

Zahnimplantate aus Titan: Eine kritische immunologische Betrachtung

Dr. med. dent. Johann Lechner



Zahnimplantate aus Titan: Eine kritische immunologische Betrachtung

Dr. med. dent. Johann Lechner

Titan findet in der Medizin zunehmend Verwendung als Werkstoff für orthopädischen Gelenkersatz und Zahnimplantate. Das Metall wird dabei wegen seiner gewebefreundlichen, osseointegrativen Eigenschaften als ideales Material propagiert. Die Verträglichkeit von Titanimplantaten scheint hinreichend erwiesen und Titan gilt deshalb insbesondere in der Zahnheilkunde für Implantate als absolut biokompatibel: es ist der aktuelle Goldstandard. Angesichts einer intensiven Weiterentwicklung von Oberflächen und Design erzielt man bei diesem Material hohe primäre Einheilquoten. Allerdings weisen Untersuchungen auch darauf hin, dass Titanimplantate immunologisch relevante Erscheinungen provozieren können, was es an dieser Stelle kritisch zu hinterfragen gilt.



Zum Abrieb von Titan-Implantaten

Als Beispiel für die trügerische Sicherheit, die das Röntgenbild unter Verkennung systemischer Reaktionen vermittelt, sei hier ein Titan-Patientenfall aus unserer Praxis wiedergegeben. Das Röntgenbild eines Titanimplantates regio 15 zeigt keine verdächtigen Reaktionen und kann unter rein röntgenologischen und mechanischen Zahnersatz-Aspekten als geglückte Maßnahme bezeichnet werden. Da die Patientin seit Einsetzen dieses Implantates jedoch quälende Kopfschmerzen hat, liegt der Verdacht nahe, dass dieses Implantat eine systemische Belastung darstellt. Nach Entfernung des Implantats ist ein schwärzlich-metallischer Niederschlag in der Alveole entlang der knöchernen Schraubwindungen des entfernten Titanimplantats erkennbar (Abb. 1).

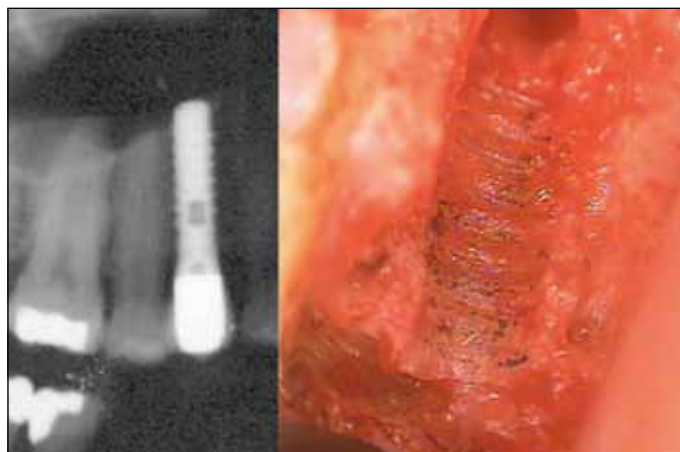


Abb. 1: Metallischer Niederschlag bei Titan-Implantat und Knochenalveole nach Entfernung des Implantats

Untersucht man den diesen Niederschlag tragenden Kieferknochen spektralanalytisch im Labor auf Schwermetallgehalte (Tab. 1), so zeigt sich ein um den Faktor 50 erhöhter Wert für Titan, bei einem angenommenen Grenzwert von <math><1000 \mu\text{g}/\text{kg}</math> Körpergewicht. Das umgebende Knochengewebe des Implantats enthält demnach den 50-fachen Grenzwert an Titan. Nach der Entfernung des Implantats verschwinden die jahrelang quälenden Kopfschmerzen der Patientin.

