

## Immunologische Grundlagen der Titan-induzierten Periimplantitis

Von , aktualisiert am 03.10.2011

**Titan zeichnet sich durch ein hervorragendes Korrosionsverhalten aus und hat dadurch eine 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 „Titanunverträglichkeit“ 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 und somit keine allergene (haptene) Wirkung entfalten. Die häufigere Ursache der Titan-induzierten Periimplantitis ist die überschießende proentzündliche Reaktivität der Gewebemakrophagen nach Kontakt mit Titanoxidpartikeln, welche anhand der proentzündlichen Schlüsselzytokine Interleukin-1 und TNF- $\alpha$  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 Titanpartikelabrieb (Débris). Die Intensität, mit der die Gewebemakrophagen auf die Abrieb-Titanpartikel mit einer Entzündung antworten, ist im Wesentlichen genetisch prädisponiert. In der vorliegenden Arbeit soll der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Literatur zum Thema „Immunologie des Titans“ wiedergegeben werden. Mehr als 95 % der Zahnimplantate bestehen aus Reintitan. Die Hauptvorteile des Titans liegen neben den nachfolgend diskutierten immunologischen Eigenschaften im 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 von 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 oder die verwendeten Acrylat und Antibiotika enthaltenden Zemente verantwortlich<sup>7,31</sup>. Aber auch zu Gelenkimplantaten aus Reintitan finden sich zahlreiche Kasuistiken und Studien in der orthopädischen

Fachliteratur<sup>3</sup>. Anders als in der Zahnmedizin werden hier bakterielle Ursachen als kausaler Faktor kaum diskutiert, sondern es ist unumstritten, dass Abriebpartikel des Titanimplantates den Auslöser der Entzündung darstellen. In der Zahnmedizin wurde diesem Problem bisher 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 besteht 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. Dies ist falsch, was nachfolgend erläutert werden soll. Häufig wird auch angemerkt, dass die Studienergebnisse der Orthopädie nicht auf die zahnärztlichen Implantate zu übertragen seien, 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 eines Titanimplantates kann mehrere Ursachen haben. Dabei ist zu unterscheiden, ob ein das Implantat verunreinigendes Metall ursächlich ist oder das Titan selbst.

### **Andere Metalle als Ursache von Titanimplantat-Unverträglichkeiten**

In der Zahnmedizin finden, anders als in der Orthopädie, vorwiegend Reintitan-Implantate Verwendung. Daher steht hier die Frage nach der Unverträglichkeit gegenüber potenziell enthaltenen Legierungsmetallen eher im Hintergrund. Wegen der möglichen Auswirkungen bei der Versorgung mit NEM-Material sollen die Metallallergien jedoch nicht unerwähnt bleiben. In der Orthopädie ist es unbestritten, dass die Mehrzahl der Unverträglichkeiten gegenüber implantierten Legierungsmaterialien, wie vor allem Chrom, Kobalt, Molybdän und nickelhaltige Legierungen, auf zellulär vermittelten Reaktionen des Immunsystems bei individuell bestehenden Typ-IV-Sensibilisierungen beruhen. Im periimplantären Gewebe lassen sich stets T-lymphozytäre Entzündungskomponenten finden<sup>44</sup>. Der Nachweis der Sensibilisierung erfolgte früher mit dem Epikutantest, in neueren Arbeiten mit dem Lymphozytentransformationstest oder mit T-Zell-assoziierten Zytokinverfahren<sup>14,21</sup>.

