Verbindung mit Sauerstoff ein nichtmetallischer Werkstoff. Diese Verbindung ist so fest, dass  $ZrO_2$  äußerst stabil gegen Einwirkungen von Säuren oder Basen ist (Hisbergues et al. 2009).

Hergestellt wird Zirkoniumdioxid aus Zirkon (Zirkoniumsilicat;  $ZrSiO_4$ ). Bei der Herstellung aus Zirkoniumsilicat entsteht Zirkoniumoxidpulver. Durch Sintern oder heißisostatisches Pressen wird aus Zirkoniumoxidpulver Keramik hergestellt. Durch Materialmodifikationen, wie der Zuführung von Yttriumoxid, können die Materialeigenschaften, insbesondere die Osseointegration, verbessert werden (Wenz et al. 2008).

Zirkoniumdioxid stellt das Phänomen der Allotropie dar, d.h. es tritt in gleichem Aggregatzustand in mehreren Strukturformen auf (Kisi and Howard 1998). In der monoklinen Struktur im Bereich der Raumtemperatur bis  $1170\text{ }^{\circ}\text{C}$ , in der tetragonalen Struktur von  $1170^{\circ}\text{C}$  bis  $2370^{\circ}\text{C}$  und in der kubischen Form von  $2370^{\circ}\text{C}$  bis zum Schmelzpunkt, welcher bei  $2680^{\circ}\text{C}$  liegt (Denry and Kelly 2008).

Bei der Stabilisierung der tetragonalen Phase bei Raumtemperatur ermöglicht der polymorphe Charakter von Zirkondioxid ein spannungsinduziertes Phasenumwandlungshärten (Gupta et al. 1978). Dabei werden metastabile tetragonale Kristallite in die monokline Phase im Rissspitzenspannungsfeld umgewandelt. Die T-m-Transformation geht mit einer Volumenausdehnung einher und induziert Druckspannung in der Zirkonoxidmatrix, die der Rissausbreitung entgegenwirkt. Dies wird als Transformationsfestigung bezeichnet und verleiht Zirkoniumdioxid die hohe Rissfestigkeit (Lange 1982). Um beim Abkühlen nach dem Sintervorgang von der tetragonalen in die monoklinen Struktur Volumensprünge zu verhindern, werden spezielle Oxide hinzugegeben. Ein Beispiel hierfür ist Yttriumdioxid. Yttriumdioxid-stabilisiertes tetragonales Zirkoniumdioxid (Y-TZP) wird daher als Keramikmaterial mit vergleichsweise hoher Bruchzähigkeit und Festigkeit bezeichnet, weshalb es fast ausschließlich zur Stabilisierung in der Zahnmedizin verwendet wird (Piconi and Maccauro 1999, Guazzato et al. 2002). Es werden hierbei 3%  $Y_2O_3$  beigemischt. Bei dieser Konzentration liegt der Anteil der tetragonalen Phase bei 100% (Gupta et al. 1978). Ohne das Beimengen von Oxiden können Volumenzunahmen von bis 4% beobachtet werden (Piconi and Maccauro 1999).

Zirkoniumdioxidkeramiken können in drei verschiedenen Arten eingeteilt werden. Es handelt sich hierbei um vollstabilisiertes (FSZ = Fully Stabilized Zirconia), teilstabilisiertes (PSZ = Partially Stabilized Zirconia) oder tetragonal stabilisiertes (TZP = tetragonal Stabilized Zirconia) Zirkoniumdioxid.

Y-TZP wird, wie schon erläutert, aufgrund der hohen Bruchzähigkeit und Festigkeit bevorzugt. Y-TZP ist allerdings anfällig für den Niedertemperaturabbau in Gegenwart von Wasserdampf. Das in der Mundhöhle feuchtwarme Milieu führt auch ohne mechanische Belastung zur Umwandlung in die monokline Form. Das Altern kann zu interkristallinen Mikrorissen, beginnend an der Oberfläche, führen (Kobayashi et al. 1981, Keuper et al. 2013). Weiterhin kann es zu Oberflächenaufrauungen und ab einem gewissen Grad zu einer reduzierten Festigkeit führen (Kim et al. 2009). Zudem ist bekannt, dass die Modifikation der Oberflächenbeschaffenheit, zum Beispiel die Aufrauung der Oberfläche zur Verbesserung der Osseointegration, die mechanischen Eigenschaften beeinträchtigen kann und somit die Alterungskinetik beschleunigt wird (Chevalier et al. 2011).

Brunello et al. untersuchten in ihrer Studie den Unterschied der Überlebensrate von Bakterien auf Zirkoniumdioxidoberflächen und auf Titanoberflächen. Die Autoren konnten aufzeigen, dass bei Zirkoniumdioxidoberflächen der Prozentsatz an toten Bakterien höher war als bei Titanoberflächen (Brunello et al. 2018). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Meza-Siccha et al., welche in ihrer Studie zwar geringe Adhäsionen von 3 Bakterienarten (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* und *Porphyromonas gingivalis*) an Titan-Abutments beschrieben, jedoch gleichzeitig eine höhere bakterielle Lebensfähigkeit an Titanoberflächen bestand (Meza-Siccha et al. 2019).

Es ist bekannt, dass die partikelinduzierte Osteolyse die häufigste Ursache für die aseptische Lockerung nach einem totalen Gelenkersatz darstellt (Otto et al. 2006). Bylski und Mitarbeiter befassten sich aus diesem Grund mit der Frage, ob ein relevanter Unterschied zwischen Titan- und Keramikpartikeln in Hinblick auf die Expression von RANK (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B) und TNF $\alpha$  besteht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Keramikpartikel unabhängig von der Partikelgröße nur eine leichte Hochregulierung der RANK- und TNF-alpha mRNA verursachten, deren Werte im Vergleich zu denen der Titanpartikel signifikant niedriger waren ( $p < 0,05$ ). Die kontinuierlich zunehmende Tendenz zur zeit- und partikelabhängigen mRNA-Expression aller durch Titanpartikel stimulierten Parameter wurde nach der Stimulation mit keramischen Materialien nicht gefunden (Bylski et al. 2009). In einer anderen Studie befassten sich die Autoren mit der unterschiedlichen Freisetzung von Titan- und Zirkondioxidpartikeln im periimplantären Gewebe. Dabei wurden Minischweinen Titan- und Zirkondioxidimplantate in den Oberkiefer eingesetzt. Diese wurden nach 12 Wochen explantiert und unter anderem histologisch ausgewertet. Hierbei zeigte sich im Gewebe eine zweimal höhere Konzentration von Titan als von Zirkondioxid (He et al. 2020). Degidi und Kollegen untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Titan- und ZrO<sub>2</sub>-Implantaten auf den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), die Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) und die Mikrogefäßdichte. Die Ergebnisse zeigten, dass im periimplantären Gewebe der Titanimplante signifikante höhere VEGF und NOS Werte gemessen wurden. Zudem war hier die Mikrogefäßdicke ebenfalls signifikant erhöht. Degidi und Kollegen schlussfolgerten aus den höheren NOS-Werten bei Titanimplantaten, dass die NOS-Werte mit einer erhöhten Anzahl von Bakterien im Gewebe korrelierten und das um ZrO<sub>2</sub>-Implantate

herum weniger Entzündungsfaktoren im Weichteilgewebe vorhanden sind (Degidi et al. 2006).

Sivaraman et al. führten eine Literaturrecherche vor dem Hintergrund durch, ob Zirkondioxid eine Alternative gegenüber Titan darstellt. Sie werteten dabei 47 Studien im Zeitraum von 1990 bis 2016 aus und kamen zu dem Ergebnis, das Zirkondioxid-Implantate eine überlegende Weichteilreaktion, Biokompatibilität und Ästhetik aufwiesen, bei vergleichbarer Osseointegration (Sivaraman et al. 2018).

Beger und Kollegen untersuchten in ihrer Studie die Oberflächeneigenschaften, die Elementzusammensetzung und die Oberflächenrauigkeit von fünf verschiedenen kommerziell erhältlichen Dentalimplantaten aus Zirkondioxid (Beger et al. 2018). Die Ergebnisse zeigten bei den Zirkondioxidimplantaten Rauigkeitswerte, welche den Werten von Titanimplantaten sehr nahe kommen. Des Weiteren kam es zu keiner signifikanten Verunreinigung der Implantate.