Metall	Belastung in $\mu\text{g}/\text{kg}$	
Cadmium	< 250	
Kupfer	< 10.000	
Gold	< 250	
Indium	< 250	
Palladium	< 250	
Platin	< 250	
Silber	< 250	
Titan	< 1.000	50.600
Zinn	< 2.355	

Tab. 1: Titangehalt des Kieferknochens regio 15 (rot)

Die Ursache einer solchen „Titan-Sensibilisierung“ ist neben der Partikelbildung des Implantats die überschießende proinflammatorische Reaktivität der unspezifischen Immunzellen, die bei einigen Patienten nach Kontakt mit ebendiesen Titanpartikeln auftritt. Diese beruht nicht auf der Anwesenheit Titan-spezifischer Lymphozyten – daher zeigt der LTT fast immer negative Ergebnisse – sondern auf einer erhöhten Entzündungsbereitschaft unspezifischer Immunzellen (Gewebemakrophagen, Monozyten) nach Kontakt mit Titanpartikeln. Es ist bekannt, dass derartige Partikel, deren Durchmesser nur etwa 1–10 Pikometer, also rund ein Tausendstel Nanometer, betragen, immer in die Umgebung von Implantaten als Abrieb abgegeben werden und bei entsprechender hyperinflammatorischer Disposition eine Entzündung verursachen können [1].

Auch andere Autoren finden durchaus Titan-Partikel im Umgebungsgewebe von Titan-Implantaten und können diese mit immunologisch relevanten Erscheinungen in Verbindung bringen: Voggenreiter et al. etwa publizieren in ihrer Arbeit „Gewebereaktion auf Titanpartikel – Histologische Untersuchungen an Plattenbettgewebe (LC-DCP)“ folgende Ergebnisse:

„Die immunologische Gewebereaktion auf Osteosynthese-Platten aus Reintitan, eingesetzt zur Versorgung von Frakturen langer Röhrenknochen, wurde histologisch untersucht. Dazu wurde

periimplantäres Gewebe im Rahmen der Metallentfernung bei 10 konsekutiven Patienten entnommen und mittels Immunhistochemie auf immunkompetente Zellen untersucht. 7 Patienten wiesen eine makroskopische, alle Patienten eine mikroskopisch nachweisbare Metallose auf. [...] Die Anwesenheit von Titanpartikeln wurde mit Hilfe einer REM-EDX-Analyse bestätigt.“ [2]

Des Weiteren finden auch Burian et al. im Tierversuch in der Umgebung von Titanimplantaten Abriebpartikel von 1–5 µm [3].

Können diese Titanpartikel Entzündungsreaktionen initiieren?

Während bei allen anderen Metallen allergen-spezifische Lymphozyten für die Immunreaktion verantwortlich sind, stellen Hyperreaktivitäten der Gewebsmakrophagen auf Titan-Abriebpartikel in unmittelbarer Nähe des Implantats die häufigste Ursache von Titan-bedingten Entzündungsreaktionen dar. *Sterner et al.* untersuchten die Auswirkungen von klinisch relevanten Aluminium-Keramik-, Zirkonium-Keramik- und Titanpartikeln unterschiedlicher Größe und Konzentration auf die TNF-Ausschüttung in einem humanen Makrophagensystem [4]. Ihre Ergebnisse bestätigen unsere Erfahrungen und Vorbehalte: Die Verwendung von Ti-Partikeln löste in beiden verwendeten Größen (0,2 µm und 2 µm) mit jeweils 8-facher und 17-facher TNF-alpha-Sekretion gegenüber der Leerprobe den stärksten Anstieg aus: eine deutliche Induktion von TNF-a bei „physiologischen“ Titan-Partikelgrößen. Es waren jedoch deutlich höhere Mengen an Ti-Partikeln der Größe 0,2 µm notwendig, um o. g. Werte zu erreichen. Al_2O_3 -Partikel zeigten ebenfalls eine signifikante Erhöhung der TNF-alpha-Ausschüttung, lagen jedoch mit einer lediglich 4-fachen Steigerung gegenüber der Leerprobe deutlich unter den Ti-Werten. In der maximalen TNF-alpha-Sekretion fand sich kein Unterschied beider Partikelgrößen (0,0 µm und 2,5 µm), jedoch war eine nahezu 1000-fach höhere Konzentration an Aluminiumoxid-Partikeln (Al_2O_3) der Größe 0,6 µm notwendig. Beim direkten Vergleich von Al_2O_3 - und Ti-Partikeln gleicher Größe und Konzentration stimulierte Ti signifikant höhere TNF-alpha-Ausschüttungen. Zirkonoxid (ZrO_2) konnte keine signifikante TNF-alpha-Sekretion hervorrufen.

