

Hyperreaktivität von Gewebemakrophagen nach Kontakt mit Titanoxidpartikeln als Ursache einer verstärkten lokalen Entzündungsreaktion bei Patienten mit Periimplantitis

S. Schütt, V. von Baehr
Berlin

Titan zeichnet sich durch ein hervorragendes Korrosionsverhalten aus und hat dadurch eine recht gute Verträglichkeit. Allerdings wissen sowohl Orthopäden als auch Zahnmediziner, dass bei einigen Patienten die Implantate unerwünschte Entzündungserscheinungen induzieren, die zur fehlenden knöchernen Integration führen können. Bis heute sind die verantwortlichen Mechanismen der „Titan-Sensibilisierung“ nur teilweise bekannt. Echte Allergien auf Titan stellen im Unterschied zu anderen Metallen eine Rarität dar. Titanionen bilden durch ihre hohe Sauerstoffaffinität unmittelbar nach ihrer Freisetzung Oxide. Im Unterschied zu freien Ionen können Oxide keine Proteinbindung eingehen, sind somit keine Haptene und haben keine allergene Wirkung. Die häufigere Ursache der titaninduzierten Periimplantitis ist die überschießende proentzündliche Reaktivität der Gewebemakrophagen nach Kontakt mit Titan(oxid)partikeln, welche anhand der proentzündlichen Schlüsselzytokine Interleukin-1 und TNF- α sowohl in vivo (In-situ-Hybridisierung) als auch ex vivo (PBMC-Stimulationsüberstand) messbar ist. Diese Zytokinantwort beruht nicht auf der Anwesenheit spezifischer Lymphozyten (somit liegt definitionsgemäß keine Allergie vor), sondern auf einer erhöhten Entzündungsbereitschaft unspezifischer Entzündungszellen (Gewebemakrophagen, Monozyten) nach Kontakt mit partikulärem Titanabrieb (debris). Die Intensität, mit der die Gewebemakrophagen auf die Abrieb-Titanpartikel mit einer Entzündung antworten, ist im Wesentlichen genetisch geprägt. Die vorliegende Arbeit gibt den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur zum Thema „Immunologie des Titans“ wieder.

Schlüsselwörter

Titan – Entzündung – Makrophagen – Genpolymorphismus, Periimplantitis – Abrieb – Allergie

Mehr als 95% der Zahnimplantate bestehen aus Reintitan. Die Hauptvorteile des Titans liegen neben den nachfolgend diskutierten immunologischen Eigenschaften, in dem geringen spezifischen Gewicht, der mechanischen Stabilität und der geringen Wärmeleitfähigkeit. Aus diesen Gründen wird Reintitan neben Titanlegierungen auch häufig für künstliche Gelenke und Osteosynthesplatten verwendet. Es gilt als gute Alternative bei den immer häufiger vorkommenden Metallallergien.

In der Literatur über Unverträglichkeiten auf Gelenkersatz finden sich viele gut dokumentierte Kasuistiken. Für die Mehrzahl der orthopädischen Fallbeschreibungen über implantatassoziierte lokalisierte oder generalisierte Ekzeme, Urtikarienschübe, persistierende entzündliche

Schwellungen, sterile Osteomyelitiden oder Fälle von aseptischen Implantatlockerungen sind die als klassische Kontaktallergene bekannten Metalle wie Nickel, Kobalt und Chrom [4] oder die verwendeten Acrylat- und antibiotikaenthaltenden Zemente verantwortlich [20]. Aber auch zu Gelenkimplantaten aus Reintitan finden sich zahlreiche Kasuistiken und Studien in der orthopädischen Fachliteratur [2]. Anders als in der Zahnmedizin werden hier bakterielle Ursachen als kausaler Faktor kaum diskutiert, sondern es ist unumstritten, dass Abriebpartikel des Titanimplantates der Auslöser der Entzündung sind. In der Zahnmedizin wird diesem Problem derzeit relativ wenig Beachtung geschenkt. Eine Ursache ist sicherlich, dass die Folgen eines Zahnimplantatverlustes in ihrer unmittelbaren und auch sozioökonomischen Bedeutung im Vergleich zum Verlust eines Gelenkersatzes weniger ausgeprägt sind. Leider gibt es aber, und hier spielt sicherlich professionelles industrielles Marketing eine Rolle, bei vielen Zahnärzten die Annahme, dass Titan biokompatibel ist, was bedeuten würde, dass es vom Immunsystem nicht erkannt wird. Warum diese Annahme falsch ist, wird nachfolgend erläutert.