Ein weiterer Vorteil von  $ZrO_2$ -Implantaten in der Zahnmedizin ist das ästhetische Aussehen.  $ZrO_2$ -Implantaten besitzen im Vergleich zu Titan-Implantaten ein natürlicheres Aussehen, was sich vor allem bei einem Gingiva-Durchmesser von  $< 2\text{mm}$  bemerkbar macht. Hier zeigt sich bei Titan-Implantaten ein gräuliches Durchschimmern, welches bei  $ZrO_2$ -Implantaten nicht vorhanden ist (Cosgarea et al. 2015).

Ein Nachteil der Keramikinplantate ist zur Zeit noch, dass es keine ausreichenden Langzeitstudien gibt. Aktuell gibt es nur vereinzelte Studien mit geringeren Beobachtungszeitraum, welche bis dato jedoch zuversichtlich stimmen. So untersuchten Balmer et al. Zirkondioxidimplante in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren bei 55 Patienten. Die mittlere Überlebensrate wurde hier mit 98,5% angegeben mit einem statistisch signifikant mittleren marginalen Knochenverlust (Balmer et al. 2018). Roehling et al. kamen bei ihrer Literaturrecherche zu Zirkonoxid-Implantaten in den Jahren von 2004 bis 2017 zu einer ähnlichen Überlebensrate. Allerdings wurden hierbei auch Studien mit einem follow-up von nur 12 Monaten eingeschlossen. Die Meta-Analysen schätzten die Überlebensrate nach einem Jahr bei 98,3% und nach zwei Jahren bei 97,2%. Der mittlere Knochenverlust nach einem Jahr betrug 0,7mm (Roehling et al. 2018).

In der oralen keramischen Implantologie ist man im Vergleich zu Titan auf firmeninterne Qualitätskontrollen angewiesen. Aktuell gibt es kein verpflichtendes

Mindestmaß an Stabilität und Alterungsresistenz. Daher wird angeraten, Produkte zu verwenden, für die wissenschaftliche Evidenzen vorhanden sind (Spies et al. 2017). Aufgrund der geringen Zug- und Biegebelastung besitzen ZrO<sub>2</sub>-Implantate einen eingeschränkten Indikationsbereich und bieten aktuell keine Alternative in der osteosynthetischen Versorgung von unfallchirurgischen Eingriffen, wie beispielsweise bei Unter- oder Oberschenkelfrakturen. Ausnahme hierbei ist die Implantation eines Keramikkopfes bei der totalen Hüftendoprothese oder der Duokopfprothese.

## 6. Zusammenfassung

Titan gilt aktuell in der oralen Chirurgie als Material der Wahl. Es wird durch die Titandioxidschicht als immunologisch inert angesehen und löst im Gegensatz zu Nickel keine allergischen Reaktionen aus. Weiterhin besticht Titan durch eine gute Korrosions- und Frakturbeständigkeit, weshalb Titan auch bei orthopädischen und unfallchirurgischen Operationen als Material der Wahl angesehen wird.

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit befasst sich mit der Auswirkung von Titanpartikeln auf menschliche Zellen, insbesondere mit der Ausschüttung der Zytokine TNF $\alpha$  und IL-1. Gerade TNF $\alpha$  besitzt eine herausragende Wirkung auf inflammatorische Prozesse im menschlichen Körper. Ziel dieser Studie mit 966 Probanden war die Beantwortung der Fragestellung, wie stark die individuelle immunologische Reaktion auf Titanpartikel ausfällt. Hierzu verwendeten wir den Titanstimulationstest. Bei diesem Test wurde dem entnommenen Vollblut des jeweiligen Patienten eine bestimmte Menge und Größe an Titanpartikeln beigemischt. Nach vier Stunden wurde die Konzentrationsmenge von TNF $\alpha$  und IL-1 gemessen.

Die Testergebnisse zeigten, dass 17,6% der Probanden mit einer erhöhten Sekretion von TNF $\alpha$  und/oder IL-1 reagierten. Die Schwellenwerte dieser Studie lagen bei 40pg/ml für TNF $\alpha$  und 30pg/ml für IL-1. Weiterhin stellten wir fest, dass Männer gegenüber Frauen ein 7,48% signifikant höheres Risiko aufwiesen, mit einer erhöhten Immunantwort zu reagieren. Ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

Kritisch hinterfragt werden sollte nach diesen Studienergebnissen die Höhe der Schwellenwerte für TNF $\alpha$  und IL-1. Das 17,6% der Probanden oberhalb der Schwellenwerte lagen, könnte dafür sprechen, dass die Schwellenwerte zu niedrig definiert wurden, bzw. erhöhte Werte nicht automatisch für ein mögliches Risiko eines Implantatverlustes sprechen. Die Implantatverlustrate liegt nach aktuellen Studien bei 1-3%.

Nichtsdestotrotz konnte in dieser Studie dargelegt werden, dass Titan im menschlichen Körper sehr wohl zu immunologischen Reaktion führt und nicht zu

100% als inert betrachtet werden kann. So sollten mögliche Implantatverluste nach aseptischen Lockerungen auch an eine Titanunverträglichkeit denken lassen.

## **6. summary**

Titanium is currently considered the material of choice in oral surgery. Due to the titanium dioxide layer, it is considered immunologically inert and, in contrast to nickel, does not cause allergic reactions. Furthermore, titanium is characterised by good corrosion and fracture resistance, which is why titanium is also considered the material of choice for orthopaedic and trauma surgery.

The present scientific investigation deals with the effect of titanium particles on human cells, in particular with the release of the cytokines TNF $\alpha$  and IL-1. Especially TNF $\alpha$  has an outstanding effect on inflammatory processes in the human body. The objective of this study with 966 probands, who had not yet had titanium implants, was to evaluate how high the individual immunological reaction to titanium particles is. For this purpose we used the titanium stimulation test. In this test, a certain amount and size of titanium particles was added to the whole blood of the respective patient. After four hours the concentration of TNF $\alpha$  and IL-1 was measured.

The test results showed that 17.6% of the test persons reacted with an increased secretion of TNF $\alpha$  and/or IL-1. The threshold values of the laboratory where the titanium stimulation test was performed were 40pg/ml for TNF $\alpha$  and 30pg/ml for IL-1. Furthermore, we found that men had a 7.48% significantly higher risk of reacting with an increased immune response compared to women. A significant difference between the different age groups could not be detected.

The results of this study show that titanium does lead to an immunological response in the human body and cannot be considered 100% inert. Thus, possible implant losses after aseptic inflammatory reactions should also make one think of titanium intolerance. Alternative materials, such as ceramic implants, should also be considered for treatment.

Further studies are necessary to investigate a possible connection between titanium incompatibility and implant loss.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
Bzw.	beziehungsweise
cm	Centimeter
Co	Kobalt
CoCr	Kobalt Chrom Legierung
Cr	Chrom
CRP	C-reaktives Protein
DTH	Delayed-type hypersensitivity
d.h.	das heißt
FSZ	Fully stabilized Zirconia
IL-1	Interleukin-1
IL-1 $\alpha$	Interleukin-1alpha
IL-1 $\beta$	Interleukin-1beta
IL-1 $\beta$ Ra	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
IL-1GP	Interleukin-1Genotyp
IL-1Ra	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
LTT	Lymphozytentransformationstest
MCP	Metacarpalgelenke
M-CSF	Monozytenkolonien-stimulierender Faktor
ml	Milliliter
mm	Millimeter

mRNA	messenger ribonucleic acid
NF- $\kappa$ B	nuclear factor ' <i>kappa</i> -light-chain-enhancer' of activated <i>B</i> -cells
Ni	Nickel
pg	Picogram
PIP	proximale Interphalangeal-Gelenke
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PSZ	Partially stabilized Zirconia
RANK	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B
RANK-L	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
TEP	Totalendoprothese
Ti	Titan
TiO <sub>2</sub>	Titandioxid
TiAlV	Titanlegierung
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
Y-TZP	Yttriumdioxid-stabilisiertes tetragonales Zirkoniumdioxid
z.B.	zum Beispiel
ZrO <sub>2</sub>	Zirkoniumdioxid

## 8. Literaturverzeichnis

Adell, R., U. Lekholm, B. Rockler and P. I. Branemark (1981). "A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw." Int J Oral Surg **10**(6): 387-416.

