

# DIE IMMUNOLOGIE DES TITANS - TITANUNVERTRÄGLICHKEIT - MYTHOS ODER REALITÄT?

Dr. med. Volker von Baehr  
Ärztlicher Leiter der Abteilungen Immunologie und  
Allergologie im Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR  
Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin  
Tel.: 030 - 77001-220 • Fax: 030 - 77001-236  
vbaehr@imd-berlin.de  
www.imd-berlin.de • www.zahnarzt-diagnostik.de • www.inflammatio.de

## **Abstrakt**

***Bis heute ist es umstritten, ob es auf Titan individuelle Unverträglichkeiten gibt. Echte Allergien auf Titan sind im Unterschied zu anderen Metallen selten, da Titanionen durch ihre hohe Sauerstoffaffinität unmittelbar nach ihrer Freisetzung Oxide bilden. Oxide können keine Proteinbindung eingehen und somit keine haptene und somit keine allergene Wirkung entfalten. Diese Tatsache hat dazu geführt, dass Titan bis heute nicht selten als biokompatibel angesehen wird. Diese Annahme ist aber nicht richtig, wenn man damit meint, dass Titan vom Immunsystem nicht wahrgenommen wird. In diesem Fall wäre eine knöcherne Integration nicht möglich, da diese immer einen Reiz seitens des zu integrierenden Werkstoffes zur Voraussetzung hat.***

***Tatsache ist, dass Titan über einen anderen immunologischen Mechanismus Auslöser einer Titan-induzierten Periimplantitis sein kann. Ursächlich sind dafür sind aber nicht allergische Mechanismen sondern überschießende Entzündungsreaktionen der Gewebemakrophagen nach Kontakt mit Titan(oxid)partikeln. Diese Entzündungsantwort beruht nicht auf der Anwesenheit spezifischer Lymphozyten (somit liegt definitionsgemäß keine Allergie vor) sondern auf einer in der Regel genetisch determinierten gesteigerten Entzündungsbereitschaft der unspezifischer Entzündungszellen nach Kontakt mit partikulärem Titanpartikelabrieb (engl. „debris“).***

***In der vorliegenden Arbeit soll der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Literatur zum Thema „Immunologie des Titans“ wiedergegeben werden.***

Reintitan stellt das Material dar, aus dem mehr als 95 % der Zahnimplantate gefertigt sind. Die Vorteile 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 Osteosyntheseplatten 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 Implantat-assoziierte lokalisierte oder generalisierte Ekzeme, Urtikariaschübe, persistierende entzündliche Schwellungen, sterile Osteomyelitiden oder Fälle von aseptischen Implantat-

lockerungen sind allerdings die klassischen Kontaktallergene wie Nickel, Kobalt und Chrom (4) oder die verwendeten Acrylat- und Antibiotika-enthaltenden Zemente verantwortlich (21). Aber auch zu Gelenkimplantaten aus Reintitan finden sich zahlreiche Kasuistiken und Studien in der orthopädischen Fachliteratur (2).

In der Zahnmedizin wird die Diskussionen deutlich emotionaler geführt, ob es eine individuelle Unverträglichkeit von Titan gibt. Verantwortlich für Missverständnisse zwischen Befürwortern und Gegnern sind häufig fehlerhafte Begriffsbestimmungen, so zum Beispiel die Verwechslung der Begriffe „Allergie“ und „Entzündungsreaktion“.

Auch wenn Metallallergien für die zahnmedizinisch verwendeten Reintitanimplantate von geringer Bedeutung sind, sollten sie zum besseren Verständnis der immunologischen Mechanismen hier nicht unerwähnt bleiben.

## **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 körpereigene 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 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.

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.

