

# Systemische Antwort auf Titan

**Der Autor untersucht die systemischen Auswirkungen der immer beliebter werdenden Titanimplantate in der Zahnheilkunde unter wissenschaftlichen Aspekten. Gleichzeitig wird ein bioenergetisches Verfahren zur Evaluierung potenziell schädlicher Auswirkungen dieser Implantatmaterialien diskutiert.**

## Der wissenschaftliche Hintergrund

„Der Verlust von Hüftgelenksimplantaten nach einem Totalersatz des Gelenks bleibt ein ernstzunehmendes Problem. Die Aktivierung von Makrophagen über die Freisetzung von Zytokinen durch Abnutzungsprodukte von Implantaten kann über eine Knochenresorption zum Verlust von Implantaten führen. Der Zweck der vorliegenden Studie war es, die Mechanismen der Makrophagenaktivierung durch Titanpartikel aus Implantatmaterialien zu erhellen und die zytokinegebundene Signalgebung zu identifizieren, die von Implantatkomponenten über freigesetzte Stoffe aktiviert wird.“ (Quelle:

(1) der Literaturliste. Die Übersetzung des Verfassers beschränkt sich auf wesentliche Punkte der Ergebnisse und des Verständnisses.)

Für das reibungslose Zusammenwirken aller physiologischer Prozesse im Organismus, die sich auf ungefähr 60 Billionen Zellen des Körpers konzentrieren, muss eine gut funktionierende Kommunikationsbasis bestehen. Diese naturgemäß sehr komplexe Kommunikation findet u.a. über erst kürzlich entdeckte chemische Substanzen statt:

– Zytokine: Sie vermitteln eine indirekte Kommunikation als Form von Botenstoffen, die wiederum anderen Rezeptoren angebunden werden.

Auch durch psychische Faktoren oder Virus-Infekte können ZNS-Zellen vermehrt Zytokine ausschütten. Diese Zusammenhänge haben zur Ausbildung des Gebietes der „Psychoneuroimmunologie“ geführt:

– Die zytokine Zellkommunikation ist die Grundlage jedes vernetzten Lebens.

Die oben angeführte Untersuchung ist ein aktuelles Beispiel für die zytokine Zellkommunikation: Eine Antigen – also Titan-tragende Zelle trifft auf einen Makrophagen, der jetzt immunologisch programmiert werden muss; diese Reaktion läuft über ein Interleukin. So aktivieren Titanmoleküle bestimmte Zytokine:

– Dadurch wird aus einem chemischen Kontakt eine immunologische Abwehrreaktion.  
– Diese Reaktion ist aber an sich unsinnig, da die immunologisch gestützte Abwehrreaktion eigentlich keine adäquate Antwort auf den Kontakt mit dem Titan ist.

– Eine nicht systemgerechte Reizantwort in Form einer „unerklärlichen“ immunologischen Reaktion kann die klinische Folge sein.

Die Wirkungsweise der Zytokine stellt sich in verschiedenen Bezugsebenen dar.

- Autokrin = Rückwirkung auf Rezeptoren der gleichen Zelle
- Intrakrin = Wirkung auf die gleiche Zelle nach endozytotischer Aufnahme des gewünschten Rezeptors
- Parakrin = Wirkung auf die Rezeptoren anderer Zellen
- Juxtakrin = Wirkung auf Rezeptoren in Nachbarzellen
- Endokrin = Fernwirkung über die Blut- und Lymphbahnen (nach Heine, 1967)

– Entscheidend ist, dass – mit Ausnahme der intrakrinen Wirkungsweise der Zytokine – jedes Zytokin auch Wechselwirkungen mit der Grundsubstanz zeigt.

Auf diese Weise wird ein für die Zellversorgung und Zellentsorgung relevantes Milieu über die Strukturierung der Grundsubstanz eingestellt und begleitend ein entzündliches oder proliferatives Geschehen angeregt.

