

Immunologische Grundlagen der Implantatunverträglichkeit unter besonderer Beachtung des Titans

Volker von Baehr

Immunologische bedingte Überempfindlichkeiten auf Titan sind anders als häufig angenommen nicht selten. Die Tatsache, dass Titan zu Recht aus allergologischer Sicht als relativ unbedenklich angesehen wird, kann diesem Material keine allgemeine Biokompatibilität zuschreiben. Wohingegen bei nahezu allen anderen Metallen allergen-spezifische Lymphozyten für die Immunreaktion verantwortlich sind, stellen Hyperreaktivitäten der Gewebemakrophagen (Osteoklasten, Bindegewebsmakrophagen) auf Titan-Abriebpartikel in unmittelbarer Nähe des Implantates die häufigste Ursache von Titan-bedingten Entzündungsreaktionen dar.

Individuelle Sensibilisierungen, das heißt allergologische Pathomechanismen sind vor allem dann zu beachten, wenn Legierungen verwendet werden. In der Orthopädie spielen Kobalt und Chrom, in der Zahnmedizin insbesondere Vanadium und Aluminium sowie Verunreinigungen des Reintitans (i.e. durch Nickel) eine wichtige Rolle. Nur hier ist der Lymphozyten-Transformations-Test (LTT) Mittel der ersten Wahl.

Es liegt auf der Hand, dass sowohl bei vorbeugenden Testungen (Präventivuntersuchungen vor Implantation) als auch bei kurativen Fragestellungen (bei klinischem Verdacht einer immunologischen Implantatunverträglichkeit) die oben genannten Typen der Unverträglichkeit Berücksichtigung finden müssen. Ein Epikutantest auf Titan, der lediglich die allenfalls als Rarität auftretende Typ IV-Sensibilisierung nachweisen würde, ist sicherlich zur Diagnostik nicht geeignet.

Einleitung

Titan findet in der Medizin zunehmend Verwendung als Werkstoff für orthopädischen Gelenkersatz und Zahnimplantate. Titan wird dabei wegen seiner „hervorragenden Biokompatibilität“ als ide-

ales Material propagiert, insbesondere als Alternative bei den immer häufiger vorkommenden Metallallergien.

In der Literatur über Unverträglichkeiten auf Gelenkersatz finden sich inzwischen gut dokumentierte Kasuistiken. Durch Metallimplantate ausgelöste lokalisierte oder generalisierte Ekzeme, Urtikarienschübe, persistierende entzündliche Schwellungen, sterile Osteomyelitiden oder Fälle von aseptischen Implantatlockerungen werden beschrieben (1-3).

In der Mehrzahl der orthopädischen Fallbeschreibungen sind dafür die als klassische Kontaktallergene bekannten Metalle wie Nickel, Kobalt und Chrom verantwortlich oder die verwendeten Zemente, welche Acrylate oder Antibiotika enthalten (4). Aber auch für Titanimplantate finden sich zahlreiche Kasuistiken in der orthopädischen Fachliteratur (5-8). Häufig wird angemerkt, dass

Kontakt:

Kontakt:
Dr. med. Volker von Baehr
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin
Nicolaistraße 22
12247 Berlin
Tel.: +49-30-77001-220
Fax: +49-30-77001-236
v.baehr@IMD-Berlin.de
<http://www.imd-berlin.de>

die Studienergebnisse kaum auf die zahnärztlichen Implantate zu übertragen sind, da in der Orthopädie zweifelsohne größere Oberflächen vorliegen und die hier verwendeten Implantate im Vergleich zu Zahnimplantaten größeren Scherkräften und Reibungen mit nachfolgendem Abrieb unterliegen. Für die toxikologischen Betrachtungen ist dies möglicherweise richtig, es stimmt aber nur bedingt, wenn man die immunologischen Mechanismen der Titanunverträglichkeit in die Überlegungen einbezieht.

Die immunologisch bedingte Unverträglichkeit oder auch die fehlende knöcherne Integration eines Titanimplantates kann mehrere Ursachen haben. Dabei ist zu trennen, ob ein das Implantat verunreinigendes Metall ursächlich ist oder das Titan selbst.

Nickel in Titanlegierungen und Reintitan

Nicht jede Unverträglichkeit eines Titanimplantates ist auf das Titan selbst zurückzuführen. Aus den üblicherweise in der Kieferorthopädie verwendeten Nickel/Titan-Legierungen werden Nickel und Titan kontinuierlich freigesetzt, v.a. dann, wenn diese Materialien einer sauren Umgebung ausgesetzt sind (9). Allerdings kann auch das für Implantate verwendete Reintitan Nickel enthalten, welches aus dem Produktionsprozess, wahrscheinlich schon aus dem Ausgangsmaterial für die Herstellung der Umschmelzblöcke stammt (10). Schuh veröffentlichte 2005 seine Untersuchungen, wonach sowohl die Standard-Titanlegierungen TiAl6Nb7 und TiAl6V4 sowie auch Reintitanproben von 5 verschiedenen Herstellern Nickelgehalte zwischen 0,012 und 0,034 Gew. % enthielten. Lediglich Jodititan konnte mit 0,002 Gew. % als praktisch Nickel-frei bezeichnet werden. Der Autor kommt selbst zu dem Schluss, dass diese Mengen zwar metallkundlich als geringe Beimengungen einzustufen sind und normativ nicht erfasst werden, dass sie bei der hohen Rate an Nickelsensibilisierungen in der Bevölkerung aber diskussionsbedürftig sind (4).

Andere Metalle als Ursache von Implantatunverträglichkeiten

In der Orthopädie ist unbestritten, dass Unverträglichkeiten auf implantierte Legierungsmaterialien wie vor allem Chrom, Kobalt, Molybdän und Nickel-haltige Legierungen auf zellulär vermittelten Reaktionen des Immunsystems bei individuell bestehenden Typ IV-Sensibilisierungen beruhen. Mehrere Publikationen bestätigen diesen Zusammenhang (11, 12). Im periimplantären Gewebe wurden T-lymphozytäre Entzündungskomponenten gefunden (13). Der Nachweis der Sensibilisierung erfolgte zum Teil mit dem Epikutantest, in neueren Arbeiten mit dem Lymphozytentransformationstest (11, 14) oder mit T-Zell-assoziierten Zytokinverfahren (12).