## Wie funktioniert die Metallallergie?

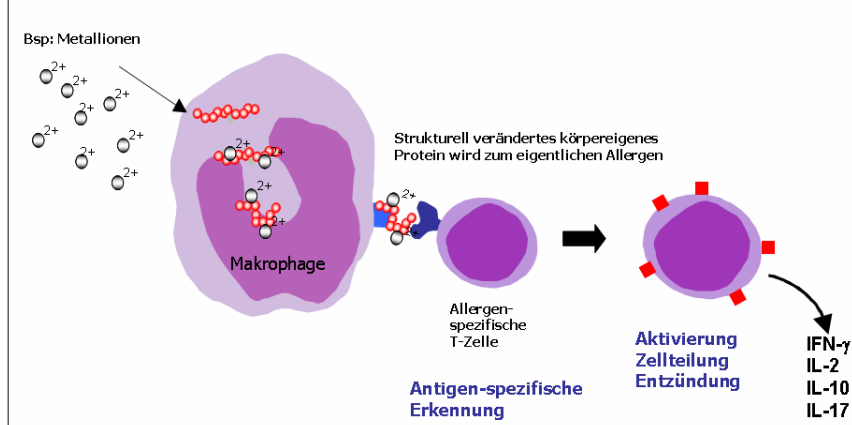


Abb. 1: Darstellung des Mechanismus der einer Typ IV-Allergie auf Metallionen zu Grunde liegt

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 Metall-spezifische T-Lymphozyten vorhanden, kommt es zu einer Zellaktivierung, die quantitativ und objektiv gemessen werden kann. Die Effektorzelltypisierung arbeitet mit dem gleichem Ansatz. Hier wird allerdings nicht die Zellvermehrung als Messparameter verwendet, sondern die von den aktivierten spezifischen Lymphozyten produzierten Lymphokine, hauptsächlich  $\text{IFN-}\gamma$ . Der auch heute noch häufig verwendete Epikutantest ist für den Nachweis einer Implantatmetall-Sensibilisierung ungeeignet, 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 (7).

In der Orthopädie ist es unbestritten, dass die Mehrzahl der 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. Im periimplantären Gewebe lassen sich stets T-lymphozytäre Entzündungskomponenten finden.

Dass auch die NEM-Implantate selbst sensibilisierend wirken können, zeigte Swiontkowski indem er bei Patienten nach erfolgter orthopädischer Implantation eine mehr als doppelt so hohe Sensibilisierungsrate auf Kobalt, Nickel und Chrom nachwies (24). Nicht auszuschließen ist allerdings, dass diese Sensibilisierung auch durch den vor angegangenen 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 zurück (durch den Test selbst induziert!) (1). Leider sind diese Daten vielen Dermatologen heute nicht mehr bekannt, so dass 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 Argu-

menten 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  $\mu\text{g}$  liegt (3). Zudem werden bei diesen Diskussionen die verschiedenen Wertigkeiten der Metalle zu meist nicht beachtet.

## Was ist beim Titan anders?

Im Unterschied zu allen anderen in Legierungen verwendeten Metallen kommt der für eine Allergie notwendige Hapten-Protein-Mechanismus beim Titan von Ausnahmen abgesehen (siehe unten) nicht zum tragen. Die Ursache liegt in den biochemischen Besonderheiten des Titans. Auf Grund ihrer hohen Sauerstoffaffinität oxidieren Titanionen unmittelbar nach ihrer Freisetzung aus dem metallischen Gefüge. Titan liegt somit im biologischen Gewebe nicht als bindungsfähiges Ion vor und kann sich daher körpereigene Eiweiße nicht verändern (keine Haptenwirkung). Folgerichtig ist die Klonierung Titan-spezifischer Lymphozyten im Unterschied zu allen anderen Metallen bis heute nicht gelungen.

Die auf Grund dieser Besonderheiten des Titans häufig ge-

machte Aussage, dass es „auf Titan keine Allergien gibt“, ist aus streng immunologischer Sicht richtig, wenn man von Einzelfällen absieht. Der Begriff der Allergie beschränkt sich in der Immunologie auf die übliche Definition von Coombs und Gell, dass nämlich allergen-spezifische Antikörper oder Lymphozyten an der Allergenerkennung beteiligt sind. 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

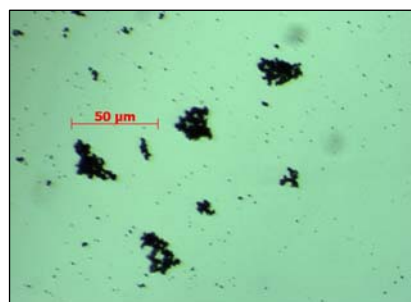
Metallischer Abrieb findet an der Oberfläche implantierter Titanmaterialien statt. Zumindest zum Teil entsteht dieser bereits bei der Einbringung (15). Diese Metallpartikelkomplexe haben eine Größe zwischen 1 und 10  $\mu\text{m}$  und sind nahezu immer im umgebenden Knochen- oder Weichgewebe des Implantats zu finden. Die Partikel sind histologisch zum Teil durch fibrosierendes Bindegewebe abgekapselt oder sie liegen intrazellulär in Gewebsmakrophagen und Osteoklasten vor (22).

