

Friedrich Müller, Janine Müller, Maximilian Schmidt-Breitung

# Entstehung und Nachweis von Nanopartikeln durch Abrieb von Titanimplantaten

## Eine In-vitro-Pilotstudie

### Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten?

Dieser Artikel berichtet über eine Pilotstudie von Titanimplantaten in D1-Kunstknochen zu Entstehung und Nachweis von Titannanopartikeln durch Abrieb nach Implantatinsertion.

### Hintergrund und Forschungsfrage:

Die Osseointegration dentaler Titanimplantate hängt maßgeblich von der Mikrostruktur und Rauigkeit der Implantatoberfläche ab. Die in der Literatur beschriebene Phagozytose von Titannanopartikeln und die damit einhergehenden Entzündungsreaktionen können sich ungünstig auf die Osseointegration auswirken. Das Ziel dieser In-vitro-Pilotstudie ist die Beantwortung der Forschungsfrage, ob und in welcher Größenordnung bei der Insertion von Titanimplantaten Nanopartikel durch Abrieb entstehen können. Es handelt sich um eine deskriptive Machbarkeitsstudie zur Problemendarstellung und Evaluation des Detektionslimits.

### Material und Methoden:

Nach Implantatinsertion in D1-Kunstknochen wurden die Bohrprofile anhand Rasterelektronenmikroskopie (REM) und energiedispersiver Röntgenspektroskopie (EDX) auf die Präsenz von Titannanopartikeln untersucht. Als Positivkontrolle dienten Titannanopartikel in zuvor hergestellten Suspensionen. Nicht verwendetes Kunstknochenmaterial und Implantatbohrer dienten als Negativkontrolle. Die vorliegende Pilotuntersuchung wurde an CONELOG-Implantaten der Firma CAMLOG durchgeführt. Es wurden 4 Implantate mit zwei unterschiedlichen Durchmessern (3,8 mm und 4,3 mm) und einer Länge von 13 mm verwendet.

### Ergebnis:

In den als Positivkontrollen verwendeten Suspensionen konnten Titannanopartikel bis zu einer Größe von 50–80 nm nachgewiesen werden. Die Untersuchung eines nicht verwendeten Bohrers ergab eine homogene Legierungszusammensetzung mit nur vereinzelt Spuren von Titan. Ebenso konnte in der Analyse des Kunstknochenmaterials Titan nur in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden. Die Größe der im Kunstknochenmaterial detektierten Titanpartikel betrug 100–150 nm und machte zwischen 0,17 und 0,47 Atomprozent aus.

### Schlussfolgerung:

Das Entstehen von Abriebpartikeln bei der Insertion von Titanimplantaten in D1-Kunstknochen konnte anhand von REM- und EDX-Analysen mit dieser Machbarkeitsstudie nachgewiesen werden. Dabei war die Wahrscheinlichkeit des Auffindens von Titanpartikeln in der Tiefe der Gewindegänge im Bohrstollen höher als im Gewindegrund. Als Ursache wird der innigere Kontakt der Gewindespitze mit dem Kunstknochenmaterial im Vergleich zum Gewindegrund des Implantates angenommen. Die Limitation dieser Untersuchung liegt in der durch Aufladungsartefakte bedingten Bildverzerrung bei sehr großen Vergrößerungen, sodass Partikel, deren Durchmesser weniger als 100 nm betrug, mittels REM oder EDX nicht mehr detektierbar waren.

**Schlüsselwörter:** Titan; Nanopartikel; Abrieb; Kunstknochen; CONELOG

Zahnarztpraxis Dres. Müller, Tannenring 76, 65207 Wiesbaden; Dr. Friedrich Müller, Dr. Janine Müller

Zahnarztpraxis Dr. Maximilian Schmidt-Breitung MBA, Holbeinstr. 38, 14612 Falkensee; Dr. Maximilian Schmidt-Breitung

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

**Peer-reviewed article:** eingereicht: 28.07.2017, revidierte Fassung akzeptiert: 30.10.2017

DOI.org/10.3238/dzz.2018.5072

## Formation and detection of titanium nano-particles in consequence of wear An in vitro pilot study

**Introduction:** Osseointegration of dental implants is supported by a rough micro-structured surface. However, a rough surface can lead to abrasion of titanium nanoparticles during the implantation process. Phagocytosis of titanium nanoparticles with subsequent tissue inflammation was hypothesized to be unfavorable for wound healing and osseointegration. The aim of this in vitro pilot study was to quantify the amount of titanium nanoparticles which are rubbed off during implant-insertion in an artificial bone model of D1 quality.

**Method:** Artificial bone blocks (Sawbones) were cut into standardized cuboids and 4 CONELOG implants (CAMLOG) of different diameter were inserted. Diameter was of 3.8 mm and 4.3 mm. After implantation, the bone cavity was opened and screened for titanium nanoparticles. Scanning electron microscopy (SEM) and energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX) were used to detect titanium nanoparticles. Prefabricated titanium nanoparticles were brought into suspension and served as positive control for determining the methodology-related detection limit of titanium nanoparticles. Unused bone block and unused bone drill served as negative controls.

**Results:** Titanium nanoparticles in suspension could be detected to a size of 50 to 80 nm. The investigation of the drill core unveiled the presence of titanium nanoparticles of 100 to 150 nm of size, while the drill, which consisted of a homogeneous alloy, only exhibited minute traces of titanium.