Albrektsson, T. (1988). "A multicenter report on osseointegrated oral implants." J Prosthet Dent **60**(1): 75-84.

Albrektsson, T., P. I. Branemark, H. A. Hansson and J. Lindstrom (1981). "Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man." Acta Orthop Scand **52**(2): 155-170.

Albrektsson, T., L. Sennerby and A. Wennerberg (2008). "State of the art of oral implants." Periodontol 2000 **47**: 15-26.

Andreiotelli, M., S. O. Koutayas, P. N. Madianos and J. R. Strub (2008). "Relationship between interleukin-1 genotype and peri-implantitis: a literature review." Quintessence Int **39**(4): 289-298.

Andus, T., R. Daig, D. Vogl, E. Aschenbrenner, G. Lock, S. Hollerbach, M. Kollinger, J. Scholmerich and V. Gross (1997). "Imbalance of the interleukin 1 system in colonic mucosa--association with intestinal inflammation and interleukin 1 receptor antagonist [corrected] genotype 2." Gut **41**(5): 651-657.

Archibeck, M. J., J. J. Jacobs, K. A. Roebuck and T. T. Glant (2001). "The basic science of periprosthetic osteolysis." Instr Course Lect **50**: 185-195.

Assuma, R., T. Oates, D. Cochran, S. Amar and D. T. Graves (1998). "IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis." J Immunol **160**(1): 403-409.

Baig, M. R. and M. Rajan (2007). "Effects of smoking on the outcome of implant treatment: a literature review." Indian J Dent Res **18**(4): 190-195.

Balmer, M., B. C. Spies, K. Vach, R. J. Kohal, C. H. F. Hammerle and R. E. Jung (2018). "Three-year analysis of zirconia implants used for single-tooth replacement and three-unit fixed dental prostheses: A prospective multicenter study." Clin Oral Implants Res **29**(3): 290-299.

Barbieri, M., F. Mencio, P. Papi, D. Rosella, S. Di Carlo, T. Valente and G. Pompa (2017). "Corrosion behavior of dental implants immersed into human saliva: preliminary results of an in vitro study." Eur Rev Med Pharmacol Sci **21**(16): 3543-3548.

Bauer, T. W. (2002). "Particles and periimplant bone resorption." Clin Orthop Relat Res(405): 138-143.

- Beger, B., H. Goetz, M. Morlock, E. Schiegnitz and B. Al-Nawas (2018). "In vitro surface characteristics and impurity analysis of five different commercially available dental zirconia implants." Int J Implant Dent **4**(1): 13.
- Bernard, S., M. Baeck, D. Tennstedt, V. Haufroid and V. Dekeuleneer (2013). "Chromate or titanium allergy -- the role of impurities?" Contact Dermatitis **68**(3): 191-192.
- Biedermann, T., Heppt, W., Renz, H. and Röcken, M. (2016). "Allergologie" 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg:105-112
- Birrell, F., O. Johnell and A. Silman (1999). "Projecting the need for hip replacement over the next three decades: influence of changing demography and threshold for surgery." Ann Rheum Dis **58**(9): 569-572.
- Bormann, K. H., N. C. Gellrich, H. Kniha, M. Dard, M. Wieland and M. Gahlert (2012). "Biomechanical evaluation of a microstructured zirconia implant by a removal torque comparison with a standard Ti-SLA implant." Clin Oral Implants Res **23**(10): 1210-1216.
- Branemark, P. I. (1983). "Osseointegration and its experimental background." J Prosthet Dent **50**(3): 399-410.
- Branemark, P. I., B. O. Hansson, R. Adell, U. Breine, J. Lindstrom, O. Hallen and A. Ohman (1977). "Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period." Scand J Plast Reconstr Surg Suppl **16**: 1-132.
- Bröker, B., C. Schütt and B. Fleischer (2019). Was gehört zum Immunsystem? Grundwissen Immunologie. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 3-25.
- Bröker, B., C. Schütt and B. Fleischer (2019). Wie funktioniert das Immungedächtnis? Grundwissen Immunologie. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 101-105.
- Browne, M. and P. J. Gregson (2000). "Effect of mechanical surface pretreatment on metal ion release." Biomaterials **21**(4): 385-392.
- Brunello, G., P. Brun, C. Gardin, L. Ferroni, E. Bressan, R. Meneghello, B. Zavan and S. Sivoletta (2018). "Biocompatibility and antibacterial properties of zirconium nitride coating on titanium abutments: An in vitro study." PLoS One **13**(6): e0199591.
- Budinger, L. and M. Hertl (2000). "Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview." Allergy **55**(2): 108-115.
- Buser, D., S. F. Janner, J. G. Wittneben, U. Bragger, C. A. Ramseier and G. E. Salvi (2012). "10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients." Clin Implant Dent Relat Res **14**(6): 839-851.

Bylski, D., C. Wedemeyer, J. Xu, T. Sterner, F. Loer and M. von Knoch (2009). "Alumina ceramic particles, in comparison with titanium particles, hardly affect the expression of RANK-, TNF-alpha-, and OPG-mRNA in the THP-1 human monocytic cell line." J Biomed Mater Res A **89**(3): 707-716.

Cacabelos, R., X. A. Alvarez, A. Franco-Maside, L. Fernandez-Novoa and J. Caamano (1994). "Serum tumor necrosis factor (TNF) in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia." Methods Find Exp Clin Pharmacol **16**(1): 29-35.

Cadosch, D., M. S. Al-Mushaiqri, O. P. Gautschi, J. Meagher, H. P. Simmen and L. Filgueira (2010). "Biocorrosion and uptake of titanium by human osteoclasts." J Biomed Mater Res A **95**(4): 1004-1010.

Cadosch, D., M. Sutanto, E. Chan, A. Mhawi, O. P. Gautschi, B. von Katterfeld, H. P. Simmen and L. Filgueira (2010). "Titanium uptake, induction of RANK-L expression, and enhanced proliferation of human T-lymphocytes." J Orthop Res **28**(3): 341-347.

Carlsson, A. S., B. Magnusson and H. Moller (1980). "Metal sensitivity in patients with metal-to-plastic total hip arthroplasties." Acta Orthop Scand **51**(1): 57-62.

Carvalho, A. C., T. P. Queiroz, R. Okamoto, R. Margonar, I. R. Garcia, Jr. and O. Magro Filho (2011). "Evaluation of bone healing, immediate bone cell viability, and wear of high-resistance drills after the creation of implant osteotomies in rabbit tibias." Int J Oral Maxillofac Implants **26**(6): 1193-1201.

Cavaillon, J. M., M. Adib-Conquy, C. Fitting, C. Adrie and D. Payen (2003). "Cytokine cascade in sepsis." Scand J Infect Dis **35**(9): 535-544.

Cavani, A., S. Sebastiani, F. Nasorri, C. Ottaviani and G. Girolomoni (2004). "[Nickel allergy: physiopathology and clinical implications]." Ann Dermatol Venereol **131**(6-7 Pt 1): 588-590.

Chaturvedi, T. P. (2009). "An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys)." Indian J Dent Res **20**(1): 91-98.

Cheng, L. C., X. Jiang, J. Wang, C. Chen and R. S. Liu (2013). "Nano-bio effects: interaction of nanomaterials with cells." Nanoscale **5**(9): 3547-3569.

Chevalier, J., J. Loh, L. Gremillard, S. Meille and E. Adolfson (2011). "Low-temperature degradation in zirconia with a porous surface." Acta Biomater **7**(7): 2986-2993.

Choi, M. G., H. S. Koh, D. Kluess, D. O'Connor, A. Mathur, G. A. Truskey, J. Rubin, D. X. Zhou and K. L. Sung (2005). "Effects of titanium particle size on osteoblast functions in vitro and in vivo." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(12): 4578-4583.

Chrcanovic, B. R., T. Albrektsson and A. Wennerberg (2014). "Periodontally compromised vs. periodontally healthy patients and dental implants: a systematic review and meta-analysis." J Dent **42**(12): 1509-1527.

Chrcanovic, B. R., J. Kisch, T. Albrektsson and A. Wennerberg (2017). "Intake of Proton Pump Inhibitors Is Associated with an Increased Risk of Dental Implant Failure." Int J Oral Maxillofac Implants **32**(5): 1097-1102.

