

Diplomarbeit

Titanunverträglichkeiten in der zahnärztlichen Implantologie – eine retrospektive klinische Untersuchung

eingereicht von

Clemens Prager

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

Klinische Abteilung für orale Chirurgie und Kieferorthopädie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. med. dent. et scient. med. Michael Payer

Univ. ZA Dr. scient. med. Dr. med. dent. Behrouz Arefnia, MSc

Graz, am 19.09.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.09.2024

Clemens Prager eh.

Danksagung

Einen großen Dank möchte ich an erster Stelle Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. med. dent. Dr. scient. med. Michael Payer und Univ. ZA Dr. scient. med. Dr. med. dent. Behrouz Arefnia, MSc, sowie Univ. ZÄ Dr. med. dent. Anke Pichler für die wegweisende Betreuung und Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit aussprechen.

Lob und Dank gebühren auch DIⁱⁿ Irene Mischak, welche mich bei der Auswertung statistischer Daten tatkräftig bei meiner Arbeit unterstützt hat.

Einen weiteren Dank möchte ich an Frau Erika Hafner aussprechen, da diese die Koordination des Patienten Recalls übernommen hat.

Besonders dankbar bin ich meinen Eltern, die mich unzählige Male ermutigt haben, trotz aller Herausforderungen weiterzumachen.

Trotz aller Mühen konnte ich mich immer auf meine StudienkollegInnen verlassen, die mir immer zur Seite gestanden sind und die mich mit Rat und Tat unterstützt haben. Sie sind über die Jahre zu Freunden geworden.

Ich kann nicht genug betonen, wie wichtig eure Unterstützung für mich war.

Gemeinsam haben wir Höhen und Tiefen dieser Reise durchlebt, und ohne euch wäre ich heute nicht da, wo ich bin.

Eure Freundschaft bedeutet mir unglaublich viel und ich bedanke mich bei euch für diese unvergessliche gemeinsame Zeit.

Zusammenfassung

Einführung

Implantatsysteme aus Titan gelten heutzutage als Goldstandard in der zahnärztlichen Implantologie. Jedoch gibt es zunehmend Berichte über Fälle von Titanunverträglichkeiten. Diese Unverträglichkeitsreaktion kann zu lokalen Entzündungsgeschehen, einer sogenannten Periimplantitis, bis hin zum Implantatverlust führen. [1] Nach dem Setzen von Titan-Implantaten kommt es in der Regel zu einer sofortigen Oxidierung der Implantatoberfläche [2], was dem Material einen inerten Charakter verleiht. Dennoch sind in periimplantären Geweben Titanpartikel. [3] Diese werden von umliegenden Gewebsmakrophagen aufgenommen und rufen individuell eine Entzündungsreaktion im Sinne von Unverträglichkeitsreaktionen hervor. [4]

Ziel dieser Arbeit ist die Erhebung der Datenlage hinsichtlich Mechanismen und Auswirkungen von Titanunverträglichkeiten in der zahnärztlichen Implantologie, um ein besseres Verständnis für diese Problematik zu entwickeln und mögliche Alternativen bzw. Möglichkeiten zur Risikominimierung aufzuzeigen. Weiters wurde ein PatientInnenkollektiv, bei dem zur Abklärung einer fraglichen Titanunverträglichkeit Titanstimulationstests durchgeführt wurden, mittels Fragebögen zu deren Beweggründen für die Austestung und klinische Symptome befragt.

Material und Methodik

PatientInnen, welche sich im Vorfeld bereits an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz einer Blutabnahme für die anschließende Titanunverträglichkeitstestung durch das IMD-Labor Berlin unterzogen haben, wurden für die prospektive Fragebogenanalyse telefonisch kontaktiert. Die Ergebnisse der Titanunverträglichkeitsmessung wurden im Anschluss retrospektiv in die Datenauswertung miteingebunden.

Die Befragung erfolgte im Zeitraum Jänner 2024 bis Juni 2024 an der klinischen Abteilung für orale Chirurgie und Kieferorthopädie.

Ergebnisse

Die Auswertung der Daten von 28 PatientInnen zeigte keinen direkten Zusammenhang von Implantatverlusten mit einem positiven Stimulationstestergebnis, da nur 25% (n=1) der PatientInnen mit einem Implantatverlust positiv getestet wurden. Die Anzahl der ausgewerteten Tests ist zu gering, um hieraus eindeutige Rückschlüsse ziehen zu können.

In der Literatur ist die Datenlage kontrovers und eine Austestung wird lediglich bei vorliegendem klinischem Verdacht auf eine Titan-Unverträglichkeit empfohlen.

Weiters geht aus der Literatur hervor, dass bei Vorliegen eines klinischen Verdachts bzw. einem positiven Testergebnis auf eine Titanunverträglichkeit die Anwendung von Implantaten aus Zirkoniumdioxid eine Alternative darstellt.

Diskussion

Titanimplantate gelten als erfolgreiche Methode zum Zahnersatz, jedoch leiden 20-40 % der Patienten an periimplantären Entzündungen oder Implantatverlusten, oft bedingt durch Risikofaktoren wie Diabetes Mellitus, Osteoporose, Rauchen oder unzureichende Mundhygiene. Eine individuelle Risikobewertung ist daher entscheidend, um den Erfolg der Implantatversorgung zu maximieren. Obwohl Unverträglichkeiten gegenüber Titan in Betracht gezogen werden sollten, sind die gängigen Testverfahren wie der Lymphozytentransformationstest (LTT) laut Leitlinien wenig aussagekräftig. Eine Studie zeigte, dass die Mehrheit der Patienten mit Implantatverlusten negative Testergebnisse hatten. Ein positives Ergebnis stellt keine absolute Kontraindikation dar, sondern erfordert engmaschige postoperative Kontrollen und alternative Therapieansätze, um Entzündungsreaktionen zu verhindern.

Abstract

Introduction

Titanium implant systems are now considered the gold standard in dental implantology. However, there are increasing reports of cases of titanium intolerance. This intolerance reaction can lead to local inflammation, so-called peri-implantitis, and even implant loss. [1] The placement of titanium implants is usually followed by immediate oxidation of the implant surface [2], which gives the material an inert character. Nevertheless, titanium particles are present in peri-implant tissues. [3] These are taken up by surrounding tissue macrophages and individually cause an inflammatory reaction in the sense of intolerance reactions. [4]

The aim of this study is to collect data on the mechanisms and effects of titanium intolerance in dental implantology in order to develop a better understanding of this problem and to identify possible alternatives and ways to minimize the risk. In addition, a group of patients who had undergone titanium stimulation tests to clarify a questionable titanium intolerance were questioned by means of questionnaires about their reasons for testing and clinical symptoms.

Material and methodology

In order to collect further data, a self-prepared questionnaire was carried out with patients who had undergone titanium intolerance testing using a titanium stimulation test. Furthermore, the test results of the respondents were analyzed and evaluated. On the one hand, there is a positive and a negative test result depending on the reaction of the body's own macrophages to titanium particles, whereby the risk of inflammation is increased 12-fold with a positive result. On the other hand, a grading is determined on the basis of certain polymorphisms in the DNA, which also represents an individual risk of loss.

Discussion

Titanium implants are considered a successful method of tooth replacement, but 20-40% of patients suffer from peri-implant inflammation or implant loss, often due to risk factors such as diabetes, osteoporosis, smoking or inadequate oral hygiene. An

individual risk assessment is therefore crucial in order to maximize the success of the implant restoration. Although intolerance to titanium should be taken into consideration, current test procedures such as the lymphocyte transformation test (LTT) are not very meaningful according to guidelines. A study showed that the majority of patients with implant loss had negative test results. A positive result is not an absolute contraindication, but requires close postoperative monitoring and alternative therapeutic approaches to prevent inflammatory reactions.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 <i>Anatomie des menschlichen Kiefers</i>	1
1.1.1 Mundschleimhaut.....	2
1.1.2 Saumepithel	2
1.1.3 Desmodont	2
1.1.4 Kieferknochen.....	3
1.2 <i>Implantation</i>	3
1.2.1 Indikationen	3
1.2.2 Kontraindikationen	4
1.2.3 Klinisches Prozedere	5
1.2.4 Wundheilung	7
1.2.5 Implantatsysteme in der Zahnmedizin.....	10
1.2.6 Materialien	12
1.3 <i>Grundlagen der Immunologie</i>	13
1.3.1 Immunsystem des menschlichen Körpers.....	13
1.3.2 Zellen des Immunsystems	14
1.3.3 Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion).....	15
1.4 <i>Titanunverträglichkeit in Bezug auf Dentalimplantate</i>	18
1.4.1 Lokale Geschehnisse (Titan).....	18
1.4.2 Klinik	20
1.4.3 Radiologie.....	20
1.4.4 Mediatoren	20

1.5	<i>Austestung einer Titanunverträglichkeit</i>	22
1.5.1	Lymphozytentransformationstest (LTT).....	22
1.5.2	Epicutantest (ECT)	22
1.5.3	Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay (MELISA)	23
1.5.4	Titanstimulationstest.....	23
2	Material und Methodik	26
2.1	<i>Studiendesign und Rekrutierung</i>	26
2.1.1	Nutzen-Risiko Evaluierung	26
2.2	<i>Datenerhebung</i>	26
2.2.1	Einschlusskriterien:	27
2.2.2	Ausschlusskriterien:.....	27
2.3	<i>Haupt- und Nebenzielgröße</i>	27
2.4	<i>Hypothesen und Ziele</i>	28
2.5	<i>Fragebogen</i>	28
2.6	<i>Datenauswertung</i>	29
3	Ergebnisse	30
3.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	30
4	Diskussion	39
5	Schlussfolgerung	42
5.1	<i>Limitationen und Schwächen dieser Studie</i>	42
6	Literaturverzeichnis	44
7	Anhang	52
7.1	<i>Fragebogen</i>	52

Abkürzungsverzeichnis

DGI	<i>Deutsche Gesellschaft für Implantologie</i>
DNA	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
DVT.....	<i>Digitale Volumetomographie</i>
EDTA.....	<i>Ethylendiamintetraessigsäure</i>
GPa.....	<i>Giga-Pascal</i>
IgE	<i>Immunglobulin E</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IMD	<i>Institut für medizinische Diagnostik</i>
inf.	<i>inferior</i>
LKGS	<i>Lippen-Kiefer-Gaumenspalte</i>
MHC	<i>Hapthistokompatibilitätskomplex</i>
N.	<i>Nervus</i>
Ncm.....	<i>Newtonzentimeter</i>
NK-Zellen.....	<i>Natürliche Killerzellen</i>
PG	<i>Prostaglandin</i>
Proc.....	<i>Processus</i>
TGF.....	<i>Transformierender Wachstumsfaktor</i>
TH.....	<i>T-Helferzellen</i>
TNF.....	<i>Tumornekrosefaktor</i>

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: TITANPARTIKEL IN ZELLKULTUREN UND IN VERBINDUNG MIT MAKROPHAGEN [58]	18
ABBILDUNG 2: VORGANG NACH AUFNAHME VON TITANOXIDPARTIKELN DER MAKROPHAGEN [74]	21
ABBILDUNG 3: RISIKO EINES IMPLANTATVERLUSTS JE NACH GRADEINTEILUNG	24
ABBILDUNG 4: EDTA-BLUT- RÖHRCHEN (LINKS), HEPARIN-BLUT-RÖHRCHEN (RECHTS)	25
ABBILDUNG 5: GRUND FÜR AUSTESTUNG	30
ABBILDUNG 6: HATTE DER PATIENT ZUVOR SCHON EIN IMPLANTAT?	31
ABBILDUNG 7: BESCHWERDEN BEI DEN VORIGEN IMPLANTATEN	31
ABBILDUNG 8: ZEITRAUM DES AUFTRETENS DER BESCHWERDEN	32
ABBILDUNG 9: BESCHWERDEN IN DER IMPLANTATREGION	32
ABBILDUNG 10: ES WURDE EIN WEITERES IMPLANTAT NACHGESETZT	33
ABBILDUNG 11: MATERIAL, WELCHES VERWENDET WURDE	33
ABBILDUNG 12: PHYSIOLOGISCHE EINHEILUNG	34
ABBILDUNG 13: TITANSIMULATIONSTEST ALS ERSTE ABKLÄRUNG EINER UNVERTRÄGLICHKEIT	34
ABBILDUNG 14: WEITERE ALLERGIEN BEKANNT	35
ABBILDUNG 15: BESCHWERDEN MIT DEM ZAHNFLEISCH	36
ABBILDUNG 16: WEITERE IMPLANTATE/VERSCHRAUBUNGEN IM KÖRPER	36
ABBILDUNG 17: GRADVERTEILUNG DER TEILNEHMERINNEN	37
ABBILDUNG 18: TITANSTIMULATIONSERGEBNISSE DER TEILNEHMERINNEN	38

1 Einleitung

Wie in vielen medizinischen Teilbereichen informieren sich auch in der Zahnmedizin immer mehr Menschen vor dem Arztbesuch über Krankheitsbilder, Symptome und mögliche Behandlungsoptionen. [5]

In der Zahnersatzkunde spielen in der PatientenInnenbehandlung viele unterschiedliche Materialien, bei denen es zu einer Unverträglichkeitsreaktion kommen kann, eine wichtige Rolle. Dies trifft auch auf aus Titan gefertigte Zahnimplantate zu. Die Nachfrage nach feststehendem Zahnersatz in Form von implantatgetragenen Versorgungsmöglichkeiten steigt aufgrund des demografischen Wandels und eines zunehmenden ästhetischen und kautechnischen Bewusstseins in der Bevölkerung kontinuierlich an. Mit der Zunahme der Implantationen nimmt jedoch auch die Zahl der Komplikationen zu. [6] Die durchschnittliche Erfolgsrate aller Implantatsysteme liegt bei 95%. [7] Die häufigste Ursache für ein Scheitern ist die Implantatlockerung, ein Prozess, der durch Osteolyse, also einen Knochenschwund, entstehen kann. [8] Solch eine pathologische Osteolyse wird durch einen Entzündungsprozess rund um das Implantat ausgelöst. Diese sogenannte Periimplantitis kann sich aus einer vom Zahnfleisch ausgehenden Entzündung entwickeln, aber auch durch andere Faktoren eintreten, wie zum Beispiel einer Unverträglichkeitsreaktion des umliegenden Gewebes. Dies kann schlussendlich zu einem Ausbleiben der Osseointegration des Implantats führen und in weiterer Folge in einem Verlust desselben enden. [9] Das Ziel dieser Arbeit ist es, genannte Reaktionen genauer zu untersuchen und zu verstehen, um einen Beitrag zur Steigerung der Implantatüberlebensrate zu leisten.