Häufig wird auch angemerkt, dass die Studienergebnisse der Orthopädie nicht auf die zahnärztlichen Implantate zu übernehmen 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. Dieses ist möglicherweise für die toxikologischen Betrachtungen 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 [11]. Allerdings kann auch das für Implantate verwendete Reintitan Nickel enthalten, welches schon aus dem Ausgangsmaterial für die Herstellung der Umschmelzblöcke stammt [24]. 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 nickelfrei bezeichnet werden. Der Autor kommt 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 [20].

Andere Metalle als Ursache von Implantatunverträglichkeiten

Auch wenn Metallallergien für die zahnmedizinisch verwendeten Reintitanimplantate ohne Bedeutung sind, sollten sie wegen den möglichen Auswirkungen bei der Versorgung mit NEM-Material nicht unerwähnt bleiben. In der Orthopädie ist es unbestritten, dass die Mehrzahl der Unverträglichkeiten auf implantierte Legierungsmaterialien wie vor allem Chrom, Kobalt, Molybdän und nickelhaltige Legierungen

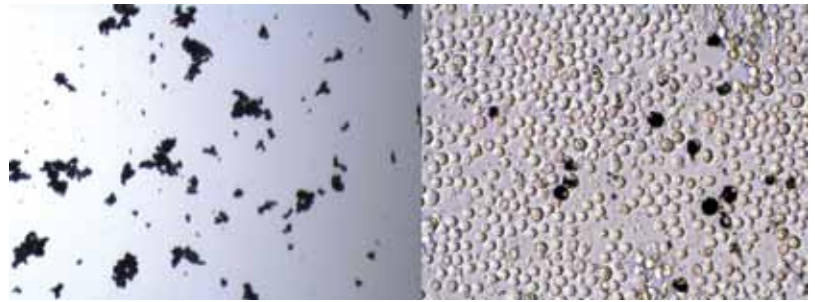


Abb. 1 Die linke Abb. zeigt in Puffer „gelöste“ Titanoxidpartikel. In der rechten Abb. sind Patientenzellen zu diesen Partikeln gegeben worden. Das Bild wurde 120 min danach angefertigt. Sämtliche Titanpartikel befinden sich innerhalb der Makrophagen.

auf zellulär vermittelten Reaktionen des Immunsystems bei individuell bestehenden Typ-IV-Sensibilisierungen beruhen. Im periimplantären Gewebe lassen sich stets T-lymphozytäre Entzündungskomponenten finden [31]. Der Nachweis der Sensibilisierung erfolgte früher mit dem Epikutantest, in neueren Arbeiten mit dem Lymphozytentransformationstest oder mit T-Zell-assoziierten Zytokinverfahren [10, 13].

Dass auch die NEM-Implantate selbst eine Quelle der Sensibilisierung sind, zeigte Swiontkowski, indem er bei Patienten nach erfolgter orthopädischer Implantation eine mehr als doppelt so hohe Sensibilisierungsrate auf Kobalt, Nickel und Chrom nachwies [23]. 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 2 im Abstand von 6 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 zurück (durch den Test selbst induziert!) [1]. Leider sind diese Daten vielen Dermatologen heute