Citak, M., T. Gehrke and O. Thieme (2018). "An Extreme Case of Systemic Metallosis After Implantation of a Hip Prosthesis." Dtsch Arztebl Int **115**(51-52): 862.

Clever, K., K. A. Schlegel, H. Kniha, G. Conrads, L. Rink, A. Modabber, F. Holzle and K. Kniha (2019). "Experimental peri-implant mucositis around titanium and zirconia implants in comparison to a natural tooth: part 1-host-derived immunological parameters." Int J Oral Maxillofac Surg **48**(4): 554-559.

Cooper, H. J., R. M. Urban, R. L. Wixson, R. M. Meneghini and J. J. Jacobs (2013). "Adverse local tissue reaction arising from corrosion at the femoral neck-body junction in a dual-taper stem with a cobalt-chromium modular neck." J Bone Joint Surg Am **95**(10): 865-872.

Cortada, M., L. Giner, S. Costa, F. J. Gil, D. Rodriguez and J. A. Planell (2000). "Galvanic corrosion behavior of titanium implants coupled to dental alloys." J Mater Sci Mater Med **11**(5): 287-293.

Cosgarea, R., C. Gasparik, D. Dudea, B. Culic, B. Dannewitz and A. Sculean (2015). "Peri-implant soft tissue colour around titanium and zirconia abutments: a prospective randomized controlled clinical study." Clin Oral Implants Res **26**(5): 537-544.

Cuddy, M. F., A. R. Poda, R. D. Moser, C. A. Weiss, C. Cairns and J. A. Steevens (2016). "A weight-of-evidence approach to identify nanomaterials in consumer products: a case study of nanoparticles in commercial sunscreens." J Expo Sci Environ Epidemiol **26**(1): 26-34.

Czerski, P. M., F. Rybakowski, P. Kapelski, J. K. Rybakowski, M. Dmitrzak-Weglarz, A. Leszczynska-Rodziewicz, A. Slopian, M. Skibinska, M. Kaczmarkiewicz-Fass and J. Hauser (2008). "Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population." Neuropsychobiology **57**(1-2): 88-94.

Dahn, M. S., C. J. Hsu, M. P. Lange and L. S. Jefferson (1994). "Effects of tumor necrosis factor-alpha on glucose and albumin production in primary cultures of rat hepatocytes." Metabolism **43**(4): 476-480.

Daubert, D. M., B. F. Weinstein, S. Bordin, B. G. Leroux and T. F. Flemming (2015). "Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis." J Periodontol **86**(3): 337-347.

De Boever, A. L., M. Quirynen, W. Coucke, G. Theuniers and J. A. De Boever (2009). "Clinical and radiographic study of implant treatment outcome in periodontally susceptible and non-susceptible patients: a prospective long-term study." Clin Oral Implants Res **20**(12): 1341-1350.

- Degidi, M., L. Artese, A. Scarano, V. Perrotti, P. Gehrke and A. Piattelli (2006). "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 **77**(1): 73-80.
- Delgado-Ruiz, R. and G. Romanos (2018). "Potential Causes of Titanium Particle and Ion Release in Implant Dentistry: A Systematic Review." Int J Mol Sci **19**(11).
- Denry, I. and J. R. Kelly (2008). "State of the art of zirconia for dental applications." Dent Mater **24**(3): 299-307.
- Dinarello, C. A. (1991). "Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism." Blood **77**(8): 1627-1652.
- Dinarello, C. A. (1996). "Biologic basis for interleukin-1 in disease." Blood **87**(6): 2095-2147.
- Disegi, J. A. and H. Wyss (1989). "Implant materials for fracture fixation: a clinical perspective." Orthopedics **12**(1): 75-79.
- Dorner, T., J. Haas, C. Loddenkemper, V. von Baehr and A. Salama (2006). "Implant-related inflammatory arthritis." Nat Clin Pract Rheumatol **2**(1): 53-56; quiz 57.
- Duddeck, D. U., T. Albrektsson, A. Wennerberg, C. Larsson and F. Beuer (2019). "On the Cleanliness of Different Oral Implant Systems: A Pilot Study." J Clin Med **8**(9).
- Eigler, A., B. Sinha, G. Hartmann and S. Endres (1997). "Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine." Immunol Today **18**(10): 487-492.
- Epstein, N. J., B. A. Warne, J. Spanogle, T. Ma, B. Bragg, R. L. Smith and S. B. Goodman (2005). "Interleukin-1 modulates periprosthetic tissue formation in an intramedullary model of particle-induced inflammation." J Orthop Res **23**(3): 501-510.
- Feghali, C. A. and T. M. Wright (1997). "Cytokines in acute and chronic inflammation." Front Biosci **2**: d12-26.
- Ferreira, S. D., G. L. Silva, J. R. Cortelli, J. E. Costa and F. O. Costa (2006). "Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects." J Clin Periodontol **33**(12): 929-935.
- Flatebo, R. S., A. C. Johannessen, A. G. Gronningsaeter, O. E. Boe, N. R. Gjerdet, B. Grung and K. N. Leknes (2006). "Host response to titanium dental implant placement evaluated in a human oral model." J Periodontol **77**(7): 1201-1210.

Friskén, K. W., G. W. Dandie, S. Lugowski and G. Jordan (2002). "A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep." Aust Dent J **47**(3): 214-217.

Fu, C., J. Xie, R. Chen, C. Wang, C. Xu, C. Chen, Z. Wang, L. Lin, W. Huang, X. Liang and K. L. Sung (2013). "[Effect of titanium particles and TNF-alpha on the gene expression and activity of MMP-1, 2, 3 in human knee joint synovial cells]." Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi **30**(5): 1022-1026.

Gawkrodger, D. J. (1993). "Nickel sensitivity and the implantation of orthopaedic prostheses." Contact Dermatitis **28**(5): 257-259.

Geis-Gerstorfer, J. (1994). "In vitro corrosion measurements of dental alloys." J Dent **22**(4): 247-251.

Goodman, S. B., T. Ma, R. Chiu, R. Ramachandran and R. L. Smith (2006). "Effects of orthopaedic wear particles on osteoprogenitor cells." Biomaterials **27**(36): 6096-6101.

Granchi, D., E. Cenni, G. Trisolino, A. Giunti and N. Baldini (2006). "Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement." J Biomed Mater Res B Appl Biomater **77**(2): 257-264.

Granchi, D., L. Savarino, G. Ciapetti, E. Cenni, R. Rotini, M. Mieti, N. Baldini and A. Giunti (2003). "Immunological changes in patients with primary osteoarthritis of the hip after total joint replacement." J Bone Joint Surg Br **85**(5): 758-764.

Gruica, B., H. Y. Wang, N. P. Lang and D. Buser (2004). "Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants." Clin Oral Implants Res **15**(4): 393-400.

Guazzato, M., M. Albakry, M. V. Swain and J. Ironside (2002). "Mechanical properties of In-Ceram Alumina and In-Ceram Zirconia." Int J Prosthodont **15**(4): 339-346.

Gundtoft, P. H., S. Overgaard, H. C. Schonheyder, J. K. Møller, P. Kjaersgaard-Andersen and A. B. Pedersen (2015). "The "true" incidence of surgically treated deep prosthetic joint infection after 32,896 primary total hip arthroplasties: a prospective cohort study." Acta Orthop **86**(3): 326-334.

Haftenberger, M., D. Laussmann, U. Ellert, M. Kalcklosch, U. Langen, M. Schlaud, R. Schmitz and M. Thamm (2013). "[Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food allergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **56**(5-6): 687-697.

Haleem-Smith, H., E. Argintar, C. Bush, D. Hampton, W. F. Postma, F. H. Chen, T. Rimington, J. Lamb and R. S. Tuan (2012). "Biological responses of human mesenchymal stem cells to titanium wear debris particles." J Orthop Res **30**(6): 853-863.

Hallab, N. J., S. Anderson, T. Stafford, T. Glant and J. J. Jacobs (2005). "Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty." J Orthop Res **23**(2): 384-391.

Hallab, N. J., K. Mikecz and J. J. Jacobs (2000). "A triple assay technique for the evaluation of metal-induced, delayed-type hypersensitivity responses in patients with or receiving total joint arthroplasty." J Biomed Mater Res **53**(5): 480-489.