1.1 Anatomie des menschlichen Kiefers

In der Mundhöhle finden sich eine Vielzahl an ineinander übergehende anatomische Strukturen. Begrenzt wird die Cavitas oris durch den Mundboden mit der Zunge, seitlich von den Wangen und nach oben vom weichen und harten Gaumen. Vorne bilden die Unter- und Oberlippe die Begrenzung, die Hinterseite wird durch die Schlundenge, welche in den Pharynx mündet, begrenzt. Neben der Zunge, den Speicheldrüsen, der Kaumuskulatur, den Zähnen und dem Zahnhalteapparat

spielen vor allem die Mundschleimhaut und der Kieferknochen in der zahnmedizinischen Implantologie eine wichtige Rolle. [10]

1.1.1 Mundschleimhaut

Die Mundschleimhaut wird in Gingiva und Mukosa unterteilt. Die Mukosa wiederum untergliedert sich in die spezielle, die mastikatorische und die auskleidende Mukosa. Erstere bedeckt den Zungenrücken, die zweite unterteilt sich in Gaumenschleimhaut und Gingiva, die dritte liegt im Vestibulum an den Wangen, den Lippen, am Mundboden, an der Zungenunterseite und am weichen Gaumen. [11]

Von großer Bedeutung in der Implantologie ist vor allem die Gingiva. Diese lässt sich in drei Untergruppen unterteilen:

Freie marginale Gingiva: Dies ist der koronalste Teil der Gingiva und hat eine Breite von 0,8-2,5 mm. [12]

Befestigte Gingiva/ Attached Gingiva: Ist mit dem darunterliegenden Alveolarknochen über Bindegewebsfasern verbunden und daher nicht verschieblich. Die Breite beträgt 1-9 mm. [12]

Interdentale Gingiva: Bezeichnet die Gingiva, welche zwischen zwei Zähnen liegt und diesen Raum ausfüllt. [12]

1.1.2 Saumepithel

Ein wichtiger Bestandteil der Gingiva ist das Saumepithel. Dieses lagert sich zirkulär auf der Höhe der Schmelzzementgrenze um den Zahn an und hat eine Dicke von ca. 0,5 bis 2 mm. In dieser speziellen Epithelschicht sind neutrophile Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten vorzufinden, welche die erste Barriere der zellulären Abwehr von Erregern verkörpern und einen wichtigen Teil des Zahnhalteapparatschutzes darstellen. [11,12]

1.1.3 Desmodont

Weiter in der Tiefe unter dem Saumepithel liegt das Desmodont, auch parodontales Ligament genannt. Hierbei handelt es sich um ein Gewebe, welches überwiegend aus Kollagenfasern besteht. Es inseriert zum einen im Alveolarknochen, zum

anderen im Wurzelzement des Zahnes. Durch diese Fasern wird der Zahn im Knochen gehalten. Das Desmodont spielt demzufolge auch eine wichtige Rolle im Remodeling des zahnumgebenden Gewebes. Außerdem befinden sich hier auch Propriozeptoren, sensorische Anteile des N. Trigenimus, die für die Tiefensensibilität der Zähne verantwortlich sind. [11]

1.1.4 Kieferknochen

Die Quantität und vor allem die Qualität des Kieferknochens trägt maßgeblich zur Erfolgsrate von Dentalimplantaten bei. Allgemein unterteilt man den histologischen Aufbau eines Knochens in einen außen begrenzenden Teil, den Kortikalknochen bzw. Kompakta, und einen innen liegenden Teil, die Spongiosa. Die Kompakta hat eine sehr dichte Struktur, wohingegen die Spongiosa porös ist und eine trabekuläre Struktur aufweist. [13]

Der Oberkiefer (Maxilla) eines menschlichen Schädels besteht aus zwei zusammengewachsenen Hälften. Wichtig für die Implantologie ist der zahntragende Teil des Oberkiefers, der Proc. Alveolaris, und seine Lage zur Kieferhöhle (Sinus maxillaris). [14]

Der Unterkiefer (Mandibular) besteht aus einem einzelnen Knochen. Auch hier ist der Alveolarfortsatz der zahntragende Abschnitt des Knochens. Entscheidend, ob und wie eine Implantation im Unterkiefer durchgeführt werden kann, ist das Knochenangebot an sich und die Lage zum N. alveolaris inf., einem Ast des N. Trigenimus im Seitenzahnbereich, welcher im Canalis Mandibulae entlang des Corpus Mandibulae verläuft. [14]

1.2 Implantation

1.2.1 Indikationen

Durch die demographische Entwicklung, vor allem in den Industrieländern, steigt die Anzahl der älteren PatientInnen. Im Schnitt haben PatientInnen mit einem Alter über 70 Jahre eine geringere Anzahl an Zähnen als PatientInnen geringeren Alters. Dadurch steigt auch stetig die Nachfrage nach einem Zahnersatz, unter anderem nach Implantaten.

Die Gründe für eine Zahnlücke oder Freiendsituation im Zahnbogen können vielfältig sein und stellen zugleich eine Indikation für eine Implantation dar:

- traumatischer Zahnverlust
- Nichtanlage von Zähnen
- Fehlbildungen (z.B. bei LKGS)
- nicht erhaltungswürdige Zähne
- Endo-Paro-Läsion
- ausgedehnte kariöse Läsion (Karies profunda)
- retinierte Zähne (welche nicht eingereicht werden können).

Das oberste Gebot sollte immer der Zahnerhaltungsversuch mittels konservierender, parodontaler oder auch chirurgischer Therapie sein. Da dies aber nicht immer möglich ist, kommt es unter Umständen zu einer Extraktion von nicht erhaltungswürdigen Zähnen. [15]

(Diese Indikationen treffen sowohl auf Titanimplantate als auch auf Implantatsysteme aus Keramik zu. [15])

Das Fehlen von Zähnen durch die oben angeführten Gründe kann zu Einzelzahnlücken, Schatlücken, Freiendsituationen oder auch zu einem zahnlosen Kiefer führen. Im Falle einer nicht adäquaten Behandlung solcher Situationen kann es zu Zahnkippen, Elongationen und starkem Alveolarknochenverlust kommen. Die sagittale Ausdehnung des Oberkiefer- und Unterkiefer-Alveolarfortsatzes wird geringer, transversal wird der Bogen des Oberkiefer-Alveolarfortsatzes bei fortschreitender Atrophie schmaler, während der Unterkiefer-Alveolarfortsatz in transversaler Ausdehnung zunimmt. Der Kieferknochenabbau wird in verschiedene Resorptionsklassen eingeteilt. [10]

1.2.2 Kontraindikationen

Eine absolute Kontraindikation für eine Implantation gibt es, mit Ausnahme der intravenösen Bisphosphonattherapie, streng genommen nicht. [10] Man spricht hier vielmehr von Risikofaktoren, welche die Erfolgswahrscheinlichkeit eines Implantates senken können. Zu diesen Risikofaktoren zählen:

- Therapie mit Antiresorptiva (Bisphosphonate, Denosumab)

- Blutgerinnungsstörungen (Koagulopathien, Antikoagulanzen Therapie)
- Dauermedikationen (Kortikosteroide, Immunsuppressiva)
- angeborene Immundefekte/Autoimmunerkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen und Knochenstoffwechselstörungen (schlecht eingestellter Diabetes Mellitus, Osteoporose, Morbus Paget)
- maligne Erkrankungen des Blutes oder des hämatopoetischen Systems (z.B. Leukämie, Agranulozytose)
- Herz-Kreislaufkrankungen
- Systemische Kollagenosen (z.B. progressive systemische Sklerose)
- Nikotin- und Alkoholabusus
- Radiatio im Kopf-Hals-Bereich
- psychische Alterationen.

[10]

1.2.3 Klinisches Prozedere

1.2.3.1 Planung

Der operative Eingriff einer Implantation unterteilt sich in verschiedene Schritte. Zuvor muss jedoch eine adäquate Planung durchgeführt werden. Dabei erhebt man eine entsprechende Anamnese mit klinischer Untersuchung und einer bildgebenden Diagnostik mittels Panoramaaufnahmen (2D) und/oder einer digitalen Volumentomographie (3D).

Ein ausschlaggebender Punkt, ob eine Implantation durchgeführt werden kann, ist zum einen das Knochenangebot im entsprechenden Kieferabschnitt, zum anderen die Lage zu umliegenden anatomischen Strukturen, wie z.B. der Kieferhöhle im Oberkiefer oder zum N. Alveolaris inf. im Unterkiefer. Wenn die Gegebenheiten entsprechend vorhanden sind, kann man eine Implantation in Betracht ziehen. [10]

1.2.3.2 Chirurgisches Prozedere

Anfangs wird eine dem Gebiet der Implantation entsprechende Lokalanästhesie mittels Leitungs- und/oder Infiltrationsanästhesie gesetzt.

1) Darstellung des Knochens durch einen Kieferkamm- bzw. Zahnfleischrandschnitt sowie eine vestibuläre Entlastung im erforderlichen Umfang. Bei der Abpräparation

der Schleimhaut ist die sorgfältige Darstellung und Schonung wichtiger anatomischer Strukturen, wie beispielsweise der Nerven (Nn. Mentales), von besonderer Bedeutung. [10]

2) Platzierung der Implantatpositionen mit dem Rosenbohrer. Hierfür kann man auch eine Positionierungsschiene, welche mithilfe der digitalen Planung hergestellt werden kann, verwenden. Wichtig zu beachten ist, dass der Mindestabstand zwischen den Bohrpunkten und den Nachbarzähnen dem Implantatradius plus 2 mm entsprechen sollte. Der Abstand zwischen den Bohrpunkten zweier benachbarter Implantate sollte jeweils dem Radius der beiden Implantate plus mindestens 3 mm entsprechen. [16] Dies ist jedoch immer von der geplanten prothetischen Versorgung abhängig. [10]

3) Die Pilotbohrung bestimmt die Ausrichtung und Länge des Implantats. Die Implantatlänge wird zuvor anhand eines Orthopantomogramms (Vergrößerungsfaktor von etwa 1,3) oder eines DVT bestimmt. [10]

4) Das Implantatbett wird mit speziellen Bohrern (je nach verwendetem Implantatsystem) nach Länge und Form des Implantats vorbereitet.

5) Einsetzen unter Drehmomentkontrolle, entweder manuell oder maschinell. Wichtig zu beachten ist hierbei, dass nicht zu viel Druck auf das Implantat beim Eindrehen ausgeübt wird. Wird das Drehmoment von 50 Ncm überschritten, kommt es häufig zur Schädigung des periimplantären Knochens und in weiterer Folge zu einer Nekrose, was wiederum zu einer nicht genügenden Stabilität des Implantats führt. Eine ausreichende Primärstabilität kann nur bei präziser Passung des Implantats und einem entsprechenden Knochenlager erreicht werden. [10,17]

7) Abschließend erfolgt das Vernähen des operativen Lappens zur Förderung eines reibungslosen Heilungsprozesses. Man unterscheidet eine geschlossene Einheilung, bei welcher in das Implantat eine Abdeckschraube gedreht wird und anschließend die Schleimhaut über dem Implantat vernäht wird, von einer offenen Einheilung, bei welcher in das Implantat bestimmte Gingivaformer eingesetzt werden und die Schleimhaut herum vernäht wird. [18]

1.2.3.3 Nachsorge und Einheilung

Nach der abgeschlossenen Operation ist der erste Schritt, das Operationsgebiet kühl zu halten, damit große Schwellungen und Nachblutungen verhindert werden. Weiters werden entsprechende Medikamente, z.B. Schmerzmittel oder Antibiotikum, je nach Bedarf rezeptiert. Der Patient bzw. die Patientin sollte über eine körperliche Schonung und mögliche postoperative Komplikationen aufgeklärt werden.

Der Langzeiterfolg einer Implantation ist vor allem von einer adäquaten postoperativen Mundhygiene des Patienten bzw. der Patientin abhängig. Diese sollte durch regelmäßige Untersuchungen durch den Zahnarzt bzw. die Zahnärztin kontrolliert und beurteilt werden. [10]

1.2.4 Wundheilung

Voraussetzung für eine funktionierende Wundheilung aller Gewebe ist die Einblutung in den Gewebsdefekt, denn mit dem Blut gelangen körpereigene Zellen in das Verletzungsgebiet, welche essenziell für die Regeneration des betroffenen Gewebes sind. Jedoch unterscheidet sich die Wundheilung der verschiedenen Gewebsarten des menschlichen Körpers. In der Implantologie stehen vor allem die Heilung der Mundschleimhaut und des periimplantären Kieferknochens im Vordergrund.

1.2.4.1 Weichgewebe

Eine adäquate Heilung des Weichgewebes um ein Implantat ist von großer Bedeutung. Es trennt die Mundhöhle vom periimplantären Knochen und stellt somit eine Schutzbarriere vor Keimen dar. Dadurch kann es zu einer stabilen Osseointegration kommen und eine Periimplantitis somit verhindert werden.

Es bildet sich jedoch keine parodontale Barriere, wie sie bei natürlichen Zähnen entsteht. An Implantaten gibt es keine Zementschicht, an der Kollagenfasern inserieren können. Diese verlaufen daher parallel zur Implantatoberfläche. [11] Es kommt zu einer Anheftung der Epithelzellen über Hemidesmosome und einer Basallamina an der Implantatoberfläche. So entsteht eine zirkuläre Gewebsman-

schette aus keratinisierter Mukosa, wodurch die Weichteilbarriere auch schwächer als bei der natürlichen Zahnwurzel ist. [19]

1.2.4.2 Knochen

Bei der Heilung des Knochens geht es in der Implantologie mehr um die Osseointegration des Implantats. Darunter versteht man den strukturellen Verbund zwischen vitalem Knochengewebe und der damit in Verbindung stehenden Oberfläche eines Implantats. Voraussetzungen einer solchen Einheilung sind Knochenqualität, Knochenquantität und die osseokonduktive Eigenschaft der Implantatoberfläche. [20]

Anfangs bildet sich an der Oberfläche des Implantates ein Fibrinnetz, welches anschließend von Osteoklasten resorbiert wird. Es kommt zur Ansiedlung von Präosteoblasten, welche im weiteren Verlauf zu Osteoblasten heranreifen. Durch Einlagerung von Calcium und Phosphat kommt es zur Bildung von Geflechtknochen. Dieser wird im Laufe der Zeit in Lamellenknochen umgewandelt. Nach diesem Prozess gilt die Osseointegration als abgeschlossen. [10,21]

Der Belastungszeitpunkt von Implantaten sollte erst nach einer Einheildauer von 3 bis 6 Monaten stattfinden. Diese kann jedoch je nach Indikation variieren. [22]

1.2.4.3 Störungen der Heilung und Komplikationen

Bei Heilungsprozessen in der Mundhöhle besteht das Risiko, dass es zu Wundheilungsstörungen kommen kann, durch welche das Implantat nicht suffizient in den Kieferknochen integriert wird. Risikofaktoren hierzu beinhalten lokale Faktoren wie zum Beispiel ungenügende Knochenqualität, Infektionen, Weichgewebsmangel oder schlechte Mundhygiene. Ebenso können systemische Faktoren wie Diabetes Mellitus, Rauchen Immunsuppression oder Einnahme bestimmter Medikamente die Osseointegration von Implantaten beeinflussen. [23] Viele dieser, wie zum Beispiel das Rauchen oder eine inadäquate Mundhygiene, können vermieden und dadurch Komplikationen verringert werden. [23] Allerdings treten vor allem bei PatientInnen höheren Alters häufig mehrere Risikofaktoren durch Grunderkrankungen wie Osteoporose, eine Medikation mit Bisphosphonaten oder einer Behandlung mittels Strahlentherapie etc. auf. [24]

In Bezug auf frisch inserierte Implantate spielt vor allem die periimplantäre Mukositis und die Periimplantitis eine wichtige Rolle, die im Folgenden betrachtet werden soll.

1.2.4.3.1 Periimplantäre Mukositis

Hierbei handelt es sich um eine Entzündung der Mundschleimhaut im Zuge einer durchgeführten Implantation. Zeichen eines solchen Geschehens sind Rötungen der Schleimhaut, geschwollenes Gewebe, eine weiche Gewebeskonsistenz sowie eine Blutung bis hin zum Pusaustritt bei Sondierung. [25] Bei einer reinen periimplantären Mukositis kommt es jedoch noch nicht zu einem Knochenabbau um das Implantat. [26] Es existiert eine große Zahl an Ursachen für eine Mukositis. Wichtig ist entsprechende Mundhygiene, um Plaquebildung und somit eine Entzündung durch Keimansammlung zu vermeiden. Zu den systemischen bzw. PatientInnen bezogenen Risikoindikatoren zählen vor allem das Rauchen, Diabetes Mellitus oder eine Strahlentherapie im Kopf- Halsbereich. Unter anderem wird auch das Geschlecht als möglicher Risikofaktor beschrieben. [27]

Die Prävalenz für solch eine Mukositis im Implantationsgebiet liegt bei 40%. [10]

1.2.4.3.2 Periimplantitis

Klinisch zeigen sich bei der Periimplantitis oberflächlich die gleichen Entzündungszeichen wie bei der Mukositis und eine erhöhte Sondierungstiefe um das inserierte Implantat. Für den Nachweis, dass es sich eindeutig um eine Periimplantitis handelt, benötigt man eine röntgenologische Aufnahme, auf welcher der charakteristische alveoläre Knochenabbau um die Implantationsregion diagnostiziert werden kann. [25]

Eine Periimplantitis entwickelt sich meist aus einer Mukositis. [26] Durch eine unbehandelte Entzündung der Schleimhaut können Keime und Erreger in die Tiefe gelangen und dadurch eine Entzündung des periimplantären Knochens auslösen. [28] Die Prävalenz für solch eine Periimplantitis im Implantationsgebiet liegt bei 20%. [10] Verhindert werden kann eine Periimplantitis durch einen hohen Hygienestandard bei Setzung des Implantats und eine engmaschige Nachsorge mit entsprechenden Kontrollen und ggf. einer professionellen Plaqueentfernung. [29]

1.2.5 Implantatsysteme in der Zahnmedizin

Aktuell existieren circa 1300 diverse Implantatsysteme, die sich hinsichtlich Form, Größe, Volumen und Oberflächenmaterial, Gewindedesign, Verbindung zwischen Implantat und Abutment, Oberflächentopografie, Oberflächenchemie, Benetzbarkeit und Oberflächenmodifikation voneinander unterscheiden. [30] All diese Eigenschaften spielen eine entscheidende Rolle bei der Einheilung und der Überlebensrate der Implantate.