Zweck einer von *Nakashima et al.* vorgelegten Studie [5] war es, die Mechanismen der Makrophagenaktivierung durch Titanpartikel aus Implantatmaterialien zu erhellen und die zytokingebundene

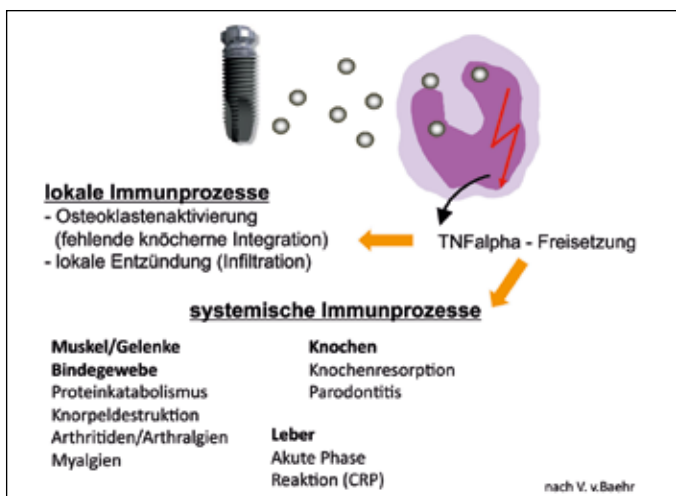


Abb. 2: Aktivierung von Makrophagen durch Titan-Partikel

Signalgebung zu identifizieren, die von Implantatkomponenten über freigesetzte Partikel aktiviert wird. Hierzu wurden Makrophagen von Patienten in einer Zellkultur Partikeln von Titanlegierungen ausgesetzt, die von umgebenem Bindegewebe des Implantats im Rahmen einer Totalrevision einer Hüftgelenksplastik entnommen wurden. Die Ergebnisse der Forscher sprechen nicht sonderlich für eine „grundsätzliche und von Natur aus gegebene Verträglichkeit von Titan als Implantatmaterial“: Die Exposition von Makrophagen gegenüber Titanlegierungsteilchen in vitro über einen Zeitraum von 48 Stunden resultierte in einer 40-fachen Zunahme der Freisetzung von TNF-alpha und einer 7-fachen Zunahme der Freisetzung von Interleukin-6. Diese Untersuchung wurde vom Verfasser übersetzt und in einer früheren Arbeit veröffentlicht [6]. Bei Patienten mit Titan-kritischen Befunden reagieren die Makrophagen im Implantationsgebiet auf frei werdende Titanpartikel hyperaktiv und induzieren zunächst eine lokale, später aber auch eine systemische Entzündung. Zentralnervöse Effekte wie Fieber, grippeähnliche Symptome, Fatigue, Gelenk-, Muskel- und Gliederschmerzen können auftreten und werden in aller Regel nicht mit einem Titanimplantat oder einer Periimplantitis in Zusammenhang gebracht (Abb. 2) [11].