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 (28). Frisken zeigte im Versuch an Schafen, dass nach erfolgreichen Insertionen eines Titanimplantates in die Mandibula jeweils in der Lunge und in Lymph-

knoten 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 freierwerdende Titanpartikel das bevorzugte Zielorgan darstellt, wird durch andere tierexperimentelle Studien bestätigt. Während einige Untersucher erhöhte Titanmengen in Implantat-fernen Organen nachweisen, konnten andere 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 (20). Abb. 2 zeigt in unserem Institut aufgenommene Zellkulturen die beweisen, dass die Titanoxidpartikel schon nach 60 Minuten vollständig intrazellulär in Makrophagen zu finden sind.

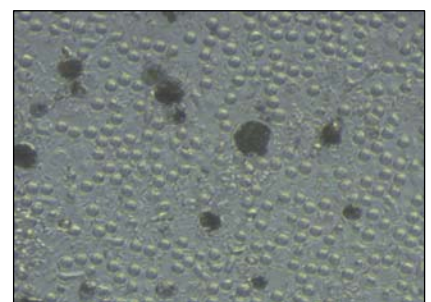


Eine Opsonierung scheint für Titanpartikel im Unterschied zu PMMA-Partikeln nicht notwendig zu sein, da die Aufnahme mit und ohne Serumzusatz stattfindet. Nakashima zeigte sogar, dass Titanionen auch ohne Phagozytose in der Lage sind, Makrophagen zur Bildung von TNF- $\alpha$  und IL-1 zu aktivieren. So kommt es nach Komplement-Rezeptorbindung zur Aktivierung von Threonin- und Serinkinasen und nachfolgender Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B (17).

In Folge beider Aktivierungswege schütten die Makrophagen NF $\kappa$ B-abhängige proentzündliche Zytokine aus. Gezeigt ist dieses für TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6, Prostaglandin E2 sowie Matrix-Metalloproteinasen und lysosomale Enzyme (17,19). Dabei ist das Ausmaß der Freisetzung abhängig von der Größe und der Menge phagozytierter Partikel (5). Die größte biologische Reaktivität scheint auf eher kleinere Partikelgrößen zwischen 0,1 und 1  $\mu\text{m}$  stattzufinden (12).

Perala demonstrierte die Induktion von TNF- $\alpha$  und IL-1 auch in vitro nach Koinkubation von nativem Implantatmaterial, was gleichzeitig sicherstellt, dass tatsächlich immunogene Partikel aus den Materialien freigesetzt werden (18).

Interessant scheinen 2008 publizierte Daten zu sein, nach de-



*Abb. 2: Die Linke Abb. zeigt in Puffer „gelöste“ Titanoxidpartikel. In der rechten Abbildungen sind Patientenzellen zu diesen Partikeln gegeben worden. Das Bild wurde 120 Minuten danach angefertigt. Sämtliche Titanpartikel befinden sich innerhalb der Makrophagen.*

nen einmal phagozytierte Titanpartikel nicht in der Lage sind, ein zweites Mal Makrophagen zu aktivieren. Dieses spricht dafür, dass die Oberflächenchemie der Titanpartikel bedeutsam ist (29). Diese Tatsache könnte Ergebnisse von Rader erklären, die zeigten, dass Zirkonoxidpartikel

gleicher Größe kein  $\text{TNF-}\alpha$  in Makrophagenkulturen induzieren (19). Das 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  $\text{TNF-}\alpha$  als auch IL-1 die Aktivität von Osteoklasten und Synovialfibroblasten steigern, welchen ihrerseits eine Schlüsselrolle bei der Osteolyse zugeschrieben wird (16). IL-1 wurde daher in früheren Nomenklaturen auch als Osteoklasten-aktivierender Faktor bezeichnet. Eine Schlüsselrolle in der Aktivierung der Knochen-abbauenden Osteoklasten nimmt NF $\kappa$ B ein. Die Tatsache, dass die Deletion der NF $\kappa$ B p50 und p52 Untereinheit zur kompletten Inaktivität von Osteoklasten führt, zeigt, dass NF $\kappa$ B essentiell für die RANKL-Expression in Osteoklasten-Präkursoren ist (23).