1.2.5.1 Biomechanische Aspekte und Überlebensrate

Die Überlebensrate ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Grundsätzlich ist die Osseointegration der entscheidende Faktor, ob ein Implantat als erfolgreich eingestuft werden kann oder nicht. Ausschlaggebend ist hierfür die vorhandene Knochensituation im Operationsgebiet, die chirurgische Technik des Operateurs bzw. der Operateurin, die Biokompatibilität des Materials, das Design und die Oberfläche des Implantats. [31]

Zur Bestimmung, welches Implantat am geeignetsten ist, muss auch die prothetische Weiterversorgung berücksichtigt werden. Je nach geplanter Endversorgung wirken unterschiedliche Kraftgrößen und Krafrichtungen auf die knöcherne Verankerung. [32]

Bei verblockten implantatgetragenen Suprastrukturen werden die Kräfte auf alle mit eingegliederten Implantaten gleichmäßiger verteilt, wodurch ungünstige Kräfteinwirkungen auf einzelne Implantate verhindert werden können. Nachteil ist hierbei wiederum die schwieriger erzielbare Passgenauigkeit, durch welche evtl. Spannungen (Zug- und Druckspannungen) auf die Implantate wirken und zu Schäden führen können. [33]

Die maximalen physiologischen Kaukräfte des menschlichen Kauorgans liegen im Frontzahnbereich bei etwa 250 N und im Seitenzahnbereich bei 500 bis 700 N. [34] Wichtig ist hierbei, dass man die entsprechenden Einheilzeiten des jeweiligen Implantatsystems bzw. der Implantatposition beachtet und es nicht zu einer frühzeitigen Belastung kommt. Bei einer Überbelastung, während der Einheilphase kann es bereits bei Mikrobewegungen ab 50 µm zu einer daraus resultierenden bindegewebigen Einheilung kommen, welche sich nicht mehr in eine knöcherne

Struktur umwandelt. [35] Zu beachten gilt es weiters, ob dentale Parafunktionen vorhanden sind. Solche können unter Umständen zu ungünstigen Biegemomenten führen, wodurch wiederum das Implantat selbst, aber auch der umliegende Knochen geschädigt werden können. Dies kann in weiterer Folge zu einem Implantatverlust führen. [36]

Natürliche Zähne haben durch die parodontal-ligamentäre Aufhängung mit desmodontalen Fasern eine physiologische Mikrobewegung von etwa 0,05 bis 0,1 mm bei einer okklusalen Belastung von etwa 10 N. [11] Bei Implantaten hingegen bilden sich diese desmodontalen Fasern nicht aus und es kommt zu einer reinen Osseointegration. Dadurch entsteht bei der Kaubelastung eine Kraftweiterleitung direkt auf den Knochenkamm. [37] Aus diesem Grund ist es wichtig, bei der Planung vor dem Setzen eines Implantats die Knochensituation bzgl. Qualität und Quantität zu beurteilen. Im Oberkiefer ist eine Mindeststärke von 6 mm in der Breite und von 10 mm in der Höhe Voraussetzung für eine ausreichende Primärstabilität des Implantats im Knochen. Im Unterkiefer liegen die Werte bei mindestens 4-6 mm in der Breite und 6-10 mm in der Höhe. [10] Diese Werte beziehen sich rein auf das vorliegende Knochenangebot ohne Knochenaufbau.

Im Allgemeinen stellen Implantate eine vielversprechende Lösung für den prothetischen Zahnersatz dar. Jedoch treten immer wieder Komplikationen auf und im schlimmsten Fall tritt eine erfolglose Einheilung auf. Innerhalb der ersten Monate kommt es bei 1-2 % der Patientinnen bzw. Patienten aufgrund einer unzureichenden Osseointegration zu einem Implantatverlust. [38] Auch bei erfolgreicher Osseointegration kann es jedoch zu einem späteren Zeitpunkt immer noch zu einem Verlust des Implantats kommen. Der häufigste Grund dafür ist die schon oben beschriebene Periimplantitis. Hierbei spricht man von einem sekundären Implantatversagen. Diese Situation tritt bei etwa 5% der PatientInnen ein. [39] Auch das Material mit seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften spielt bei der erfolgreichen Einheilung eine wesentliche Rolle.

1.2.6 Materialien

Ein für die Implantatherstellung geeignetes Material sollte den physikalischen und chemischen Ansprüchen gerecht werden. Aus chemischer Sicht sollte es sowohl eine entsprechende Oberflächenbeschaffenheit als auch eine passende Mikrostruktur haben und biokompatibel gegenüber dem menschlichen Körper sein. Aus physikalischer Sicht sollte das verwendete Material Korrosion-, Verschleiß- und Bruchfestigkeit aufweisen. [40] Materialien, die diese Ansprüche erfüllen können, sind nach heutigem Wissensstand Metalle, Keramiken und Polymere. [41]

1.2.6.1 Titan

Das gängigste Implantatmaterial, das in der modernen Dentalimplantologie zur Verwendung gelangt, ist Titan. Das primär unedle Metall zeichnet sich durch ein hohes Elastizitätsmodul aus und wird durch eine passivierende Titanoxiddeckschicht, die sich an der Luft und im Wasser spontan bildet, geschützt. [10] Durch diese oberflächige Oxidschicht kommt es zu einer geringeren Freisetzung an Titanpartikeln in das umliegende Gewebe des Insertionsgebiets. [10]

Physikalische Eigenschaften: In der Herstellung unterscheidet man zwischen drei verschiedenen Strukturformen der Titanlegierungen, der Alpha-Legierung, der Beta-Legierung und der Alpha-Beta-Legierung. Je nach Art ist ein bestimmter Anteil an Aluminium und Vanadium, welche die Festigkeitswerte und Korrosionsbeständigkeit verbessern, enthalten. Bei den heute geläufigen Titanimplantaten sind meist Konzentrationen von 6 % Aluminium und 4 % Vanadium enthalten. Ein dadurch entstehendes Elastizitätsmodul von 113 GPa begünstigt die Spannungsverteilung an der Knochen-Implantat-Grenzfläche. Dabei handelt es sich um die Alpha-Beta-Legierung. [42,43]

1.2.6.2 Keramik

Die zweite große Gruppe sind Implantate aus Zirkoniumdioxid (ZrO_2). Diese stehen heutzutage als metallfreie Alternative zu Titan im ein- und zweiteiligen Design zur Verfügung. Vermeintliche Vorteile im Frontzahnbereich wie ästhetische Gründe

sowie geringere Entzündungsneigungen mit ZrO₂-Implantaten konnten noch nicht durch Daten belegt werden. [10,44,45]

Physikalische Eigenschaften:

Die physikalischen Eigenschaften, wie zum Beispiel die Bruchfestigkeit oder Biegezugfestigkeit, werden vor allem durch die Intensität der okklusalen Belastung gefordert. Durch eine zu hohe Belastung können Risse im Material entstehen und sich ausbreiten, was schlussendlich zu einer Fraktur des Implantats führen kann. Studien beschreiben die Bruchfestigkeit von Zirkonimplantaten mit 725-850 N. [46]

1.2.6.3 Polymere

Die verwendeten Polymere in der Dentalimplantologie sind Polymethylmethacrylate (PMMA), Polytetrafluoroethylene (PTFE), Polyethylene (PE), Polysulfone (PSF), Polyurethane (PU) und Polyether Ether Ketone (PEEK). [43] Implantate aus Polymeren werden noch nicht im großen Umfang klinisch eingesetzt. Es fehlt derzeit an Studien und Datenauswertungen, um eine Langzeiterfolgsrate im menschlichen Kieferknochen zu beweisen. [47]

1.3 Grundlagen der Immunologie

1.3.1 Immunsystem des menschlichen Körpers

Im Wesentlichen unterscheidet man bei der Immunantwort des menschlichen Körpers die angeborene und die erworbene Immunantwort. Ein Zusammenspiel dieser zwei Immunantworten schützt den Körper vor der Ausbreitung eines Erregers und dient dem Schutz vor Fremdkörpern bei minimal möglicher Selbstschädigung.

1.3.1.1 Die angeborene Immunität

Die angeborene Immunabwehr, auch unspezifisches Immunsystem genannt, setzt sich aus einer physikalischen, einer chemischen und einer mikrobiologischen Barriere, die von bestimmten Proteinen und Immunzellen gebildet wird, zusammen. Sie ist von Geburt an vorhanden.

Die physikalische Barriere besteht aus der verhornten Haut und den Schleimhäuten. Diese bilden die erste Barriere des Körpers vor Krankheitserregern.

Zu der chemischen Barriere zählt man Säuren (Fett-, Milch- und Magensäure), antimikrobielle Enzyme (Lysozym und kretorische Phospholipase A2) und antimikrobielle Peptide (Defensine, Cathelizidine und Histatine).

Unter der mikrobiologischen Barriere versteht man die Gesamtheit der Mikroorganismen, welche Haut und Schleimhäute besiedeln (Mikrobiom). [48,49]

1.3.1.2 Die erworbene Immunität

Die spezifische Immunantwort wird in drei Phasen unterteilt.

Afferente Phase: Die spezifischen Antigene eines Erregers werden in die sekundär lymphatischen Organe (Lymphknoten, Milz sowie das mukosaassoziierte lymphatische Gewebe) transportiert und dort den Lymphozyten präsentiert.

Induktionsphase: In dieser Phase kommt es zu Vermehrung von T- und B-Zellen durch die vorige Anregung der Lymphozyten.

Efferente Phase: Die vermehrten Effektorzellen wandern durch den Blutkreislauf zum Ort der Infektion und es kommt zu einer Elimination der Pathogene. [48,49]

1.3.2 Zellen des Immunsystems

Im menschlichen Immunsystem spielt eine Vielzahl unterschiedlicher Zellvariationen eine wichtige Rolle. In der Immunologie wird zwischen einer myeloischen und einer lymphoiden Zelllinie unterschieden. Beide entstehen durch unterschiedliche Differenzierungsfaktoren aus hämatopoetischen Stammzellen.

1.3.2.1 Lymphoide Zelllinie

Hierzu zählen Lymphozyten. Man unterscheidet B-Lymphozyten von T-Lymphozyten. Beide zählen zur spezifischen Immunantwort.

Erstere neutralisieren durch Sezernieren von Antikörpern Antigenstrukturen, an welche sie sich durch spezifische Rezeptoren binden können.

Zweitere werden in zwei Subklassen unterteilt, zum einen in die CD4+T-Zellen, welche durch Sekretion bestimmter Zytokine andere Immunzellen stimulieren, zum

anderen in die CD8+T-Zellen, deren Kernaufgabe das Abtöten von infizierten Zellen ist.

Weiters zählen auch die NK-Zellen zu den lymphoiden Zellen. Diese gehören allerdings zur unspezifischen Immunabwehr und sind in der Lage, kontaminierte Zielzellen sofort zu zerstören. Dieser Prozess wird durch die MHC-I-Expression der Zielzelle gesteuert. Wenn diese von der Norm abweicht, kommt es zur Aktivierung der NK-Zellen und dadurch zu einer Zerstörung der kontaminierten Zelle. [48]

1.3.2.2 Myeloische Zelllinie

Zu den myeloischen Zellen zählen Granulozyten, welche in drei Subklassen unterteilt werden: neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten. Neutrophile Granulozyten machen ca. 90 % aus und zerstören bakterielle Erreger mittels phagozytärer Eigenschaften. Die beiden anderen Subklassen sind hauptsächlich an der Parasitenbekämpfung beteiligt.

Weiters sind auch Monozyten/Makrophagen Teil der myeloischen Zelllinie. Diese unterscheiden sich darin, dass sich Monozyten im Blutkreislauf befinden, Makrophagen sich dagegen im Gewebe aufhalten. Die gemeinsame Funktion dieser beiden ist die Phagozytose von Erregern. Weiters zählt auch die Antigenpräsentation zu ihren Fähigkeiten, was wiederum ein Teil der adaptiven Immunantwort darstellt.

Auch dendritische Zellen haben phagozytierende Eigenschaften und sind weiters ebenso für die antigenspezifische Stimulation von T-Lymphozyten zuständig.

Mastzellen zählen zum spezifischen Immunsystem und schütten bei ihrer Aktivierung proinflammatorische Mediatoren aus. [48]

1.3.3 Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion)

Eine überschießende Immunantwort kann in manchen Fällen zu schweren bis lebensbedrohlichen klinischen Symptomen führen, die sich auf verschiedenste Weise äußern können. Solche sogenannten Hypersensitivitätsreaktionen wurden von Coombs und Gell in vier Typen unterteilt. [48,49]

1.3.3.1 Hypersensitivität vom Typ I (Allergie)

Ätiologie: Die Hypersensitivität vom Typ I ist gekennzeichnet durch einen gesteigerten IgE-Spiegel im Serum sowie eine erhöhte Anzahl an eosinophilen Granulozyten. IgE ist ein Immunglobulin, welches von Plasmazellen synthetisiert wird. Die Entstehung von Allergien wird durch verschiedene Faktoren begünstigt, darunter genetische Prädisposition, Umweltfaktoren und die Häufigkeit frühkindlicher Infektionen. [48,49]

Pathogenese: Nach Sensibilisierung tritt bei wiederholtem Kontakt mit einem Allergen eine übermäßige IgE-Antwort auf. IgE bindet sich an die FcεRI-Rezeptoren von Mastzellen, was durch das Allergen zur Degranulation der Zelle führt. Die freigesetzten Mediatoren aus den Granula erhöhen die Permeabilität der Gefäße und die Schleimsekretion. Sie sind chemotaktisch für Eosinophilie, Basophile und TH2-Lymphozyten und führen zur Kontraktion der glatten Muskulatur. [48,49]

Klinik: Abhängig von der Lokalisierung der reaktiven Mastzellen und der Kontaktstelle mit dem Allergen können Rhinitis, Asthma, Erbrechen und Durchfall auftreten oder bei Eindringen des Allergens in die Blutbahn kann ein anaphylaktischer Schock ausgelöst werden. [48,49]

1.3.3.2 Hypersensitivität vom Typ II

Ätiologie: Die antikörpervermittelte Lyse von Erythrozyten sowie Thrombozyten und Granulozyten stellen das charakteristische Merkmal der Typ II-Überempfindlichkeitsreaktion dar (hämolytische Anämie). Diese Reaktion wird durch die Bildung von Immunkomplexen aus membranständigen Antikörpern ausgelöst, welche eine Zytolyse durch das Komplementsystem oder NK-Zellen initiieren. [48,49]

Pathogenese: Die Kombination von hämolytischer Anämie mit Autoantikörpern manifestiert sich als eine potenziell pathophysiologische Konstellation. Darüber hinaus können andere Formen hämolytischer Anämien unabhängig von der Einwirkung von Medikamenten auftreten. [48,49]

Klinik: Während der Behandlung mit den entsprechenden Medikamenten zeigen sich klinische Symptome wie Blässe, Müdigkeit, Tachykardie, Ikterus, dunkler Urin und Splenomegalie bis zum Zeitpunkt des Absetzens der Arzneimittel. [48,49]

1.3.3.3 Hypersensitivität vom Typ III

Ätiologie: Die Entstehung von Überempfindlichkeitsreaktionen des Typs III resultieren aus der Ausbildung und Ablagerung von Immunkomplexen infolge einer anhaltenden oder erhöhten Exposition gegenüber einem Antigen. [48,49]

Pathogenese: Die Ablagerung von Immunkomplexen im Gewebe oder an den Endothelien der Blutgefäße initiiert eine entzündliche Reaktion. Diese Ablagerungen führen im Gewebe zur Degranulierung von Mastzellen und in den Blutgefäßen zur Aktivierung des Komplementsystems. [48,49]

Klinik: Folgen einer solchen Hypersensitivität sind Urtikaria, Albuminurie, Ödeme der Respirationsschleimhaut oder unter anderem Arthritis. [48,49]

1.3.3.4 Hypersensitivität vom Typ IV

Ätiologie: Bei der Typ IV-Hypersensitivität handelt es sich um eine zellvermittelte Immunreaktion nach Kontakt mit bestimmten Allergenen. Maßgeblich beteiligt an solch einer Entzündungsreaktion sind T-Zellen. [50]

Pathogenese: Anders als bei den vorherig beschriebenen Überempfindlichkeitsreaktionen sind hier nicht Antikörper, sondern CD4+- und CD8+T-Lymphozyten die Effektoren. Die Immunantwort tritt signifikant verzögert nach wiederholtem Kontakt mit dem verursachenden Antigen auf (24-48 Stunden). [48,49]

Klinik: Klinisch zeigen sich bei solch einer Hypersensitivitätsreaktion vor allem Entzündungen der Haut mit Schwellungen, Juckreiz und schmerzhaften Hautarealen. [50]

1.4 Titanunverträglichkeit in Bezug auf Dentalimplantate

Im Vergleich zu vielen anderen Metallen hat Titan eine sehr geringe Korrosion und dadurch ist eine gute immunologische Verträglichkeit charakteristisch für dieses Material. Trotz der hohen Korrosionsbeständigkeit gelangen einzelne Titanionen durch einen partikulären Abrieb nach dem Setzen eines Implantats in das periimplantäre Gewebe und werden dort durch ihre hohe Sauerstoffaffinität in Oxide umgewandelt. [6] An diese Titanoxidpartikel ist im Gegensatz zu freien Ionen keine Proteinbindung mehr möglich und eine allergene Wirkung somit ausgeschlossen. Daher kann man nicht von einer allergischen Reaktion im klassischen Sinne gegenüber Titan sprechen, vielmehr handelt es sich hierbei um eine Überempfindlichkeit, welche einer übermäßigen proinflammatorischen Reaktion der Makrophagen geschuldet ist. Allerdings können Titanimplantate sehr wohl Spuren von Nickel, Vanadium oder auch Aluminium enthalten, wodurch die Möglichkeit einer allergischen Reaktion besteht. Dies kann wiederum mittels des Lymphozytentransformationstests (LTT; siehe Kapitel 1.5.1) ausgetestet werden. [4]