Dass auch die Implantate selbst eine Quelle der Sensibilisierung darstellen, vermutet Swiontkowski an Hand seiner Studie (15). Er wies bei Patienten nach erfolgter orthopädischer Implantation eine mehr als doppelt so hohe Sensibilisierungsrate auf Kobalt, Nickel und Chrom nach. Nicht auszuschließen ist allerdings, dass diese Sensibilisierung auch durch den vorangegangenen Hauttest (Epikutantest) herbeigeführt wurde. Der Dermatologe

Agrup publizierte schon 1967 im British Journal of Dermatology einen heute sicherlich ethisch nicht mehr vertretbaren Versuch an 370 Probanden, in dem er bei zwei im Abstand von sechs Monaten durchgeführten Epikutantests auf Nickel, Chrom und Kobalt bei der Zweituntersuchung eine Zunahme der positiven Reaktionen zwischen 0,6-fach (Nickel) und 5,2-fach (Kobalt) zeigte. Er führte dieses auf eine iatrogene Sensibilisierung (durch den Test selbst induziert!) zurück (16). Leider sind diese Daten vielen Dermatologen heute nicht mehr bekannt, so dass der Epikutantest häufig sehr unkritisch eingesetzt wird.

Dass bei Vorliegen einer zellulären Sensibilisierung vom Typ IV auch kleinste, toxikologisch unbedenkliche Mengen eines Allergens bedeutsam sind, gilt allerdings auch in der klassischen Allergologie als unbestritten. Es wird aber gerade bei der Beurteilung von Implantatlegierungen und damit assoziierten Entzündungsreaktionen häufig vergessen bzw. in der Diskussion mit allergologisch irrelevanten Argumenten wie normalen Zytotoxizitätstesten oder zum Teil höheren täglichen Aufnahmen des Metalls mit der Nahrung ad absurdum geführt. Es wird niemand bestreiten, dass winzige Mengen freiwerdenden Nickels aus der Gürtelschnalle für Allergiker durchaus relevant sind, auch wenn diese Menge deutlich unter der täglichen Nickelaufnahme über den Gastrointestinaltrakt von ca. 400 µg liegt (17). Zudem werden bei diesen Diskussionen die verschiedenen Wertigkeiten der Metalle zumeist außer acht gelassen.

Titan selbst als immunologischer Reiz

Anders als in der Orthopädie werden in der zahnmedizinischen Implantologie vorwiegend Reintitan-Implantate und kaum Titanlegierungen verwendet. Somit steht hier häufiger die Frage nach einer Unverträglichkeit von Titan selbst.

Die häufig gemachte Aussage, dass es „auf Titan keine Allergien gibt“, ist aus streng immunologischer Sicht sehr wahrscheinlich richtig. Der Begriff der Allergie beschränkt sich in der Immunologie auf die übliche Definition von Coombs und Gell (Erläuterung siehe unten). Die Aussage ist aber zweifelsohne falsch, wenn man diesem Material damit eine allgemeingültige Verträglichkeit und Biokompatibilität bescheinigt, da Allergien nicht die einzige Ursache von Unverträglichkeiten sind. Das über Jahre selbst Fachkongresse nicht verschonende Missverständnis ist dadurch begründet, dass in der Praxis häufig nicht zwischen verschiedenen Mechanismen der Unverträglichkeitsreaktionen differenziert wird. Der Begriff „Allergie“ wird fälschlich für jede Form einer Unverträglichkeit „missbraucht“, an der das Immunsystem in irgendeiner Weise beteiligt ist.

Titanpartikel im Gewebe induzieren eine Entzündungsreaktion

Metallischer Abrieb findet an der Oberfläche implantierter Titanmaterialien statt (18, 19). Zumindest zum Teil entsteht dieser bereits bei der Einbringung (20). Diese Metallpartikelkomplexe sind zwischen 1 und 10 µm groß und nahezu immer im umgebenden Knochen- oder Weichgewebe des Implantats zu finden. Die Partikel sind histologisch zum Teil durch fibrosierendes Bindegewebe abgekapselt oder sie liegen intrazellulär vor (21).

Weingart wies im Experiment an Hunden nach, dass Titanpartikel 9 Monate nach Insertion von Titanimplantaten in den Unter- und Oberkiefer in den regionalen Lymphknoten nachweisbar waren (22). Die Rauigkeit der Oberflächen verschiedener Implantate scheint dabei interessanterweise keinen wesentlichen Einfluss auf die Freisetzung zu haben (23).

Friskin zeigte im Versuch an Schafen, dass nach erfolgreichen Insertionen eines Titanimplantates in die Mandibula jeweils in der Lunge und in Lymphknoten nur geringfügig erhöhte Werte an Titanoxid gemessen wurden, dass aber in den Fällen nicht eingeeilter Implantate diese Ablagerung deutlich stärker war als bei Kontrolltieren (24).

Die Tatsache dass die Lunge für freiwerdende Titanpartikel das bevorzugte Zielorgan darstellt, wird durch andere tierexperimentelle Studien bestätigt (25). Während einige Untersucher erhöhte Titanmengen in Implantat-fernen Organen nachweisen, konnten andere Untersucher zwar die Titanablagerung in Lymphknoten und lokalem Bindegewebe bestätigen, fanden aber im Vergleich zu Kontrolltieren keine signifikant erhöhten Werte in anderen Organen (26, 27). Wataha fand, dass bei Patienten, die 22 - 70 Monate orthopädische Titanimplantate trugen, die Titankonzentration im Blutserum zwischen 8 und 37 ng/g lag. Die normale Titankonzentration liegt bei 3 ng/ml (26).