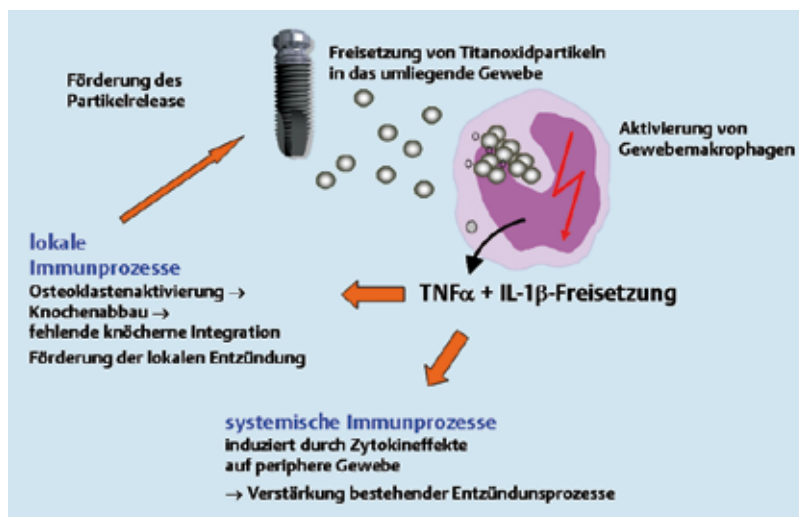


Abb. 2 Titan-Mechanismus:
Die nach Kontakt mit Titanpartikeln freigesetzten pro-entzündlichen Zytokine haben lokale und systemische Effekte.

nicht mehr bekannt, sodass der Epikutantest 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 Zytotoxizitätstests 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 [3]. 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 verwendet. Somit stellt sich hier häufiger die Frage nach einer Unverträglichkeit von Titan selbst.

Die häufig getroffene 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. Die Aussage ist aber zweifelsohne falsch, wenn man diesem Material damit eine allgemeingültige Verträglichkeit und Biokompatibilität bescheinigt, da Allergien nicht die einzige Ursache von immunologisch bedingten Unverträglichkeiten sind. Das über Jahre selbst auf Fachkongressen genährte 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 [25]. Zumindest zum Teil entsteht dieser bereits bei der Einbringung [14]. Diese Metallpartikelkomplexe haben eine Größe zwischen 1 und 10 μm und sind 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 in Gewebemakrophagen und Osteoklasten 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 [29]. Die Rauigkeit der Oberflächen verschiedener Implantate scheint dabei interessanterweise keinen wesentlichen Einfluss auf die Freisetzung zu haben [30].

Frissen 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 [9].

Die Tatsache, dass die Lunge für freiwerdende Titanpartikel das bevorzugte Zielorgan darstellt, wird durch andere tierexperimentelle Studien bestätigt. Während einige Untersucher erhöhte Titanmengen in implantatfernen Organen nachwiesen, 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. 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 [27].

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 [19]. Abb. 1 zeigt in unserem Institut aufgenommene Zellkulturen die beweisen, dass die Titanoxidpartikel schon nach

60 min vollständig intrazellulär in Makrophagen zu finden sind.

Eine Opsonierung scheint für Titanpartikel im Unterschied zu PMMA-Partikeln (Polymethylmethacrylat) nicht notwendig zu sein, da die Aufnahme mit und ohne Serumzusatz stattfindet. Nakashima zeigte sogar, dass Titanionen auch ohne Phagozytose in der Lage sind, Makrophagen zur Bildung von TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha) und IL-1 (Interleukin 1) zu aktivieren. So kommt es nach Komplement-Rezeptorbindung zur Aktivierung von Threonin- und Serinkinasen und nachfolgender Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B (Nuclear-Factor-KappaB) [16].

Infolge beider Aktivierungswege schütten die Makrophagen NF κ B-abhängige proentzündliche Zytokine aus. Gezeigt ist dieses für TNF- α , IL-1 und IL-6, Prostaglandin E2 sowie Matrix-Metalloproteinasen und lysosomale Enzyme [16, 18]. Dabei ist das Ausmaß der Freisetzung abhängig von der Größe, Komposition und der Menge phagozytierter Partikel [5]. Die größte biologische Reaktivität scheint auf eher kleinere Partikelgrößen zwischen 0,1 und 1 μ m stattzufinden [12]. 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 [17]. Interessant scheinen 2008 publizierte Daten zu sein, nach denen einmal phagozytierte Titanpartikel nicht in der Lage sind, ein zweites Mal Makrophagen zu aktivieren. Dies spricht dafür, dass die Oberflächenchemie der Titanpartikel bedeutsam ist [32]. Diese Tatsache könnte Ergebnisse von Rader erklären, die zeigten, dass Zirkonoxidpartikel gleicher Größe kein TNF- α in Makrophagenkulturen induzieren [18]. Diese Tatsache hat zweifelsohne Bedeutung für die Implantologie der Zukunft und deckt sich mit Beobachtungen, dass Zirkonimplantate eine sehr gute Gewebeintegration zeigen.