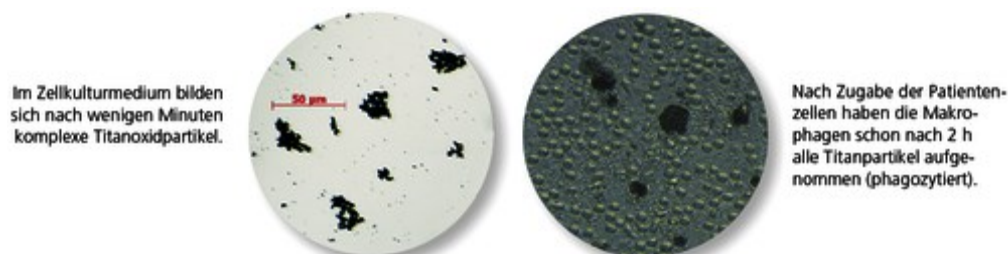


Abbildung 1: Titanpartikel in Zellkulturen und in Verbindung mit Makrophagen [58]

1.4.1 Lokale Geschehnisse (Titan)

Die Einflussnahme der Titanoberfläche auf das Zellverhalten und die Osseointegration ist ein komplexer Prozess, der maßgeblich durch die Wechselwirkungen zwischen Knochengewebe und Implantat bestimmt wird. Zu Beginn entsteht eine Schicht aus Makromolekülen und Wasser durch die Umgebung von Gewebeflüssigkeiten, welche das Verhalten von Zellen, die mit der Fremdkörperoberfläche in Berührung kommen, beeinflusst. Daraufhin treten eine Vielzahl von Interaktionen zwischen Zellen und der Oberfläche auf, welche zur Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren führen. Diese Zytokine wiederum regulieren die Aktivität von Zellen im umliegenden Gewebe. Beispiele

hierfür sind Prostaglandin E2 (PGE2) und der transformierende Wachstumsfaktor β 1 (TGF- β 1), welche von Osteoblasten produziert werden und eine bedeutende Rolle bei der Wundheilung und Knochenneubildung spielen. Diese beschriebenen Mediatoren gelangen über ein Fibrinnetzwerk unmittelbar an die Oberfläche des Implantats. Die Integrität dieses Fibrinnetzwerks ist entscheidend für die erfolgreiche Osseointegration des Implantats. Da die chemische Zusammensetzung aller Titanoberflächen nahezu gleich ist, sind die Unterschiede in der Modulation von Zellen offensichtlich durch eine veränderte Oberflächentopografie bedingt. [15]

Die ins umliegende Knochen- und Weichgewebe gelangenden Titanpartikel, welche oxidieren, treffen dort auf die lokalen Gewebsmakrophagen. Diese phagozytieren die Titanoxidpartikel und schütten dabei proinflammatorische Zytokine aus. [51] Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um TNF-alpha und Interleukin-1. [52] Diese Ausschüttung ist ein physiologischer Prozess des Immunsystems auf einen Fremdkörper, jedoch unterscheidet sich individuell der Grad der Ausschüttung dieser proinflammatorischen Zytokine. Durch die Präsenz dieser Schlüsselzytokine kommt es lokal zu einer Entzündungsreaktion, welche sich ggf. auch systemisch ausbreiten kann. Die Freisetzungintensität ist genetisch determiniert. Da bei dieser Reaktion keine Evidenz einer Lymphozytenbeteiligung vorliegt, kann man nicht von einer allergischen Reaktion nach der Einteilung von Coombs und Gell sprechen (siehe Kapitel 1.3.3). Es handelt sich hierbei um eine individuelle Entzündungsbereitschaft durch Beteiligung von Makrophagen. [4] Die hervorgerufene Entzündungsreaktion der Zytokine äußert sich vor allem als Osteolyse, welche charakteristisch für die Periimplantitis ist [53]. In Studien zeigten sich bestimmte genetische Variationen mit einem erhöhten Risiko für erhöhten IL-1- und TNF-alpha-Spiegel. [54,55]

1.4.2 Klinik

Nach der Insertion von Titanimplantaten und einer daraus resultierenden immunologischen Reaktion werden lokal Symptome wie zum Beispiel Mundschleimhautbrennen, Erytheme der Mundschleimhaut, Lippenödeme, hyperplastische Gingivitis, Depapillation der Zunge, Cheilitis angularis, periorale ekzematöse Eruptionen oder auch lichenoiden Reaktionen der Schleimhaut beschrieben. [6,56]

Weiters werden in der Literatur auch systemische Symptome, welche in Zusammenhang mit einer Implantation mittels Titanimplantaten stehen, angeführt. Hierzu zählen Muskel- und Gelenkschmerzen, neurologische Beschwerden, Dermatitis, Depressionen oder multiple chemische Sensitivität. [57]

1.4.3 Radiologie

In röntgenologischen Aufnahmen kann sich dieser immunologische Prozess anhand eines periimplantären Knochenrückgangs zeigen, da es sich hierbei vor allem um einen Entzündungsprozess handelt, welcher zu einer Osteolyse führt. [4]

1.4.4 Mediatoren

TNF- α

Der Tumornekrosefaktor- α ist ein Zytokin, welches von Makrophagen und dendritischen Zellen als Reaktion auf Fremdkörper oder pathogene Erreger ausgeschüttet wird.

Zytokine sind Proteinstrukturen, die über bestimmte Rezeptoren auf Immunzellen wirken und dadurch lokale, aber auch systemische Immunreaktionen regulieren.

TNF- α im Speziellen hat vor allem einen Einfluss auf lokale inflammatorische Geschehnisse. Es erhöht zum einen die Gefäßpermeabilität im Entzündungsgebiet, was wiederum einen vermehrten Eintritt von Plasmaproteinen, z.B. Antikörpern, ermöglicht. Weiters kommt es zu einer erhöhten Einwanderung von Leukozyten durch die von TNF- α induzierte Hochregulation von Adhäsionsmolekülen bei Aktivierung. Zum anderen wird in kleinen Blutgefäßen rund um das Entzündungsgebiet die Gerinnung des Blutes ausgelöst, um eine Verteilung der Pathogene im Blutkreislauf zu vermeiden.

Systemisch wirkt TNF- α mit den Zytokinen IL-1 β und IL-6 unter anderem mit einer Mobilisierung von dendritischen Zellen und neutrophilen Granulozyten. [48,49,58]

IL-1

Interleukin-1 ist ein Entzündungsmediator und daher maßgeblich an inflammatorischen Prozessen im Körper beteiligt. Es wird neben Makrophagen und dendritischen Zellen auch von B-Lymphozyten Endothelzellen, Epithelzellen, Gliazellen, Fibroblasten, Mesangiumzellen und Astrozyten gebildet und sezerniert. Man unterscheidet IL-1 α und IL-1 β , wobei im Falle einer immunologischen Reaktion auf Titanpartikel nur IL-1 β eine Rolle spielt.

IL-1 β erfüllt bei einer Infektion mehrere Aufgaben. Durch eine Aktivierung der Endothelzellen in Blutgefäßwänden kommt es zu einer geringen Migration von Immunzellen in das entzündete Gewebe. Weiters kommt es zu einer erhöhten Antikörpersynthese der aktivierten B- und T-Lymphozyten.

Vor allem aber spielt IL-1 β in der Knochenresorption eine wichtige Rolle, da durch die Anwesenheit von IL-1 β die Osteoklastenaktivität gesteigert und dadurch der Rückgang von Knochen um ein Implantat induziert wird. [48,49,59,60]

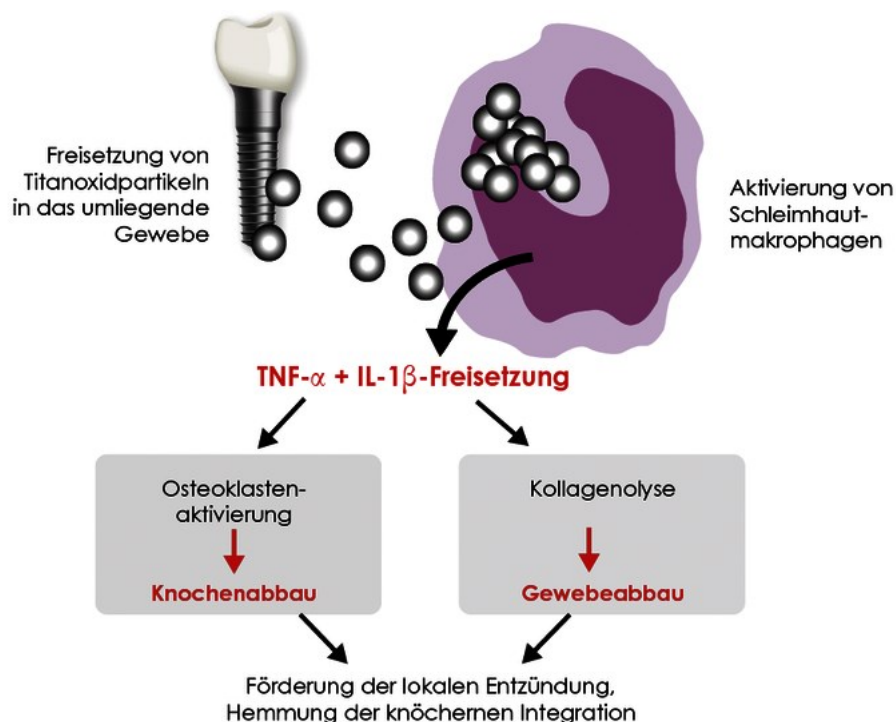


Abbildung 2: Vorgang nach Aufnahme von Titanoxidpartikeln der Makrophagen [69]

1.5 Austestung einer Titanunverträglichkeit

Zur Austestung einer Typ IV-Hypersensitivität (siehe Kapitel 1.3.3.4) im klassischen Sinne gibt es drei verschiedene Verfahren, welche eine Immunreaktion erfassen können.

1.5.1 Lymphozytentransformationstest (LTT)

Der LTT wurde ursprünglich zur Austestung von Medikamentenunverträglichkeiten entwickelt. Jedoch stellte sich heraus, dass er auch für Unverträglichkeitsaustestungen von Umweltstoffen, wie zum Beispiel Metallen, hinzugezogen werden kann.

Die Vorgangsweise ist folgende: Es werden dem Patienten bzw. der Patientin 20 ml venöses Blut abgenommen, bei dem danach durch eine spezielle Zentrifugiermethode vor allem Monozyten und Lymphozyten isoliert werden. Diese werden anschließend in eigenen Zellkulturen angereichert und mit dem zu untersuchenden Allergen in Kontakt gebracht. Nach einer bestimmten Inkubationszeit wird mittels radioaktiver Marker, welche in die DNA von proliferierenden Zellen eingebaut werden, die Aktivität gemessen. Dadurch erhält man Rückschlüsse auf die Aktivierung der beteiligten Immunzellen. [6,61]

1.5.2 Epicutantest (ECT)

Eine Kontaktsensibilisierung (Typ IV-Hypersensitivität) kann mittels Epikutantest, auch Patch-Test genannt, bestimmt werden. Dabei werden die auszutestenden Allergene mit einer geeigneten Trägersubstanz (z.B. Vaseline) auf die Haut aufgetragen und entsprechend abgedeckt. 48 bis 72 Stunden nach Applizieren der Allergene werden die Hautareale nach möglichen Ekzemreaktionen untersucht. Hervorgerufen wird eine solche Reaktion durch allergenspezifische T-Zellen, welche ein Einwandern eines unspezifischen entzündlichen Zellinfiltrats initiieren. Charakteristisch für eine solche Reaktion sind Rötung, Schwellung, Juckreiz und Papelbildung [62,63]. Um eine Immunreaktion im Intraoralbereich auf Titanpartikel auszutesten, ist dieses Austestungsverfahren wenig sinnvoll, da sich die Mukosa und die Epidermis aus immunologischer Sicht stark unterscheiden und, um eine

annähernd ähnliche Reaktion der zwei verschiedenen Hauttypen zu bekommen, eine 5-12-mal höhere Dosis an der Schleimhaut angewendet werden müsste. [6,64]

1.5.3 Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay (MELISA)

Auch mit dem MELISA werden Typ IV-Hypersensitivitätsreaktionen gemessen. Hier spielen ebenfalls die T-Lymphozyten eine Schlüsselrolle, da durch diese eine Überempfindlichkeitsreaktion bei Kontakt mit einem Allergen hervorgerufen wird [65]. Hierbei werden Lymphozyten aus einer Blutprobe isoliert, in einem Inkubator gezüchtet und schließlich den zu testenden Materialien ausgesetzt. Die Auswertung erfolgt über zwei Wege. Zum einen wird mikroskopisch die Zellfärbung untersucht, zum anderen durch Messung eines radioaktiven Isotops (^3H -Thymidin), welches durch die sich teilenden Lymphozyten aufgenommen wird. Die Unterschiede zwischen einer MELISA- und einer LTT-Testung bestehen darin, dass bei der MELISA-Testung eine höhere Anzahl an Lymphozyten verwendet werden, was wiederum eine bessere Empfindlichkeit darstellt. Weiters wendet man ein morphologisches Screening an, das Zellen, die nicht an der Überempfindlichkeitsreaktion beteiligt sind, bei der Zählung ausschließt. [66,67]

Die oben beschriebenen Testverfahren sind jedoch auf Grund einer zu geringen Evidenz nicht zur Austestung einer Titanunverträglichkeit geeignet. Es handelt sich nicht, wie bei den meisten Metallen, um eine Allergie im klassischen Sinne, da der pathophysiologische Verlauf abweicht. Auch die DGI beschreibt die oben genannten Austestungsverfahren in der S3-Leitlinie „Materialunverträglichkeiten bei dentalen, endossalen Implantaten“ als nicht empfehlenswert (gültig bis Dezember 2027). [6] Für die Austestung einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Titan im Speziellen bietet das IMD-Berlin ein spezielles Testverfahren an, den Titanstimulationstest.

1.5.4 Titanstimulationstest

Dieses Testverfahren dient der Austestung der Entzündungsbereitschaft gegenüber Titanpartikel. Hierbei benötigt man 10 ml Heparinblut, welches innerhalb von 24 Stunden im Labor eintreffen muss. Unter Heparinblut versteht man eine abgenommene Blutprobe, die mit Heparin versetzt wird und dadurch nicht gerinnt.

[68] Es wird untersucht, ob durch Kontakt mit Titanpartikeln die Monozyten und Makrophagen der Probe eine Entzündungsreaktion hervorrufen und wie stark diese ist. Dies ist ersichtlich durch einen erhöhten TNF- α - und/oder IL-1 β -Spiegel in der Probe.