Nach Zugabe von  $\text{TNF-}\alpha$ -blockierenden Antikörpern im Mausmodell konnte die Knochenresorption vermindert werden. Ebenfalls ist die Knochenresorption in  $\text{TNF-}\alpha$ -Gen depletierten Mäusen nahezu vollständig unterbunden (16).

### Warum reagieren verschiedene Patienten unterschiedlich stark auf Titan?

Es ist physiologisch, dass Gewebemakrophagen 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 Promotoregionen der pro-entzündlichen Zytokine. So konnte man zeigen, dass genetische Konstellationen dafür verantwortlich sind, dass etwa 15 bis 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  $\text{TNF-}\alpha$  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). Die Ergebnisse wurden unter anderem von Grucia bestätigt (10). Dass auch die verminderte Freisetzung antientzündlicher Faktoren bedeutsam ist, zeigten Laine et al., die einen Zusammenhang zwischen dem IL1-Rezeptorantagonisten und der Titan-induzierten Periimplantitis fanden (13).

Proentzündliche Zytokine wie  $\text{TNF-}\alpha$  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-Reaktion in der Leber sowie die Vermittlung weiterer entzündlicher Vorgänge in anderen Geweben zu initiieren (siehe Abb. 4). Alle durch diese Zytokine vermittelten Effekte dienen der Stärkung der Immunantwort bzw. dem Focus des gesamten Organismus auf die stattfindende Immunreaktion. Die von IL-1 und  $\text{TNF-}\alpha$  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

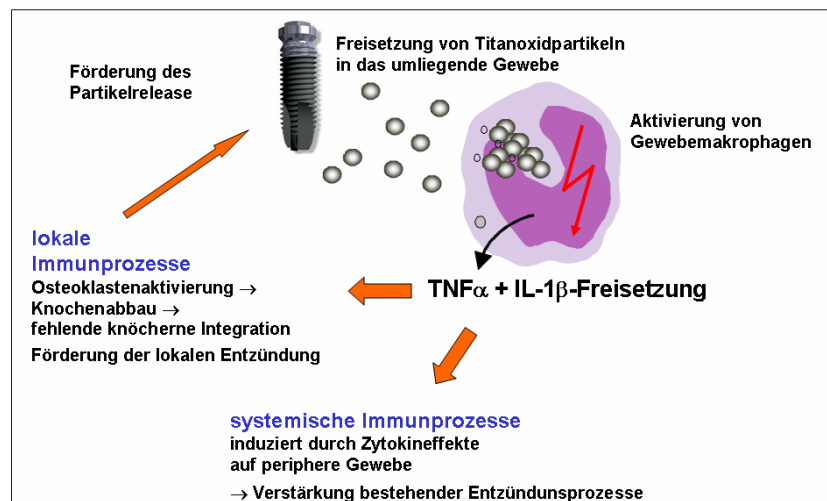


Abb. 3: Titan-Mechanismus  
Die nach Kontakt mit Titanpartikeln freigesetzten proentzündlichen Zytokine haben lokale und systemische Effekte

selbst zum Problem. Immun-symptome wie subfebrile Temperaturen, Fatigue, grippe-ähnliche Symptome oder Muskel- und Gliederschmerzen können in wechselnder Stärke auftreten. Der Zusammenhang zu



einer nicht immer offenkundigen Periimplantitis bleibt häufig unerkannt.

Grad 3 und 4 gelten als High-Responder und somit als Risikoträger für eine Titan-assoziierte

kann die Bestimmung des Entzündungsgrades zur Abklärung grenzwertiger Titanstimulationsteste herangezogen werden.