Die ins Gewebe freigesetzten und zumindest teilweise in den Lymphknoten transferierten Titanpartikel werden nahezu vollständig von Gewebemakrophagen aufgenommen. Interessanterweise scheinen für diesen Phagozytoseprozess die Scavenger-Rezeptoren auf Makrophagen entscheidend zu sein (28). Abb. 1 zeigt in unserem Institut aufgenommene Zellkulturen die beweisen, dass die Titanoxidpartikel schon nach 6 Stunden vollständig intrazellulär in Makrophagen zu finden sind.

Eine Opsonierung scheint für Titanpartikel im Unterschied zu PMMA-Partikeln nicht notwendig zu sein, da die Aufnahme mit und ohne Serumzusatz stattfindet (29). Nakashima zeigte sogar, dass Titanionen auch ohne Phagozytose in der Lage sind, Makrophagen zur Bildung von TNF- α und IL-1 zu aktivieren. So kommt es nach Komplement-Rezeptorbindung zur Aktivierung von Threonin- und Serinkinasen und nachfolgender Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFkB (30).

In Folge beider Aktivierungswege schütten die Makrophagen NFkB-abhängige proentzündliche Zytokine aus. Gezeigt ist dieses für TNF- α , IL-1 und IL-6, Prostaglandin E2 sowie Matrix-Metalloproteinasen und lysosomale Enzyme (30-32). Dabei ist das Ausmaß der Freisetzung abhängig von der Größe, Komposition und der Menge phagozytierter Partikel (33). Die größte biologische Reaktivität scheint auf eher kleinere Partikelgrößen zwischen 0,1 und 1 μ m stattzufinden (34).

Perala demonstrierte die Induktion von TNF- α und IL-1 auch in vitro nach Koinkubation von nativem Implantatmaterial, was gleichzeitig sicherstellt, dass tatsächlich immunogene Partikel aus den Materialien freigesetzt werden (35).

Interessant scheinen 2008 publizierte Daten zu sein, nach denen einmal phagozytierte Titanpartikel nicht in der Lage sind, ein zweites Mal Makrophagen zu aktivieren. Dieses spricht dafür, dass die Oberflächenchemie der Partikel bedeutsam ist (36). Diese Tatsache könnte Ergebnisse von Rader erklären, die zeigten, dass Zirkonoxidpartikel gleicher Größe kein TNF- α in Makrophagenkulturen induzieren (31, 37).



Abb.1: Titan in der Zellkultur

Linke Abb. zeigt in Puffer „gelöste“ Titanoxidpartikel. In der rechten Abb. sind Patientenzellen zu diesen Partikeln gegeben worden. Das Bild wurde 6 h danach angefertigt. Sämtliche Titanpartikel befinden sich innerhalb der Makrophagen.

Effekte der proentzündlichen Zytokine

Die Schlüsselrolle der Gewebemakrophagen, zu denen auch die Osteoklasten gehören, im Zusammenhang mit aseptischen Implantatlockerungen ist unbestritten (38). Es ist bekannt, dass sowohl TNF- α als auch IL1 die Aktivität von Osteoklasten und Synoviafibroblasten steigern, welchen ihrerseits eine Schlüsselrolle bei der Osteolyse zugeschrieben wird (39). IL-1 wurde daher in früheren Nomenklaturen auch als Osteoklasten-aktivierender Faktor bezeichnet. Eine Schlüsselrolle in der Osteoklastenaktivierung und dem damit einhergehenden Knochenabbau nimmt NFkB ein. Die Tatsache, dass die Deletion der NFkB p50 und p52 Untereinheit zur kompletten Inaktivität von Osteoklasten führt, zeigt, dass NFkB essentiell für die RANKL-Expression in Osteoklasten-Präkursoren ist (40). Titanpartikel steigern ebenso wie Prostaglandin E2 dosisabhängig in Fibroblasten die Expression von RANKL (41).

Nach Zugabe von TNF- α blockierenden Antikörpern im Mausmodell konnte die Knochenresorption vermindert werden. (42). Ebenfalls ist die Knochenresorption in TNF- α Gen depletierten Mäusen nahezu vollständig unterbunden (43).

Das Ausmaß der Freisetzung proentzündlicher Zytokine im und am Knochen ist genetisch determiniert

Es ist physiologisch, dass Makrophagen nach Kontakt mit Titanpartikeln mit einer Freisetzung der proentzündlichen Zytokine reagieren. Unterschiedlich ist allerdings das Ausmaß dieser Immunantwort. Verantwortlich dafür sind Polymorphismen in den Genen dieser Zytokine. So konnte man zeigen, dass genetische Konstellationen dafür verantwortlich sind, dass etwa 15 bis 20 % der Bevölkerung ausgesprochen stark mit einer Entzündung reagieren. Diese Patienten zählen zu den Entzündungs-High-Respondern. Die klinische Relevanz dieser Polymorphismen ist gesichert, da Patienten mit High-Responder-Polymorphismen für TNF- α und IL-1 eine erhöhte Empfindlichkeit für periprosthetischen Knochenverlust aufweisen (44). Kornman zeigte, dass

Patienten mit einem IL-1-Polymorphismus eine signifikant höhere Verlustrate von dentalen Titanimplantaten aufwiesen (45).

Proentzündliche Zytokine wie TNF- α oder IL-1 wirken allerdings nicht nur lokal. Als sogenannte proentzündliche „Alarmzytokine“ sind ihre wichtigsten Aufgaben in der Immunantwort die Rekrutierung weiterer Immunzellen, die Initiierung der Akute Phase-Reaktion in der Leber sowie die Vermittlung weiterer entzündlicher Vorgänge in anderen Geweben zu initiieren (siehe Abb. 3). Alle durch diese Zytokine vermittelten Effekte dienen der Stärkung der Immunantwort bzw. dem Focus des gesamten Organismus auf die stattfindende Immunreaktion. Der Organismus konzentriert seine (Immun-)Aktivität auf die Abwendung einer anscheinend vorhandenen Gefahr, welche ihm durch die Zytokine TNF- α und IL-1 suggeriert wird. Die von diesen Zytokinen vermittelten Effekte wie die zentralnervöse Induktion von Fatigue, Appetitlosigkeit und Fieber oder die Umstellung des Organismus auf eine katabole Stoffwechsellage sind solange sinnvoll, wie z.B. eine bakterielle Infektion Auslöser der Immunantwort ist. Stellen die an sich harmlosen Titanoxidpartikel das als gefährlich angesehene Agens dar, wird die (zumal meist andauernde) Immunreaktion selbst zum Problem. Immunsymptome wie subfebrile Temperaturen, Fatigue, Grippeähnliche Symptome oder Muskel- und Gliederschmerzen können häufig mild, oft in wechselnder Stärke auftreten. Der Zusammenhang zu einer nicht immer offenkundigen Periimplantitis bleibt häufig unerkannt.