Bei einem positiven Testergebnis liegt ein 12-fach erhöhtes Risiko für eine Entzündungsreaktion vor, was gegebenenfalls zu einem Implantatverlust führen kann. [69]

Zusätzlich wird noch ein genetischer Test bzgl. einer Entzündungsbereitschaft durchgeführt. Für diese Testung benötigt man 2 ml EDTA-Blut oder einen Mundschleimhautabstrich. Hierbei werden Polymorphismen für TNF- α , IL-1 β und IL-1-RN mittels eines molekulargenetischen Verfahrens in Genen gesucht und gegebenenfalls nachgewiesen. Diese werden dann einem entsprechenden Grad zugeteilt. Insgesamt gibt es fünf Unterteilungen, wobei Grad 3 und 4 als High-Responder bezeichnet werden. Grad 0 hat kein erhöhtes Risiko eines Implantatverlusts. Bei Grad 1 liegt ein 1,5-fach höheres Risiko vor. Bei Grad 2 ist es um ein 2,4-Faches erhöht. Grad 3 hat ein 3,8-fach, Grad 4 ein 6,0-fach erhöhtes Risiko (siehe Abbildung 3). [69]

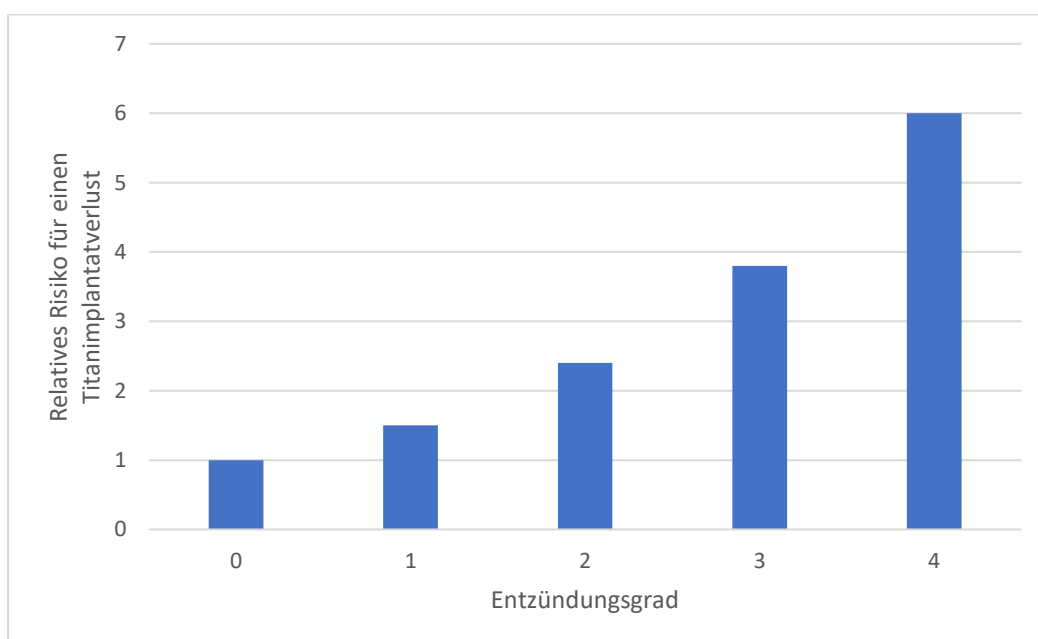


Abbildung 3: Risiko eines Implantatverlusts je nach Gradeinteilung [69]

Allerdings wird von Seiten des IMD-Berlin (Institut für medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR) darauf hingewiesen, dass weder ein positives Titanstimulationstestergebnis noch eine High-Responder-Genkonstellation eine absolute Kontraindikation für eine Implantation mit einem Titanimplantat darstellt, sondern in diesem Fall vor allem prophylaktische Maßnahmen, wie zum Beispiel eine Raucherentwöhnung, Herdsanierungen, antiinflammatorische Maßnahmen und intensiviert Prophylaxen, durchgeführt werden sollten. Weiters sollten auch Alternativen in Erwägung gezogen werden, wie zum Beispiel Dentalimplantate aus Keramik. [69]



Abbildung 4: EDTA-Blut- Röhrrchen (links), Heparin-Blut-Röhrrchen (rechts)

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign und Rekrutierung

PatientInnen, welche sich im Vorfeld bereits an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz einer Blutabnahme für die anschließende Titanunverträglichkeitstestung durch das IMD-Labor Berlin unterzogen haben, wurden für die prospektive Fragebogenanalyse telefonisch kontaktiert. Die Ergebnisse der Titanunverträglichkeitsmessung wurden im Anschluss retrospektiv in die Datenauswertung miteingebunden.

Die Befragung erfolgte im Zeitraum Jänner 2024 bis Juni 2024 an der klinischen Abteilung für orale Chirurgie und Kieferorthopädie.

Eine Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität eingeholt (EK-Nummer: 35-467 ex 22/23).

2.1.1 Nutzen-Risiko Evaluierung

Die eingeschlossenen PatientInnen haben keinen direkten Nutzen von dieser Studie. Da es sich um eine retrospektive Auswertung ihrer Daten handelt, ist auch kein Risiko damit verbunden.

Die Ergebnisse dieser Studie dienen rein der Beschreibung und Erläuterung des Verlaufs einer unphysiologischen Einheilung nach Setzung eines Implantats bis hin zum möglichen Verlust aufgrund einer möglichen Unverträglichkeitsreaktion gegenüber Titanimplantaten.

2.2 Datenerhebung

Es wurde mittels eines selbst erstellten Fragebogens eine Befragung über den Verlauf einer problematischen Implantateinheilung mit den PatientInnen in der oralchirurgischen Ambulanz durchgeführt. Diese nahm ungefähr fünf Minuten in Anspruch. Das Ausfüllen des Fragebogens fand auf freiwilliger Basis statt. Die Daten des Fragebogens wurden anhand von „Multiple Choice“ und „Short Answer“-Fragen erhoben.

Die Fragebögen wurden an einem sicheren Ort versperrt aufbewahrt und streng vertraulich behandelt. Zusätzlich zum Fragebogen fand eine Datenanalyse der vom

IMD-Labor (Institut für medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR) zugesandten Ergebnisse des Titanstimulationstests statt.

Alle TeilnehmerInnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert und pseudonymisiert, was keine Rückverfolgung der Identifikation zuließ. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten.

2.2.1 Einschlusskriterien:

- Personen aller Geschlechter
- Alter ≥ 18
- PatientInnen, welche sich an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz einer Blutabnahme für die anschließende Titanunverträglichkeitstestung durch das IMD-Labor Berlin unterzogen haben.

2.2.2 Ausschlusskriterien:

- Alter < 18
- PatientInnen, welche sich nicht an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz einer Blutabnahme für die anschließende Titanunverträglichkeitstestung durch das IMD-Labor Berlin unterzogen haben.

2.3 Haupt- und Nebenzielgröße

Als Hauptzielgröße ist der Nachweis einer Unverträglichkeit von Titan-Dentalimplantaten. Diese wird durch eine Auswertung der Testungsergebnisse erhoben.

Als Nebenzielgrößen wurden Geschlecht, Vorhandensein symptomloser Titanimplantate, Anzahl der Reimplantationen nach Verlust, Implantationszeitpunkt, Zeitraum bis Auftreten sowie Charakteristik etwaiger

somatischer Symptome, welche möglicherweise durch die Präsenz von Titan-Dentalimplantaten hervorgerufen wurden, definiert.

2.4 Hypothesen und Ziele

Ziel dieser Arbeit ist es, den Hintergrund und die Auswirkungen einer Titanunverträglichkeitsreaktion genauer zu erläutern und den genauen pathohistologischen Vorgang zu beschreiben sowie die Therapie und Alternativen zu einer Implantation mit Titanimplantaten darzulegen.

Es wird eine Datenanalyse der Titanstimulationstest-Befunde durchgeführt. Diese Datenanalyse bezieht sich ausschließlich auf Befunde von PatientInnen des Universitätsklinikums für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz, welches diese Austestung aus diagnostischen Gründen durchführen ließ. Hierbei wird zusätzlich ein selbst verfasster Fragebogen hinzugezogen, welcher den pathologischen Verlauf vor Testung einer möglichen Titanunverträglichkeit beschreibt. Das Ausfüllen des Fragebogens findet auf freiwilliger Basis statt.

Die Nullhypothese besagt, dass es keinen Zusammenhang zwischen Titanunverträglichkeit und dem Verlust von Titandentalimplantaten gibt.

Die Alternativhypothese besagt, dass es einen Zusammenhang zwischen Titanunverträglichkeit und dem Verlust von Titandentalimplantaten gibt.

2.5 Fragebogen

Mit einem selbst erstellten Fragebogen wurde mittels neun kurzer Fragestellungen der pathologische Verlauf einer Implantateinheilung erfragt.

Der Fragebogen beginnt mit der Frage nach dem Grund für die Austestung einer möglichen Titanunverträglichkeit. Hierbei konnten die PatientInnen angeben, ob sie Probleme mit einem bestehenden Implantat haben, ob es zu einem Implantatverlust kam oder ob die Abklärung im Zuge einer geplanten Implantation erfolgte.

Anschließend wurde gefragt, ob die PatientInnen zuvor schon ein Implantat hatten. Falls ja, wurde weiter gefragt, ob es mit diesem Implantat bereits während der Einheilung zu Beschwerden oder zu einem Verlust des Implantats gekommen war. Des Weiteren wurde ermittelt, wie lange es nach dem Setzen des Implantats dauerte, bis die Beschwerden auftraten. Die Antwortmöglichkeiten umfassten

sofortiges Auftreten, Beschwerden innerhalb des ersten Jahres oder zu einem späteren Zeitpunkt.

Danach wurde nach der Art der Beschwerden gefragt, die durch das Implantat verursacht wurden. Die PatientInnen konnten hierbei angeben, ob sie Schmerzen, Schwellungen, Rötungen oder eine Lockerung bzw. einen Verlust des Implantats hatten.

Weiters wurde erfragt, ob nach dem ersten Implantat ein weiteres gesetzt wurde. Falls dies der Fall war, wurde nach dem Material des neuen Implantats gefragt, wobei die Optionen ZrO₂ (Zirkoniumdioxid) und Titan zur Auswahl standen.

Darauffolgend wurde geklärt, ob der Titanstimulationstest die erste Abklärung bezüglich einer Titanunverträglichkeit war.

Es folgte die Frage nach bekannten Allergien oder Unverträglichkeiten. Falls solche bekannt waren, sollten diese angegeben werden.

Weiters wurde erhoben, ob die PatientInnen des Öfteren Beschwerden mit ihrem Zahnfleisch hatten.

Abschließend wurde nach anderen Implantaten oder Verschraubungen im Körper der PatientInnen gefragt, wie beispielsweise künstliche Gelenke, Knochenverplattungen, Herzschrittmacher etc., da diese auch Titanbestandteile haben können

(siehe Fragebogen im Anhang).

2.6 Datenauswertung

Die statistische Analyse dieser Studie wurde unter der Leitung von Dipl.-Ingⁱⁿ Irene Mischak durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics. Die durchgeführten statistischen Verfahren sind die deskriptive Statistik sowie der Chi-Quadratstest.

Mithilfe von IBM SPSS Statistics, Microsoft Excel[®] und Microsoft Word[®] erfolgte die grafische Darstellung der gesammelten Daten.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt nahmen 28 Personen an der Studie teil, wovon 71,43 % weiblich (n=20) und die restlichen 28,57 % (n=8) männlich waren.

Unter allen Befragten gaben 71,4 % (n=20) an, dass sie aufgrund von Problemen mit inserierten Titandentalimplantaten die Austestung mittels Titan-Stimulationstest durchführen ließen. 14,3 % (n=4) gaben an, aufgrund eines Implantatverlustes eine Austestung gemacht zu haben, weitere 14,3 % (n=4) wollten im Vorhinein einer geplanten Implantation ihre Verträglichkeit gegenüber Titanimplantaten austesten. (siehe Abbildung 5)

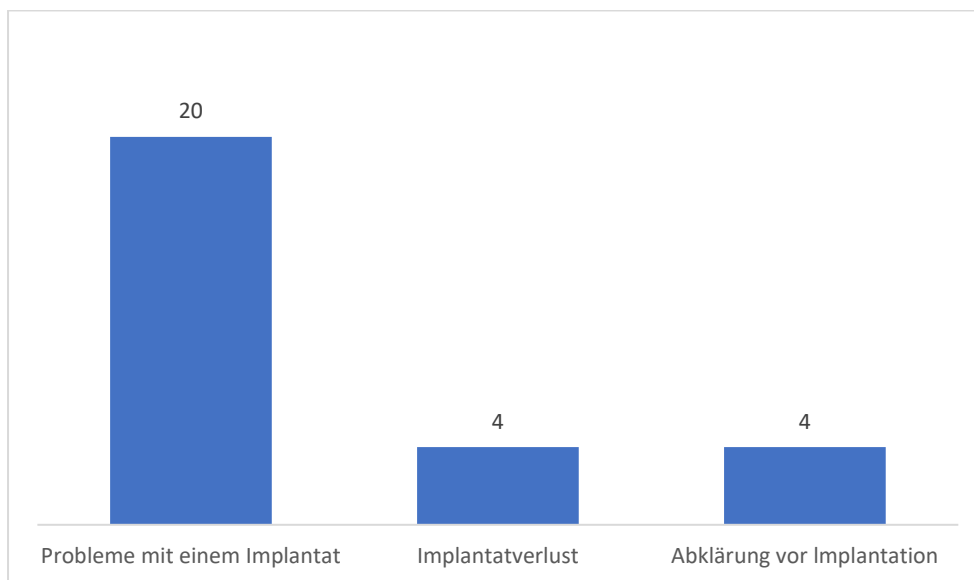


Abbildung 5: Grund für Austestung

Bei 60,7 % (n=17) der befragten Personen traten die Probleme bei ihrem erstgesetzten Implantat auf. 39,3 % (n=11) hatten schon zuvor schon mindestens ein Dentalimplantat aus Titan. Von diesen 11 Personen hatten 36,4 % (n=4) bei den zuvor gesetzten Implantaten ebenfalls Beschwerden. Bei den restlichen 63,6 % (n=7) war die Einheilung der vorangegangenen Implantate komplikationslos verlaufen. (siehe Abbildungen 6,7)

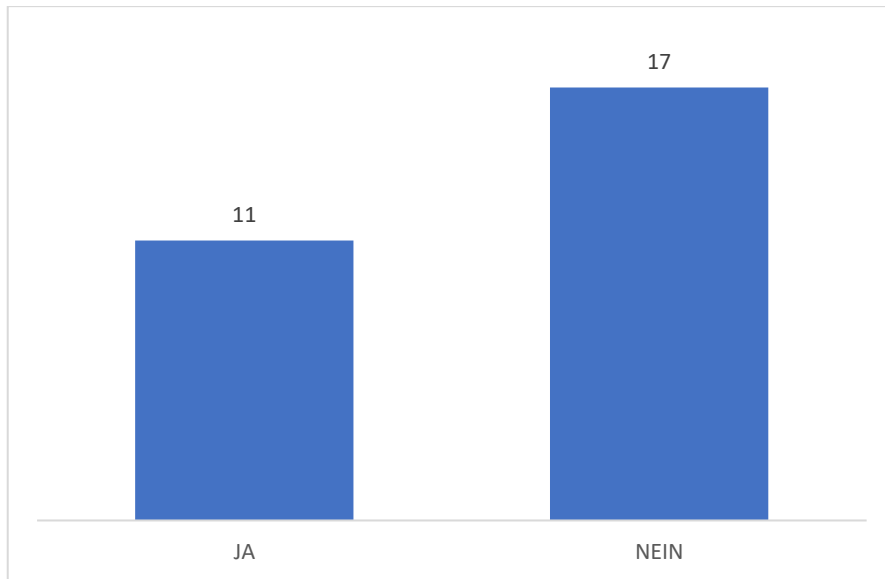


Abbildung 6: Hatte der Patient zuvor schon ein Implantat?

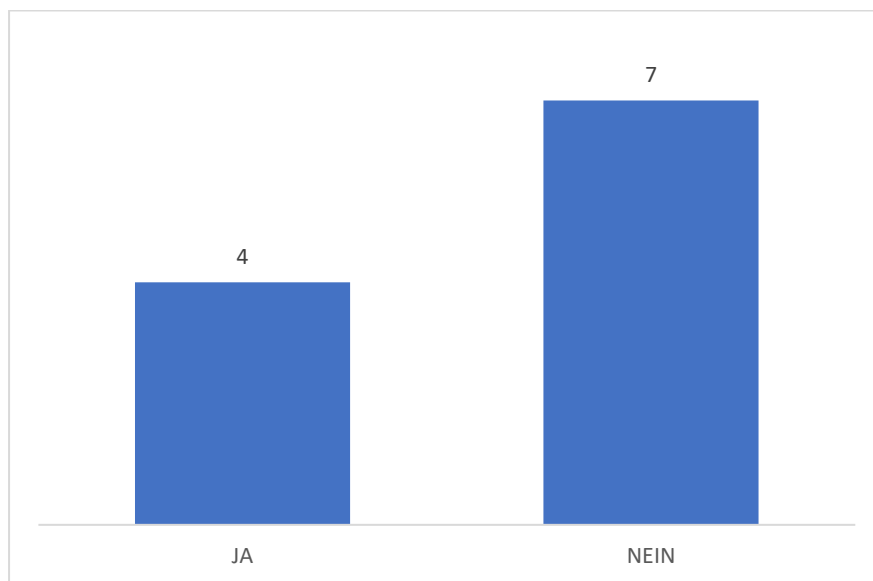


Abbildung 7: Beschwerden bei den vorigen Implantaten

Beschwerden traten bei 65,2 % (n=15) sofort nach dem Einsetzen des Implantats auf, bei 30,4 % (n=7) innerhalb des ersten Jahres und bei 4,3 % (n=1) erst zu einem späteren Zeitpunkt. (siehe Abbildung 8)