**Conclusion:** There is evidence of the presence of titanium nanoparticles stemming from abrasion of titanium during insertion in an artificial bone of D1 quality. The size of intra-bony particles was 100 to 150 nm with a concentration of 0.17 to 0.47 atomic-percentage. It was more likely to detect particles in the groove of a thread than in the crest of a thread as a result of a more intense bone-to-implant contact. The investigation is limited by a distortion at high magnification due to artifact charge. Therefore, particles less than 100 nm cannot be detected with certainty.

**Keywords:** titanium; nano-particles; wear; artificial bone model; CONELOG

### Einleitung

Das Risiko eines Verlustes von Titanimplantaten durch ungenügende Osseointegration beträgt 3–5 % [18]. Zu den vielfältigen Ursachen für eine unvollständige Osseointegration zählen eine unzulängliche Compliance des Patienten (Nikotinkonsum) [2], genetische Risikofaktoren [6, 17] und Behandlungsfehler (chirurgisches Trauma) [1], aber auch die Implantathard-

ware kann zu Problemen in der Phase der Osseointegration führen [5, 16]. Die mikro- und makroretentiven Oberflächen von Titanimplantaten führender Hersteller führen jedoch zuverlässig zur Osseointegration. Dennoch können Fremdkörper auf der Oberfläche und Abrieb zu einer Gewebereaktion und Entzündung führen, welche gerade die erste sensible Phase der Wundheilung negativ

beeinflussen können [7, 8]. Der mögliche Abrieb an Endoprothesen sowie die damit einhergehenden Entzündungsreaktionen sind im Bereich der Orthopädie bereits seit Längerem bekannt [12]. Der Abrieb von Titanimplantaten und die dadurch entstehenden Partikel mit darauffolgender Gewebereaktion werden jedoch im Bereich der dentalen Implantologie kontrovers diskutiert [10, 11, 19].

Das Ziel dieser In-vitro-Pilotstudie war, ob und in welcher Größenordnung bei der Insertion von Titanimplantaten Nanopartikel durch Abrieb in D1-Kunstknochen entstehen können. Da diese Fragestellung noch nicht vollständig wissenschaftlich beantwortet wurde, ergab sich die Notwendigkeit der Durchführung der vorliegenden Untersuchung.

### Material und Methoden

Für diese Pilotstudie wurden 4 CONELOG-Implantate der Länge 13 mm verwendet. Zwei Implantate wiesen einen Durchmesser von 4,3 mm (Implantat/ Kavität A und B) und die beiden anderen Implantate einen Durchmesser von 3,8 mm (Implantat/Kavität C und D) auf. Es wurden zwei unterschiedliche Implantatdurchmesser verwendet, um Informationen über den Einfluss des Durchmessers auf das Einbringdrehmoment und somit über das Abrasionsverhalten der Implantate sammeln zu können. CONELOG-Implantate bestehen aus Reintitan Grad IV und besitzen die Promote-Oberfläche, welche durch Sandstrahlen mit Korund und anschließendem Ätzen mit einer anorganischen Säure erzeugt wird. Dabei entsteht eine Oberflächenrauigkeit mit Kratern von 10 bis 50 µm Durchmesser und einer Tiefe von bis zu 20 µm, die von Poren durch die Säureätzung von 0,5 bis 2 µm überlagert werden [14]. Als Knochenanalogon wurde das aus Polyurethan bestehende Schaummaterial der Firma SAWBONES der Knochenqualität D1 (40 pounds per cubic foot, pcf) verwendet [14]. Dies entspricht kortikalem Knochen des Unterkiefers [20].

An den vier eingangs beschriebenen Implantaten sollte gezeigt werden, ob und in welchem Ausmaß ein Abrieb von Nanopartikeln bei der In-



**Abbildung 1** Getrimmter und geöffneter Kunstknochenblock mit 3 Implantaten und einer Kavität (von links nach rechts Implantat/Kavität A, B, C, D).

Element	Atomprozent	Massenprozent
Al	2,0 ± 1,0	1,0
Si	4,0 ± 1,0	2,0
Ti	0,2 ± 0,2	0,2
Cr	15,0 ± 1,0	15,0
Fe	78,0 ± 2,0	81,0

**Tabelle 1** Zusammensetzung der auf der Oberfläche des Bohrers nachgewiesenen chemischen Elemente. Die Fehlerangaben für die Atomprozent entsprechen dem 2σ-Niveau.

Element	Nicht gesputtert	Gesputtert
C	76,9 ± 6,0	79,0 ± 2,0
O	24,0 ± 5,0	20,0 ± 3,0
P	0,2 ± 0,1	0,38 ± 0,08
Ti	0,06 ± 0,05	0,01 ± 0,01
Au	0,0 ± 0,0	0,7 ± 0,3

**Tabelle 2** Zusammensetzung der chemischen Elemente des Kunstknochens in Atomprozent. Die Fehlerangaben für die Atomprozent entsprechen dem 2σ-Niveau.

sersion der Implantate in den Kunstknochen stattfand. Dazu wurde der Sawbones-Knochenblock vor der Implantation getrimmt, längs geteilt und mit Schrauben wieder fest fixiert. Die 4 Implantate (A, B, C und D) wurden daraufhin an der Kontaktstelle der beiden fest miteinander verschraubten Knochenblockhälften in-

seriert. Nach der Implantation wurde die Verschraubung geöffnet und die Implantate wurden mit einer Pinzette entnommen (Abb. 1). Dadurch konnte eine Verfälschung des Abriebs im Bohrstollen durch eine ansonsten notwendig gewordene Explantation mit erneuter Kraftereinwirkung verhindert werden.