### **Titan selbst als immunologischer Reiz**

In der zahnmedizinischen Implantologie stellt sich aufgrund der vorrangigen Verwendung von Reintitan-Implantaten eher die Frage nach einer Unverträglichkeit von Titan selbst. Die häufig gemachte Aussage, dass es „gegen 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 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<sup>38</sup>. Zumindest zum Teil entsteht dieser bereits bei der Einbringung<sup>22</sup>. 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<sup>33</sup>. Im Experiment an Hunden waren 9 Monate nach Insertion von Titanimplantaten in den Unterkiefer Titanpartikel in den regionalen Lymphknoten nachweisbar<sup>42</sup>. Frisken 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<sup>12</sup>. Nicht nur im Tiermodell wurde die Verteilung des Titanoxids aus Implantaten über den Blutkreislauf gezeigt. Wataha fand, dass bei Patienten, die 22–70 Monate lang orthopädische Titanimplantate trugen, die Titankonzentration im Blutserum zwischen 8 und 37 ng/g lag. Die normale Titankonzentration liegt bei 3 ng/ml<sup>40</sup>. Nuevo-Ordóñez untersuchte den Titangehalt im Blut bei 40 Gesunden und 37 Patienten mit Titanimplantaten (Oberschenkel, Oberarm). Während bei den Kontrollpersonen ein sehr geringer Titangehalt im Blut messbar war, wiesen alle Patienten mit Implantaten eine deutlich erhöhte Titankonzentration auf<sup>27</sup>.

Die ins Gewebe freigesetzten und zumindest teilweise in die Lymphknoten transferierten Titanpartikel werden nahezu vollständig von Gewebemakrophagen aufgenommen. Abbildung 1 zeigt in unserem Institut aufgenommene Zellkulturen die beweisen, dass die Titanoxidpartikel schon nach 120 Minuten vollständig intrazellulär in Makrophagen zu finden sind. Eine Opsonierung scheint für Titanoxidpartikel im Unterschied zu PMMA-Partikeln nicht notwendig zu sein, da die Aufnahme mit und ohne Serumzusatz stattfindet.



Abb. 1: Die linke Abbildung 1a zeigt in Puffer „gelöste“ Titanoxidpartikel. In der rechten Abbildung 1b wurden Patientenzellen zu diesen Partikeln gegeben. Die Aufnahme wurde 120 Minuten danach angefertigt. Sämtliche Titanpartikel befinden sich innerhalb der Makrophagen, d. h. sie wurden phagozytiert.

Makrophagen reagieren nach Kontakt mit Titanoxidpartikeln mit der Ausschüttung NFκB-abhängiger proentzündlicher Zytokine wie TNF-α, IL-1 und IL-6, Prostaglandin E2 sowie Matrix-Metalloproteinasen und lysosomale Enzyme<sup>26,29</sup>. Dabei ist das Ausmaß der Freisetzung abhängig von der Größe, Komposition und der Menge phagozytierter Partikel<sup>8</sup>. Die größte biologische Reaktivität scheint auf eher kleinere Titanoxidpartikelgrößen zwischen 0,1 und 1 μm stattzufinden<sup>16</sup>. Perala demonstrierte die Induktion von TNF-α und IL-1 auch in vitro nach Inkubation von nativem Implantatmaterial, was gleichzeitig sicherstellt, dass tatsächlich immunogene Partikel aus den Materialien freigesetzt werden<sup>28</sup>. Vergleicht man die stimulative Potenz verschiedener Materialien, so stimulieren Titanoxidpartikel Makrophagen weit stärker als Chrom-, Kobalt-, Aluminium- oder Polyethylenpartikel, gemessen an der IL-1 und TNF-α-Freisetzung<sup>4,6,14,19,22,35</sup>. Interessanterweise stimulieren Zirkonoxidpartikel gleicher Größe kein TNF-α in Makrophagenkulturen<sup>29</sup>. 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, welchen ihrerseits eine Schlüsselrolle bei der Osteolyse zugeschrieben wird<sup>23</sup>. IL-1- wurde daher in früheren Nomenklaturen auch als Osteoklasten-aktivierender Faktor bezeichnet. Eine Schlüsselrolle in der Aktivierung der Knochen abbauenden Osteoklasten nimmt NFκB ein. Die Tatsache, dass die Deletion der NFκB-p50- und -p52-Untereinheit zur kompletten Inaktivität von Osteoklasten führt, zeigt, dass NFκB essenziell für die RANKL-Expression in Osteoklasten-Präkursoren ist<sup>34</sup>. Titanpartikel steigern ebenso wie Prostaglandin E2 dosisabhängig in Fibroblasten die Expression von RANKL und somit die Osteoklastenausdifferenzierung<sup>41</sup>. Die Zugabe von TNF-α-blockierenden Antikörpern im Mausmodell vermindert die Knochenresorption<sup>2</sup>. Die Knochenresorption in TNF-α-Gen-depletierten Mäusen ist nahezu vollständig unterbunden<sup>23</sup>.