Effekte der proentzündlichen Zytokine

Die Schlüsselrolle der Gewebemakrophagen, zu denen auch die Osteoklasten gehören, im Zusammenhang mit aseptischen Implantatlockerungen ist unbestritten. Es ist bekannt, dass sowohl TNF- α als auch IL-1 die Aktivität von Osteoklasten und Synoviafibroblasten steigern, denen ihrerseits eine Schlüsselrolle bei der Osteolyse zugeschrieben wird [15]. IL-1 wurde daher in früheren Nomenklaturen auch als osteoklasten-aktivierender Faktor bezeichnet. Eine Schlüsselrolle in der Aktivierung der knochenabbauenden Osteoklasten nimmt NF κ B ein. Die Tatsache, dass die Deletion der NF κ B p50 und p52 Untereinheit zur kompletten Inaktivität von Osteoklasten führt, zeigt, dass NF κ B essenziell

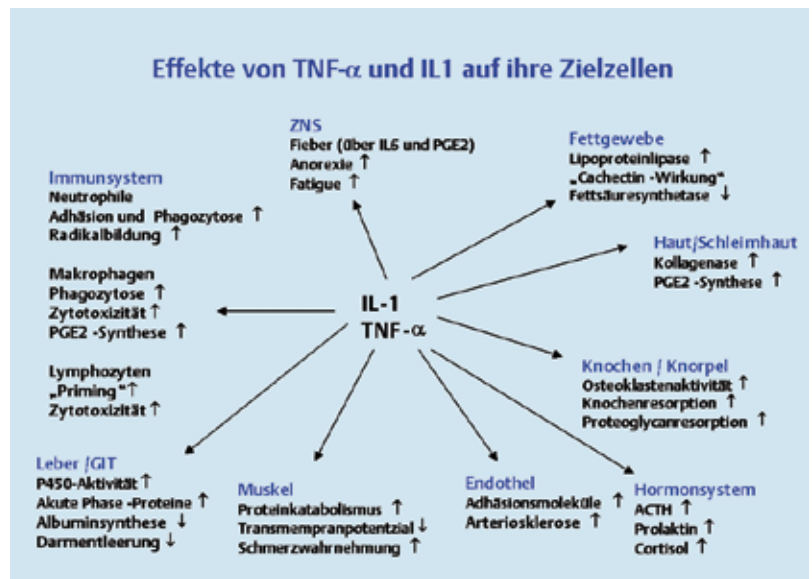


Abb. 3 IL1-TNF-Effekte: Die proentzündlichen Zytokine vermitteln eine Vielzahl biologischer Effekte.

für die Expression von RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) in Osteoklasten-Präkursoren ist [22]. Titanpartikel steigern ebenso wie Prostaglandin E2 dosisabhängig in Fibroblasten die Expression von RANKL [28].

Nach Zugabe von TNF- α -blockierenden Antikörpern im Mausmodell konnte die Knochenresorption vermindert werden. Ebenfalls ist die Knochenresorption in TNF- α -Gen-depletierten Mäusen nahezu vollständig unterbunden [15].

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 kodierenden Genbereichen und Promotorregionen dieser Zytokine. So hat man gezeigt, dass genetische Konstellationen dafür verantwortlich sind, dass etwa 15–20% der Bevölkerung nach Partikelkontakt ausgesprochen stark mit einer Entzündung reagieren. Man spricht auch von 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 einen periprosthetischen Knochenverlust aufweisen [26]. Kornman zeigte, dass Patienten mit einem IL-1-Polymorphismus eine signifikant höhere Verlustrate von dentalen Titanimplantaten aufwiesen [8].

Proentzündliche Zytokine, wie TNF- α oder IL-1, wirken allerdings nicht nur lokal. Als sogenannte proentzündliche „Alarmzytokine“ ist ihre wichtigste Aufgabe die Rekrutierung weiterer Immunzellen (d.h. Verstärkung der lokalen Entzündung), die Initiierung der Akute-Phase-