Gibt es die „echte“ Titan-Allergie?

Die erläuterte verstärkte Entzündungsantwort der Gewebemakrophagen stellt das bei Weitem wichtigste immunologische Korrelat für die gesteigerte Immunantwort auf Titanoxidpartikel dar und ist als Hauptursache für fehlende Osseointegration von Implantaten und damit assoziierte Entzündungsgeschehen auch in der Schulmedizin anerkannt. Immer wieder diskutiert wird lediglich die Frage, ob es ähnlich zu anderen Metallen auch „echte Typ IV-Sensibilisierungen“ gibt, das heißt, ob es auch zellulär vermittelte Allergien auf Titan gibt.

Wie funktioniert eine Metallallergie?

Eine zelluläre Sensibilisierung auf ein Metall wie Nickel, Chrom, Kobalt, Gold oder Palladium ist durch spezifische T-Lymphozyten verursacht, die eine metallbedingt veränderte Proteinstruktur als fremd erkennen. Das Metallion (Hapten), welches selbst zu klein wäre, als dass es vom Immunsystem erkannt würde, wird erst durch Bindung an ein körpereigenes Eiweiß zum echten Allergen. Voraussetzung für diese Bindung ist, dass das Metall in freier ionischer Form vorhanden ist, da sonst eine Proteinbindung nicht stattfinden kann (siehe unten, Besonderheiten des Titans). Somit liegt eine Typ IV-Sensibilisierung auf ein Metallion dann vor, wenn der Organismus zu irgendeinem Zeitpunkt spezifische T-Lymphozyten gegen diesen Metall-/Eiweiß-Komplex bildet. Eine immunologische Sensibilisierung auf die typischen Legierungsmetalle kann mit dem Lymphozytentransformationstest (LTT) nachgewiesen werden. In diesem Test wird das jeweilige verdächtige Metall den Immunzellen des Patienten hinzuge-



Abb. 2: Titan induziert in Gewebemakrophagen proinflammatorische Zytokine, die eine lokale Entzündung verursachen aber auch systemische Effekte unterhalten.

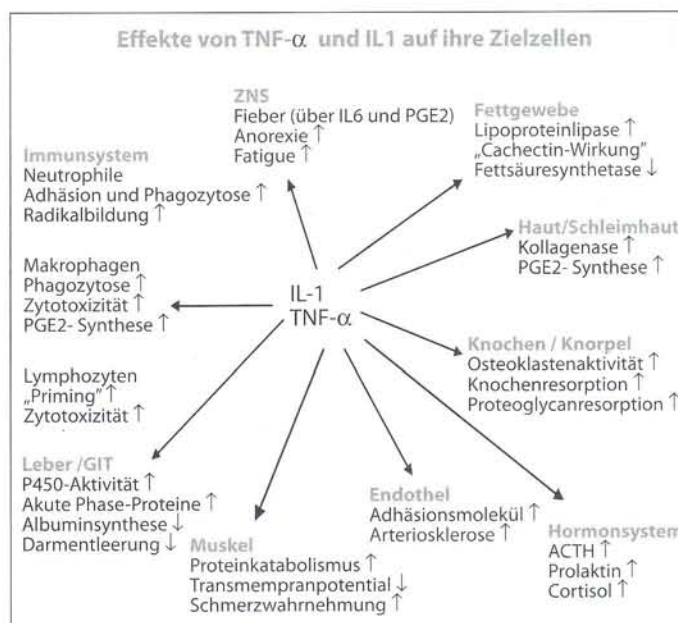


Abb. 3: TNF-alpha und IL1 induzieren im Organismus ein breites Spektrum an proentzündlichen Effekten.

fügt. Sind Metall-spezifische T-Lymphozyten vorhanden, kommt es zu einer Zellaktivierung, die quantitativ und objektiv gemessen werden kann. Die Effektorzelltypisierung arbeitet mit gleichem Ansatz. Hier wird allerdings nicht die Zellvermehrung als Messparameter verwendet, sondern die von den aktivierten spezifischen Lymphozyten produzierten Lymphokine, hauptsächlich IFN- γ . Der auch heute noch häufig verwendete Epikutantest ist für den Nachweis einer Implantatmetall-Sensibilisierung umstritten, da sich diese gewöhnlich nicht an der Haut manifestiert (keine Kontaktallergie). Die 2008 aktualisierte Richtlinie des Robert Koch-Institutes weist dem LTT bei systemischen Sensibilisierungen eine diagnostische Überlegenheit zu (46).