### Ausmaß der Freisetzung proentzündlicher Zytokine im und am Knochen ist genetisch prädisponiert

Es ist physiologisch, dass Makrophagen nach Kontakt mit Titanpartikeln mit einer Freisetzung der proentzündlichen Zytokine reagieren. Unterschiedlich ist allerdings das Ausmaß dieser Immunantwort. Der Fakt, dass die Titan-induzierte Inflammation nur in einer Subgruppe der Patienten zum Implantat-assoziierten Immungeschehen bzw. Implantatverlust führt, hat schon frühzeitig zu der Annahme geführt, dass eine genetische Prädisposition hier eine entscheidende Rolle spielt<sup>24</sup>. Inzwischen wurde für funktionell relevante Polymorphismen in den kodierenden Genbereichen und Promotorregionen der Zytokine IL-1 und TNF-α in einer Vielzahl von Studien der Zusammenhang zur Periimplantitis bzw. zum Implantatverlust gezeigt<sup>18,20,25</sup>. Ungefähr 15 bis 20 % der Bevölkerung reagieren genetisch determiniert mit einer ausgesprochen starken Entzündungsantwort. Man spricht auch von sogenannten High-Respondern. Die klinische Relevanz dieser Polymorphismen ist auch durch den Fakt gesichert, dass Patienten mit High-Responder- Polymorphismen für TNF-α und IL-1 eine erhöhte Empfindlichkeit für einen periprothetischen Knochenverlust aufweisen<sup>11,13,32</sup>.

Proentzündliche Zytokine wie 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 (Abb. 2). Alle durch diese Zytokine vermittelten Effekte dienen dem Fokus des gesamten Organismus auf die stattfindende Immunreaktion. 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 so lange 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 in wechselnder Stärke auftreten. Der Zusammenhang zu einer nicht immer offenkundigen Periimplantitis bleibt häufig unerkannt.

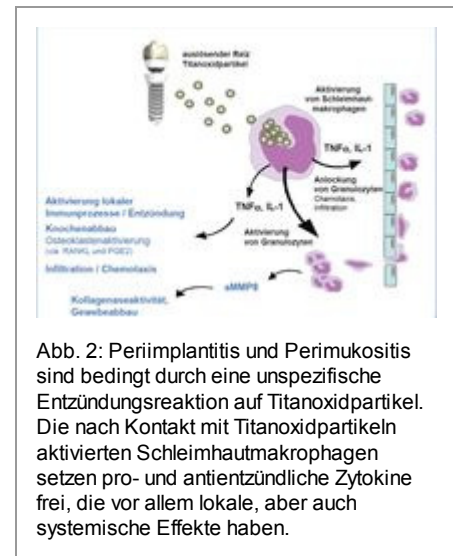


Abb. 2: Periimplantitis und Perimukositis sind bedingt durch eine unspezifische Entzündungsreaktion auf Titanoxidpartikel. Die nach Kontakt mit Titanoxidpartikeln aktivierten Schleimhautmakrophagen setzen pro- und anti-entzündliche Zytokine frei, die vor allem lokale, aber auch systemische Effekte haben.