He, X., F. X. Reichl, S. Milz, B. Michalke, X. Wu, C. M. Sprecher, Y. Yang, M. Gahlert, S. Rohling, H. Kniha, R. Hickel and C. Hogg (2020). "Titanium and zirconium release from titanium- and zirconia implants in mini pig maxillae and their toxicity in vitro." Dent Mater **36**(3): 402-412.

Hicks, D. G., A. R. Judkins, J. Z. Sickel, R. N. Rosier, J. E. Puzas and R. J. O'Keefe (1996). "Granular histiocytosis of pelvic lymph nodes following total hip arthroplasty. The presence of wear debris, cytokine production, and immunologically activated macrophages." J Bone Joint Surg Am **78**(4): 482-496.

Hisbergues, M., S. Vendeville and P. Vendeville (2009). "Zirconia: Established facts and perspectives for a biomaterial in dental implantology." J Biomed Mater Res B Appl Biomater **88**(2): 519-529.

Hoerth, R. M., M. R. Katunar, A. Gomez Sanchez, J. C. Orellano, S. M. Cere, W. Wagermaier and J. Ballarre (2014). "A comparative study of zirconium and titanium implants in rat: osseointegration and bone material quality." J Mater Sci Mater Med **25**(2): 411-422.

Holahan, C. M., S. Koka, K. A. Kennel, A. L. Weaver, D. A. Assad, F. J. Regennitter and D. Kademani (2008). "Effect of osteoporotic status on the survival of titanium dental implants." Int J Oral Maxillofac Implants **23**(5): 905-910.

Horiki, M., T. Nakase, A. Myoui, N. Sugano, T. Nishii, T. Tomita, T. Miyaji and H. Yoshikawa (2004). "Localization of RANKL in osteolytic tissue around a loosened joint prosthesis." J Bone Miner Metab **22**(4): 346-351.

Hosoki, M., K. Nishigawa, Y. Miyamoto, G. Ohe and Y. Matsuka (2016). "Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants." J Prosthodont Res **60**(3): 213-219.

Huber, M., G. Reinisch, G. Trettenhahn, K. Zweymuller and F. Lintner (2009). "Presence of corrosion products and hypersensitivity-associated reactions in periprosthetic tissue after aseptic loosening of total hip replacements with metal bearing surfaces." Acta Biomater **5**(1): 172-180.

idw-online.de. Deutsche Gewerkschaft für Implantologie (2018). Zahnimplantate zunehmend erste Wahl: 1,3 Millionen werden in Deutschland pro Jahr eingepflanzt. [Online im Internet.] URL: <https://nachrichten.idw-online.de/2018/11/30/zahnimplantate-zunehmend-erste-wahl-13-millionen-werden-in-deutschland-pro-jahr-eingepflanzt/> [Stand: 01.07.2021, 17:38]

- Ingham, E. and J. Fisher (2005). "The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement." Biomaterials **26**(11): 1271-1286.
- Jacobi-Gresser, E., K. Huesker and S. Schutt (2013). "Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study." Int J Oral Maxillofac Surg **42**(4): 537-543.
- Jacobs, J. J., J. L. Gilbert and R. M. Urban (1998). "Corrosion of metal orthopaedic implants." J Bone Joint Surg Am **80**(2): 268-282.
- Jacobs, J. J., N. J. Hallab, R. M. Urban and M. A. Wimmer (2006). "Wear particles." J Bone Joint Surg Am **88 Suppl 2**: 99-102.
- Jacobs, J. J., A. K. Skipor, J. Black, R. Urban and J. O. Galante (1991). "Release and excretion of metal in patients who have a total hip-replacement component made of titanium-base alloy." J Bone Joint Surg Am **73**(10): 1475-1486.
- Jacobs, J. J., A. K. Skipor, L. M. Patterson, N. J. Hallab, W. G. Paprosky, J. Black and J. O. Galante (1998). "Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study." J Bone Joint Surg Am **80**(10): 1447-1458.
- Jansson, H., K. Hamberg, H. De Bruyn and G. Bratthall (2005). "Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance." Clin Implant Dent Relat Res **7**(1): 51-59.
- Jemt, T., M. Olsson, F. Renouard, V. Stenport and B. Friberg (2016). "Early Implant Failures Related to Individual Surgeons: An Analysis Covering 11,074 Operations Performed during 28 Years." Clin Implant Dent Relat Res **18**(5): 861-872.
- Kalden, J. R. (2002). "Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases." Arthritis Res **4 Suppl 2**: S34-40.
- Kammerer, P. W., M. Gabriel, B. Al-Nawas, T. Scholz, C. M. Kirchmaier and M. O. Klein (2012). "Early implant healing: promotion of platelet activation and cytokine release by topographical, chemical and biomimetical titanium surface modifications in vitro." Clin Oral Implants Res **23**(4): 504-510.
- Kaufman, A. M., C. I. Alabre, H. E. Rubash and A. S. Shanbhag (2008). "Human macrophage response to UHMWPE, TiAlV, CoCr, and alumina particles: analysis of multiple cytokines using protein arrays." J Biomed Mater Res A **84**(2): 464-474.
- Kawamura, T., R. Wakusawa and K. Inada (1997). "Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery." Can J Anaesth **44**(1): 38-42.
- Kim, H. T., J. S. Han, J. H. Yang, J. B. Lee and S. H. Kim (2009). "The effect of low temperature aging on the mechanical property & phase stability of Y-TZP ceramics." J Adv Prosthodont **1**(3): 113-117.

King, A. E. and E. M. Umland (2008). "Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates." Pharmacotherapy **28**(5): 667-677.

Koj, A. (1996). "Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines." Biochim Biophys Acta **1317**(2): 84-94.

Königshoff, M. and T. Brandenburger (2018). Das Komplementsystem. Kurzlehrbuch Biochemie. M. Königshoff and T. Brandenburger, Georg Thieme Verlag.

Königshoff, M. and T. Brandenburger (2018). Die spezifische Immunantwort. Kurzlehrbuch Biochemie. M. Königshoff and T. Brandenburger, Georg Thieme Verlag.

Konttinen, Y. T., D. Zhao, A. Beklen, G. Ma, M. Takagi, M. Kivela-Rajamaki, N. Ashammakhi and S. Santavirta (2005). "The microenvironment around total hip replacement prostheses." Clin Orthop Relat Res(430): 28-38.

Kornman, K. S., A. Crane, H. Y. Wang, F. S. di Giovine, M. G. Newman, F. W. Pirk, T. G. Wilson, Jr., F. L. Higginbottom and G. W. Duff (1997). "The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease." J Clin Periodontol **24**(1): 72-77.

Kubba, R., J. S. Taylor and K. E. Marks (1981). "Cutaneous complications of orthopedic implants. A two-year prospective study." Arch Dermatol **117**(9): 554-560.

Laine, M. L., A. Leonhardt, A. M. Roos-Jansaker, A. S. Pena, A. J. van Winkelhoff, E. G. Winkel and S. Renvert (2006). "IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis." Clin Oral Implants Res **17**(4): 380-385.

Lalor, P. A., P. A. Revell, A. B. Gray, S. Wright, G. T. Railton and M. A. Freeman (1991). "Sensitivity to titanium. A cause of implant failure?" J Bone Joint Surg Br **73**(1): 25-28.

Lambrecht, J. T., A. Filippi, A. R. Kunzel and H. J. Schiel (2003). "Long-term evaluation of submerged and nonsubmerged ITI solid-screw titanium implants: a 10-year life table analysis of 468 implants." Int J Oral Maxillofac Implants **18**(6): 826-834.

Lang, N. P., T. Berglundh and P. Working Group 4 of Seventh European Workshop on (2011). "Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology." J Clin Periodontol **38 Suppl 11**: 178-181.

Langen, U., R. Schmitz and H. Steppuhn (2013). "[Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **56**(5-6): 698-706.

Lausmaa, J. and L. Linder (1988). "Surface spectroscopic characterization of titanium implants after separation from plastic-embedded tissue." Biomaterials **9**(3): 277-280.

Lechner, J., S. Noubissi and V. von Baehr (2018). "Titanium implants and silent inflammation in jawbone-a critical interplay of dissolved titanium particles and cytokines TNF-alpha and RANTES/CCL5 on overall health?" EPMA J **9**(3): 331-343.