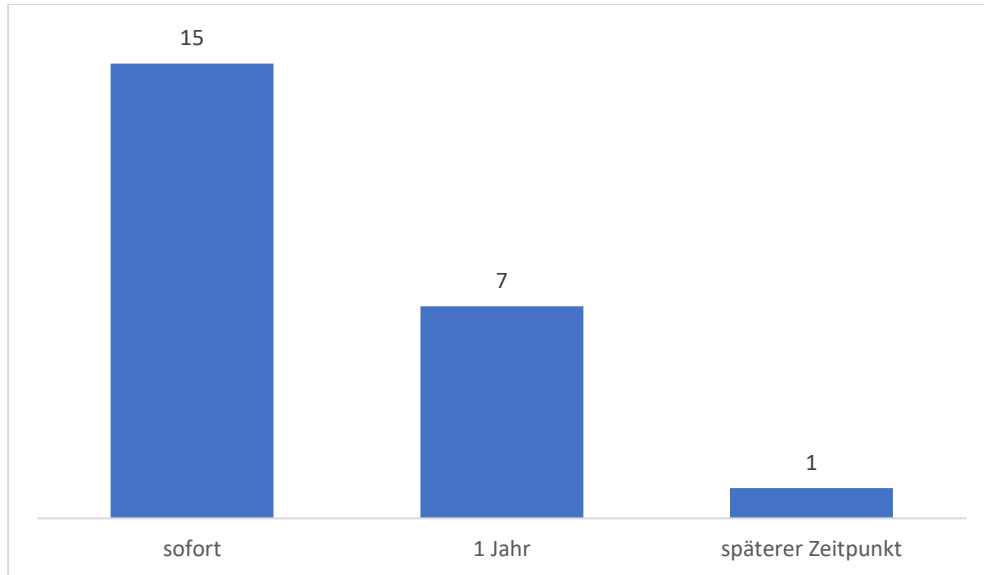


Abbildung 8: Zeitraum des Auftretens der Beschwerden

Die Beschwerden äußerten sich bei 67,9 % (n=19) mit Schmerzen, 32,1 % (n=9) gaben an, Schwellungen gehabt zu haben. Rötungen der Schleimhaut um das gesetzte Implantat traten bei 28,6 % (n=8) der befragten Personen auf und 14,3 % (n=4) gaben Lockerung bzw. einen Verlust des Implantats an. (siehe Abbildung 9)

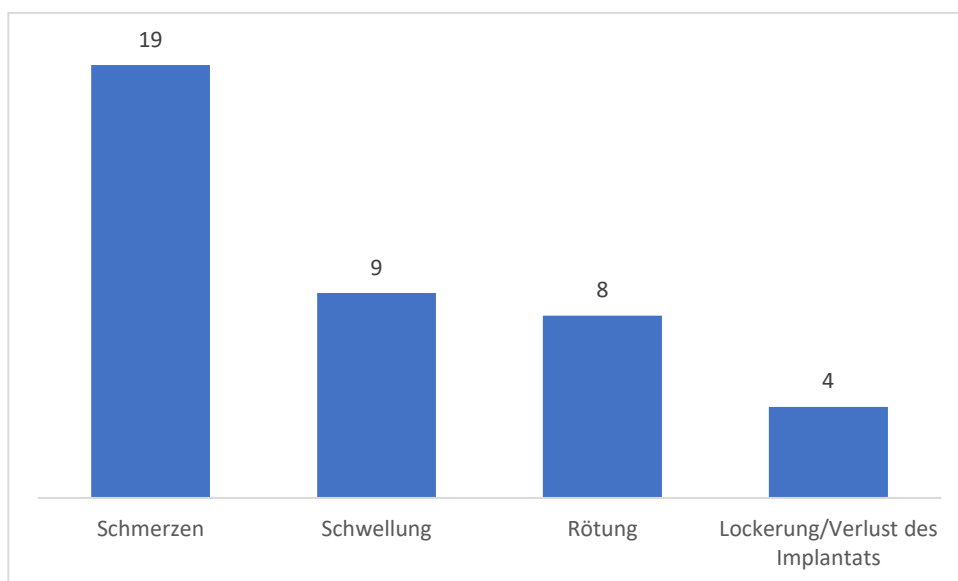


Abbildung 9: Beschwerden in der Implantatregion

Auf die Frage, ob ein weiteres Implantat nach Auftreten von Beschwerden bzw. nach Verlust eines Implantats gesetzt wurde, antworteten 37,5 % (n=9) mit „JA“ und 62,5 % (n=15) mit „NEIN“.

Bei 88,9 % (n=8) dieser 9 Personen, bei welchen ein Implantat nachgesetzt wurde, kam es dabei zu einer physiologischen und beschwerdefreien Einheilung, wobei bei 55,6 % (n=5) ein Implantat aus ZrO₂ nachgesetzt wurde und bei 44,4 % (n=4) erneut ein Titan-Dentalimplantat. Bei der Person, bei der es wiederum nicht zu einer physiologischen Einheilung kam, wurde ein Titanimplantat nachgesetzt. (siehe Abbildungen 10, 11, 12)

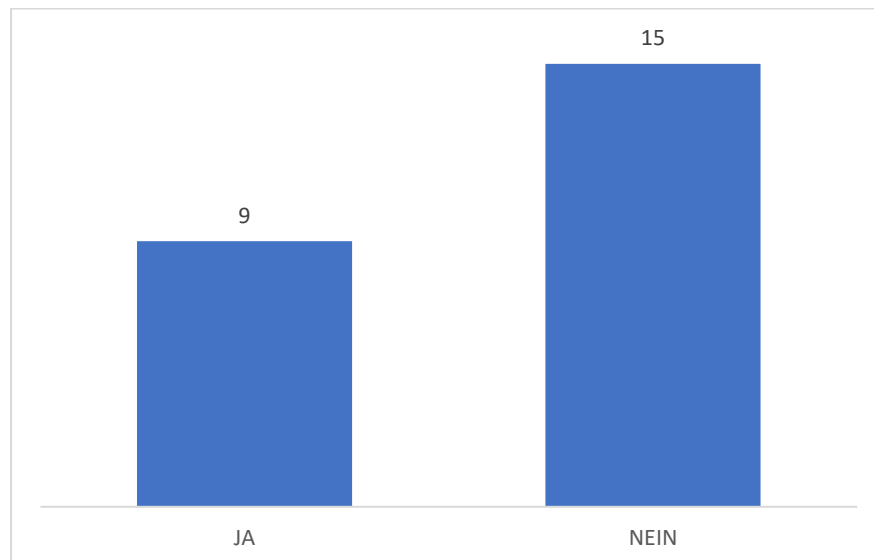


Abbildung 10: Es wurde ein weiteres Implantat nachgesetzt

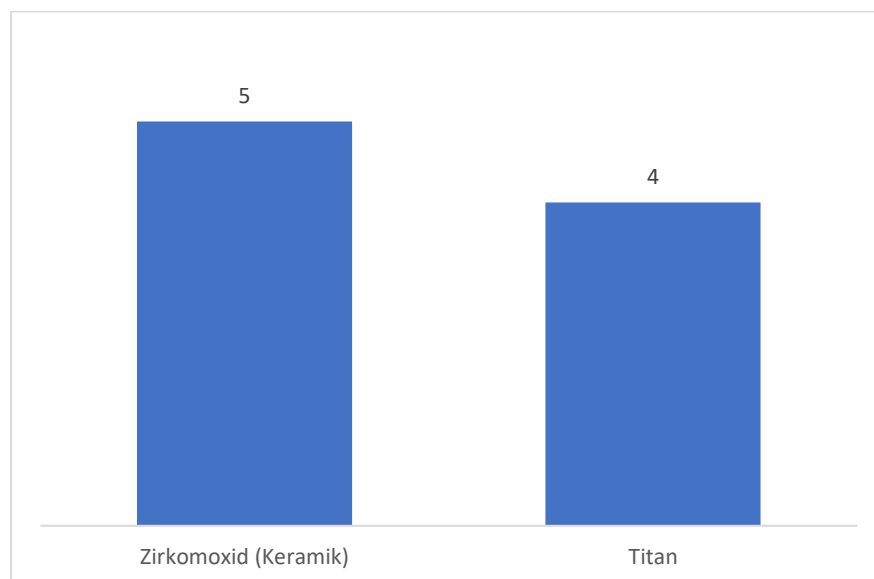


Abbildung 11: Material, welches verwendet wurde

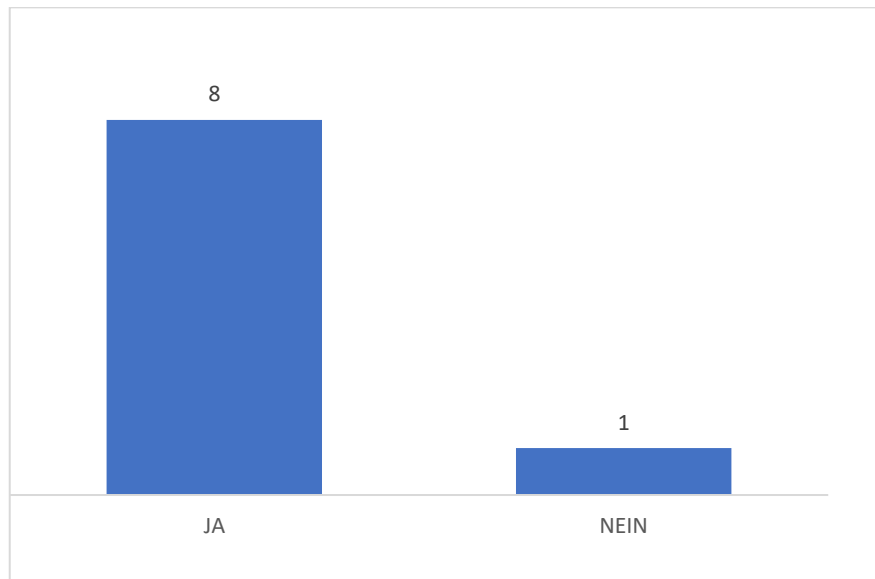


Abbildung 12: Physiologische Einheilung

25 der 28 befragten Personen (89,3 %) gaben an, dass der Titanstimulationstest mit der Blutabnahme am Universitätsklinikum Graz die erste Austestung bzgl. einer möglichen Unverträglichkeit war. 10,7 % (n=3) gaben an, zuvor schon andere Testungen durchgeführt zu haben. (siehe Abbildung 13)

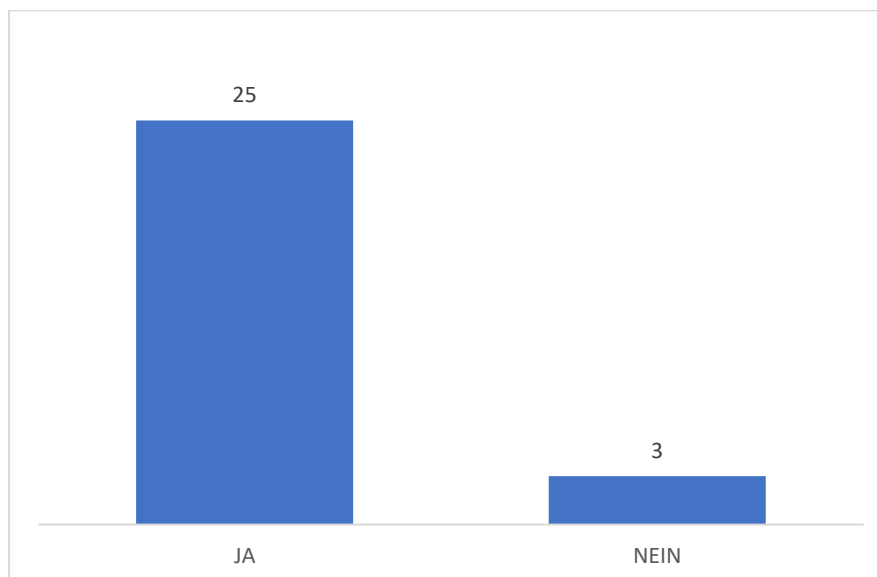


Abbildung 13: Titansimulationstest als erste Abklärung einer Unverträglichkeit

Andere Allergien bzw. Unverträglichkeiten lagen bei 28,6 % (n=8) der befragten Personen vor. Hierbei gaben jedoch nur 2 der 28 Befragten an, dass Metalle eine allergische Reaktion auslösen. Bei den angegebenen Metallen handelte es sich um Nickel und Silber. Bei den anderen Allergien bzw. Unverträglichkeiten wurden unter anderem Penicillin, Bucain, Fruktose, Histamin oder Gräser angegeben, was in der Implantologie in Bezug auf die verwendeten Materialien eine zu vernachlässigende Rolle spielt. (siehe Abbildung 14)

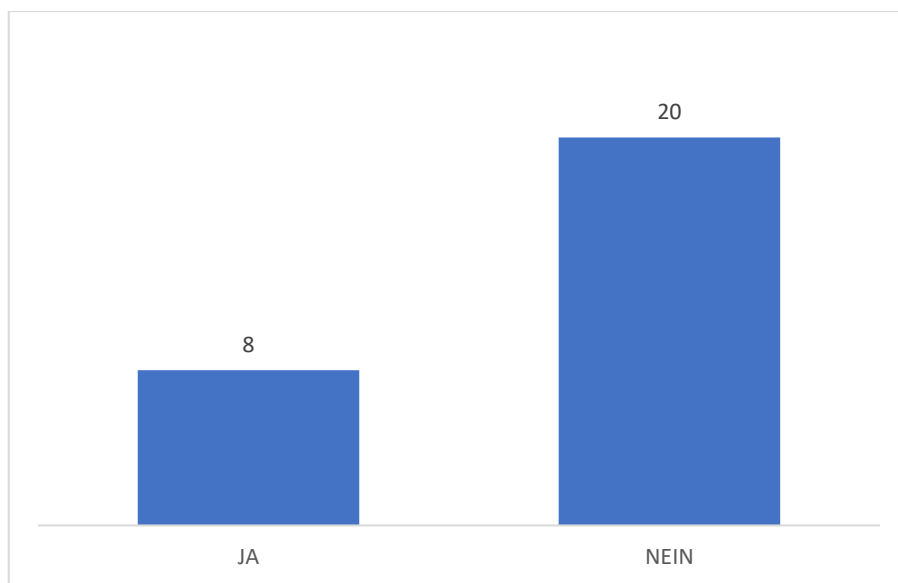


Abbildung 14: Weiter Allergien bekannt

28,6 % (n=8) der Personen gaben an, regelmäßig Probleme mit ihrem Zahnfleisch, unter anderem Zahnfleischbluten, zu haben.

Bei einer klinisch parodontalen Untersuchung dieser 8 Patienten zeigte sich nur bei 3 Personen eine erhöhte Sondierungstiefe (>3mm) im jeweiligen Sextanten, in dem ein Implantat gesetzt wurde. (siehe Abbildung 15)

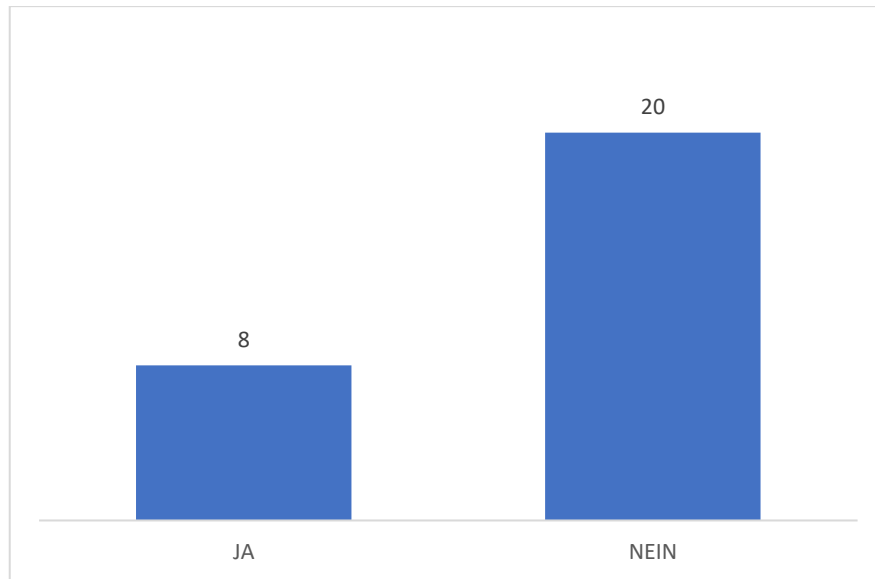


Abbildung 15: Beschwerden mit dem Zahnfleisch

Andere medizinisch verwendete Gegenstände wie z.B. Knochenplatten, Knochenschrauben oder Herzschrittmacher enthalten unter anderem auch Titankomponenten. Nur eine Person (3,6 %) hatte eine verschraubte Knochenplatte nach einem Tibiabruch im Körper. Es lagen jedoch nach Angaben der betroffenen Person keine Beschwerden vor. (siehe Abbildung 16)

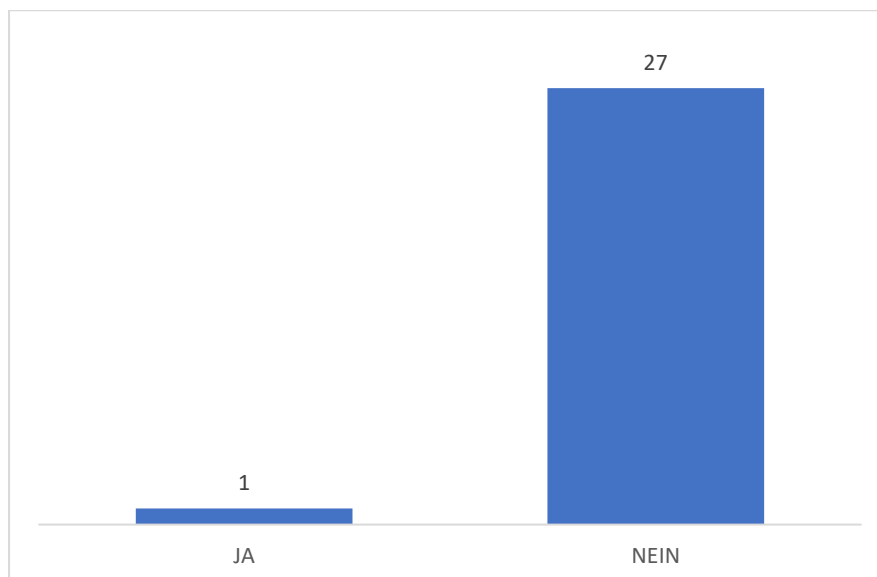


Abbildung 16: Weitere Implantate/Verschraubungen im Körper

In Bezug auf die Gradeinteilung des Entzündungsrisikos hatten 5 der 28 getesteten Personen (17,9 %) den Grad 0 und damit kein erhöhtes Entzündungsrisiko. Grad 1

wurde bei 32,1 % (n=9) ausgetestet. 17,9 % (n=5) der an der Studie Teilnehmenden wurde ein Grad 2 zugeschrieben. Ab Grad 3 zählt man nach Einteilung des IMD-Labor zu den High-Respondern gegenüber Titanpartikeln im Blut. Bei 8 Personen (28,6 %) wurde ein Grad 3 diagnostiziert und eine Person (3,6 %) wurde mit Grad 4 beurteilt, was der höchsten Gradeinstufung entspricht.