### Gibt es die „echte“ Titanallergie?

Die erläuterte verstärkte Entzündungsantwort der Gewebemakrophagen stellt das bei Weitem wichtigste immunologische Korrelat für die gesteigerte Immunantwort auf Titanoxidpartikel dar und ist die Hauptursache bei fehlender Osseointegration von Implantaten und 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. Metallionen (Haptene), welche selbst zu klein wären, als dass sie vom Immunsystem erkannt würden, werden erst durch Bindung an ein körpereigenes Protein zum echten Allergen. Voraussetzung für diese Bindung ist, dass das Metall in freier ionischer Form vorhanden ist (s. u. Besonderheiten des Titans). Somit liegt eine Typ-IV-Sensibilisierung auf ein Metall dann vor, wenn der Organismus zu irgendeinem Zeitpunkt spezifische T-Lymphozyten gegen diesen Metallion-Eiweiß-Komplex bildet. Eine immunologische Sensibilisierung gegenüber den typischen Legierungsmetallen 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- $\gamma$ . 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<sup>10</sup>.

### Unterschied von Titan zu 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 Freisetzung aus dem metallischen Gefüge und können sich daher nicht an körpereigenes Eiweiß binden (keine Haptenwirkung). Im Unterschied zu anderen Metallen ist die Allergie auf Titan, wenn überhaupt, daher nur eine Rarität und erklärt keinesfalls die Häufigkeit fehlender Einheilungen oder sekundärer Implantatkomplikationen. Diese biochemische Besonderheit des Titans wird dadurch untermauert, dass bis heute die Klonierung Titan-spezifischer Lymphozyten nicht gelungen ist.

Positive Ergebnisse auf Titan im LTT sind in der wissenschaftlichen Literatur vereinzelt beschrieben, zuletzt von der Gruppe um Thomas von der Maximilians-Universität München<sup>37</sup>. In allen diesbezüglichen Publikationen wurde die „Sensibilisierung“ allerdings nicht mit einer unabhängigen Methode, wie z. B. 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-Zell-Aktivierung bedingt war. Es ist bekannt, dass TNF-a 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. Die labordiagnostische Abtrennung von der oben erläuterten und häufiger auftretenden erhöhten Entzündungsneigung gegenüber Titanoxidpartikeln 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. 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 Titan-Stimulationstest ein einfacher und kostengünstiger Screeningtest entwickelt und validiert<sup>9</sup>. Bei diesem Vollblut-Stimulationstest wird untersucht, ob die Monozyten/Makrophagen des Patienten nach Kontakt mit Titanpartikeln mit einer gesteigerten Freisetzung von TNF-a und/oder IL-1 reagieren.

In dem zweiten zur Verfügung stehenden Verfahren werden die bekannten Polymorphismen in den Genen für TNF-a, IL1-a, IL1-b und dem IL1-Rezeptorantagonisten direkt nachgewiesen. Dieses molekulargenetische Verfahren hat den Vorteil, dass es nicht von aktuellen Entzündungsgeschehen oder immunsuppressiven Therapien beeinflusst wird. Die genetische Testung erlaubt anhand der gefundenen Allelkombination die Zuordnung zu einem Entzündungsgrad. Patienten mit Grad 2–4 gelten als High-Responder und somit als Risikopatienten für eine Titan-assoziierte Periimplantitis. In der Praxis werden beide Tests meist kombiniert eingesetzt. Vor allem im Vorfeld von Implantationen sollte neben dem funktionellen Titanstimulationstest immer auch der genetische Entzündungsgrad bestimmt werden. In einer Studie, die von der Deutschen Gesellschaft für Umwelt-Zahn- Medizin (DGUZ) initiiert wurde, konnte die prognostische Aussagekraft beider Analysen bestätigt werden. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (68 Patienten, bei denen Implantate seit mehr als 5 Jahren problemlos eingeeilt sind) zeigen Patienten mit Implantatverlust ohne Belastung in der Einheilphase (n = 14) sowie Patienten mit Implantatverlust nach Belastung (n = 29) in vitro eine signifikant höhere Titanoxid-induzierte TNF-a- und IL1b-Freisetzung. Ein positiver Titan- Stimulationstest stellt einen vom Alter, Geschlecht und Raucherstatus unabhängigen Risikofaktor dar und erhöht das Risiko für einen Titanimplantatverlust um das 12,3-Fache<sup>17</sup>. Darüber hinaus sind Polymorphismen in den Zytokingenen IL-1A, IL-1B, IL- 1RN und TNF-a ebenfalls unabhängig signifikant mit einem Titanimplantatverlust assoziiert. Die Trägerschaft von 2–4 Risikoallelen (Entzündungsgrad 2–4) geht mit einem 2,85-fach erhöhten Risiko einher.