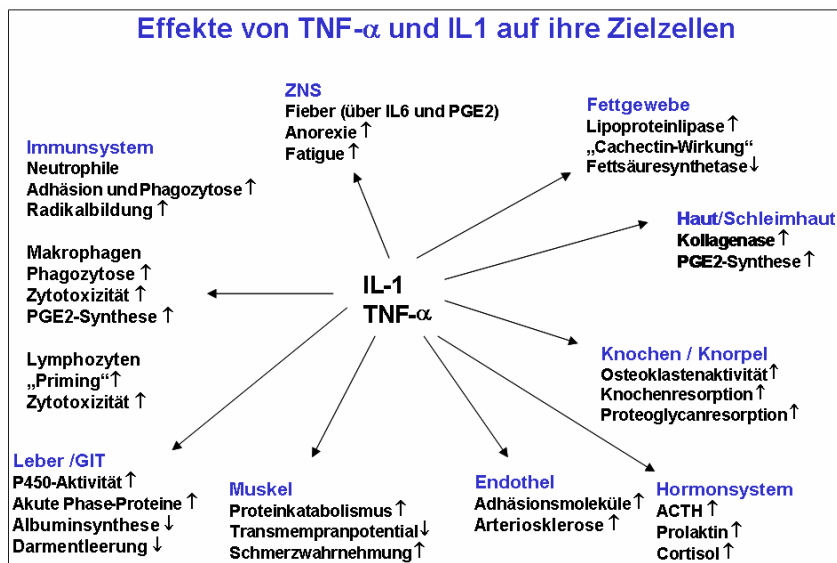


Abb. 4: IL1-TNF-Effekte  
Die proentzündlichen Zytokine vermitteln eine Vielzahl biologischer Effekte

### Diagnostik der Titanüberempfindlichkeit

Da die Hyperreaktivität der Makrophagen weder mit dem Epikutantest noch mit dem Lymphozytentransformationstest nachweisbar ist, wurde für diese Fragestellung mit dem Titan-Stimulationstest ein einfacher und kostengünstiger Screeningtest 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 $\alpha$  und/oder IL1 reagieren.

In dem zweiten zur Verfügung stehenden Verfahren werden die bekannten Polymorphismen in den Genen für TNF- $\alpha$ , IL1- $\alpha$ , IL1- $\beta$  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 an Hand der gefundenen Allelkombination die Zuordnung zu einem Entzündungsgrad. Patienten mit dem

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

### 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 Titan-induzierte Periimplantitis, welche 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 bis 4 stellt also für sich allein noch keine absolute Kontraindikation für ein Titanimplantat dar. Es sollten aber in diesen Fällen Alternativen (z.B. Zirkonoxidimplantate) erwogen werden und

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Titan-Stimulationstest</b>			
TNF-a stimuliert	341.4	pg/ml	< 20.0
IL1-b stimuliert	294.9	pg/ml	< 15.0

Erhöhte Freisetzung von IL1 und TNF $\alpha$  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	<b>GRAD 4</b>
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 $\alpha$  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 Genetische Analyse (Grad 4-Entzündungsprädisposition).

prophylaktische Maßnahmen intensiviert werden (Prophylaxe, Verwendung niedriger Drehzahlen, keine Sofortimplantation, Herdsanierung, antientzündliche Maßnahmen, Raucherentwöhnung, keine Mehrfachimplantationen, bis 3 Wochen nach Im-

plantation Vermeidung jeglicher Immunstimulation).

In einer im Frühjahr dieses Jahres entblindeten Studie die von der Deutschen Gesellschaft für Umwelt-ZahnMedizin (DGUZ) initiiert wurde, konnte die prognostische Aussagekraft beider Analysen bestätigt werden. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Patienten bei denen Implantate seit mehr als 5 Jahren problemlos eingeeilt sind) zeigten Patienten mit Implantatverlust ohne Belastung in der Einheilphase sowie auch Patienten mit Implantatverlust nach Belastung eine signifikant höhere in vitro-Titan-induzierte TNF- $\alpha$  und IL1 $\beta$ -Freisetzung sowie einen im Mittel höheren genetischen Entzündungsgrad (Publikation in Vorbereitung).

### Ist der LTT auf Titan zusätzlich sinnvoll ?

Positive Ergebnisse auf Titan im LTT sind in der wissenschaftlichen Literatur vereinzelt beschrieben, zuletzt von der Gruppe um Thomas von der Maximilians-Universität München (25). Vor allem bei präventiven Untersuchungen erscheint es sinnvoll, diese seltenere Form der Unverträglichkeit ebenfalls auszuschließen, da eine Titanallergie im Unterschied zur gesteigerten

Entzündungsneigung eine absolute Kontraindikation darstellt. Beim LTT-Profil Titan wird zusätzlich auf Nickel, Vanadium und Aluminium getestet. Letztere sind häufig in Titanlegierungen enthalten. Nickel kann dagegen in Spuren als Verunreinigung auch im Reintitan gefunden werden, wo es schon aus dem Ausgangsmaterial für die Herstellung der Umschmelzblöcke stammt (25). 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 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 (21).

Es ist außerdem bekannt, dass aus den üblicherweise in der Kieferorthopädie verwendeten Nickel/Titan-Legierungen Nickel und Titan kontinuierlich freigesetzt werden, v.a. dann, wenn diese Materialien einer sauren Umgebung ausgesetzt sind (11).