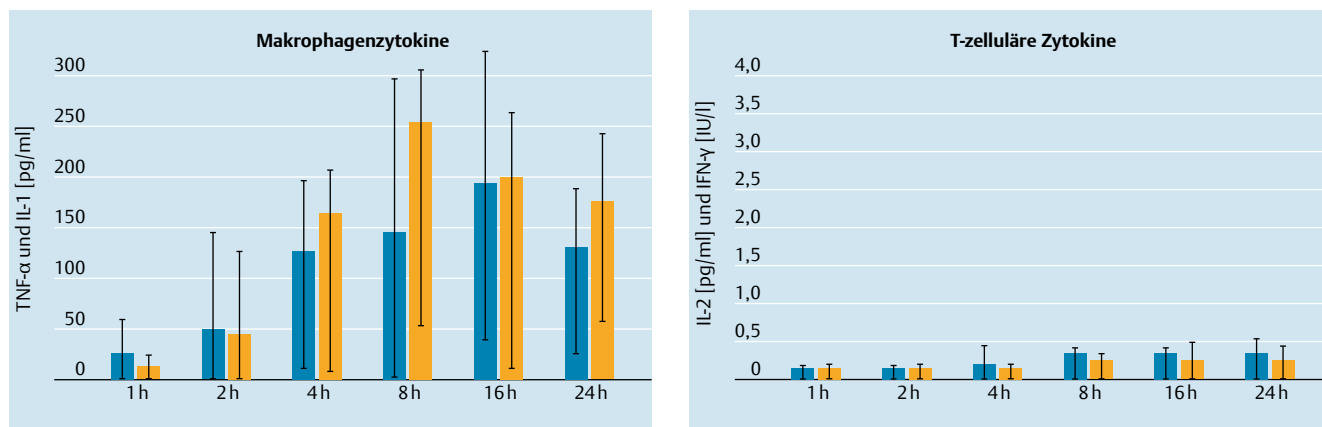


Abb. 4 Untersucht wurden 11 Patienten mit aseptischer Implantatlockerung (Hüfte, Knie) innerhalb eines Jahres nach OP. Die Ergebnisse zeigen, dass ausschließlich die von Makrophagen produzierten TNF- α und IL-1 in einer typischen zeitlichen Kinetik freigesetzt werden, nicht aber die Lymphozytenzytokine IL-2 und IFN- γ . Somit sprechen die Ergebnisse für eine makrophagenassoziierte Entzündungsreaktion und gegen eine T-Zell-vermittelte Allergie. Passend zu diesen Ergebnissen zeigte kein Patient einen positiven LTT auf Titanoxid, lediglich 2 Patienten eine grenzwertige Nickelreaktion. Der Titanstimulationstest zeigte bei allen 11 Patienten pathologische Werte.

Reaktion in der Leber sowie die Vermittlung weiterer entzündlicher Vorgänge in anderen Geweben zu initiieren (Abb. 3). Alle durch diese Zytokine vermittelten Effekte dienen der Stärkung der Immunantwort bzw. dem Fokus 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. Immun-symptome wie subfebrile Temperaturen, Fatigue, grippeähnliche Symptome oder Muskel- und Gliederschmerzen können 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 ist das bei Weitem wichtigste immunologische Korrelat für die gesteigerte Immunantwort auf Titanoxidpartikel und die Hauptursache bei fehlender Osseointegration von Implantaten sowie damit assoziiertem Entzündungsgeschehen. 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 Proteinstruk-

tur 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 Protein 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 hinzugefügt. Sind metallspezifische 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-Instituts weist dem LTT bei systemischen Sensibilisierungen eine diagnostische Überlegenheit zu [7].

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. Aufgrund ihrer hohen Sauerstoffaffinität oxidieren Titanionen unmittelbar nach ihrer

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Titan-Stimulationstest			
TNF- α stimuliert	341.4	pg/ml	< 20.0
IL-1 β stimuliert	284.9	pg/ml	< 15.0
Erhöhte Freisetzung von IL1 und TNF α nach Stimulation von Makrophagen mit Titanoxid. Im Einklang damit liegt die Entzündungsneigung GRAD 4 vor. Somit besteht eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanpartikel. Diese Befundkonstellation stellt eine Prädisposition für einen primären bzw. sekundären Titanimplantatverlust und/oder ein Titan assoziiertes Immungeschehen dar.			
Molekulardiagnostik/-Genetik			
Zytokinpolymorphismen Profil			
IL1A -889: Genotyp	TT		
IL1B +3953: Genotyp	CT		
IL1RA +2018: Genotyp	CC		
TNFA -308: Genotyp	AA		
Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNF α und IL1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten. Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine sehr stark erhöhte Entzündungsaktivität (Grad 4).			