Liao, J., C. Li, Y. Wang, M. Ten, X. Sun, A. Tian, Q. Zhang and X. Liang (2014). "Meta-analysis of the association between common interleukin-1 polymorphisms and dental implant failure." Mol Biol Rep **41**(5): 2789-2798.

Lindenau, J. D., V. Altmann, A. F. Schumacher-Schuh, C. R. Rieder and M. H. Hutz (2017). "Tumor necrosis factor alpha polymorphisms are associated with Parkinson's disease age at onset." Neurosci Lett **658**: 133-136.

Lohmann, C. H., R. Hameister and G. Singh (2017). "Allergies in orthopaedic and trauma surgery." Orthop Traumatol Surg Res **103**(1S): S75-S81.

Luque, I., L. Leyva, M. Jose Torres, M. Rosal, C. Mayorga, J. M. Segura, M. Blanca and C. Juarez (2001). "In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions." Allergy **56**(7): 611-618.

Mabilleau, G., S. Bourdon, M. L. Joly-Guillou, R. Filmon, M. F. Basle and D. Chappard (2006). "Influence of fluoride, hydrogen peroxide and lactic acid on the corrosion resistance of commercially pure titanium." Acta Biomater **2**(1): 121-129.

Madrid, C. and M. Sanz (2009). "What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review." Clin Oral Implants Res **20 Suppl 4**: 87-95.

Mangano, F., A. Macchi, A. Caprioglio, R. L. Sammons, A. Piattelli and C. Mangano (2014). "Survival and complication rates of fixed restorations supported by locking-taper implants: a prospective study with 1 to 10 years of follow-up." J Prosthodont **23**(6): 434-444.

Martin, S. F. (2004). "T lymphocyte-mediated immune responses to chemical haptens and metal ions: implications for allergic and autoimmune disease." Int Arch Allergy Immunol **134**(3): 186-198.

Martire-Greco, D., N. Rodriguez-Rodrigues, V. I. Landoni, B. Rearte, M. A. Isturiz and G. C. Fernandez (2013). "Interleukin-10 controls human peripheral PMN activation triggered by lipopolysaccharide." Cytokine **62**(3): 426-432.

Mathew, M. T., S. Abbey, N. J. Hallab, D. J. Hall, C. Sukotjo and M. A. Wimmer (2012). "Influence of pH on the tribocorrosion behavior of CpTi in the oral environment: synergistic interactions of wear and corrosion." J Biomed Mater Res B Appl Biomater **100**(6): 1662-1671.

- Mathew, M. T., V. A. Barao, J. C. Yuan, W. G. Assuncao, C. Sukotjo and M. A. Wimmer (2012). "What is the role of lipopolysaccharide on the tribocorrosive behavior of titanium?" J Mech Behav Biomed Mater **8**: 71-85.
- Mayor, M. B., K. Merritt and S. A. Brown (1980). "Metal allergy and the surgical patient." Am J Surg **139**(4): 477-479.
- McGuire, M. K. and M. E. Nunn (1999). "Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival." J Periodontol **70**(1): 49-56.
- Meisel, C., K. Vogt, C. Platzer, F. Randow, C. Liebenthal and H. D. Volk (1996). "Differential regulation of monocytic tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 expression." Eur J Immunol **26**(7): 1580-1586.
- Meza-Siccha, A. S., M. A. Aguilar-Luis, W. Silva-Caso, F. Mazulis, C. Barragan-Salazar and J. Del Valle-Mendoza (2019). "In Vitro Evaluation of Bacterial Adhesion and Bacterial Viability of Streptococcus mutans, Streptococcus sanguinis, and Porphyromonas gingivalis on the Abutment Surface of Titanium and Zirconium Dental Implants." Int J Dent **2019**: 4292976.
- Misch, C. E. (1990). "Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive boen loading." Int J Oral Implantol **6**(2): 23-31.
- Misch, C. E., Z. Qu and M. W. Bidez (1999). "Mechanical properties of trabecular bone in the human mandible: implications for dental implant treatment planning and surgical placement." J Oral Maxillofac Surg **57**(6): 700-706; discussion 706-708.
- Mombelli, A. and F. Decaillet (2011). "The characteristics of biofilms in peri-implant disease." J Clin Periodontol **38 Suppl 11**: 203-213.
- Montes, C. C., F. Alvim-Pereira, B. B. de Castilhos, M. L. Sakurai, M. Olandoski and P. C. Trevilatto (2009). "Analysis of the association of IL1B (C+3954T) and IL1RN (intron 2) polymorphisms with dental implant loss in a Brazilian population." Clin Oral Implants Res **20**(2): 208-217.
- Mortz, C. G., J. M. Lauritsen, C. Bindslev-Jensen and K. E. Andersen (2002). "Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS)." Acta Derm Venereol **82**(5): 359-364.
- Mouhyi, J., D. M. Dohan Ehrenfest and T. Albrektsson (2012). "The peri-implantitis: implant surfaces, microstructure, and physicochemical aspects." Clin Implant Dent Relat Res **14**(2): 170-183.
- Muller, K. and E. Valentine-Thon (2006). "Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory evidence." Neuro Endocrinol Lett **27 Suppl 1**: 31-35.
- Nakashima, Y., D. H. Sun, M. C. Trindade, W. J. Maloney, S. B. Goodman, D. J. Schurman and R. L. Smith (1999). "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 Am **81**(5): 603-615.

Nikolopoulou, F. (2006). "Saliva and dental implants." Implant Dent **15**(4): 372-376.

Nyfeler, B. and W. J. Pichler (1997). "The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity." Clin Exp Allergy **27**(2): 175-181.

Oberdorster, G., A. Maynard, K. Donaldson, V. Castranova, J. Fitzpatrick, K. Ausman, J. Carter, B. Karn, W. Kreyling, D. Lai, S. Olin, N. Monteiro-Riviere, D. Warheit, H. Yang and I. R. F. R. S. I. N. T. S. W. Group (2005). "Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy." Part Fibre Toxicol **2**: 8.

Oberdorster, G., E. Oberdorster and J. Oberdorster (2005). "Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles." Environ Health Perspect **113**(7): 823-839.

Olmedo, D. G., G. Duffo, R. L. Cabrini and M. B. Guglielmotti (2008). "Local effect of titanium implant corrosion: an experimental study in rats." Int J Oral Maxillofac Surg **37**(11): 1032-1038.

Olmedo, D. G., M. L. Paparella, M. Spielberg, D. Brandizzi, M. B. Guglielmotti and R. L. Cabrini (2012). "Oral mucosa tissue response to titanium cover screws." J Periodontol **83**(8): 973-980.

Olmedo, D. G., D. R. Tasat, P. Evelson, R. Rebagliatti, M. B. Guglielmotti and R. L. Cabrini (2011). "In vivo comparative biokinetics and biocompatibility of titanium and zirconium microparticles." J Biomed Mater Res A **98**(4): 604-613.

Ong, K. L., S. M. Kurtz, E. Lau, K. J. Bozic, D. J. Berry and J. Parvizi (2009). "Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population." J Arthroplasty **24**(6 Suppl): 105-109.

Ophus, E. M., L. Rode, B. Gylseth, D. G. Nicholson and K. Saeed (1979). "Analysis of titanium pigments in human lung tissue." Scand J Work Environ Health **5**(3): 290-296.

Osman, R. B. and M. V. Swain (2015). "A Critical Review of Dental Implant Materials with an Emphasis on Titanium versus Zirconia." Materials (Basel) **8**(3): 932-958.

Otto, M., J. Kriegsmann, T. Gehrke and S. Bertz (2006). "[Wear particles: key to aseptic prosthetic loosening?]." Pathologe **27**(6): 447-460.

Periasamy, V. S., J. Athinarayanan, A. M. Al-Hadi, F. A. Juhaimi, M. H. Mahmoud and A. A. Alshatwi (2015). "Identification of titanium dioxide nanoparticles in food products: induce intracellular oxidative stress mediated by TNF and CYP1A genes in human lung fibroblast cells." Environ Toxicol Pharmacol **39**(1): 176-186.

Perlmutter, D. H., C. A. Dinarello, P. I. Punsal and H. R. Colten (1986). "Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression." J Clin Invest **78**(5): 1349-1354.