Die Krankheitsrelevanz von TNF-alpha und Interleukin 6

Der Tumornekrose-Faktor alpha (TNF-alpha) ist ein proinflammatorisches Zytokin. Es steht am Anfang nahezu jeder Immunantwort. TNF-alpha spielt eine Schlüsselrolle in Hinsicht auf die Pathogenese von vielen chronisch-entzündlichen Erkrankungen. TNF-alpha hat in hohen Konzentrationen, wenn es durch den Kontakt mit Endotoxinen oder anderen Xenobiotika stimuliert wurde, folgende Eigenschaften:

- TNF-alpha induziert die Produktion von Akutphasenproteinen in der Leber.
- TNF-alpha zeigt zentralnervöse Effekte und induziert im Gehirn Fatigue, Anorexie und Fieber.
- TNF-alpha stimuliert die Produktion von Stickoxyden.
- In der modernen Rheumatherapie wird ein erhöhter TNF-alpha-Spiegel als ursächlich für die Rheumaentstehung diskutiert.

Interleukin 6 (IL-6) wird von Makrophagen, Fibroblasten, Knochenmarkzellen, Gefäßendothel und einigen T-Zellen sowie von Antigenen, Mitogenen und Endotoxinen stimulierten B-Zellen gebildet. Folgende Eigenschaften sind diesem Peptidhormon inne:

- Interleukin 6 stimuliert die Leber zur Ausbildung von Akutphasenproteinen, wie etwa Fibrinogen, Serum-Amyloid Protein A und Alpha-2 Makroglobulin.
- Interleukin 6 scheint eine wichtige Rolle im Knochenmetabolismus über die Induktion der Osteoklastenaktivität und Osteoklastenbildung zu spielen.
- Erhöhte Ausschüttung von Interleukin 6 ist bei Typ-1-Diabetes gefunden worden sowie bei entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen, systemischer Sklerose, rheumatoider Arthritis und verschiedenen Pilzkrankungen.

- Interleukin 6 hat eine wichtige Funktion bei allen neoplastischen Prozessen.
- Interleukin 6 kann die Mehrung von Krebszellen über Wechselwirkungen mit Zelladhäsion und Beweglichkeit, Thrombopoese und tumorspezifische Antigen-Ausbildung beeinflussen.
- Abhängig vom Zelltyp kann Interleukin 6 entweder die Krebszellen-Ausbildung hemmen oder stimulieren: Tumore, die von Interleukin 6 stimuliert werden sind das Melanom, das Nierenzellkarzinom, das Prostatakarzinom, das Kaposisarkom, Ovarialkarzinome, Lymphome und Leukämie sowie multiple Myelome.
- Interleukin 6 ist ein wichtiger Mediator bei Infektions- und Autoimmunkrankheiten wie etwa HIV-Infektionen, rheumatoider Arthritis, paraneoplastischer Symptome sowie entzündlicher Gelenkerkrankungen, die mit einer Zunahme des Interleukin-6-Spiegels in der Synovialflüssigkeit verbunden sind.
- Weil der Interleukin-6-Spiegel eine direkte Verbindung mit den Alterungsprozessen vieler Lebewesen aufweist, kann es auch bei der menschlichen Alterung eine wichtige Rolle spielen. DHEA etwa, von dem man augenblicklich glaubt, dass es in der Lage sei, verschiedene Alterungsprozesse positiv zu beeinflussen, kann beispielsweise die altersbedingte Zunahme von Interleukin 6 im Serum vermindern.

Eine rein mechanistisch orientierte Beurteilung für Titanimplantate ist wissenschaftlich nicht hinreichend. Bildgebende Untersuchungsmethoden wie Röntgen zeigen nicht die über Mediatoren (Zytokine, Interleukine) ablaufenden biochemischen Steuerungsprozesse, die Titanimplantate hervorrufen können. Folglich muss die Bewertung und Indikationsstellung von titangetragenen Implantaten auch unter systemisch-vernetzten Gesichtspunkten gesehen werden, unter denen das Interesse an der Pathologie der Zelle vom Interesse an der Steuerung der Zelle abgelöst werden sollte. Wird dies vergessen, können fatale systemisch-immunologische Folgen für den Implantatträger auftreten, die ihrerseits auch noch vom Erfolgsgefühl eines „festsitzenden Gebisses“ verdeckt werden. Von einer akut auftretenden Myalgie und Arthritis nach Setzen eines Implantats aus einer Titan-Vanadium-Legierung berichtet zum Beispiel ein Immunologenteam um Dörner aus der Berliner Charité [1].