Abb. 5 Nachweis einer Entzündungs-High-Responderkonstellation sowohl funktionell im Titanstimulationstest als auch mittels der genetischen Analyse (Grad-4-Entzündungsprädisposition).

Freisetzung aus dem metallischen Gefüge. Es liegt somit im biologischen Gewebe nicht ionisiert vor und kann 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 (Abb. 4).

Die fehlende IFN- γ und IL-2-Induktion und die für eine unspezifische polyklonale Immunantwort sprechenden bis zu 30% reaktiven Lymphozyten im Zellkulturversuch schließen weitestgehend aus, dass hier titanspezifische Lymphozyten kausal beteiligt sind. Vielmehr sprechen die schon nach 2 h 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 [24]. 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 sekun-

däre T-Zellaktivierung bedingt war. Es ist bekannt, dass TNF- α -Lymphozyten zur (unspezifischen) Proliferation anregen kann.

Studien, die nach Explantation im periprothetischen 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.

Diese unspezifischen Reaktionen, d.h. die labor-diagnostische 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 Titanosis möglich, bei welcher eine unspezifische Makrophagenaktivierung sicher ausgeschlossen werden kann. Die vor 2003 von einigen Laboren in Deutschland angegebenen Raten gesicherter Typ-IV-Sensibilisierungen auf Titan von bis zu 40% sind auf diese methodischen Unzulänglichkeiten, vor allem auf den Einsatz zu hoher Konzentrationen des Titans im Test selbst, zurückzuführen.

Diagnostik der Titanüberempfindlichkeit

Da die Hyperreaktivität der Makrophagen weder mit dem Epikutantest noch mit dem Lymphozytentransformationstest nachweisbar ist, wurde für diese Fragestellung mit dem Titanstimulationstest ein einfacher und kostengünstiger Screening-Test entwickelt und validiert [6]. Bei diesem Vollblutstimulationstest wird untersucht, ob die Monozyten/Makrophagen des Patienten nach Kontakt mit Titanpartikeln mit einer gesteigerten Freisetzung von TNF- α und/oder IL1 reagieren.

In dem zweiten zur Verfügung stehenden Verfahren werden die bekannten Polymorphismen in den Genen für TNF- α , IL1- α , IL1- β und dem IL1-Rezeptorantagonist direkt nachgewiesen. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass diese Testung nicht von aktuellen Entzündungsgeschehen oder immunsuppressiven Therapien beeinflusst wird. Die genetische Testung erlaubt anhand der gefundenen Allelkombination die Zuordnung zu einem Entzündungsgrad. Patienten mit dem Grad 3 und 4 gelten als High-Responder und somit als Risikoträger für eine titanassoziierte Periimplantitis. In ca. 90% der Fälle sind diese mit einem positiven Titanstimulationstest assoziiert. In der Praxis werden beide Tests meist kombiniert eingesetzt. Vor allem im Vorfeld von Implantationen sollte neben dem funktionellen Titanstimulationstest immer auch die genetische Entzündungsneigung bestimmt werden. Zudem kann die Bestimmung des Entzündungsgrads zur

Abklärung grenzwertiger Titanstimulationstests herangezogen werden.

Was bedeutet ein positives Ergebnis im Titanstimulationstest oder ein Entzündungsgrad 3 oder 4?

Ein auffälliges Ergebnis in einem der beiden Untersuchungen kennzeichnet das Vorliegen einer Prädisposition für eine aseptische Periimplantitis, die mit einem primären oder sekundären Implantatverlust verbunden sein kann [8]. Es ist nicht gleichzusetzen mit einer Allergie, bei der das Allergen grundsätzlich zu meiden wäre. Einige Autoren gehen davon aus, dass bei einem positiven Titanstimulationstest die Gefahr eines Implantatverlustes ungefähr dem Risiko eines starken Rauchers entspricht. Ein positiver Titanstimulationstest oder ein Entzündungsgrad 3–4 stellt also für sich allein noch keine absolute Kontraindikation für ein Titanimplantat dar. Es sollten aber in diesen Fällen Alternativen (z. B. Keramikimplantate) kritisch geprüft und prophylaktische Maßnahmen intensiviert werden (Prophylaxe, Verwendung niedriger Drehzahlen, keine Sofortimplantation, Herdsanierung, anti-entzündliche Maßnahmen, Raucherentwöhnung, keine Mehrfachimplantationen, bis 3 Wochen nach Implantation Vermeidung jeglicher Immunstimulation). Gegebenenfalls können immunsuppressive Maßnahmen zum Zeitpunkt der Implantateinbringung förderlich sein.