### **Bedeutung eines positiven Ergebnisses im Titanstimulationstest bzw. Entzündungsgrad 2–4**

Ein auffälliges Ergebnis in einer der beiden Untersuchungen kennzeichnet das Vorliegen einer Prädisposition für eine aseptische Periimplantitis, welche mit einem primären oder sekundären Implantatverlust verbunden sein kann<sup>11,17</sup>. Es ist nicht gleichzusetzen mit einer Allergie, bei der das Allergen grundsätzlich zu meiden wäre. Ein positiver Titanstimulationstest oder ein Entzündungsgrad 2–4 stellt also für sich allein 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, antientzündliche Maßnahmen, Raucherentwöhnung, keine Mehrfachimplantationen, bis 3 Wochen nach Implantation Vermeidung jeglicher Immunstimulation). Gegebenenfalls können immunsuppressive Maßnahmen zum Zeitpunkt der Implantateinbringung förderlich sein.

### **Fazit**

Eine immunologische Überempfindlichkeit gegenüber Titan ist möglich. Häufigste Ursache ist nicht die Allergie, sondern Hyperreaktivitäten von Gewebemakrophagen (Osteoklasten, Bindegewebsmakrophagen) in unmittelbarer Nähe des Implantates auf Titanoxid-Abriebpartikel. Die zugrunde liegende genetische Prädisposition 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