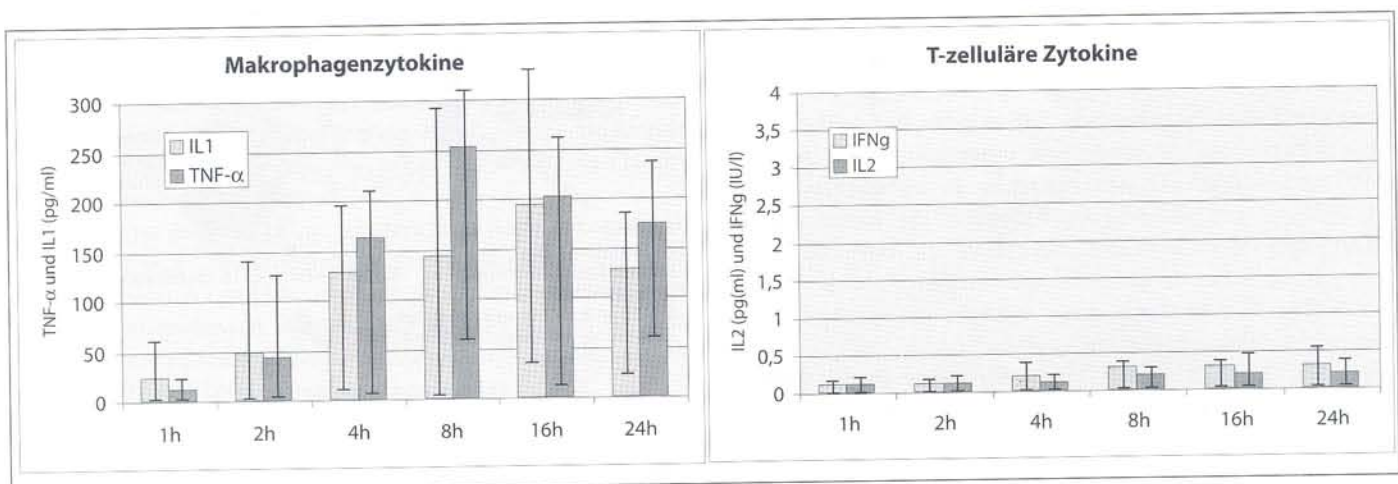


Abb. 4: Erste Ergebnisse einer eigenen Titan-Implantat-Studie

Untersucht wurden 11 Patienten mit aseptischer Hüftimplantatlockerung innerhalb eines Jahres nach OP. Die Ergebnisse zeigen, dass ausschließlich die Makrophagenzytokine TNF-alpha und IL-1 mit einer typischen Kinetik freigesetzt werden, nicht aber die Lymphokine Interleukin-2 und IFN-gamma. Dieses spricht für eine Makrophagen-assoziierte Entzündungsreaktion und gegen eine T-zellulär vermittelte Allergie. Passend zu diesen Ergebnissen zeigte kein Patient einen positiven LTT auf Titanoxid, lediglich 2 Patienten eine grenzwertige Nickelreaktion. Der Titanstimulationstest zeigte in allen Fällen pathologische Werte.

Was unterscheidet Titan von anderen Metallen?

Im Unterschied zu allen anderen in Legierungen verwendeten Metallen ist es sehr umstritten, inwiefern der geschilderte Hapten-Protein-Mechanismus auch für Titan gilt. Die Ursache liegt in den biochemischen Besonderheiten des Titans. Auf Grund ihrer hohen Sauerstoffaffinität oxidieren Titanionen unmittelbar nach ihrer Freisetzung aus dem metallischen Gefüge. Mit anderen Worten: Reintitan bildet sofort nach Kontakt mit der Außenwelt eine passivierende Oxidschicht. Es liegt somit im biologischen Gewebe nicht ionisiert vor und kann sich daher nicht an körpereigenes Eiweiß binden (keine Haptenwirkung). Im Unterschied zu anderen Metallen ist die Allergie auf Titan, wenn überhaupt, nur eine Rarität und erklärt keinesfalls die Häufigkeit fehlender Einheilungen oder sekundärer Implantatkomplikationen. Neben diesen biochemischen Besonderheiten des Titans wird die Tatsache dadurch gestützt, dass bis heute die Klonierung Titanspezifischer Lymphozyten nicht gelungen ist. Unsere eigenen Untersuchungen haben gezeigt, dass sich sowohl das phänotypische Bild als auch das Zytokinsekretionsmuster bei Titanüberempfindlichkeiten deutlich von denen bei klassischen Metallallergien (Nickel, Palladium, Gold) unterscheidet (siehe Abbildung 4).

Die fehlende IFN-γ und Interleukin-2-Induktion und die für eine unspezifische polyklonale Immunantwort sprechenden bis zu 30% reaktiven Lymphozyten im Zellkulturversuch schließen weitestgehend aus, dass hier Titan-spezifische Lymphozyten kausal beteiligt sind. Vielmehr sprechen die schon nach 2 Stunden nachweisbaren hohen Spiegel der unspezifischen Entzündungsmediatoren TNF-α und IL-1 für ein primäres Ansprechen von Makrophagen.

Positive Ergebnisse auf Titan im LTT sind in der wissenschaftlichen Literatur vereinzelt beschrieben, zuletzt von der Gruppe um Thomas von der Maximilians-Universität München (10). In allen diesbezüglichen Publikationen wurde die „Sensibilisierung“

allerdings nicht mit einer unabhängigen Methode wie zum Beispiel der Effektorzelltypisierung oder der zytofluorometrischen Einzelzellanalyse bestätigt. Mit dem heutigen Wissen ist davon auszugehen, dass die Mehrzahl der früher nicht seltenen positiven LTT-Ergebnisse durch eine unspezifische sekundäre T-Zellaktivierung bedingt waren. Es ist bekannt, dass TNF-α Lymphozyten zur (unspezifischen) Proliferation anregen kann (47). Studien, die nach Explantation im periprotektischen Infiltrat eine ähnliche Histologie bei Titanimplantaten und solchen aus Chrom-Kobalt-Molybdän-Implantaten gefunden haben, sind nicht beweisend für eine „echte“ Sensibilisierung, da in den Titanimplantaten auch Nickel enthalten war und im Gewebe sekundär immer auch T-Zellen an einer Entzündungsreaktion beteiligt sind (48). Diese unspezifischen Reaktionen, d.h. die labordiagnostische Abtrennung von der oben erläuterten und häufiger auftretenden erhöhten Entzündungsneigung auf Titanpartikel, ist nur durch optimale methodische Etablierung, vor allem durch Auswahl einer im LTT verwendeten Titandosis möglich, bei welcher eine unspezifische Makrophagenaktivierung sicher ausgeschlossen werden kann.

Wie sind die vielen positiven LTT-Ergebnisse in der Vergangenheit zu bewerten?