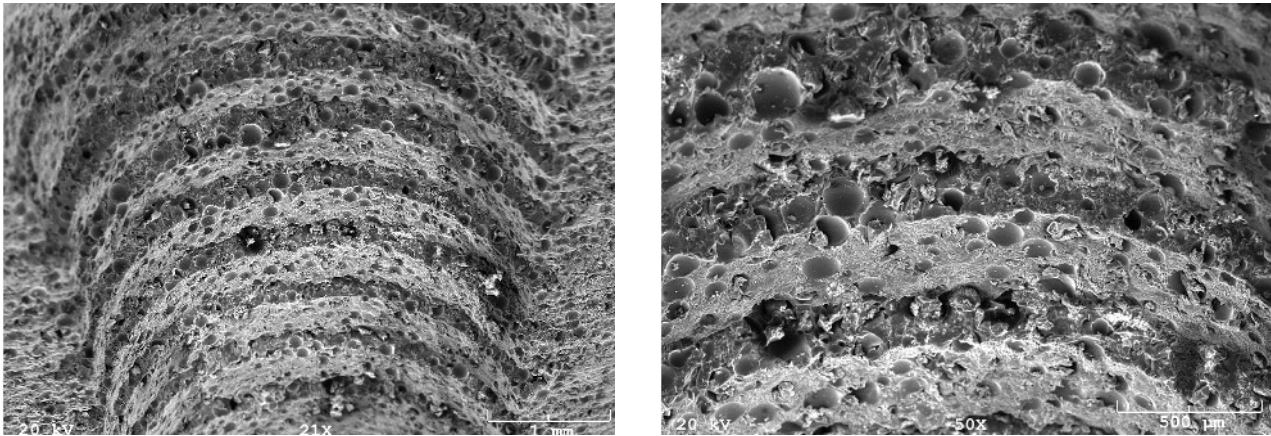
Das Implantatlager wurde unter permanenter Kühlung mit physiologischer Kochsalzlösung und der von CAMLOG vorgegebenen Bohrersequenz mit einer Distanzhülse aufbereitet. Die Implantate wurden trocken ohne vorherige Benetzung der Oberfläche mit einem maximalen Drehmoment von 70 Ncm inseriert [14]. Die Aufbereitung des Implantatlagers und die Implantatinserion erfolgten drehmomentgesteuert mit dem Chirurgiemotor Implantmed (W&H, Laufen).

Nach Implantatinserion wurden die Bohrstollen an ihrer Verschraubung geöffnet, erneut auf die passende Größe für die Vakuumkammer des Rasterelektronenmikroskopes getrimmt und nach mehrmaligem Besputtern mit Silberleitpaste mit dem Probenkörper kontaktiert.

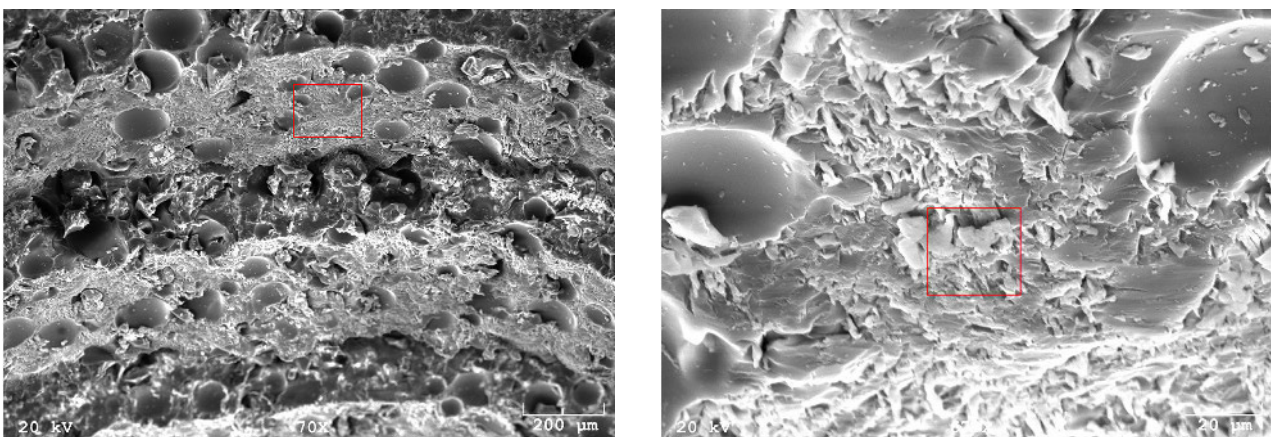
Da bei dem Polyurethan-Kunstknochen aufgrund seiner ausgeprägten elektrisch isolierenden Eigenschaft starke Aufladungseffekte auftraten, welche die Aufnahme von Mikroskopiebildern behinderten, wurde vor der weiteren Analyse eine Kathodenzerstäubung („Sputtern“) durchgeführt. Dabei wurde der Sawbones-Kunstknochen mit Goldionen beschossen, um so die Analyse der chemischen Zusammensetzung der Oberfläche der Implantatkavität zu ermöglichen [3].