Pettersson, M., P. Kelk, G. N. Belibasakis, D. Bylund, M. Molin Thoren and A. Johansson (2017). "Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1beta release from lipopolysaccharide-primed macrophages." J Periodontal Res **52**(1): 21-32.

Piconi, C. and G. Maccauro (1999). "Zirconia as a ceramic biomaterial." Biomaterials **20**(1): 1-25.

Pjetursson, B. E., A. G. Asgeirsson, M. Zwahlen and I. Sailer (2014). "Improvements in implant dentistry over the last decade: comparison of survival and complication rates in older and newer publications." Int J Oral Maxillofac Implants **29 Suppl**: 308-324.

Pociot, F., J. Molvig, L. Wogensen, H. Worsaae and J. Nerup (1992). "A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro." Eur J Clin Invest **22**(6): 396-402.

Rader, C. P., T. Sterner, F. Jakob, N. Schutze and J. Eulert (1999). "Cytokine response of human macrophage-like cells after contact with polyethylene and pure titanium particles." J Arthroplasty **14**(7): 840-848.

Raison-Peyron, N. (2010). "Implants and prostheses (excluding dentistry) and metal allergies." Revue Francaise D Allergologie **50**: S23-S28.

Ravnholt, G. (1988). "Corrosion current and pH rise around titanium coupled to dental alloys." Scand J Dent Res **96**(5): 466-472.

Razzante, M. C., D. J. Ehredt, C. O. Clougherty, S. J. Kriger, B. A. Menninger, S. Behan Dionisopoulos, P. J. Bhakta and N. G. Bruning (2019). "Type IV Cell-Mediated Hypersensitivity Reaction Caused by Titanium Implant Following Double Calcaneal Osteotomy and First Metatarsal-Cuneiform Arthrodesis: A Case Report and Review of the Literature." J Foot Ankle Surg **58**(5): 974-979.

Renvert, S. and G. R. Persson (2009). "Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis." J Clin Periodontol **36 Suppl 10**: 9-14.

Riu, J., A. Maroto and F. X. Rius (2006). "Nanosensors in environmental analysis." Talanta **69**(2): 288-301.

Rocuzzo, M., N. De Angelis, L. Bonino and M. Aglietta (2010). "Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss." Clin Oral Implants Res **21**(5): 490-496.

Rodrigues, D. C., P. Valderrama, T. G. Wilson, K. Palmer, A. Thomas, S. Sridhar, A. Adapalli, M. Burbano and C. Wadhvani (2013). "Titanium Corrosion Mechanisms in the Oral Environment: A Retrieval Study." Materials (Basel) **6**(11): 5258-5274.

Roehling, S., K. A. Schlegel, H. Woelfler and M. Gahlert (2018). "Performance and outcome of zirconia dental implants in clinical studies: A meta-analysis." Clin Oral Implants Res **29 Suppl 16**: 135-153.

Rothwell, N. J. (1999). "Annual review prize lecture cytokines - killers in the brain?" J Physiol **514 ( Pt 1)**: 3-17.

Rustemeyer, T., B. M. von Blomberg, I. M. van Hoogstraten, D. P. Bruynzeel and R. J. Scheper (2004). "Analysis of effector and regulatory immune reactivity to nickel." Clin Exp Allergy **34(9)**: 1458-1466.

Sartori, E. M., E. H. Shinohara, D. Ponzoni, L. E. Padovan, L. Valgas and A. L. Golin (2012). "Evaluation of deformation, mass loss, and roughness of different metal burs after osteotomy for osseointegrated implants." J Oral Maxillofac Surg **70(11)**: e608-621.

Schiff, N., B. Grosgeat, M. Lissac and F. Dalard (2002). "Influence of fluoride content and pH on the corrosion resistance of titanium and its alloys." Biomaterials **23(9)**: 1995-2002.

Schuh, A., P. Thomas, W. Kachler, J. Goske, L. Wagner, U. Holzwarth and R. Forst (2005). "[Allergic potential of titanium implants]." Orthopade **34(4)**: 327-328, 330-323.

Schwarz, E. M., A. P. Lu, J. J. Goater, E. B. Benz, G. Kollias, R. N. Rosier, J. E. Puzas and R. J. O'Keefe (2000). "Tumor necrosis factor-alpha/nuclear transcription factor-kappaB signaling in periprosthetic osteolysis." J Orthop Res **18(3)**: 472-480.

Senna, P., A. Antoninha Del Bel Cury, S. Kates and L. Meirelles (2015). "Surface Damage on Dental Implants with Release of Loose Particles after Insertion into Bone." Clin Implant Dent Relat Res **17(4)**: 681-692.

Setyawati, M. I., C. Y. Tay, S. L. Chia, S. L. Goh, W. Fang, M. J. Neo, H. C. Chong, S. M. Tan, S. C. Loo, K. W. Ng, J. P. Xie, C. N. Ong, N. S. Tan and D. T. Leong (2013). "Titanium dioxide nanomaterials cause endothelial cell leakiness by disrupting the homophilic interaction of VE-cadherin." Nat Commun **4**: 1673.

Setyawati, M. I., C. Y. Tay, D. Docter, R. H. Stauber and D. T. Leong (2015). "Understanding and exploiting nanoparticles' intimacy with the blood vessel and blood." Chem Soc Rev **44(22)**: 8174-8199.

Shalabi, M. M., J. G. Wolke and J. A. Jansen (2006). "The effects of implant surface roughness and surgical technique on implant fixation in an in vitro model." Clin Oral Implants Res **17(2)**: 172-178.

Shi, H., R. Magaye, V. Castranova and J. Zhao (2013). "Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data." Part Fibre Toxicol **10**: 15.

Sicilia, A., S. Cuesta, G. Coma, I. Arregui, C. Guisasola, E. Ruiz and A. Maestro (2008). "Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients." Clin Oral Implants Res **19**(8): 823-835.

Siddiqi, A., A. G. T. Payne, R. K. De Silva and W. J. Duncan (2011). "Titanium allergy: could it affect dental implant integration?" Clin Oral Implants Res **22**(7): 673-680.

Siirila, H. S. and M. Kononen (1991). "The effect of oral topical fluorides on the surface of commercially pure titanium." Int J Oral Maxillofac Implants **6**(1): 50-54.

Singer, II, S. Scott, G. L. Hall, G. Limjuco, J. Chin and J. A. Schmidt (1988). "Interleukin 1 beta is localized in the cytoplasmic ground substance but is largely absent from the Golgi apparatus and plasma membranes of stimulated human monocytes." J Exp Med **167**(2): 389-407.

Singh, R. and N. B. Dahotre (2007). "Corrosion degradation and prevention by surface modification of biometallic materials." J Mater Sci Mater Med **18**(5): 725-751.

Sivaraman, K., A. Chopra, A. I. Narayan and D. Balakrishnan (2018). "Is zirconia a viable alternative to titanium for oral implant? A critical review." J Prosthodont Res **62**(2): 121-133.

Smith, A. J., P. Dieppe, P. W. Howard, A. W. Blom, E. National Joint Registry for and Wales (2012). "Failure rates of metal-on-metal hip resurfacings: analysis of data from the National Joint Registry for England and Wales." Lancet **380**(9855): 1759-1766.

Souza, J. C., M. Henriques, R. Oliveira, W. Teughels, J. P. Celis and L. A. Rocha (2010). "Do oral biofilms influence the wear and corrosion behavior of titanium?" Biofouling **26**(4): 471-478.

Souza, J. C., P. Ponthiaux, M. Henriques, R. Oliveira, W. Teughels, J. P. Celis and L. A. Rocha (2013). "Corrosion behaviour of titanium in the presence of *Streptococcus mutans*." J Dent **41**(6): 528-534.

Spies, B. C., M. E. Maass, E. Adolfsson, V. Sergo, T. Kiemle, C. Berthold, E. Gurian, S. Fornasaro, K. Vach and R. J. Kohal (2017). "Long-term stability of an injection-molded zirconia bone-level implant: A testing protocol considering aging kinetics and dynamic fatigue." Dent Mater **33**(8): 954-965.

Staroveski, T., D. Brezak and T. Udiljak (2015). "Drill wear monitoring in cortical bone drilling." Med Eng Phys **37**(6): 560-566.