Einblick in die zahnheilkundliche Diagnostik

Ein Patient im Alter von 88 Jahren und dessen Ehefrau haben beide das Gefühl, dass nach Setzen des Implantats regio 35 eine beschleunigte Altersdemenz eingesetzt hätte. Abb. 3 zeigt das unauffällige Röntgenbild in der Gegenüberstellung zu TAU, der so genannten Transitions-Alveolar-Ultraschalldiagnose.

Die Transitions-Alveolar-Ultraschalldiagnose

Was ist das Besondere an TAU? Eine konventionelle zweidimensionale Zahnübersichtsaufnahme (Orthopantomogramm, 2D-OPG) verfügt wegen der vorhandenen Distorsionen und Vergrößerungsfaktoren nur über eine eingeschränkte Aussagekraft. Darstellungsfehler variieren mit der Größe und Form der knöchernen Strukturen. Wissenschaftlich ausreichend belegt sind die Einschränkungen einer 2D-OPG hinsichtlich zahlreicher Parameter: apikale Veränderungen

können in Panoramaschichtaufnahmen nicht sicher beurteilt werden, 34 % werden nicht erkannt; Endodontologen übersehen in Panoramasschichtaufnahmen in 40 % der Zähne mindestens einen Wurzelkanal [7]. Somit sind ein Drittel bis die Hälfte aller 2D-OPG für die zahnärztliche Diagnostik nicht hinreichend aussagekräftig. Unauffälligen Röntgenbildern stehen massive Areale erweichten und nekrotischen Spongiosaknochens gegenüber, die für den Betroffenen völlig asymptomatisch sind [8]. Diese werden im Englischen „Cavitations“ genannt. In diesem Spannungsfeld ist die Entwicklung einer „through-transmission alveolar ultrasonography (TAU)“ ein wesentlicher Fortschritt zur Verbesserung einer bildgebenden Diagnostik der Osteolysen des Kieferknochens. TAU beruht auf dem Ultraschallprinzip und besteht aus einem Sender, der auf der Außenhaut über dem zu messenden Zahn-Kieferbereich aufgesetzt wird. Intraoral wird ein daumennagelgroßer Empfänger in diesem Bereich angelegt, der einem Zahnbereich entspricht. Der Empfänger besitzt 64 piezoelektrische Felder zur Registrierung der Schallwellen. Diese werden durch die Rechereinheit in einen farbigen Impuls umgewandelt [9, 10]: Die Rotfärbung in der TAU-Messung weist auf eine Osteolyse des Kieferknochens in der Umgebung des Titanimplantates hin.

Der Titanstimulationstest

Die lokale Entzündungstendenz in der Umgebung des Titan-Implantats deckt sich mit der immunologischen Unverträglichkeit von Titan bei diesem Patienten (Abb. 4). Beim Titanstimulationstest werden Blutzellen des Patienten mit Titanoxidpartikeln stimuliert. Nach 4 Stunden Reaktionszeit werden die proentzündlichen Schlüsselzytokine IL1-b und TNF-a im Überstand gemessen. Die im vorliegenden Fall deutlich erhöhten Werte für IL1-b und TNF-a sprechen für eine immunologische Stimulation durch Titanpartikel in diesem Fall, und das Titan-assoziierte Immungeschehen könnte auch die Verbindung zur gesteigerten Demenz sein.