Um Verunreinigungen bzw. Fremdtitanpartikel in der Untersuchung auszuschließen, wurden sowohl ein Implantatbohrer als auch der Kunstknochen auf Spuren von Titan untersucht. Der unbenutzte Implantatbohrer und das unbenutzte Sawbones-Material dienten damit als Negativkontrolle.

Im Rahmen der Voruntersuchung wurden Titanpartikel unterschiedlicher Körnung durch Beschleifen von Titanimplantaten mit Diamantschleifern hergestellt. Die Untersuchung dieser Schleifpartikel diente als Positivkontrolle zur Bestimmung des Detektionslimits der verwendeten Methodik und zusätzlich als Beweis, dass die zur Verfügung stehende Rasterelektronenmikroskopie die Detektion und die energiedispersive Röntgenspektroskopie die Analyse von nanopartikulären Strukturen erlaubten.



**Abbildung 2** REM-Aufnahme des Bohrstollens. Linke Abbildung: 21-fache Vergrößerung; rechte Abbildung: 50-fache Vergrößerung



**Abbildung 3** REM-Detailaufnahme. Linke Abbildung: 70-fache Vergrößerung; rechte Abbildung: Vergrößerung des im linken Bild rot gekennzeichneten Bereichs (700-fache Vergrößerung).

Die Untersuchung und Detektion der Titanpartikel erfolgten am Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Goethe Universität Frankfurt am Main mit dem Rasterelektronenmikroskop Amray 1920 ECO-SEM sowie mit der energiedispersiven Röntgenspektroskopie (Oxford Instruments). Bei der energiedispersiven Röntgenspektroskopie werden Atome in der Probe durch einen Elektronenstrahl einer bestimmten Energie angeregt, welche dann die für das jeweilige chemische Element charakteristische Röntgenstrahlung ausstrahlen. Diese Strahlung gibt Aufschluss über die Elementzusammensetzung der Probe.

Für jede der 4 Implantatkavitäten wurden zufällig mehrere Stellen im Bereich der oberen 7 Gewindengänge im Rasterelektronenmikroskop ausgewählt und mit EDX analysiert (Abb. 1). Da diese Pilotstudie einen explorativen Charakter hatte, wurden

nur deskriptive statistische Kennzahlen erhoben.

### Ergebnisse

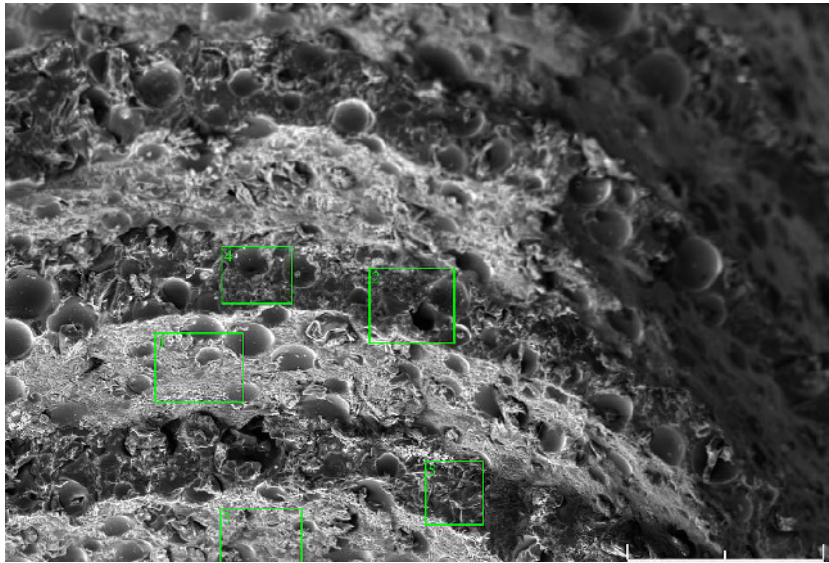
Die Analyse eines unbenutzten Edelstahlbohrers auf mögliche Titanquellen zeigte eine sehr homogene Zusammensetzung der Bohroberfläche (Tab. 1). Die Spektren ergaben ein leichtes Indiz für das Vorhandensein von Titan an der Bohroberfläche, jedoch war das Titansignal der EDX-Analyse nicht größer als sein statistischer Fehler, sodass Titan nur in Spuren in dem Bohrermaterial enthalten war.

Die Zusammensetzung der chemischen Elemente des unbenutzten Sawbones-Kunstknochenmaterials ist in Tabelle 2 dargestellt. Wie auch bei der Bohroberfläche lag das Titansignal der EDX-Analyse nur im Bereich seines statistischen Fehlers, sodass wiederum der Knochenblock als Titanquelle ausgeschlossen werden konnte.

Alle 4 Implantatkavitäten wurden auf Titanpartikel und deren örtliche Verteilung hin untersucht. Dazu wurden mehrere Areale aus dem Bereich der oberen 7 Gewindengänge stichprobenartig einer EDX-Analyse unterzogen.

In Abbildung 2 findet sich eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Bohrstollens in 21-facher und 50-facher Vergrößerung. Die strukturierte Oberfläche und die Prägung der Gewindengänge des Implantates sind sehr gut zu erkennen. In Abbildung 3 sind bei 700-facher Vergrößerung Titanpartikel im Nanometerbereich erkennbar, welche der Oberfläche des Kunstknochenmaterials aufgelagert sind.

In Abbildung 4 ist beispielhaft die Implantatkavität der Probe A in 50-facher Vergrößerung dargestellt. Die fünf grünen Kästchen markieren die Analysebereiche für die energiedispersive Röntgenspektroskopie.