Mit Sicherheit waren die vor 2003 von einigen Laboren in Deutschland angegebenen Raten gesicherter Typ IV-Sensibilisierungen auf Titan von bis zu 40% zu hoch. Sie waren auf methodische Unzulänglichkeiten, vor allem auf den Einsatz zu hoher Konzentrationen des Titans im Test selbst zurückzuführen. Allerdings hat sich im Nachhinein gezeigt, dass die Patienten mit hohen Proliferationsraten im unspezifischen LTT auch sehr häufig diejenigen sind, welche im heutigen Titanstimulationstest positiv getestet werden (unpublizierte eigene Ergebnisse). Dieses ist erklärbar, denn je mehr Entzündungszytokine aus den ebenfalls im LTT-Ansatz vorhandenen Makrophagen freigesetzt werden, desto

mehr findet die unspezifische Aktivierung von T-Lymphozyten statt (47). Mit den damals verfügbaren Standardmethoden war die metall-spezifische Zellaktivierung von der unspezifischen Zellteilung nicht zu differenzieren. Insofern wurde damals in vielen Fällen die „Titanunverträglichkeit“ richtig nachgewiesen, nur dass es keine den anderen Metallen vergleichbare echte zelluläre Sensibilisierung und somit definitionsgemäß keine Allergie war. Die 2002 publizierte Studie von Valentine-Thon und Müller bestätigt dieses, da 56 Patienten mit positivem MELISA-Test (eine Variante des LTT) eine Besserung der klinischen Symptomatik nach Titanentfernung zeigten (49). Die kontroversen Diskussionen zwischen Allergologen („es gibt keine Titanallergie“) und den Praktikern, die durchaus Unverträglichkeiten und fehlende Einheilungen beobachtet haben, klären sich somit Jahre später auf. Wie so oft war die Gleichsetzung der Begriffe Allergie und Unverträglichkeit für die Missverständnisse verantwortlich. Tatsächlich ist in der klinischen Untersuchung eine Unterscheidung zwischen Typ-IV Sensibilisierung und unspezifischer Entzündung nicht möglich. Im Nachhinein muss man sagen, dass die LTT-Labore, und da nehme ich unser Institut nicht aus, durch undifferenzierte Darstellung der Laborresultate an diesem Missverständnis beteiligt waren. Die Methoden, vor allem die Verfahren der Effektorzelltypisierungen waren damals noch nicht so weit ausgereift, dass damit auch in der Routinediagnostik die tatsächlichen Formen der „Überempfindlichkeit“ voneinander abzugrenzen waren.

Inzwischen wurde unseres Wissens in allen LTT-Labors die Stimulationsdosis im LTT angepasst und die Methoden revidiert, so dass die Rate angegebener positiver (allergischer) LTT-Reaktionen auf Titan in den Statistiken sprunghaft zurückgegangen ist. Allerdings ist die Bedeutung des LTT und seiner Varianten als Methode zum Nachweis einer Titan-Überempfindlichkeit im Vergleich zum Titanstimulationstest deutlich zurückgegangen.

Schlussbetrachtung

Immunologische Überempfindlichkeiten auf Titan sind nicht selten. Es handelt sich dabei typischerweise nicht um Allergien, weshalb der Epikutantest und auch der LTT zumindest als alleinige Untersuchungsverfahren ungeeignet sind. Häufigste Ursache für Titan-induzierte Entzündungsreaktionen sind gesteigerte Abwehrreaktionen von Gewebemakrophagen (Osteoklasten, Bindegewebsmakrophagen) auf Titan-Abriebpartikel in unmittelbarer Nähe des Implantates. Polymorphismen in den Genen der proentzündlichen Schlüsselzytokine TNF- α und Interleukin-1 sowie deren Antagonisten sind für die Mehrzahl der Fälle verantwortlich. Circa 15 % der Bevölkerung zeigen diese prädisponierenden Genkonstellationen. Bei diesen Genpolymorphismen handelt es sich um angeborene Prädispositionsfaktoren, die anders als bei der Allergie keinen Erstkontakt benötigen ehe sie im Labortest nachweisbar sind. Demzufolge können sowohl der Titanstimulationstest als auch die genetischen Analysen präventiv, d.h. im Rahmen der Implantationsplanung eingesetzt werden.

Daneben sind aber auch individuelle Sensibilisierungen zu beachten, vor allem wenn Metalllegierungen verwendet werden (Orthopädie v.a. Kobalt und Chrom, Zahnmedizin insbesondere Vanadium und Aluminium) oder Verunreinigungen des Reintitans

(Nickel !) nicht auszuschließen sind. Hier ist der LTT Mittel der Wahl.

Sowohl bei vorbeugenden Testungen (Präventivuntersuchungen vor Implantation) als auch bei kurativen Fragestellungen (bei klinischem Verdacht einer immunologischen Implantatunverträglichkeit) müssen die oben genannten Typen der Unverträglichkeit Berücksichtigung finden. Ein Epikutantest auf Titan, welcher lediglich die allenfalls als Rarität auftretende Typ IV-Sensibilisierung nachweisen würde, ist mit Sicherheit zum Ausschluss einer Titan-Unverträglichkeit nicht ausreichend.