Eine im Februar dieses Jahres entblindete Studie, die von der Deutschen Gesellschaft für Umwelt-ZahnMedizin (DGUZ) initiiert wurde, konnte die prognostische Aussagekraft beider Analysen bestätigen. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Implantate seit mehr als 5 Jahren problemlos eingeheilt) zeigten Patienten mit Implantatverlust ohne Belastung in der Einheilphase sowie auch Patienten mit Implantatverlust nach Belastung eine signifikant höhere in-vitro-titaninduzierte TNF- α - und IL-1- β -Freisetzung sowie einen im Mittel deutlich höheren genetischen Entzündungsgrad. Die Ergebnisse der Studie werden von Dr. Jacobi-Gresser, Mainz, auf der 2. Jahrestagung der Gesellschaft am 29. und 30. Mai dieses Jahres vorgestellt.

Zusammenfassung

Eine immunologische Überempfindlichkeit auf Titan ist möglich. Häufigste Ursache ist nicht die Allergie, sondern Hyperreaktivitäten von Gewebemakrophagen (Osteoklasten, Bindegewebsmakrophagen) in unmittelbarer Nähe des Implantats auf Titan-Abriebpartikel. Die zugrunde liegenden immunologischen Konstellationen zeigen ca. 15% der Bevölkerung. Dass die Inzidenz der klinisch objektivierbaren Periimplantitis geringer ist, macht deutlich, dass die immunologischen Konstellationen nur einen von mehreren Risikofaktoren darstellen. Wichtig ist zu betonen, dass es sich bei den Genpolymorphismen um angeborene Prädispositionsfaktoren handelt, 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. Ein Epikutantest auf Titan, welcher lediglich die allenfalls als Rarität auftretende Typ-IV-Sensibilisierung nachweisen würde, ist zur Diagnostik ungeeignet.

Hyperactivity of Tissue-macrophages after Contact with Particles of Oxidated Titan as the Cause of an Enhanced Local Inflammatory Reaction in Patients with Periimplantitis

One of the main reasons for the high immunological tolerance of Titan in comparison to other metals is its excellent corrosive behaviour. On the other side it is well known by orthopedists and dentists that in some patients titanium implants induce inflammatory reactions that not seldom cause the integration of the implant to fail.

Until today the responsible mechanisms of this „titanium sensibilisation“ are only partially known. Contrary to allergies towards other metals, real cellular induced allergies for titan are very seldom. Due to their high affinity to oxygen, titan-ions directly after their release form oxides. Other than free ions, oxides can not bind to proteins and therefore can not act as a hapten.

A common cause of this „titanium sensibilisation“ is the exaggerated pro-inflammatory reactivity of tissue-macrophages after contact with titan(oxid) particles. This reaction is as well in vivo as in vitro measurable by the pro-inflammatory key-cytokines interleucine-1 and TNF- α . The cytokine response is not caused by the presence of specific lymphocytes but is based upon an enhanced inflammatory readiness of unspecific inflammatory cells after contact with debris (titan-particle-abrasion). The intensity of the inflammatory reaction of tissue-macrophages towards titan-particle-abrasion is mainly dependant upon genetical factors.