**Abbildung 4** Implantatkavität der Probe A in 50-facher Vergrößerung. Die fünf grünen Kästchen markieren die Analysebereiche für die energiedispersive Röntgenspektroskopie.

In Probe A (Abb. 4) konnte Titan nicht sicher nachgewiesen werden, da die detektierten Titangehalte kleiner waren als ihr statistischer Fehler (Tab. 3). In Probe B (Abb. 5) konnte Titan insbesondere in den Regionen 1, 5 und 7 nachgewiesen werden (Tab. 4). Jene Bereiche, in denen relativ hohe Titangehalte gefunden wurden (bis zu 0,46 Atomprozent), befanden sich in den Vertiefungen des durch den Gewindeschnitt erzeugten Profils (Abb. 5). Diese Regionen entsprachen somit den Bereichen, in denen die stärksten Kräfte zwischen dem Kunstknochen und dem Implantat auftraten (Gewindespitze). Die kleinsten auflösbaren nanopartikelkulären Strukturen, welche in den Bereichen mit erhöhtem Titangehalt

Element	Region 1	Region 2	Region 3	Region 4	Region 5
C	75 ± 1	79 ± 3	76 ± 1	80 ± 5	80 ± 3
O	23 ± 1	20 ± 2	23,1 ± 0,9	17 ± 2	17 ± 1
Na	0,24 ± 0,05	0,3 ± 0,09	0,47 ± 0,05	0,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1
P	0,26 ± 0,02	0,37 ± 0,05	0,22 ± 0,02	0,38 ± 0,07	1,18 ± 0,04
Cl	0,05 ± 0,01	0,22 ± 0,04	0,21 ± 0,02	0,43 ± 0,08	1,18 ± 0,05
Ti	0,003 ± 0,01	0,03 ± 0,03	0,011 ± 0,008	0,005 ± 0,07	0,02 ± 0,02
Au	0,42 ± 0,05	0,8 ± 0,2	0,43 ± 0,05	1,5 ± 0,3	0,6 ± 0,1

**Tabelle 3** Zusammensetzung der chemischen Elemente in verschiedenen Bereichen der Probe A (Abb. 4) in Atomprozent. Die Fehlerangaben für die Atomprozent entsprechen dem 2σ-Niveau.

Element	Region 1	Region 2	Region 3	Region 4	Region 5	Region 6	Region 7
C	80 ± 3	77 ± 2	75 ± 2	76 ± 2	75 ± 2	75 ± 1	77 ± 2
O	18 ± 2	22 ± 1	23 ± 1	23 ± 1	22 ± 1	24 ± 1	22 ± 1
Na	0,38 ± 0,09	0,25 ± 0,07	0,43 ± 0,06	0,31 ± 0,06	0,88 ± 0,08	0,25 ± 0,05	0,32 ± 0,07
P	0,48 ± 0,05	0,25 ± 0,03	0,43 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,79 ± 0,04	0,19 ± 0,02	0,3 ± 0,03
Cl	0,51 ± 0,05	0,23 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,39 ± 0,03	0,11 ± 0,01	0,24 ± 0,02
Ti	0,46 ± 0,04	0,06 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,2 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,18 ± 0,02
Au	0,8 ± 0,1	0,46 ± 0,08	0,3 ± 0,05	0,35 ± 0,06	0,5 ± 0,08	0,35 ± 0,04	0,47 ± 0,08

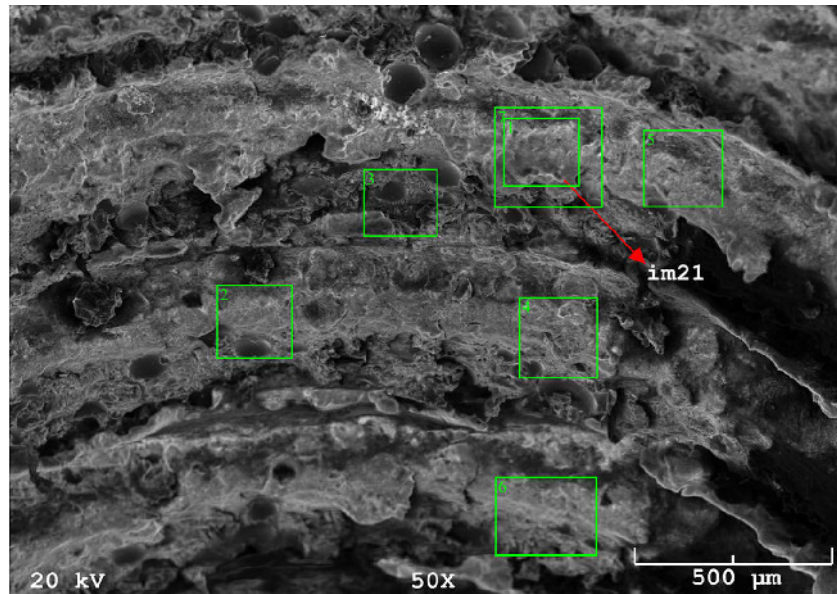
**Tabelle 4** Zusammensetzung der chemischen Elemente in verschiedenen Bereichen der Probe B (Abb. 5) in Atomprozent. Die Fehlerangaben für die Atomprozent entsprechen dem 2σ-Niveau.

gefunden wurden, hatten eine Größe von 100–150 nm (Abb. 5).