Stashenko, P., F. E. Dewhirst, W. J. Peros, R. L. Kent and J. M. Ago (1987). "Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption." J Immunol **138**(5): 1464-1468.

Statistisches Bundesamt 2019. [Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html  
[Stand: 29.06.2021, 11:40]

Stea, S., M. Visentin, D. Granchi, G. Ciapetti, M. E. Donati, A. Sudanese, C. Zanotti and A. Toni (2000). "Cytokines and osteolysis around total hip prostheses." Cytokine **12**(10): 1575-1579.

Steinkasserer, A., N. K. Spurr, S. Cox, P. Jeggo and R. B. Sim (1992). "The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1 alpha and IL-1 beta loci." Genomics **13**(3): 654-657.

Sterner, T., N. Schutze, G. Saxler, F. Jakob and C. P. Rader (2004). "[Effects of clinically relevant alumina ceramic, zirconia ceramic and titanium particles of different sizes and concentrations on TNF-alpha release in a human macrophage cell line]." Biomed Tech (Berl) **49**(12): 340-344.

Strietzel, F. P., P. A. Reichart, A. Kale, M. Kulkarni, B. Wegner and I. Kuchler (2007). "Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis." J Clin Periodontol **34**(6): 523-544.

Suarez-Lopez Del Amo, F., C. Garaicoa-Pazmino, T. Fretwurst, R. M. Castilho and C. H. Squarize (2018). "Dental implants-associated release of titanium particles: A systematic review." Clin Oral Implants Res.

Summer, B., C. A. Sander, B. Przybilla and P. Thomas (2001). "Molecular analysis of T-cell clonality with concomitant specific T-cell proliferation in vitro in nickel-allergic individuals." Allergy **56**(8): 767-770.

Takei, H., D. P. Pioletti, S. Y. Kwon and K. L. Sung (2000). "Combined effect of titanium particles and TNF-alpha on the production of IL-6 by osteoblast-like cells." J Biomed Mater Res **52**(2): 382-387.

Tengvall, P. and I. Lundstrom (1992). "Physico-chemical considerations of titanium as a biomaterial." Clin Mater **9**(2): 115-134.

Thomas, P. (2003). "[Allergic reactions to implant materials]." Orthopade **32**(1): 60-64.

Thomas, P., W. D. Bandl, S. Maier, B. Summer and B. Przybilla (2006). "Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature." Contact Dermatitis **55**(4): 199-202.

Thomas, P., G. Iglhaut, A. Wollenberg, D. Cadosch and B. Summer (2013). "Allergy or tolerance: reduced inflammatory cytokine response and concomitant IL-10 production of lymphocytes and monocytes in symptom-free titanium dental implant patients." Biomed Res Int **2013**: 539834.

Tuan, R. S., F. Y. Lee, T. K. Y, J. M. Wilkinson, R. L. Smith and G. Implant Wear Symposium Biologic Work (2008). "What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or

modulate the biologic response to wear particles?" J Am Acad Orthop Surg **16 Suppl 1**: S42-48.

Uchiyama, K., K. Naito, M. Tsuchida, K. Takai, N. Okayama, K. Fujimura and Y. Hinoda (2005). "Impact of a genetic polymorphism of the interleukin-1 receptor antagonist on technique survival in peritoneal dialysis patients." Blood Purif **23**(6): 450-458.

Urban, R. M., J. J. Jacobs, M. J. Tomlinson, J. Gavrilovic, J. Black and M. Peoc'h (2000). "Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement." J Bone Joint Surg Am **82**(4): 457-476.

Urban, T., L. Kostopoulos and A. Wenzel (2012). "Immediate implant placement in molar regions: risk factors for early failure." Clin Oral Implants Res **23**(2): 220-227.

Vermes, C., R. Chandrasekaran, J. J. Jacobs, J. O. Galante, K. A. Roebuck and T. T. Glant (2001). "The effects of particulate wear debris, cytokines, and growth factors on the functions of MG-63 osteoblasts." J Bone Joint Surg Am **83-A**(2): 201-211.

Voggenreiter, G., S. Leiting, H. Brauer, P. Leiting, M. Majetschak, M. Bardenheuer and U. Obertacke (2003). "Immuno-inflammatory tissue reaction to stainless-steel and titanium plates used for internal fixation of long bones." Biomaterials **24**(2): 247-254.

Weingart, D., S. Steinemann, W. Schilli, J. R. Strub, U. Hellerich, J. Assenmacher and J. Simpson (1994). "Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region." Int J Oral Maxillofac Surg **23**(6 Pt 2): 450-452.

Wengler, A., U. Nimptsch and T. Mansky (2014). "Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011." Dtsch Arztebl Int **111**(23-24): 407-416.

Wenz, H. J., J. Bartsch, S. Wolfart and M. Kern (2008). "Osseointegration and clinical success of zirconia dental implants: a systematic review." Int J Prosthodont **21**(1): 27-36.

Willert, H. G., L. G. Broback, G. H. Buchhorn, P. H. Jensen, G. Koster, I. Lang, P. Ochsner and R. Schenk (1996). "Crevice corrosion of cemented titanium alloy stems in total hip replacements." Clin Orthop Relat Res(333): 51-75.

Willert, H. G. and M. Semlitsch (1996). "Tissue reactions to plastic and metallic wear products of joint endoprostheses." Clin Orthop Relat Res(333): 4-14.

Witt, J. D. and M. Swann (1991). "Metal wear and tissue response in failed titanium alloy total hip replacements." J Bone Joint Surg Br **73**(4): 559-563.

Wong, N., M. C. Trindade, R. Patel, B. Yaszay, S. B. Goodman and R. L. Smith (2004). "Effects of interleukin-10 on titanium particle-induced macrophage

transcription factor activation and cytokine expression in vitro." J Biomed Mater Res A **69**(1): 40-46.

Wu, X., K. Al-Abedalla, S. Abi-Nader, N. G. Daniel, B. Nicolau and F. Tamimi (2017). "Proton Pump Inhibitors and the Risk of Osseointegrated Dental Implant Failure: A Cohort Study." Clin Implant Dent Relat Res **19**(2): 222-232.

Wu, X., K. Al-Abedalla, H. Eimar, S. Arekunnath Madathil, S. Abi-Nader, N. G. Daniel, B. Nicolau and F. Tamimi (2016). "Antihypertensive Medications and the Survival Rate of Osseointegrated Dental Implants: A Cohort Study." Clin Implant Dent Relat Res **18**(6): 1171-1182.

Yan, H., S. Afroz, J. Dalanon, N. Goto, M. Hosoki and Y. Matsuka (2018). "Metal allergy patient treated by titanium implant denture: A case report with at least 4-year follow-up." Clin Case Rep **6**(10): 1972-1977.

Yao, J., G. Cs-Szabo, J. J. Jacobs, K. E. Kuettner and T. T. Glant (1997). "Suppression of osteoblast function by titanium particles." J Bone Joint Surg Am **79**(1): 107-112.

Yao, J. J., E. A. Lewallen, W. H. Trousdale, W. Xu, R. Thaler, C. G. Salib, N. Reina, M. P. Abdel, D. G. Lewallen and A. J. van Wijnen (2017). "Local Cellular Responses to Titanium Dioxide from Orthopedic Implants." Biores Open Access **6**(1): 94-103.

Yu, F., O. Addison, S. J. Baker and A. J. Davenport (2015). "Lipopolysaccharide inhibits or accelerates biomedical titanium corrosion depending on environmental acidity." Int J Oral Sci **7**(3): 179-186.

Zimmerli, W., A. Trampuz and P. E. Ochsner (2004). "Prosthetic-joint infections." N Engl J Med **351**(16): 1645-1654.

## 9. Danksagung

Zuerst möchte ich mich ganz besonders bei Herrn PD Dr. med Dr. dent. Felix Blake für die Bereitstellung des Themas und der intensiven und vertrauensvollen Zusammenarbeit bedanken. Die sehr guten Arbeitsbedingungen und die ständige Unterstützung hatten einen außerordentlich großen Anteil an dieser Dissertation.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. dent. Ralf Smeets bedanken, welcher mich während der gesamten Zeit mit wertvollen Anregungen unterstützt hat.

Ein großer Dank gilt weiterhin meinen Eltern und meiner Frau, welche mich während des Studiums und der Promotion fortwährend unterstützten und bestärkten.

## 10. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....