Zytokine und Wachstumsfaktoren sind kurzlebige Zellbotenstoffe, die die Koordination und Kontrolle des Kurzzeitgedächtnisses im Grundsystem vermitteln und für die schnelle lokale Rückkopplung von Wachstumsprozessen verantwortlich sind. Zytokine sind je nach Stoffwechselsituation agonistisch oder antagonistisch am Umsatz der Proteoglykane der extrazellulären Grundsubstanzmatrix beteiligt.

**Dr. med. dent.  
Johann Lechner**  
München



Jahrgang 1949

- 1975 Staatsexamen Zahnmedizin, Universität München
- Seit 1980 in eigener Praxis in München mit Behandlungsschwerpunkt Ganzheitliche Zahnmedizin
- 1998 Einführung der CAD/CAM Zirkonoxidfrästechnik in Deutschland
- 1999 Vorstellung des SkaSys-Testsystems
- 2003 Vorstellung des SkaSYNC MindLINK Systems zur Resonanz-Psychologie und emotionalen Selbstbalance

Veröffentlichung zahlreicher Fachartikel; bisher sieben Bücher zum Thema Ganzheitliche Zahnmedizin; Nationale und internationale Seminare; Gastdozent an mehreren internationalen Universitäten (USA, Italien, Österreich)

- Dadurch bildet das Zytokinnetzwerk zusammen mit den Reaktionsmustern der Grundsubstanz ein raumzeitliches Informationsmuster (Heine, 1997).

#### **Methoden:**

Die Makrophagen wurden isoliert von mononukleären Leukozyten, die von gesunden menschlichen Spendern abgenommen wurden, und diese wurden Partikeln von Titanlegierungen ausgesetzt, die von umgebendem Bindegewebe des Implantats entnommen wurden im Rahmen einer Totalrevision einer Hüftgelenksplastik. Die Bestandteile wurden anschließend enzymatisch aufbereitet. Das Untersuchungsprotokoll schloss ebenfalls die Untersuchung der inhibierenden Einwirkungen der Phagozytose und der Anbindung von Antikörpern an Makrophagen ein.

- Die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha) und Interleukin-6 wurden verwendet, um den Grad der Anatomie der Makrophagenaktivierung zu beurteilen.
- Die Art der Signalgebung, die in die Induktion der Zytokinfreisetzung verwickelt ist, wurde analysiert.

#### **Ergebnisse:**

Die Exposition von Makrophagen gegenüber Titanlegierungsteilchen *in vitro* über einen Zeitraum von 48 Stunden resultierte in einer 40-fachen Zunahme in der Freisetzung von TNF-alpha und einer 7-fachen Zunahme in der Freisetzung von Interleukin-6.

Die Phagozytose von Teilchen fand in ungefähr 73 % der Makrophagen innerhalb einer Stunde nach Exposition statt. Die Vorbehandlung der Makrophagen mit Cytochalasin B reduzierte die Phagozytoserate um 95 %, aber reduzierte nicht die Freisetzung des TNF-alpha oder Interleukin-6. Daraus folgt, dass die Phagozytose von Titanpartikeln nicht notwendig ist, um die Freisetzung von TNF-alpha oder Interleukin-6 bei den kultivierten Makrophagen zu induzieren. Selbst bei Unterbindung

der Makrophagenrezeptoren durch integrinspezifische Antikörper führte der Titankontakt zu einer vermehrten Freisetzung von TNF-alpha und Interleukin-6.

### **Was können erhöhte Spiegel von TNF-alpha oder Interleukin-6 bewirken?**

#### **Der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha)**

Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) ist ein proinflammatorisches Zytokin, das von Makrophagen, Mastzellen und T-Lymphozyten gebildet wird. TNF-alpha spielt eine Schlüsselrolle in Hinsicht auf die Pathogenese von vielen infektiösen und entzündlichen Erkrankungen. TNF-alpha hat in hohen Konzentrationen, wenn es durch den Kontakt mit Endotoxinen oder andere Xenobiotika stimuliert wurde, folgende Eigenschaften:

- Es ist fieberfördernd, entweder direkt über die Stimulation des Hypothalamus oder indirekt, indem die Freisetzung von Interleukin-1 induziert wird.
- TNF-alpha fördert die Produktion von Akutphasenproteinen (Eiweißstoffe, die bei einer frischen Entzündung vermehrt in der Leber gebildet werden. Sie sind im Blut nachweisbar und lassen Rückschlüsse auf die Aktivität z. B. einer chronisch entzündlichen Darm-erkrankung zu) in der Leber.
- TNF-alpha stimuliert die Produktion von Stickoxyden.
- Wird TNF-alpha über lange Zeit hin gebildet, ruft es kachektische Krankheitszustände hervor.
- TNF-alpha regt Leukozyten zur selbsttätigen Produktion von IL/6 und eigenem TNF-alpha an.
- In der modernen Rheumatherapie wird ein erhöhter TNF-alpha Spiegel als ursächlich für die Rheumaentstehung diskutiert.
- Eine Anti-TNF-alpha Therapie verhindert strukturelle Schäden in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis.

#### **Interleukin-6**

Interleukin-6 wird gebildet von Makrophagen, Fibroblasten, Knochenmark, Gefäßendothel und eini-

gen T-Zellen. Interleukin-6 wird auch von Antigenen, Mitogenen und Endotoxinen stimulierten B-Zellen gebildet.

- Interleukin-6 hemmt die Makrophagenproduktion von Interleukin-1 in Form einer Rückkopplungsschleife und von IFN-Gamma.
- Interleukin-6 stimuliert die Produktion von B-Zellen, die Immunglobulin produzieren.
- Interleukin-6 stimuliert die Ausbildung von T-Zellen aus dem Thymus und den peripheren T-Zellen.
- Interleukin-6 induziert die Umwandlung von T-Zellen in Killer-T-Lymphozyten.
- Interleukin-6 stimuliert die Leber zur Ausbildung von Akutphasen-Proteinen, wie z. B. Fibrinogen, Serum-Amyloid Protein A und Alpha-2 Makroglobulin.
- Interleukin-6 aktiviert die natürlichen Killer-Zellen.
- Interleukin-6 scheint eine wichtige Rolle im Knochenmetabolismus zu spielen über die Induktion der Osteoklastenaktivität und Osteoklastenbildung.
- Erhöhte Ausschüttung von Interleukin-6 sind bei Diabetes Typ 1 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 Mehrung von Krebszellen beeinflussen, über Wechselwirkungen mit Zelladhäsion und Beweglichkeit, Thrombopoese, Tumorspezifische Antigen-Ausbildung, Mehrung von Krebszellen.
- 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 und multiple Myelome.

- Interleukin-6 ist in verschiedene andere Krankheitsprozesse ebenfalls verwickelt: Alterungsprozesse: Obwohl dies ein normaler physiologischer Prozess ist, werden Alterungsprozesse von einer Vielzahl von Beschwerden begleitet, wie z. B. Alzheimerscher Erkrankung, Arteriosklerose, Schilddrüsenerkrankungen.
- Interleukin-6 ist ein wichtiger Mediator bei mehreren Infektions- und Autoimmunkrankheiten: Wie z. B. HIV-Infektion, rheumatoide Arthritis, paraneoplastische Symptome; entzündliche Gelenkerkrankungen, die mit einer Zunahme des Interleukin-6-Spiegels in der Synovialflüssigkeit verbunden sind.

Weil der Interleukin-6-Spiegel in direkter Verbindung mit den Alterungsprozessen vieler Lebewesen steht, kann es auch bei der menschlichen Alterung eine wichtige Rolle spielen. DHEA z. B., von dem man augenblicklich glaubt, dass es in der Lage ist, verschiedene Alterungsprozesse positiv zu beeinflussen, kann beispielsweise die altersbedingte Zunahme von Interleukin-6 im Serum vermindern.

### Schlussfolgerungen

Diese Arbeit zeigt deutlich, dass eine rein mechanisch orientierte Beurteilung für Titanimplantate wissenschaftlich nicht hinreichend ist. Rein optisch getragene Untersuchungsmethoden wie Röntgen oder auch elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen nicht die über Mediatoren (Zytokine, Interleukine) ablaufenden biochemischen Steuerungsprozesse, die Titanimplantate offensichtlich hervorrufen. Bewertung und Indikationsstellung von titangetragenen Implantaten muss auch unter systemisch-vernetzten Gesichtspunkten gesehen werden.