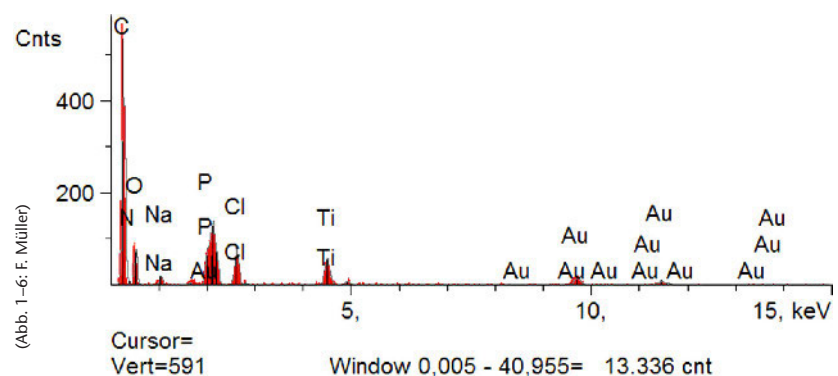
Wie bei Probe B gab es auch in den Proben C und D in den Vertiefungen des Bohrprofils höhere Titanvorkommen als in den Bereichen des Implantatgewindegrundes. In hochauflösenden Aufnahmen von Bereichen mit höherem Titangehalt der Proben C und D konnten ähnliche Nanostrukturen wie in Probe B gefunden werden. Die Zusammensetzung der chemischen Elemente der verschiedenen Bereiche aus Probe D zeigte, dass das Vorkommen von Titan noch deutlicher in den Vertiefungen der Bohrprofile lokalisiert war als in den Proben B und C. Ebenso konnten auch in Probe D nanopartikuläre Titanstrukturen erkannt werden. Die EDX-Analyse identifizierte jene Partikel, welche sich in den Kavitäntiefen (Gewindespitzen) der Proben B, C und D befanden, eindeutig als Titanabriebe (Abb. 6). Tabelle 5 zeigt die Zusammensetzung der chemischen Elemente der EDX-Analyse aus Region 1 der Probe B. Titananopartikel wurden demnach sowohl bei einem Durchmesser von 3,8 mm als auch bei 4,3 mm detektiert.

## Diskussion

Die aseptische Lockerung von Endoprothesen stellt die häufigste Ursache für notwendige Revisionseingriffe in der Orthopädie dar [23]. Diese Lockerung ist Folge einer Osteolyse aufgrund einer chronischen Entzündung bedingt durch Abrieb des Prothesenmaterials [22]. Diese Abriebpartikel werden von Makrophagen phagozytiert, welche in ihrer Folge Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, PGE<sub>2</sub>), Chemokine (CCL2, CCL3, IL-8) und Wachstumsfaktoren (M-CSF, GM-CSF, VEGF) produzieren und dadurch weitere Monozyten rekrutieren [15]. Diese Entzündungsmediatoren erhöhen die Produktion des RANK-Liganden (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand), was eine verminderte Produktion von Osteoprotegerin zur Folge hat und somit in einer Osteoclastogenese und Osteolyse des Knochens endet. Die Aufnahmekinetik von Nanopartikeln in Makrophagen ist indirekt proportional zur Partikelgröße. Bei abnehmender Größe (75 nm,



**Abbildung 5** Implantatkavität der Probe B in 50-facher Vergrößerung. Die sieben grünen Kästchen markieren die Analysebereiche für die energiedispersive Röntgenspektroskopie.



**Abbildung 6** EDX-Spektrum der Probe B Bereich 1.

50 nm, 20 nm) wurde eine erhöhte Aufnahme von Nanopartikeln beobachtet [13].

Choi et al. hingegen konnten mit abnehmender Partikelgröße (1000–70 nm) eine Verringerung der Aufnahme mit biodegradierbaren Nanopartikeln aus Polylactid-co-Glycolid bei Makrophagen feststellen [4].

Der Titangehalt in den Bohrprofilen war deutlich ortsabhängig. Die höchsten Mengen an Titan wurden insbesondere in den Vertiefungen der Bohrprofile gefunden. Diese Bereiche korrespondierten mit den Gewindespitzen der Implantate und entsprachen somit den Orten mit der stärksten Wechselwirkung zwischen Kunstknochen und Implantatkörper. Diese

Beobachtung unterstützt die Schlussfolgerung, dass der erhöhte Titanengehalt in den Bohrprofilen auf Abrieb von den Titanimplantaten zurückzuführen war. Damit liefert diese Studie den ersten tatsächlichen Hinweis darauf, dass es bei der Implantation zu einem Abrieb von Titan im Knochen kommen kann.