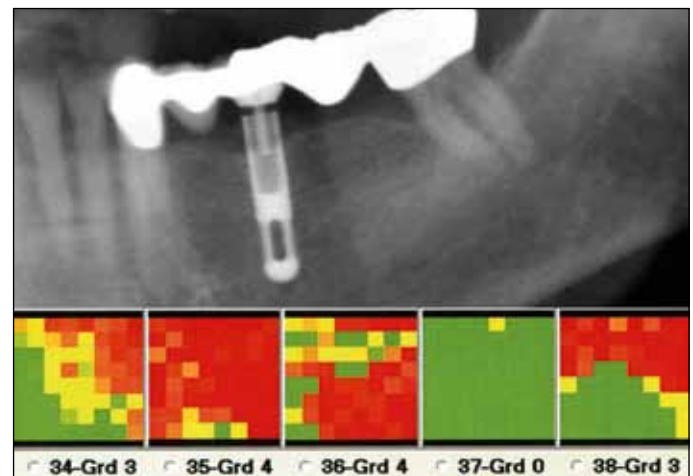


Abb. 3: Titan-Implantat mit umgebender Osteolyse des Kieferknochens

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Titan-Stimulationstest			
TNF-a stimuliert	32,5	pg/ml	< 20,0
IL1-b stimuliert	78,7	pg/ml	< 15,0
Erhöhte Freisetzung von IL1 und TNF-a nach Stimulation von Makrophagen mit Titanoxid. Somit liegt eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanpartikel vor. Es ist bekannt, dass diese Befundkonstellation eine Prädisposition für einen primären bzw. sekundären Titanimplantatverlust und/oder ein Titan-assoziiertes Immungeschehen darstellt.			

Abb. 4: Ergebnis des Titan-Stimulationstests (durchgeführt am Institut für Medizinische Diagnostik, Berlin: www.IMD-Berlin.de)

Gibt es in diesem Fall ebenfalls Titanpartikel im Kieferknochen zu finden? In der direkten Umgebung des Implantats lässt sich – wie auch schon im ersten Fallbeispiel – ein schwärzlich-metallischer Niederschlag ausmachen (Abb. 5).

Wäre gestützt auf das unauffällige Röntgenbild die Aussage „Das Titan-Implantat ist einwandfrei im Kiefer verwachsen und hat nichts mit Demenz zu tun“ als Fehldiagnose zu werten gewesen? Titan zeigt in diesem Fall drei systemische Belastungsmomente:

- Es provoziert eine chronisch-entzündliche Umgebungsreaktion, die inflammatorische Mediatoren mobilisiert.
- Es provoziert über eine Stimulation durch das Material selbst systemische Entgleisungsreaktionen (siehe Ergebnis des Titan-Stimulationstests).
- Es lösen sich Partikel in die Knochenumgebung ab.

Eine Alternative zu Titan: Zirkondioxid-Keramik-Implantate

Zirkondioxidimplantate sind nichtmetallisch, bioinert und zeichnen sich durch eine hervorragende Gewebeverträglichkeit aus. Sie besitzen hohe Biokompatibilität und deshalb ein hervorragendes

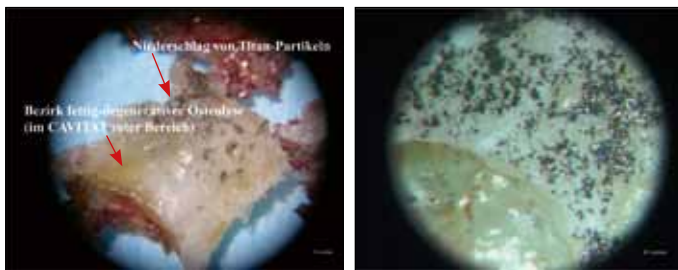


Abb. 5: links: Kieferknochen mit Titanpartikel aus der Implantatumgebung
rechts: Mikroskopische Vergrößerung der Titanpartikel



Abb. 6: Metallfreie Versorgung mit Vollkeramik-Implantaten (obere Reihe)
und fertigen Vollkeramik-Kronen (untere Reihe)

Osseointegrationsverhalten. Abb. 6 zeigt die weißen Keramik-Implantate mit anschließender Kronenversorgung, ebenfalls aus verträglichen und metallfreien Vollkeramik-Kronen. Wissenschaftliche Untersuchungen belegen, dass Zirkonoxid keinerlei TNF-alpha-Ausschüttung aufweist [1].