Nachweise

- (1) CARLSSON AS, MAGNUSSON B, MÖLLER H. (1980): Metal sensitivity in patients with metal-to-plastic total hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand*. 51: 57-62.
- (2) CHRISTIANSEN K, HOLMES K, ZILKO PJ (1980): Metal sensitivity causing loosened joint prostheses. *Ann Rheum Dis*. 39: 476-480.
- (3) GOODMAN SB. (1996): Does the immune system play a role in loosening and osteolysis of total joint replacements? *J Long Term Eff Med Implants*. 6: 91-101.
- (4) SCHUH A, THOMAS P, KACHLER W, GÖSKE J, WAGNER L, HOLZWARTH U, FORST R. (2005): Allergic potential of titanium implants. *Orthopade*. 34: 327-328.
- (5) BASKETTER DA, WHITTLE E, MONK B. (2000): Possible allergy to complex titanium salt. *Contact Dermatitis*. 42: 310-311.
- (6) BIRCHER AJ, STERN WB. (2001): Allergic contact dermatitis from „titanium“ spectacle frames. *Contact Dermatitis*. 45: 244-245.
- (7) LALOR PA, REVELL PA, GRAY AB, WRIGHT S, RAILTON GT, FREEMAN MA. (1991): Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *J Bone Joint Surg Br*. 73: 25-28.
- (8) LALOR PA, GRAY AB, WRIGHT S, RAILTON GT, FREEMAN MA, REVELL PA. (1990): Contact sensitivity to titanium in a hip prosthesis? *Contact Dermatitis*. 23: 193-194.
- (9) HUANG HH, CHIU YH, LEE TH, WU SC, YANG HW, SU KH, HSU CC. (2003): Ion release from NiTi orthodontic wires in artificial saliva with various acidities. *Biomaterials*. 24: 3585-3592.
- (10) THOMAS P, BANDL WD, MAIER S, SUMMER B, PRZYBILLA B. (2006): Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hypersensitivity in vitro: case report and review of the literature *Contact Dermatitis*. 55: 199-202.
- (11) HALLAB N. (2001): Metal sensitivity in patients with orthopedic implants. *J Clin Rheumatol*. 7: 215-218.
- (12) HALLAB NJ, CAICEDO M, FINNEGAN A, JACOBS JJ. (2008): Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg*. 13(3): 6.
- (13) WILLERT HG, BUCHHORN GH, HESS T. (1989): The significance of wear and material fatigue in loosening of hip prostheses. *Orthopade*. 18: 350-369.
- (14) LINDEMANN M, RIETSCHEL F, ZABEL M, GROSSE-WILDE H. (2008): Detection of chromium allergy by cellular in vitro methods. *Clin Exp Allergy*. 38: 1468-1475.
- (15) SWIONTKOWSKI MF, AGEL J, SCHWAPPACH J, MCNAIR P, WELCH M. (2001): Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries. *J Orthop Trauma*. 15: 86-89.
- (16) AGRUP G. (1968): Sensitization induced by patch testing. *Br J Dermatol*. 80: 631-634.
- (17) BRUNE D. (1986): Metal release from dental biomaterials. *Biomaterials*. 7: 163-175.
- (18) TORGENSEN S, GJERDET NR, ERICHSEN ES, BANG G. (1995): Metal particles and tissue changes adjacent to miniplates. A retrieval study. *Acta Odontol Scand*. 53: 65-71.
- (19) ROSENBERG A, GRÄTZ KW, SAILER HF. (1993): Should titanium miniplates be removed after bone healing is complete? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 22: 185-188.
- (20) MATTHEW IR, FRAME JW, BROWNE RM, MILLAR BG. (1996): In vivo surface analysis of titanium and stainless steel miniplates and screws. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 25: 463-468.
- (21) SOLAR RJ, POLLACK SR, KOROSTOFF E. (1979): In vitro corrosion testing of titanium surgical implant alloys: an approach to understanding titanium release from implants. *J Biomed Mater Res*. 13: 217-250.
- (22) WEINGART D, STEINEMANN S, SCHILLI W, STRUB JR, HELLERICH U, ASSENMACHER J, SIMPSON J. (1994): Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 23: 450-452.
- (23) WENNERBERG A, IDE-EKTESSABI A, HATKAMATA S, SAWASE T, JOHANSSON C, ALBREKTSSON T, MARTINELLI A, SÖDERVALL U, ODELIUS H. (2004): Titanium release from implants prepared with different surface roughness. *Clin Oral Implants Res*. 15: 505-512.
- (24) FRISKEN KW, DANDIE GW, LUGOWSKI S, JORDAN G. (2002): A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Aust Dent J*. 47: 214-217.
- (25) SCHLIEPHAKE H, REISS G, URBAN R, NEUKAM FW, GUCKEL S. (1993): Metal release

- from titanium fixtures during placement in the mandible: an experimental study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 8: 502-511.
- (26) WATAHA J. (1996): Materials for endosseous dental implants. *J Oral Rehabil*. 23: 79-90.
- (27) LUGOWSKI SJ, SMITH DC, MCHUGH AD, VAN LOON JC. (1991): Release of metal ions from dental implant materials in vivo: determination of Al, Co, Cr, Mo, Ni, V, and Ti in organ tissue. *Biomed Mater Res*. 25: 1443-1458.
- (28) RAKSHIT DS, LIM JT, LY K, IVASHKIV LB, NESTOR BJ, SCULCO TP, PURDUE PE. (2006): Involvement of complement receptor 3 (CR3) and scavenger receptor in macrophage responses to wear debris. *J Orthop Res*. 24: 2036-2044.
- (29) RAKSHIT DS, LIM JT, LY K, IVASHKIV LB, NESTOR BJ, SCULCO TP, PURDUE PE. (2006): Involvement of complement receptor 3 (CR3) and scavenger receptor in macrophage responses to wear debris. *Orthop Res*. 24: 2036-2044.
- (30) NAKASHIMA Y, SUN DH, TRINDADE MC, MALONEY WJ, GOODMAN SB, SCHURMAN DJ, SMITH RL. (1999): Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J Bone Joint Surg Am*. 81: 603-615.
- (31) RADER CP, STERNER T, JAKOB F, SCHÜTZE N, EULERT J. (1999): Cytokine response of human macrophage-like cells after contact with polyethylene and pure titanium particles. *J Arthroplasty*. 14: 840-848.
- (32) MALONEY WJ, SMITH RL. (1996): Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate wear debris. *Instr Course Lect*. 45: 171-182.
- (33) CATELAS L. (1998): In vitro induction of macrophage cytokine release by ceramic and polyethylene particles. 44th Annual meeting, Orthopaedic Research Society, New Orleans, Louisiana.
- (34) INGHAM E, FISHER J. (2005): The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials*. 26: 1271-1286.
- (35) PERALA DG, CHAPMAN RJ, GELFAND JA, CALLAHAN MV, ADAMS DF, LIE T. (1992): Relative production of IL-1 beta and TNF alpha by mononuclear cells after exposure to dental implants. *J Periodontol*. 63: 426-430.
- (36) XING Z, SCHWAB LP, ALLEY CF, HASTY KA, SMITH RA. (2008): Titanium particles that have undergone phagocytosis by macrophages lose the ability to activate other macrophages. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 85: 37-41.
- (37) BYLSKI D, WEDEMEYER C, XU J, STERNER T, LÖER F, VON KNOCH M. (2008): Alumina ceramic particles, in comparison with titanium particles, hardly affect the expression of RANK-, TNF-alpha-, and OPG-mRNA in the THP-1 human monocytic cell line. *J Biomed*

Mater Res A. 2008 Apr 30 [Epub ahead of print].