Im Gegensatz dazu fand eine mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Studie an 16 Straumann-Implantaten, welche in Kunstknochenproben unterschiedlicher Dichte inseriert worden waren (Sawbones 10, 20, 30, 40 pcf), keinen Hinweis auf einen Abrieb von Titanpartikeln [21]. Als potenzielle Ursache für den nicht gelungenen Nachweis von Titananopartikeln kann die verwendete Untersuchungsmethode

Element	Line	Intensity (c/s)	Error 2-sig	Atomic %	Atomic Ratio	Conc	Units	Error 2-sig	
C	Ka	63,34	2,289	79,429	4,43	65,138	wt %	2,354	
N	Ka	0,0	0,57	0,0	0,0	0,0	wt %	0,0	
O	Ka	11,31	1,026	17,928	1,0	19,585	wt %	1,775	
Na	Ka	3,32	0,784	0,377	0,021	0,592	wt %	0,14	
P	Ka	13,84	1,323	0,479	0,027	1,013	wt %	0,097	
Cl	Ka	15,35	1,385	0,464	0,029	1,239	wt %	0,112	
Ti	Ka	13,39	1,275	0,464	0,026	1,517	wt %	0,144	
Au	La	4,71	0,762	0,812	0,045	10,916	wt %	0,766	
				100,00		100,00	wt %		Total

**Tabelle 5** Zusammensetzung der chemischen Elemente aus Probe B Bereich 1. Die Fehlerangaben für die Atomprozent entsprechen dem 2 $\sigma$ -Niveau. (Tab. 1–5: F. Müller)

(Lichtmikroskopie und Röntgendiffraktometrie) erachtet werden, da lichtmikroskopisch keine so starken Vergrößerungen erreicht werden können wie mit einem Elektronenmikroskop und daher versprengte Titanabriebpartikel im Nanometerbereich nicht zuverlässig detektiert werden können.

Eine israelische Untersuchung von Eger et al. fand heraus, dass durch Ultraschall-Scaling von Titanscheiben unterschiedlicher Oberflächenbeschaffenheit Partikel der Größe von 6–8  $\mu\text{m}$  aus der Oberfläche herausgelöst werden [9]. Diese Partikel lösten im Tiermodell nach Makrophagenaktivierung deutliche Entzündungsreaktionen mit dramatischen Knochenresorptionen aus. Die Entzündungsreaktionen waren umso ausgeprägter, je größer die Anzahl der Titanpartikel war. Diese Ergebnisse bestätigten einerseits die inflammatorische Potenz von Titanpartikeln, andererseits besaßen die Partikel eine Größe von 6–8  $\mu\text{m}$  (6000–8000 nm) und stehen somit den von Kettler et al. gefundenen Ergebnissen entgegen [9, 13].

Zu den Stärken der vorliegenden Studie zählen die Verwendung der Rasterelektronenmikroskopie und der energiedispersiven Röntgenspek-

trokopie zur sensitiven Detektion und präzisen Quantifizierung von Titananopartikeln, die Bestimmung des Detektionslimits der Methodik mittels Positivkontrolle und der Ausschluss einer Kontamination durch die Analyse von Negativkontrollen (Bohrer und Sawbones-Material).

Die Tatsache, dass in keiner elektronenmikroskopischen Aufnahme der Proben A–D Strukturen kleiner als 100–150 nm aufgelöst werden konnten, zählt zu den Limitationen dieser Studie. Die Porosität und die geringe Leitfähigkeit des Kunstknochenmaterials führten auch nach mehrfachem Besputtern zu Aufladungsartefakten, die sowohl die Aufnahmen von REM-Bildern als auch von EDX-Spektren bei hohen Vergrößerungen beeinträchtigten. Unter idealen Bedingungen der Voruntersuchungen konnten allerdings Strukturen in einer Größenordnung von 50–80 nm nachgewiesen werden. Die Anwesenheit derartig kleiner Partikel in den Proben A–D kann aufgrund der Limitierung der Vergrößerung durch Porosität und Aufladungsartefakte weder bewiesen noch ausgeschlossen werden.

In dieser Pilotuntersuchung wurden Implantate mit zwei verschiede-

nen Durchmessern verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass der Implantatdurchmesser keinen Einfluss auf das Abrasionsverhalten der Implantatoberfläche hat, wie auch in eigenen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass das Einbringdrehmoment unabhängig vom Implantatdurchmesser ist [14]. Für eine vergleichende statistische Analyse wären allerdings mehr Implantate pro Durchmesser notwendig. Es wurde der Bohrkern im Bereich der oberen 7 Gewindegänge stichprobenartig auf die Präsenz von Titananopartikeln kontrolliert, da in diesem Bereich der Implantat-Knochenkontakt am stärksten ist. Weiter apikal verringert sich der Kontakt nach Anwendung des Cortical-Bone-Drills sowie durch die systembedingten Aussparungen im Implantatkörper [14]. Die hohen Einbringdrehmomente von 70 Ncm sind durch die vollständig kortikalen Eigenschaften des Kunstknochenmodells entstanden, wie sie unter klinischen Bedingungen aufgrund von spongiösen Knochenanteilen nicht erreicht werden beziehungsweise zur Vermeidung einer Kompressionsnekrose verhindert werden sollten. Dennoch eignete sich das Kunstknochenmodell aufgrund seiner hervorragenden

Standardisierbarkeit für die Durchführung dieser Pilotstudie.

Titanpartikel und oberflächliche Verunreinigungen können bereits im Fertigungsprozess der Implantate beim Vorgang des Sandstrahlens oder der Säureätzung entstehen. Duddeck et al. konnten dies eindrucksvoll für mehrere Implantate unterschiedlicher Hersteller zeigen [8]. Insofern ist eine Unterscheidung von herstellungsbedingten und abrasiv entstandenen Titanpartikeln nicht möglich. Jedoch kommen Duddeck et al. [8] wie auch eigene Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass Verunreinigungen der Promote-Oberfläche von CAMLOG durch den Prozess des Sandstrahlens verursacht sind. Weiterhin spricht die ortsabhängige Verteilung der Titananopartikel in den Vertiefungen der Bohrstollen gegen fertigungsbedingte Auflagerungen.