Damit lag der Mittelwert bei 1,7 mit einer Standardabweichung von 1,2.

Um wie viel sich das Risiko einer Immunreaktion bei der jeweiligen Gradeinteilung erhöht, wird im Kapitel 1.5.4 näher beschrieben. (siehe Abbildung 17)

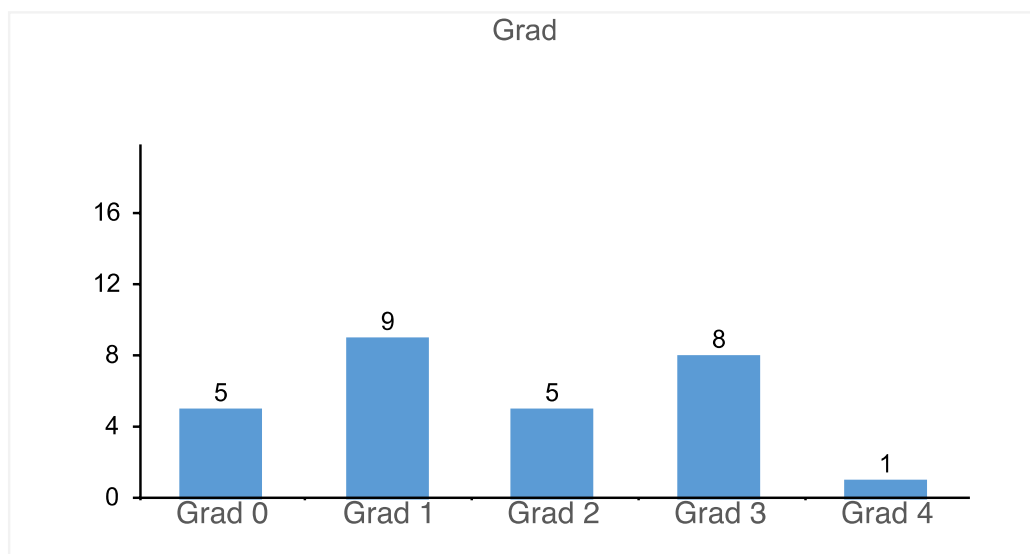


Abbildung 17: Gradverteilung der TeilnehmerInnen

Des Weiteren wurden die Ergebnisse des Titan-Stimulationstests ausgewertet. Dabei wurde ersichtlich, dass 12 von 28 Personen (42,9 %) ein negatives Ergebnis hatten und 16 Personen (57,1 %) positiv getestet wurden. (siehe Abbildung 18)

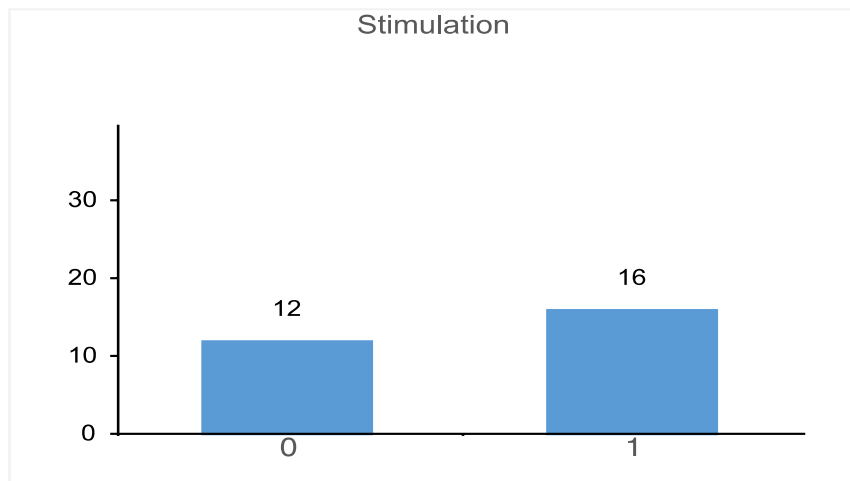


Abbildung 18: Titanstimulationsergebnisse der TeilnehmerInnen

Es ist festzuhalten, dass es bei 9 Personen (56,3 %) mit positivem Stimulationstest zu einem sofortigen Auftreten von Beschwerden kam.

Zwei Personen (12,5 %) ließen sich vor einer geplanten Implantation mit Titanimplantaten testen und wurden jeweils positiv getestet, wobei eine Person den Entzündungsgrad 2, die andere den Grad 0 aufwies.

Von den PatientInnen, die angaben, ein Implantat bereits verloren zu haben (n=4), wurde eine Person positiv getestet und hatte Grad 1. Eine zweite Person fiel in die Einstufung eines „High-Responder“ mit Entzündungsgrad 3, jedoch mit negativem Stimulationstestergebnis. Die dritte Person wurde sowohl mit einer negativen Stimulationstestung und einem Grad 0 getestet. Die vierte Person zeigte Grad 2 bei einem negativen Stimulationstest.

Insgesamt fielen 32,2 % (n=9) unter die Kategorisierung „High-Responder“, wobei eine Person die Austestung vor einer geplanten Operation durchführen ließ und daher keine implantatbezogenen Beschwerden hatte. Nur 5 (55,6 %) Personen dieser Gruppe hatten sofort Beschwerden nach dem Setzen von Titanimplantaten. Lediglich bei einer Person kam es zu einem Verlust des gesetzten Implantats.

Parodontal ließen sich keine Zusammenhänge mit einer Unverträglichkeitsreaktion ableiten, da PatientInnen, die Beschwerden mit ihrem Zahnfleisch angaben, Entzündungsgrade zwischen 1 und 4 aufwiesen und beim Stimulationstest sowohl positiv als auch negativ getestet wurden.

4 Diskussion

Dentalimplantate aus Titan sind eine gute therapeutische Möglichkeit mit einer hohen Erfolgsrate, um verlorengegangene Zähne zu ersetzen, und gelten daher seit langem als Goldstandard. Ein gewisser Prozentsatz (20-40 %) [10] der PatientInnen mit solch einer Versorgung leidet an periimplantären Entzündungen in Form einer periimplantären Mucositis oder Periimplantitis und einem evtl. daraus resultierenden Implantatverlust. [29] Bei einem Großteil spielen medizinische Risikofaktoren, wie zum Beispiel Diabetes Mellitus oder Osteoporose, eine entscheidende Rolle. Auch Habits wie Rauchen oder eine unzureichende Mundhygiene erhöhen das Risiko signifikant. [70] Eine Studie zeigt, dass bei 135 untersuchten Fällen mit einem Implantatverlust, bei 81,3 % (n=109) der Fälle es vor einer funktionellen Belastung zu einem Implantatversagen kam, was für die wichtige Rolle der Empfängerstelle beim Einheilungsprozess spricht. [71] Daher ist die individuelle Risikobewertung in der Implantologie ein unumgängliches Mittel, um den Erfolg einer Implantatversorgung zu maximieren. Hierbei könnte ggf. auch eine Austestung bzgl. einer Titanunverträglichkeit oder anderen Materialien, welche beim Versorgen eines Implantats in Verwendung kommen, bei erfolglosen Implantationen in Betracht gezogen werden. Dadurch können, bei erhöhtem Unverträglichkeitsrisiko, individuell alternative Implantatmaterialien zum Einsatz kommen, was wiederum zu einem besseren Behandlungsergebnis führen könnte. Die klassischen Allergietests, wie der Epikutantest (ECT) oder der Lymphozytentransformationstest (LTT), sind hinsichtlich der Fragestellung einer Titanunverträglichkeit, laut der S3-Leitlinie der DGI bzgl. Materialunverträglichkeiten, nicht zielführend, da diese auf T-Zell-vermittelte Allergien abzielen, welche im Fall einer Titanunverträglichkeit keine Relevanz haben. [6]

Weiters könnte man auf eine andere prothetische Versorgung ausweichen, sofern ein Verzicht auf Implantate möglich ist. Hierbei käme für eine Lückenversorgung eine traditionelle Brückenkonstruktion oder ein abnehmbarer Zahnersatz in Frage und für einen zahnlosen Kiefer eine rein schleimhautgetragene Prothese, welche jedoch in vielen Fällen mit eingeschränktem Prothesenhalt und eingeschränkter Kaufunktion verbunden ist. [72,73]

Nicht außer Acht zu lassen ist die Tatsache, dass Titanimplantate auch Spuren anderer Metalle wie zum Beispiel Nickel enthalten können, wodurch sehr wohl eine

allergische Reaktion ausgelöst werden kann. [4] Es sollte daher ggf. auch eine Austestung bzgl. dieser verwendeten Metalle gemacht werden, sofern kein anderer Grund für eine erfolglose Einheilung des Implantats festgestellt werden kann. [6] Das Thema der Titanunverträglichkeit spielt auch allgemeinmedizinisch eine Rolle, da solche Unverträglichkeitsreaktionen zum Beispiel auch bei anderen, vor allem unfallchirurgischen/orthopädischen Eingriffen, wie Verschraubungen etc., in der Literatur beschrieben werden. [74,75] In manchen Fällen kam es zu keiner Heilung und zu allgemeinen Beschwerden. Erst nach Entfernung der aus Titan bestehenden Implantate kam es zum erwünschten Heilungsprozess der Knochen.

Die im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführte retrospektive Untersuchung zielte darauf ab, die Motivation für die Austestung einer Materialunverträglichkeit, die einhergehenden klinischen Zustandsbilder sowie neuerliche Therapieversuche bei PatientInnen mit Implantatverlusten innerhalb einer Kohorte von 28 an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz zu dokumentieren. Dies wurde anhand des selbsterstellten Fragebogens dargestellt und zum anderen wurde die Aussagekraft der vom IMD-Berlin ermittelten Titanstimulationstestergebnisse und Gradeinteilung analysiert.

In der durchgeführten Studie zeigte sich, dass bei 3 von 4 PatientInnen mit Implantatverlusten ein negatives Titanstimulationsergebnis vorlag und nur bei einer Person ein positives. Die in der gegenwärtigen Untersuchung eingeschlossene Kohorte ist zu klein, um verlässliche Rückschlüsse über den Zusammenhang von Implantatverlusten und positiven Testergebnissen ziehen zu können. Darüber hinaus ist die Verlässlichkeit und Konstanz durchaus als beschränkt zu bewerten, da es aus heutiger Sicht keine entsprechenden verlässlichen Testverfahren gibt, welche eine Unverträglichkeit gegenüber Titan mit absoluter Sicherheit vorhersagen können. In diesem Kontext bieten die S3-Leitlinie der DGI wichtige Orientierungspunkte, indem sie aufzeigt, wie bei Verdacht auf Materialunverträglichkeiten, insbesondere gegenüber Titan, vorzugehen ist. Die Leitlinie empfiehlt aufgrund der geringen Spezifität und Verlässlichkeit der zur Verfügung stehenden Tests primär klinische und anamnestische diagnostische Schritte und eine stark eingeschränkte Anwendung von Testverfahren. [6]

Eine Studie jedoch, die das in der gegenwärtigen Studie angewandte Austestungsverfahren verwendete, zeigte, dass bei PatientInnen (n=41) mit einem

Verlust von Titanimplantaten die TNF- α und/oder IL-1 β -Freisetzung signifikant höher ist. [4]

Seitens des IMD-Labor Berlin, welches auf diese Studie verweist, wird daher ebenso darauf hingewiesen, dass ein positives Stimulationstestergebnis keine absolute Kontraindikation für eine Implantation mit Titanimplantaten ist. Im Falle dieses Ergebnisses sollten jedoch Alternativen angedacht werden bzw. engmaschige postoperative Kontrollen und Prophylaxen geplant werden, um mögliche Entzündungsreaktionen vor allem in der Einheilphase zu therapieren. [69]

Weiters ist ersichtlich, dass High-Responder, welche mit einem 3,8-fachen Implantatverlustrisiko bei Grad 3 und einem 6-fach erhöhten Risiko bei einem Grad 4 eingestuft werden, keine hohe Implantatverlustrate unter den TeilnehmerInnen hatten, denn es gab nur einen von 4 Verlusten in dieser Kategorie (25 %).

Auch in einer Meta-Analyse, welche Studien in Bezug auf DNA-Variationen in IL-1 β und TNF- α verglich, konnte kein erhöhtes Risiko für Implantatverluste nachgewiesen werden. [76]

5 Schlussfolgerung

Die Auswertung der Daten der gegenwärtigen Untersuchung zeigte keinen direkten Zusammenhang zwischen Implantatverlusten und ausgetesteten Entzündungsgraden bzw. dem Stimulationstest. Die in der Untersuchung eingeschlossene Kohorte ist jedoch zu klein, um verlässliche Rückschlüsse über den Zusammenhang von Implantatverlusten und positiven Testergebnissen ziehen zu können.

Im Einklang mit Daten aus der Literatur [76] und entsprechenden Empfehlungen von Fachgesellschaften [6] erscheint daher vor allem eine routinemäßige Austestung durch den Titanstimulationstest kein probates Mittel, um eine physiologische komplikationsfreie Einheilung von Titanimplantaten vorherzusagen. Ebenso erscheinen die heute zur Verfügung stehenden Testverfahren zur Diagnose von Materialunverträglichkeiten unzuverlässig und sind lediglich bei dringendem klinischem Verdacht anzuwenden. Daher sind Untersuchungen zur Entwicklung und Bewertung von verlässlichen Testverfahren dringend erforderlich. [74,75]

Die Literaturrecherche hat gezeigt, dass die Alternativen zu Titanimplantaten heutzutage noch sehr begrenzt sind. Wie oben beschrieben, gibt es Dentalimplantate aus anderen Materialien, wie z.B. aus ZrO₂. Diese haben jedoch noch kein großes Einsatzspektrum und werden nur vereinzelt angewendet, da es sich hierbei noch um eine recht junge und noch begrenzt durch Daten belegte Therapieoption handelt. Auch Studien bzgl. der physikalischen Eigenschaften und Langzeiterfolgsraten gibt es im Verhältnis zu Titanimplantaten wenige, was die Möglichkeit zur uneingeschränkten Therapieempfehlung vor allem von zweiteiligen ZrO₂-Implantaten limitiert.

Implantatsysteme aus Kunststoff finden heutzutage praktisch noch keine Anwendung und sind daher als Alternative auszuschließen. [47]

Das Ziel sollte es sein, für PatientInnen mit unklaren Implantatverlusten und fraglichen Materialunverträglichkeiten schnelle und verlässliche Chairside-Testverfahren zu entwickeln, um den logistischen und finanziellen Aufwand zu minimieren.

5.1 Limitationen und Schwächen dieser Studie

Aufgrund der TeilnehmerInnenzahl von 28 ist die Aussagekraft dieser Studie

limitiert. Weiters handelt es sich bei dem durchgeführten Fragebogen nicht um eine standardisierte Vorlage, was den Vergleich mit anderen Studien erschwert. In weiteren Analysen könnte man auch eine spezifischere Selektion der TeilnehmerInnen, wie zum Beispiel nur PatientInnen mit Implantatverlust, anstreben.

Es ist darauf hinzuweisen, dass gewissen Risikofaktoren, die zu einer Entzündungsreaktion bzw. zu einem Verlust von Implantaten führen können, wie z.B. Rauchen, Diabetes Mellitus etc., nicht bei der PatientInnenselektion berücksichtigt wurden.