Schlussbetrachtung

Röntgenologisch nicht zu entdeckende Titan-Partikel lösen sich und können unter bestimmten individuellen Voraussetzungen zu immunologischen Reaktionen führen und so systemisch wirkende Entzündungs-Botenstoffe freisetzen. Es muss festgestellt werden, dass Titan als Implantatmaterial nicht so stabil ist, wie vielfach behauptet wird. Das Prädikat „von Natur aus verträglich“ kann Titan nicht verliehen werden.

Eine verlässliche Alternative im Kieferbereich zu den diskutierten möglichen immunologischen Auswirkungen von Titan-Implantaten sind metallfreie Implantate aus Zirkonoxid.

Autor:

Dr. med. dent. Johann Lechner, Zahnarzt
Grünwalder Str. 10a, 81547 München
E-Mail: drlechner@aol.com

Die in diesem Artikel verwendeten Abbildungen sowie eine präzise Dokumentation und umfassende Einführung in eine immunbiologisch und kieferchirurgisch erweiterte Therapie chronischer Krankheiten finden Sie in: Lechner J: Kavitätenbildende Osteolysen des Kieferknochens – Systemisch-ganzheitliche Wirkungen der aseptischen Osteonekrosen „Kieferostitis“ und „NICO“ im Kiefer. Maristen-Verlag, Furth 2011. ISBN: 978-3-931351-19-9; erhältlich bei www.amazon.de oder unter E-Mail: ellen.wolff@mindlink.info

Literatur

- [1] Dömer T, von Baehr V et al. Implant-related inflammatory arthritis. *Nature Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:53-56
- [2] Voggenreiter G, Obertacke U, Leitinger St, Assenmacher St, Brauer H. Gewebereaktion auf Titanpartikel – Histologische Untersuchungen an Plattenbettgewebe (LC-DCP), *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik* Volume 32, Issue 2, pages 172–177, February 2001.
- [3] Burian B. et al, Systemic Spread of Wear Debris – An In-Vivo Study, *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 144(5):539-44 (2006)
- [4] Sterner T et al. Effects of clinically relevant alumina ceramic particles, zirconia ceramic particles and titanium particles of different sizes and concentrations on TNF α release in a human monocytic cell line.
- [5] 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 May;81(5):603-15
- [6] Lechner, J. Allergische Antwort auf Titan. *Zeitschrift für Umweltmedizin* 11. Jahrgang, Heft 3/2003, 138-140
- [7] Bumann A. Der aktuelle Stand bildgebender Verfahren. *Wissenschaft und Fortbildung BZB* 2009; 11:59–63
- [8] Lechner, J. NICO – Ist fehlende röntgenologische Evidenz Beweis fehlender klinische Existenz? *ZWR – Das Deutsche Zahnärzteblatt* 2010; 119 (10): 578-592
- [9] Bouquot JE, Shankland WE II, Margolis M et al. Through-transmission alveolar ultrasonography (TAU) – new technology for detection of low bone density of the jaws. Comparison with radiology for 92 osteoporotic alveolar sites with histopathologic confirmation. *Proceedings, annual meeting, American Academy of Oral & Maxillofacial Pathology, New Orleans, April, 2002*
- [10] Bouquot JE, Shankland WE II, Margolis M. Through transmission alveolar ultrasonography (TAU) – new technology for evaluation of bone density and desiccation. Comparison with radiology of 170 biopsied alveolar sites of osteoporotic and ischemic disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93
- [11] v.Baehr V., Immunologische Grundlagen der Implantatverträglichkeit unter besonderer Beachtung des Titans, *umwelt-medizin-gesellschaft* 22 (2009), 18-24