- (38) SABOKBAR A, FUJIKAWA Y, NEALE S, MURRAY DW, ATHANASOU NA. (1997): Human arthroplasty derived macrophages differentiate into osteoclastic bone resorbing cells. *Ann Rheum Dis*. 56: 414-420.
- (39) MERKEL KD, ERDMANN JM, MCHUGH KP, ABU-AMER Y, ROSS FP, TEITELBAUM SL. (1999): Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis. *Am J Pathol*. 154: 203-210.
- (40) SOYSA NS, ALLES N. (2009): NF-kappaB functions in osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 378: 1-5.
- (41) WEI X, ZHANG X, ZUSCIK MJ, DRISSI MH, SCHWARZ EM, O'KEEFE RJ. (2005): Fibroblasts express RANKL and support osteoclastogenesis in a COX-2-dependent manner after stimulation with titanium particles. *J Bone Miner Res*. 20: 1136-1148.
- (42) ALGAN SM, PURDON M, HOROWITZ SM. (1996): Role of tumor necrosis factor alpha in particulate-induced bone resorption. *J Orthop Res*. 14: 30-35.
- (43) MERKEL KD, ERDMANN JM, MCHUGH KP, ABU-AMER Y, ROSS FP, TEITELBAUM SL. (1999): Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis. *Am J Pathol*. 154: 203-210.
- (44) TUAN RS, LEE FY, T KONTTINEN Y, WILKINSON JM, SMITH RL; IMPLANT WEAR SYMPOSIUM 2007 BIOLOGIC WORK GROUP. (2008): What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles? *J Am Acad Orthop Surg*. 16 (Suppl 1): S42-S48.
- (45) FELOUTZIS A, LANG NP, TONETTI MS, BÜRGIN W, BRÄGGER U, BUSER D, DUFF GW, KORNMAN KS. (2003): IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res*. 14: 10-17.
- (46) ROBERT KOCH-INSTITUT (2008): Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest - Abendum zum LTT-Papier der RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ Bundesgesundheitsblatt 51: 1070-1076.
- (47) WALLAYS G, CEUPPENS JL. (1993): Human T lymphocyte activation by pokeweed mitogen induces production of TNF-alpha and GM-CSF and helper signaling by IL-1 and IL-6 results in IL-2-dependent T cell growth. *Eur Cytokine Netw*. 4: 269-277.
- (48) THEWES M, KRETSCHMER R, GFESSER M, RING J. (2001): Immunohistochemical characterisation of the perivascular infiltrate cells in tissues adjacent to stainless steel implants compared with titanium implants. *Arch Orthop Trauma Surg*. 121(4): 223-226.
- (49) MÜLLER K, VALENTINE-THON E. (2006): Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory evidence. *Neuro Endocrinol Lett*. 27(1): 31-35.

Fortbildungsveranstaltung anlässlich der Gründung der

DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR UMWELTZAHNMEDIZIN (DGUZ)

Die zahnärztliche Behandlung chronisch kranker Menschen

6. und 7. Juni 2009 · Berlin, Tagungshotel, Kablower Weg 87, D - 12526 Berlin

Samstag 6. Juni 2009 Anamnese in der Umwelt-ZahnMedizin

Moderation: Dr. Frank Bartram

Die Anamnese des Zahnarztes unter Berücksichtigung der chronischen Erkrankungen des Patienten

Wie viel medizinisches Wissen brauchen wir als Zahnärzte?

ZA Lutz Höhne, Dirmstein

Was der Zahnarzt von chronischen Erkrankungen wissen sollte

Prof. Dr. Rüdiger von Baehr, Berlin

Was der Zahnarzt über Multisystemerkrankungen in der Umweltmedizin wissen sollte (MCS, CFS u.a.)

Dr. Claus Bückendorf, Kiel

Heuschnupfen und Nahrungsmittelallergie - Folge zahnärztlicher Intervention?

Dr. Volker von Baehr, Berlin

Toxikologische und immunologische Diagnostik

Moderation: ZA Lutz Höhne

Immunologische Diagnostik in der Zahnheilkunde

Dr. Volker von Baehr, Berlin

Toxikologische Diagnostik in der Zahnmedizin

Dr. Thomas Fenner, Hamburg

Toxikogenetik - Kann man Probleme vorhersagen?

Dr. Eckart Schnakenberg, Hannover

Sonntag 7. Juni 2009 Chronische Erkrankungen und Umweltbelastungen

Moderation: Dr. Claus Bückendorf, Dr. Frank Bartram

Die „Matrix“ als kritisches Element bei chronischen Entzündungen

Dr. Martin Klehmet, Bremen

Schädigung der Hals-Wirbelsäule (HWS) als Ursache systemischer Erkrankungen?

Dr. Bodo Kuklinski, Rostock

Pestizide und Herbizide - Auswirkungen auf das orale System

Prof. Wolfgang Huber, Heidelberg

Bedeutung der Toxizität von Zahnmetallen für die Humanmedizin

Peter Jennrich, Würzburg

Metallbelastungen in der Umweltmedizin

Dr. Frank Bartram, Weissenburg

Bei Interesse senden wir Ihnen gerne die Anmeldeunterlagen zu.

Für sämtliche Rückfragen stehen Ihnen die Mitarbeiter der DGUZ-Geschäftsstelle unter Tel.: 030/7715 - 484 gerne zur Verfügung.

Informationen zum Curriculum auch unter www.dguz.de