Weiters gab es in der durchgeführten Studie auch keine Vergleichsgruppe mit beschwerdefreien Implantaten, um Testergebnisse in Bezug auf die TNF- α und/oder IL-1 β -Freisetzung und Genkonstellationen zu vergleichen.

Eine weitere Limitation der Studie ergibt sich durch den Umstand, dass eine Titanunverträglichkeitsaustestung derzeit mit sehr hohem logistischen (Blutabnahme und Kurier-Transport ins Labor etc.) und finanziellen Aufwand verbunden ist, was folglich zu einer geringen Datenlage zu Titanunverträglichkeitsreaktionen führt.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Siddiqi A, Payne AGT, De Silva RK, Duncan WJ. Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *Clin Oral Implants Res* 2011;22:673–80. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0501.2010.02081.X>.
- [2] Wood MM, Warshaw EM. Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management. *Dermatitis* 2015;26:7–25. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000091>.
- [3] Parr GR, Gardner LK, Toth RW. Titanium: the mystery metal of implant dentistry. Dental materials aspects. *J Prosthet Dent* 1985;54:410–4. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(85\)90562-1](https://doi.org/10.1016/0022-3913(85)90562-1).
- [4] Jacobi-Gresser E, Huesker K, Schütt S. Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: A retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:537–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.07.018>.
- [5] McMullan M. Patients using the Internet to obtain health information: how this affects the patient-health professional relationship. *Patient Educ Couns* 2006;63:24–8. <https://doi.org/10.1016/J.PEC.2005.10.006>.
- [6] Müller-Heupt LK, Schiegnitz E, Kaya S, Jacobi-Gresser E, Kämmerer PW, Al-Nawas B. The German S3 guideline on titanium hypersensitivity in implant dentistry: consensus statements and recommendations. *Int J Implant Dent* 2022;8:51. <https://doi.org/10.1186/S40729-022-00451-1>.
- [7] Bassir SH, El Kholy K, Chen CY, Lee KH, Intini G. Outcome of Early Dental Implant Placement Versus Other Dental Implant Placement Protocols: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Periodontol* 2019;90:493. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0338>.
- [8] Chen L, Tong Z, Luo H, Qu Y, Gu X, Si M. Titanium particles in peri-implantitis: distribution, pathogenesis and prospects. *Int J Oral Sci* 2023;15:49. <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00256-x>.
- [9] Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:393–400. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0501.2004.01026.X>.

- [10] Gutwald R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R. Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie 3. A. Deutscher Zahnärzte Verlag; 2018.
<https://doi.org/10.47420/9783769136869>.
- [11] Eickholz P 1963-, Quintessenz Verlags-GmbH. Parodontologie von A bis Z : Grundlagen für die Praxis, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. 2021.
- [12] Hellwig E 1954-, Schäfer E 1961-, Klimek J 1947-, Attin T 1963-, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH. Einführung in die Zahnerhaltung Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie n.d.
- [13] Wang SH, Hsu JT, Fuh LJ, Peng SL, Huang HL, Tsai MT. New classification for bone type at dental implant sites: a dental computed tomography study. BMC Oral Health 2023;23. <https://doi.org/10.1186/S12903-023-03039-2>.
- [14] Schünke M 1950-, Schulte E 1956-, Schumacher U 1956-, Voll M 1961-, Wesker K 1953-. Prometheus - LernAtlas der Anatomie : Kopf, Hals und Neuroanatomie n.d.
- [15] Gutwald R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R. Titelei/Inhaltsverzeichnis. Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie 3. A., Deutscher Zahnärzte Verlag; 2018, p. I–XXVI. <https://doi.org/10.47420/9783769136869-i>.
- [16] Buser D, Chappuis V, Bornstein MM, Wittneben J, Frei M, Belser UC. Long-term stability of contour augmentation with early implant placement following single tooth extraction in the esthetic zone: a prospective, cross-sectional study in 41 patients with a 5- to 9-year follow-up. J Periodontol 2013;84:1517–27. <https://doi.org/10.1902/JOP.2013.120635>.
- [17] Lemos CAA, Verri FR, de Oliveira Neto OB, Cruz RS, Luna Gomes JM, da Silva Casado BG, et al. Clinical effect of the high insertion torque on dental implants: A systematic review and meta-analysis. J Prosthet Dent 2021;126:490–6. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.06.012>.
- [18] Memorix Zahnmedizin. Memorix Zahnmedizin 2014.
<https://doi.org/10.1055/B-002-10332>.
- [19] Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. J Clin Periodontol 2014;41 Suppl 15:S6–22.
<https://doi.org/10.1111/JCPE.12206>.
- [20] Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. J Musculoskelet Neuronal Interact 2009.

- [21] Stanford CM, Keller JC. The concept of osseointegration and bone matrix expression. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 1991;2:83–101. <https://doi.org/10.1177/10454411910020010601>.
- [22] Kern M 1958-, Wolfart S 1968-, Heydecke G 1969-, Witkowski S, Türp JC 1960-, Strub JR 1948-. *Curriculum Prothetik Band 3 Kombinierte und abnehmbare Prothetik, Implantologie, Nachsorge, Lebensqualität / M. Kern, S. Wolfart, G. Heydecke, S. Witkowski, J.C. Türp, J.R. Strub* 2022.
- [23] Ball J, Darby I. Mental health and periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol 2000* 2022;90:106–24. <https://doi.org/10.1111/PRD.12452>.
- [24] Gómez-de Diego R, Mang-de la Rosa M del R, Romero-Pérez MJ, Cutando-Soriano A, López-Valverde-centeno A. Indications and contraindications of dental implants in medically compromised patients: update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19:e483–9. <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.19565>.
- [25] Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol* 2018;89 Suppl 1:S304–12. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0588>.
- [26] Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: key features and differences. *Br Dent J* 2024;236:791–4. <https://doi.org/10.1038/s41415-024-7402-z>.
- [27] Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Merete Aass A, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol* 2015;42:152–7. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12369>.
- [28] Berglundh T, Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H. Peri-implantitis and its prevention. *Clin Oral Implants Res* 2019;30:150–5. <https://doi.org/10.1111/CLR.13401>.
- [29] Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol* 2015;42:S152–7. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12369>.
- [30] Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20 Suppl 4:185–206. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0501.2009.01777.X>.

- [31] Albrektsson T, Sennerby L. State of the art in oral implants. *J Clin Periodontol* 1991;18:474–81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1991.tb02319.x>.
- [32] Bidez MW, Misch C. Force transfer in implant dentistry: basic concepts and principles. *Journal of Oral Implantology* 1992.
- [33] Analysis of stress distribution in a screw-retained implant prosthesis - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10795453/> (accessed April 30, 2024).
- [34] Körber K.H. LK. Maximale Kaukraft als Brechungsfaktor zahntechnischer Konstruktionen. *Dent Labor* 1983;55–60.
- [35] Szmukler-Moncler S, Piattelli A, Favero GA, Dubruille JH. Considerations preliminary to the application of early and immediate loading protocols in dental implantology. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:12–25. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0501.2000.011001012.X>.
- [36] Häggman-Henrikson B, Ali D, Aljamal M, Chrcanovic BR. Bruxism and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil* 2024;51:202–17. <https://doi.org/10.1111/JOOR.13567>.
- [37] Rieger MR, Mayberry M, Brose MO. Finite element analysis of six endosseous implants. *J Prosthet Dent* 1990;63:671–6. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(90\)90325-7](https://doi.org/10.1016/0022-3913(90)90325-7).
- [38] Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Reasons for failures of oral implants. *J Oral Rehabil* 2014;41:443–76. <https://doi.org/10.1111/JOOR.12157>.
- [39] Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review. *Head Face Med* 2014;10. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-10-34>.
- [40] Smith DC. Dental implants: materials and design considerations. *Int J Prosthodont* n.d.;6:106–17.
- [41] Osman RB, Swain M V. A Critical Review of Dental Implant Materials with an Emphasis on Titanium versus Zirconia. *Materials* 2015;8:932. <https://doi.org/10.3390/MA8030932>.
- [42] Bidez MW, Misch C. Force transfer in implant dentistry: basic concepts and principles. *Journal of Oral Implantology* 1992.

- [43] Osman RB, Swain M V. A Critical Review of Dental Implant Materials with an Emphasis on Titanium versus Zirconia. *Materials* 2015;8:932. <https://doi.org/10.3390/MA8030932>.
- [44] Roehling S, Gahlert M, Bacevic M, Woelfler H, Laleman I. Clinical and radiographic outcomes of zirconia dental implants-A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2023;34 Suppl 26:112–24. <https://doi.org/10.1111/clr.14133>.
- [45] Bienz SP, Hilbe M, Hüsler J, Thoma DS, Hämmerle CHF, Jung RE. Clinical and histological comparison of the soft tissue morphology between zirconia and titanium dental implants under healthy and experimental mucositis conditions-A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2021;48:721–33. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13411>.
- [46] Sivaraman K, Chopra A, Narayan AI, Balakrishnan D. Is zirconia a viable alternative to titanium for oral implant? A critical review. *J Prosthodont Res* 2018;62:121–33. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2017.07.003>.
- [47] Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Siddiqui F. Applications of polyetheretherketone (PEEK) in oral implantology and prosthodontics. *J Prosthodont Res* 2016;60:12–9. <https://doi.org/10.1016/J.JPOR.2015.10.001>.
- [48] Hof H, Schlüter D, Georg Thieme Verlag KG. *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*. 8. unveränderte Auflage. 2022.
- [49] *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. *Medizinische Mikrobiologie Und Infektiologie* 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-61385-6>.
- [50] Marwa K, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. *StatPearls* 2023.
- [51] Kaufman AM, Alabre CI, Rubash HE, Shanbhag AS. Human macrophage response to UHMWPE, TiAlV, CoCr, and alumina particles: analysis of multiple cytokines using protein arrays. *J Biomed Mater Res A* 2008;84:464–74. <https://doi.org/10.1002/JBM.A.31467>.
- [52] Nakashima Y, Sun DH, Trindade MCD, Maloney WJ, Goodman SB, Schurman DJ, et al. Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:603–15. <https://doi.org/10.2106/00004623-199905000-00002>.

- [53] Perala DG, Chapman RJ, Gelfand JA, Callahan M V, Adams DF, Lie T. Relative Production of IL-1 β and TNF α by Mononuclear Cells After Exposure to Dental Implants. *J Periodontol* 1992;63:426–30. <https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.5.426>.
- [54] Wilson AG, Symons JA, Mcdowell TL, Mcdevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:3195–9. <https://doi.org/10.1073/PNAS.94.7.3195>.
- [55] Dominici R, Cattaneo M, Malferrari G, Archi D, Mariani C, Grimaldi L, et al. Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-1 alpha. *Immunogenetics* 2002;54:82–6. <https://doi.org/10.1007/S00251-002-0445-9>.
- [56] Siddiqi A, Payne AGT, De Silva RK, Duncan WJ. Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *Clin Oral Implants Res* 2011;22:673–80. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0501.2010.02081.X>.
- [57] Müller K, Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: Clinical and laboratory evidence. *Neuroendocrinology Letters* 2006;27:31–5.
- [58] Horiuchi T, Mitoma H, Harashima SI, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1215. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEQ031>.
- [59] Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22:189. <https://doi.org/10.1016/J.CYTOGFR.2011.10.001>.
- [60] Jansson H, Hamberg K, De Bruyn H, Bratthall G, Dr O. Clinical Consequences of IL-1 Genotype on Early Implant Failures in Patients under Periodontal Maintenance. n.d.
- [61] Summer B, Ständer S, Kapp F, Thomas P. [Role of the lymphocyte transformation test in the evaluation of metal sensitization]. *Hautarzt* 2016;67:380–4. <https://doi.org/10.1007/S00105-016-3791-5>.
- [62] Bährle-Rapp M. Springer Lexikon Kosmetik und Körperpflege, 5. Auflage. 2020.
- [63] Moll Ingrid. *Duale Reihe Dermatologie*, 8. Auflage. 2016. <https://doi.org/10.1055/b-003-129293>.

- [64] Müller-Heupt LK, Schiegnitz E, Kaya S, Jacobi-Gresser E, Kämmerer PW, Al-Nawas B. Diagnostic tests for titanium hypersensitivity in implant dentistry: a systematic review of the literature. *Int J Implant Dent* 2022;8. <https://doi.org/10.1186/S40729-022-00428-0>.
- [65] Stejskal VDM, Forsbeck M, Nilsson R. Lymphocyte transformation test for diagnosis of isothiazolinone allergy in man. *J Invest Dermatol* 1990;94:798–802. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.EP12874656>.
- [66] Stejskal VDM, Cederbrant K, Lindvall A, Forsbeck M. MELISA-an in vitro tool for the study of metal allergy. *Toxicol In Vitro* 1994;8:991–1000. [https://doi.org/10.1016/0887-2333\(94\)90233-X](https://doi.org/10.1016/0887-2333(94)90233-X).
- [67] Valentine-Thon E, Schiwara H-W. Validity of MELISA® for metal sensitivity testing. *Neuroendocrinology Letters* Nos1 n.d.;57:57.
- [68] Heparin-Blut n.d. <http://laborvolkmann.de/analysenspektrum/DOCS/02/Heparin-Blut.html> (accessed June 20, 2024).
- [69] 210 Titan-Unverträglichkeit n.d. <https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/titan-unvertraeglichkeit> (accessed July 16, 2024).
- [70] Darby I. Risk factors for periodontitis & peri-implantitis. *Periodontol* 2000 2022;90:9–12. <https://doi.org/10.1111/PRD.12447>.
- [71] Pigossi SC, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CCK, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM. Association of interleukin 4 gene polymorphisms with dental implant loss. *Implant Dent* 2014;23:723–31. <https://doi.org/10.1097/ID.000000000000157>.
- [72] Km S, Koli DK, Jain V, Pruthi G, Nanda A. Comparison of ridge resorption and patient satisfaction in single implant-supported mandibular overdentures with conventional complete dentures: A randomised pilot study. *J Oral Biol Craniofac Res* 2021;11:71–7. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.11.014>.
- [73] Pan Y-H, Lin T-M, Liang C-H. Comparison of patient's satisfaction with implant-supported mandibular overdentures and complete dentures. *Biomed J* 2014;37:156–62. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.131384>.
- [74] Thomas P, Bandl W-D, Maier S, Summer B, Przybilla B. Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature.

Contact Dermatitis 2006;55:199–202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.00931.x>.

- [75] Wang L-F, Wu J, Zheng C, Li S-L, Huang R-R, Zhang J-K. Long-Term Fever After Hallux Valgus Surgery Secondary to Titanium Allergy: A Case Report and Review of the Literature. *J Foot Ankle Surg* 2016;55:1282–6. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2015.06.021>.
- [76] Santiago Junior JF, Bigueti CC, Matsumoto MA, Abu Halawa Kudo G, Parra da Silva RB, Pinto Saraiva P, et al. Can Genetic Factors Compromise the Success of Dental Implants? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel)* 2018;9. <https://doi.org/10.3390/genes9090444>.

7 Anhang

7.1 Fragebogen



Fragebogen zur Erhebung einer möglichen Titanunerträglichkeit

Patienten-ID:

<p>1.) Warum kamen Sie zu einer Austestung einer Material-/Titanunverträglichkeit?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Ich habe Probleme mit einem Implantat<input type="radio"/> Ich habe ein Implantat verloren<input type="radio"/> Abklärung im Zuge einer geplanten Implantation
<p>2.) Hatten Sie zuvor schon ein Implantat?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> JA<input type="radio"/> NEIN <p>Wenn JA, gab es mit diesem Implantat auch schon Beschwerden bei der Einheilung bzw. kam es zu einem Verlust des Implantats?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> JA<input type="radio"/> NEIN
<p>3.) Wie lange nach dem Einsetzen des Implantats dauerte es, bis die Beschwerden auftraten?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> sofort<input type="radio"/> 1. Jahr<input type="radio"/> späterer Zeitpunkt
<p>4.) Wie machten sich die Beschwerden Ihres Implantats bemerkbar?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Schmerzen<input type="radio"/> Schwellung<input type="radio"/> Rötung<input type="radio"/> Lockerung/Verlust des Implantats

5.) Wurde ein weiteres Implantat nachgesetzt?

- JA
- NEIN

Wenn JA, aus welchem Material?

- Zirkonoxid (Keramik)
- Titan

Wenn JA, lag eine physiologische Einheilung vor?

- JA
- NEIN

6.) Ist der Titanstimulationstest die erste Abklärung bzgl. einer Titanunerträglichkeit?

- JA
- NEIN

7.) Sind Allergien/Unverträglichkeiten bekannt?

- JA
- NEIN

Wenn JA, welche?

8.) Haben Sie öfter Beschwerden mit ihrem Zahnfleisch?

- JA
- NEIN

9.) Haben Sie sonstige Implantate/Verschraubungen in ihrem Körper? (künstliches Gelenk, Titanplatten, Herzschrittmacher etc.)

- JA
- NEIN

Wenn JA, welche?

Datum:.....

Unterschrift:.....