Das Ziel dieser Machbarkeitsstudie, nämlich der Nachweis von abrasiven Titananopartikeln und deren Größenbestimmung, wurde erreicht. Weitere Untersuchungen von Titanimplantaten unterschiedlicher Hersteller, unterschiedlicher Oberflächen und mit größeren Fallzahlen sind nun notwendig, um das Abriebverhalten in humanem Spenderknochen statistisch auszuwerten und beurteilen zu können. Die hier vorgestellte Studie sowie sich anschließende Untersuchungen wurden und werden mit Mitteln aus dem Wissenschaftsfonds der DGZMK finanziell unterstützt.

### Interessenkonflikte:

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht. Die Implantate wurden freundlicherweise von der Firma CAMLOG kostenlos für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt.

### Literatur

- Albrektson T, Chrcanovic BR, Östman PO, Sennerby L: Initial and long-term crestal bone response to modern dental implants. *Periodontol* 2000 2017; 1: 41–50
- Bezerra Ferreira JD, Rodrigues JA, Piattelli A, Iezzi G, Gehrke SA, Shibli JA: The effect of cigarette smoking on early osseointegration of dental implants: a prospective controlled study. *Clin Oral Implants Res* 2016; 27: 1123–1128
- Bouneau S, Brunelle A, Della-Negra S et al.: Very large gold and silver sputtering yields induced by keV to MeV energy Au<sub>n</sub> clusters (n = 1–13). *Physical Review B* 2002; 65: 144106
- Choi JS, Cao J, Naeem M et al.: Size-controlled biodegradable nanoparticles: preparation and size-dependent cellular uptake and tumor cell growth inhibition. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014; 122: 545–551
- Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A: Factors influencing early dental implant failures. *J Dent Res* 2016; 95: 995–1002
- Coelho RB, Goncalves RJ, Villas-Boas Rde M et al.: Haplotypes in BMP4 and FGF genes increase the risk of peri-implantitis. *Braz Dent J* 2016; 27: 367–374
- Danesh-Sani SA: Maintaining osseointegration: understanding, preventing, and treating risk factors for peri-implant diseases. *J Contemp Dent Pract* 2016; 17: 711–712
- Duddeck D, Maghaireh H, Faber FJ, Neugebauer J: SEM surface analyses of 120 sterile-packed implants. *EDI Journal* 2015; 2: 64–75
- Eger M, Sterer N, Liron T, Kohavi D, Gabet Y: Scaling of titanium implants entrains inflammation-induced osteolysis. *Scientific Reports* 2017; 7: 39612
- Jacobi-Gresser E: Die Titanunverträglichkeit in der Implantologie. *Implantologie Journal* 2013; 7: 36–41
- Jacobi-Gresser E, Huesker K, Schutt S: Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42: 537–543
- Jiang Y, Jia T, Gong W, Wooley PH, Yang SY: Titanium particle-challenged osteoblasts promote osteoclastogenesis and osteolysis in a murine model of periprosthetic osteolysis. *Acta Biomater* 2013; 9: 7564–7572
- Kettler K, Giannakou C, de Jong WH, Hendriks AJ, Krystek P: Uptake of silver nanoparticles by monocytic THP-1 cells depends on particle size and presence of serum proteins. *J Nanopart Res* 2016; 18: 286
- Müller F, Müller J: Drehmomentabhängige Insertionstiefe in D1-Kunst-knochen. In-vitro-Untersuchung an CONELOG Implantaten. *Implantologie* 2016; 24: 327–333
- Pajarinen J, Kouri VP, Jamsen E, Li TF, Mandelin J, Kontinen YT: The response of macrophages to titanium particles is determined by macrophage polarization. *Acta Biomater* 2013; 9: 9229–9240
- Peixoto CD, Almas K: The implant surface characteristics and peri-implantitis. An evidence-based update. *Odontostomatol Trop* 2016; 39: 23–35
- Pigossi SC, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, Trevilatto PC, Scarel-Camiraga RM: Association of interleukin 4 gene polymorphisms with dental implant loss. *Implant Dent* 2014; 23: 723–731
- Sendyk DI, Rovai ES, Pannuti CM, Deboni MC, Sendyk WR, Wennerberg A: Dental implant loss in older versus younger patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Oral Rehabil* 2017; 44: 229–236
- Schütt S, Doeblis C: Diagnostik der Titanunverträglichkeit. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 2009; 22: 13–17
- Spiekermann H, Donath K, Hassell TM, Jovanovic S, Richter EJ: *Implantology*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1995
- Sridhar S, Wilson TG, Jr., Valderrama P, Watkins-Curry P, Chan JY, Rodrigues DC: In vitro evaluation of titanium exfoliation during simulated surgical insertion of dental implants. *J Oral Implantol* 2016; 42: 34–40
- St Pierre CA, Chan M, Iwakura Y, Ayers DC, Kurt-Jones EA, Finberg RW: Periprosthetic osteolysis: characterizing the innate immune response to titanium wear-particles. *J Orthop Res* 2010; 28: 1418–1424
- Wu C, Wang W, Tian B et al.: Myricetin prevents titanium particle-induced osteolysis in vivo and inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro. *Biochem Pharmacol* 2015; 93: 59–71



(Foto: Heim, Flöha)

**DR. FRIEDRICH MÜLLER**  
**M.SC. M.SC.**  
Tannenring 76, 65207 Wiesbaden  
praxis@muellerzahnarzt.de