- orthodontic wires in artificial saliva with various acidities. *Biomaterials* 24:3585-92 (2003)
16. Ingham, E., Fisher, J.: The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials* 26:1271-86 (2005)
  17. Jacobi-Gresser, L., Huesker, K., Schuett, S.: Genetic and immunological markers predict titanium implant failure - a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* submitted june 2011
  18. Jansson, H., Hamberg, K., De Bruyn, H., Bratthall, G.: Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. *Clin Implant Dent Relat Res* 7(1): 51–59 (2005)
  19. Kaufman, A.M., Alabre, C.I., Rubash, H.E., Shanbhag, A.S.: Human macrophage response to UHMWPE, TiAlV, CoCr, and alumina particles: analysis of multiple cytokines using protein arrays. *J Biomed Mater Res A* 84(2):464-74 (2008)
  20. Laine, M. L., Leonhardt, A., Roos-Jansäker, A. M., Pena, A. S., V. Winkelhoff, A. J., Winkel, E. G., Renvert, S.: IL1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 17(4): 380–385 (2006)
  21. Lindemann, M., Rietschel, F., Zabel, M., Grosse-Wilde, H.: Detection of chromium allergy by cellular in vitro methods. *Clin Exp Allergy* 38:1468-75 (2008)
  22. Matthew, I.R., Frame, J.W., Browne, R.M., Millar, B.G.: In vivo surface analysis of titanium and stainless steel miniplates and screws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 25:463-8 (1996)
  23. Merkel, K.D., Erdmann, J.M., McHugh, K.P., Abu-Amer, Y., Ross, F.P., Teitelbaum, S.L.: Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis. *Am J Pathol* 154:203-10 (1999)
  24. Montes, C.C., Pereira, F.A., Thomé, G., Alves, E.D., Acedo, R.V., de Souza, J.R., Melo, A.C., Trevilatto, P.C.: Failing factors associated with osseointegrated dental implant loss. *Implant Dent* 16(4):404-12 (2007)
  25. Montes, C.C., Alvim-Pereira, F., de Castilhos, B.B., Sakurai, M.L., Olandoski, M., Trevilatto, P.C.: Analysis of the association of IL1B (C+3954T) and IL1RN (intron 2) polymorphisms with dental implant loss in a Brazilian population. *Clin Oral Implants Res* 20(2):208-17 (2009)
  26. Nakashima, Y., Sun, D.H., Trindade, M.C., Maloney, W.J., Goodman, S.B., Schurman, D.J., Smith, R.L.: 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* 81:603-15 (1999)
  27. Nuevo-Ordóñez, Y., Montes-Bayón, M., Blanco-González, E., Paz-Aparicio, J., Raimunde, J.D., Tejerina, J.M., Peña, M.A., Sanz-Medel, A.: Titanium release in serum of patients with different bone fixation implants and its interaction with serum biomolecules at physiological levels. *Anal Bioanal Chem* DOI: 10.1007/s00216-011-5232-8 (2011)
  28. Perala, D.G., Chapman, R.J., Gelfand, J.A., Callahan, M.V., Adams, D.F., Lie, T.: Relative production of IL-1 beta and TNF alpha by mononuclear cells after exposure to dental implants. *J Periodontol.* 63:426-30 (1992)
  29. Rader, C.P., 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* 14:840-8 (1999)
  30. >Rakshit, D.S., Lim J.T., Ly, K., Ivashkiv, L.B., Nestor, B.J., Sculco, T.P., Purdue, P.E.: Involvement of complement receptor 3 (CR3) and scavenger receptor in macrophage responses to wear debris. *J Orthop Res* 24:2036-44 (2006)
  31. Schuh, A., Thomas, P., Kachler, W., Göske, J., Wagner, L., Holzwarth, U., Forst, R.: Allergic potential of titanium implants, *Orthopade* 34:327-8 (2005) <
  32. Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Tachi Y, Shinohara M, Ohura K: Genetic polymorphisms of the interleukin-1 gene and early marginal bone loss around implants. *Clin Oral Implants Res* 14(4): 423–429, 2003
  33. 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
  34. Soysa NS, Alles N. NF-kappaB functions in osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;378:1-5
  35. Sterner T, Schütze N, Saxler G, Jakob F, Rader CP: Effects of clinically relevant alumina ceramic, zirconia ceramic and titanium particles of different sizes and concentrations on TNF-alpha release in a human macrophage cell line. *Biomed Tech* 49(12):340-4, 2004
  36. 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
  37. 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
  38. Torgersen S, Gjerdet NR, Erichsen ES, Bang G. Metal particles and tissue changes adjacent to miniplates. A retrieval study. *Acta Odontol Scand.* 1995; 53:65-71.
  39. 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.
40. Wataha J. Materials for endosseous dental implants J Oral Rehabil.23; 79-90, 1996
  41. Wei X, Zhang X, Zuscik MJ, Drissi MH, Schwarz EM, O'Keefe RJ. >Fibroblasts express RANKL and support osteoclastogenesis in a COX-2-dependent manner after stimulation with titanium particles. J. Bone Miner Res. 2005 ;20:1136-48
  42. 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
  43. Wennerberg A, Ide-Ektessabi A, Hatkamata S, Sawase T, Johansson C, Albrektsson T, Martinelli A, Södervall U, Odellius H. Titanium release from implants prepared with different surface roughness. Clin Oral Implants Res. 2004 ;15:505-12.
  44. Willert HG, Buchhorn GH, Hess T. The significance of wear and material fatigue in loosening of hip prostheses. Orthopäde. 1989;18:350-69
  45. 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

[Mediadaten online](#) | [Mediadaten print](#) | [Impressum](#) | [Kontakt](#) | [Sitemap](#) | [AGB](#)

Copyright © 2011 Spitta. All Rights Reserved.