- Unter dem Gesichtspunkt einer modernen medizinischen Systemtheorie muss das Interesse an der Pathologie der Zelle vom Interesse an der Steuerung der Zelle abgelöst werden.

- Wird dies vergessen, können fatale systemisch-immunologische Folgen für den Implantatträger auftreten, verdeckt von einem reinmechanisch getragenen Erfolgsgefühl.

### Gibt es eine Möglichkeit zu überprüfen, ob bereits erhöhte TNF-alpha- und Interleukin-6-Spiegel vorliegen?

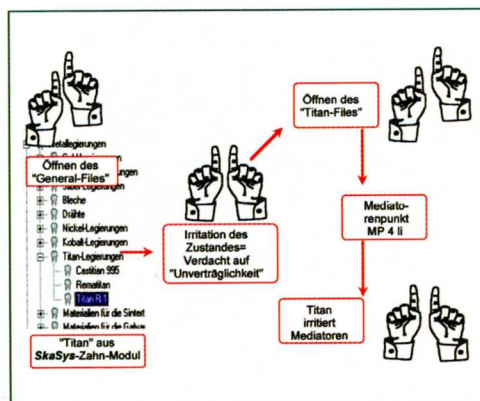
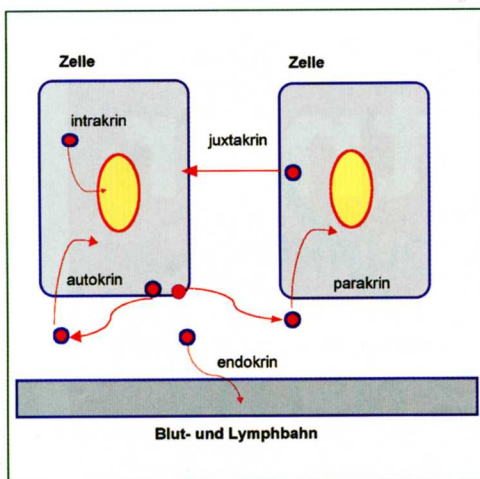
Um in einen diagnostischen Dialog mit den ablaufenden Zytokin- und Interleukinprozessen einzutreten, benötigen wir innerhalb des SkaSys® Testsystems mehrere Voraussetzungen:

- Wir finden in SkaSys® einen Punkt am Allergie-Meridian, der sich mit „Mediatoren“ in Verbindung bringen lässt.
- Wir brauchen die wichtigsten Mediatoren (Leukine, Zytokine etc.), um testen zu können, welches „Mediatorenprofil“ durch pathognomische Einflüsse provoziert wird.

Aus dem Mediatorenprofil, das sich im Testablauf als nach oben „entgleist“ im Sinne einer überschießenden Bildung bestimmter Zytokine und Interleukine, oder nach unten „entgleist“ im Sinne einer einge-

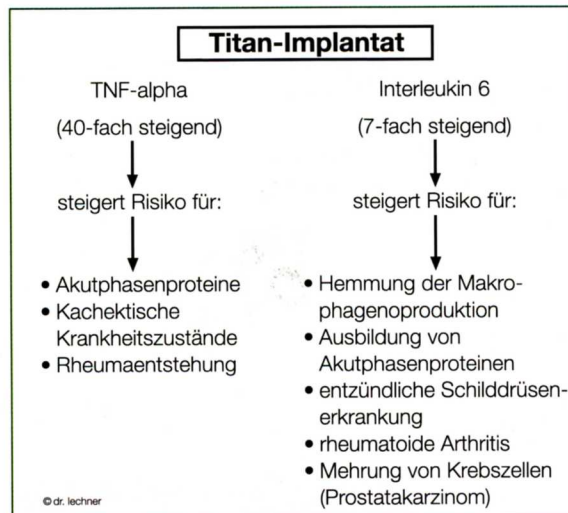
schränkten Bildung bestimmter Zytokine und Interleukine erschließt, kann dann auf das klinische Bild der Immunreaktionen rückgeschlossen werden. An einem solchen Testprozess wird deutlich, was Ganzheitliche Medizin bedeutet, und dass Begriffe wie „Psycho-Neuro-Immuno-Endokrinologie“ über das SkaSys® Testsystem durchaus mit Leben und greifbaren Inhalten zu füllen sind.