### Zusammenfassung

Eine immunologische Überempfindlichkeit auf Titan ist möglich. Häufigste Ursache ist nicht die Allergie sondern Hyperreaktivitäten von Gewebemakrophagen (Osteoklasten, Bindegewebsmakrophagen) in unmittelbarer Nähe des Implantates auf Titan-Abriebpartikel. Die zu Grunde liegenden immunologischen Konstellationen zeigen ca. 15% der Bevölkerung. Dass die Inzidenz der klinisch objektivierbarer Periimplantitis geringer ist, macht deutlich, dass die immunologischen Konstellationen nur einen von mehreren Risikofaktoren darstellt. 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.

### Literatur

1. Agrup G. Sensitization induced by patch testing. *Br J Dermatol.* 1968;80:631-4.
2. Basketter DA, Whittle E, Monk B. Possible allergy to complex titanium salt. *Contact Dermatitis.* 2000 ; 42:310-1
3. Brune D. Metal release from dental biomaterials. *Biomaterials.* 1986;7:163-75
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. 44<sup>th</sup> Annual meeting, Orthopaedic Research Society, NewOrleans, Louisiana, 1998.
6. Dörner T, Haas J, Loddenkemper C, von Baehr V, Salama A. Implant-related inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:53-6
7. Eis D. et al. Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest – Bundesgesundheitsblatt 2008; 51: 1070-6
8. Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Bürgin W, Brägger U, Buser D, Duff GW, Kornman KS. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res.* 2003 ;14:10-7
9. Frisken KW, Dandie GW, Lugowski S, Jordan G. 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 ;47:214-7.
10. 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.
11. Huang HH, Chiu YH, Lee TH, Wu SC, Yang HW, Su KH, Hsu CC. Ion release from NiTi orthodontic wires in artificial saliva with various acidities. *Biomaterials.* 2003 24:3585-92
12. Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials.* 2005;26:1271-86
13. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansäker AM, Peña AS, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Renvert S. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:380-5.
14. Lindemann M, Rietschel F, Zabel M, Grosse-Wilde H. Detection of chromium allergy by cellular in vitro methods. *Clin Exp Allergy.* 2008 ;38:1468-75
15. Matthew IR, Frame JW, Browne RM, Millar BG. In vivo surface analysis of titanium and stainless steel miniplates and screws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996;25:463-8.

16. Merkel KD, Erdmann JM, McHugh KP, Abu-Amer Y, Ross FP, Teitelbaum SL. Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis. *Am J Pathol.* 1999;154:203-10
17. Nakashima Y, Sun DH, Trindade MC, Maloney WJ, Goodman SB, Schurman DJ, Smith RL. 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
18. Perala DG, Chapman RJ, Gelfand JA, Callahan MV, Adams DF, Lie T. Relative production of IL-1 beta and TNF alpha by mononuclear cells after exposure to dental implants. *J Periodontol.* 1992;63:426-30
19. Rader CP, Sterner T, Jakob F, Schütze N, Eulert J. Cytokine response of human macrophage-like cells after contact with polyethylene and pure titanium particles. *J Arthroplasty.* 1999;14:840-8.
20. Rakshit DS, Lim JT, Ly K, Ivashkiv LB, Nestor BJ, Sculco TP, Purdue PE. Involvement of complement receptor 3 (CR3) and scavenger receptor in macrophage responses to wear debris. *J Orthop Res.* 2006 ;24:2036-44
21. Schuh A, Thomas P, Kachler W, Göske J, Wagner L, Holzwarth U, Forst R. Allergic potential of titanium implants, *Orthopade.* 2005 ;34:327-8
22. 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;13:217-50
23. Soysa NS, Alles N. NF-kappaB functions in osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;378:1-5
24. Swiontkowski MF, Agel J, Schwappach J, McNair P, Welch M.J Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries., *Orthop Trauma.* 2001;15:86-9
25. Thomas P, Bandl WD, 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
26. Tuan RS, Lee FY, T Konttinen Y, Wilkinson JM, Smith RL 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:S42-8.
27. Wataha J. Materials for endosseous dental implants *J Oral Rehabil.*23; 79-90, 1996
28. Weingart D, Steinemann S, Schilli W, Strub JR, Hellerich U, Assenmacher J, Simpson J. Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1994;23:450-2
29. Xing Z, Schwab LP, Alley CF, Hasty KA, Smith RA. 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