Key words

Titanium – Inflammation – Macrophages – Gene Polymorphism – Peri-implantitis – Debris – Allergy

Literatur

- 1 Agrup G. Sensitization induced by patch testing. *Br J Dermatol* 1968; 80: 631–634
- 2 Basketter DA, Whittle E, Monk B. Possible allergy to complex titanium salt. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 310–311
- 3 Brune D. Metal release from dental biomaterials. *Biomaterials* 1986; 7: 163–175
- 4 Carlsson AS, Magnusson B, Möller H. Metal sensitivity in patients with metal-to-plastic total hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1980; 51: 57–62
- 5 Catelas L. In vitro induction of macrophage cytokine release by ceramic and polyethylene particles. 44th Annual meeting, Orthopaedic Research Society, New Orleans, Louisiana, 1998
- 6 Dörner T, von Baehr V et al. Implant-related inflammatory arthritis. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 53
- 7 Eis D. et al. Qualitätssicherung beim Lymphozyten-transformationstest – Bundesgesundheitsblatt 2008; 51: 1070–1076
- 8 Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS et al. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14: 10–17
- 9 Frisken KW, Dandie GW, Lugowski S et al. A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Aust Dent J* 2002; 47: 214–217
- 10 Hallab N. Metal sensitivity in patients with orthopedic implants. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 215–218
- 11 Huang HH, Chiu YH, Lee TH et al. Ion release from NiTi orthodontic wires in artificial saliva with various acidities *Biomaterials* 2003; 24: 3585–3592
- 12 Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials* 2005; 26: 1271–1286
- 13 Lindemann M, Rietschel F, Zabel M et al. Detection of chromium allergy by cellular in vitro methods. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1468–1475

- 14 Matthew IR, Frame JW, Browne RM et al. In vivo surface analysis of titanium and stainless steel miniplates and screws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 463–468
- 15 Merkel KD, Erdmann JM, McHugh KP et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis. *Am J Pathol* 1999; 154: 203–210
- 16 Nakashima Y, Sun DH, Trindade MC 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: 603–315
- 17 Perala DG, Chapman RJ, Gelfand JA et al. Relative production of IL-1 beta and TNF alpha by mononuclear cells after exposure to dental implants. *J Periodontol* 1992; 63: 426–430
- 18 Rader CP, Sterner T, Jakob F et al. Cytokine response of human macrophage-like cells after contact with polyethylene and pure titanium particles. *J Arthroplasty* 1999; 14: 840–848
- 19 Rakshit DS, Lim JT, Ly K et al. Involvement of complement receptor 3 (CR3) and scavenger receptor in macrophage responses to wear debris. *J Orthop Res* 2006; 24: 2036–2044
- 20 Schuh A, Thomas P, Kachler W et al. Allergic potential of titanium implants. *Orthopade* 2005; 34: 327–328
- 21 Solar RJ, Pollack SR, Korostoff E. In vitro corrosion testing of titanium surgical implant alloys: an approach to understanding titanium release from implants. *J Biomed Mater Res* 1979; 13: 217–250
- 22 Soysa NS, Alles N. NF-kappaB functions in osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 378: 1–5
- 23 Swiontkowski MF, Agel J, Schwappach J et al. Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries. *Orthop Trauma* 2001; 15: 86–89
- 24 Thomas P, Bandl WD, Maier S et al. 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
- 25 Torgersen S, Gjerdet NR, Erichsen ES et al. Metal particles and tissue changes adjacent to miniplates. A retrieval study. *Acta Odontol Scand* 1995; 53: 65–71
- 26 Tuan RS, Lee FY, T Kontinen Y et al. 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? *Implant Wear Symposium 2007 Biologic Work Group. J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16 (Suppl. 1): S42–48
- 27 Wataha J. Materials for endosseous dental implants. *J Oral Rehabil* 1996; 23: 79–90
- 28 Wei X, Zhang X, Zuscik MJ et al. Fibroblasts express RANKL and support osteoclastogenesis in a COX-2-dependent manner after stimulation with titanium particles. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1136–1148
- 29 Weingart N, Steinemann S, Schilli W et al. Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23: 450–452
- 30 Wennerberg A, Ide-Ektessabi A, Hatkamata S et al. Titanium release from implants prepared with different surface roughness. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15: 505–512
- 31 Willert HG, Buchhorn GH, Hess T. The significance of wear and material fatigue in loosening of hip prostheses. *Orthopäde* 1989; 18: 350–369
- 32 Xing Z, Schwab LP, Alley CF et al. Titanium particles that have undergone phagocytosis by macrophages lose the ability to activate other macrophages. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008; 85: 37–41

Korrespondenzadresse

Dr. Volker von Baehr
Immunologie und Allergologie am
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin
Nicolaisstraße 22
12247 Berlin
E-Mail: v.baehr@imd-berlin.de