Das Vorgehen in SkaSys® in einem Testbeispiel, in dem nach den immunologischen Konsequenzen eines Schwermetalleinflusses gefragt werden soll, zeigen die folgenden Abbildungen.



- Einspeichern des zu testenden Schwermetalls
- Bezug zum Mediatorenpunkt MP 4 links
- Einspeichern des Mediatorenpunkts MP 4
- Welcher Mediator hat Bezug?
- Chemische Ebene – Stoffwechselstörungen-Zytokine
- Überschuss/Minderung aus Potenz zu testen

Die folgende Abbildung zeigt einen derartigen Test auf Unverträglichkeit von Titan in der Praxis mit dem SkaSys® Testsystem.



Im SkaSys® Testsystem kann über den Potenzentest auch eine Skalierung der Zytokin-Entgleisung erfolgen: Damit ermöglicht das SkaSys® Testsystem einen individuellen Einblick in die titangebundene Aktivierung systemisch relevanter Zytokine. Eine auf den einzelnen Patienten bezogene Evaluierung des systemischen Geschehens ist damit auf energetisch-reflektorischer Ebene möglich. Es existiert nach meiner Erkenntnis kein klinisch vergleichbares Verfahren, das in der Lage wäre, ähnliche Hinweise über die individuelle Verträglichkeit zu geben.

### Gibt es eine Alternative zu Titanimplantaten?

Unter systemischen Aspekten einer potenziellen odontogenen Störfeldbelastung scheinen Titanimplantate einer kritischen Betrachtung zu bedürfen. Dennoch ist in vielen Fällen eine Implantatversorgung notwendig oder vom Patienten gewünscht. In diesen Fällen bieten sich die neuentwickelten Zirkonoxid-Implantate an. Diese einteiligen Implantate versprechen erhöhte Bruchfestigkeit, ausgezeichnete Biokompatibilität und optimale Tendenzen zu Osseointegration.

### Zusammenfassung

Mit Rückgriff auf die Ergebnisse einer Untersuchung aus dem Medical

Center Stanford University wird die Anwendung von Titanimplantaten unter dem Anstieg des Interleukin-6-Spiegels und des TNF-alpha kritisch

beleuchtet. Die systemisch umfassende Wirkung dieser beiden Mediatoren spielt bei klinischen Erkrankungen eine wesentliche Rolle. (z. B.: Kachexie, Prostata-Karzinom).

Der Verfasser zeigt über ein computergestütztes Testsystem und Muskelreflextesten ein bioenergetisches Screenverfahren, das geeignet ist, die Provokationswirkung von Titanimplantaten auf o. g. Mediatoren im

Vorfeld einordnen zu können.

### Schlüsselwörter

Titanimplantate, Interleukin-6, TNF-alpha, Mediatoren, Zellbotenstoffe, Makrophagen, Akutphasenproteine, Kachexie, Rheuma, Prostata-Karzinom, SkaSys® Testsystem

### Literatur:

<sup>1</sup>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; Orthopaedic Research Laboratory, Stanford University Medical Center, California 94305-5341, USA; J Bone Joint Surg Am 1999 May;81(5):603-15

<sup>2</sup>Lechner, J.: Störfelddiagnostik, Medikamenten- und Materialtest; Teil II: Kinesiologie, Armlängenreflex-Test und Test-Computer SkaSys®, Verlag für Ganzheitliche Medizin, Dr. Erich Wühr GmbH Kötzing 1997

Weitere Literatur ist beim Autor erhältlich.

Dr. med. dent.  
Johann Lechner  
Grünwalderstr. 10 a  
81547 München