

# Titan aktiviert Entzündungsmediatoren

**Auch in die Zahnmedizin haben Titanimplantate Einzug gehalten, sehr zur Freude ihrer Träger. Aber wie lange wird die Freude vorhalten? Abnutzungsprodukte treiben die TNF- $\alpha$ - und IL-6-Freisetzung der Makrophagen in die Höhe. Dies kann zu Problemen führen, die den Verlust des Implantats nach sich ziehen können.**

In der Zahnmedizin ist eine Lawine ins Rollen geraten: Statt für den herkömmlichen Zahnersatz entscheiden sich immer mehr Patienten für Implantate. Denn diese sitzen schön fest und der Ärger mit den herausnehmbaren Prothesen bleibt einem erspart. Titanwerkstoffe hätten sich bei Implantaten als besonders bioverträglich und entsprechend modifizierbar herausgestellt, sagte Prof. Jürgen Breme, Materialwissenschaftler an der Universität Saarbrücken, im Vorfeld der 10. Weltkonferenz Titan vom 13. bis 18. Juli 2003 in Hamburg. Aber in diesen Kanon der Implantat-Euphorie sollte man nicht kritiklos einstimmen.

Was sagt das Immunsystem zu solch einem Fremdkörper? Kommen die Makrophagen mit Titanpartikeln aus den Implantaten in Kontakt, spielen sie verrückt und setzen den Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 6 (IL-6) in großen Mengen frei. Das haben Yasuharu Nakashima und seine Kollegen von der Stanford University in San Francisco (US-Bundesstaat Kalifornien) nachgewiesen [1].

Dass dies zu ernst zu nehmenden Problemen führen kann, lässt sich anhand von Hüftgelenksimplantaten verdeutlichen. Abnutzungsprodukte aktivieren die Makrophagen. Über eine Knochenresorption kann dies schließlich den Verlust des Implantats bedeuten. Nakashima et al. haben die Mechanismen der Makrophagenaktivierung durch Titanpartikel aus Implantaten beleuchtet mit dem Ziel, die zytokinegebundene Signalkaskade zu identifizieren.

## **Zellkommunikation sichert reibungslosen Ablauf**

Um das reibungslose Zusammenwirken aller physiologischen Prozesse im Organismus zu gewährleisten, bedarf es einer gut funktionierenden Kommunikationsbasis. Diese naturgemäß sehr komplexe Kommunikation findet unter anderem über Zytokine statt, die als Botenstoffe fungieren, an Zellre-



**Titanimplantate führen zunehmend zu Problemen: Abnutzungsprodukte künstlicher Hüftgelenke aktivieren das Immunsystem. Das kann den Verlust des Implantats bedeuten.**

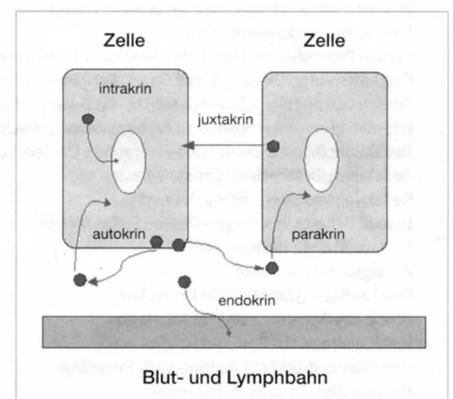
zeptoren binden und somit eine indirekte Zellkommunikation vermitteln.

Auch durch psychische Faktoren oder Virusinfektionen können Zellen des zentralen Nervensystems vermehrt Zytokine ausschütten. Diese Erkenntnisse haben zur Entstehung des Fachgebietes der Psychoneuroimmunologie geführt. Die Zellkommunikation über Zytokine ist die Grundlage jedes vernetzten Lebens.

Die Untersuchungen von Nakashima illustrieren diese Zellkommunikation: Eine Zelle, die ein Antigen (hier Titan) trägt, 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 (Abbildung 1).



**Abb. 1: Zytokine gelangen über verschiedene Wege an ihr Ziel.**

Dabei bezeichnet

- autokrin die Rückwirkung auf Rezeptoren der gleichen Zelle,
- intrakrin die Wirkung auf die gleiche Zelle nach endozytotischer Aufnahme des Rezeptors,
- parakrin die Wirkung auf die Rezeptoren anderer Zellen,
- juxtakrin die Wirkung auf Rezeptoren in Nachbarzellen und
- endokrin die Fernwirkung über die Blut- und Lymphbahnen.

Entscheidend ist, dass – mit Ausnahme der intrakrinen Wirkungsweise – jedes Zytokin auch Wechselwirkungen mit der Grundsubstanz zeigt. Auf diese Weise wird ein für die

Zellversorgung und -entsorgung 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. Je nach Stoffwechselsituation beteiligen sich Zytokine agonistisch oder antagonistisch am Umsatz der Proteoglykane der extrazellulären Matrix. Dadurch bildet das Zytokinnetzwerk zusammen mit den Reaktionsmus-

tern der Grundsubstanz ein raumzeitliches Informationsmuster (Heine, 1997).

### ***TNF- $\alpha$ - und IL-6-Freisetzung steigen rapide***

Nakashima und seine Mitarbeiter haben die Makrophagen gesunder Menschen aus den mononuklearen Leukozyten isoliert und diese Partikeln von Titanlegierungen ausgesetzt, die dem umgebenden Bindegewebe des Implantats im Rahmen einer Totalrevision einer Hüftgelenksplastik entnommen worden waren. Anschließend wurden die Bestandteile enzymatisch aufbereitet.

Die Forscher untersuchten ebenfalls die inhibierende Wirkung der Phagozytose und

## **TNF-alpha und IL-6: zwei Zytokine mit wichtigen Immunfunktionen**

### **Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$  ist ein proinflammatorisches Zytokin, das von Makrophagen, Mastzellen und T-Lymphozyten gebildet wird. Es spielt eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese vieler infektiöser und entzündlicher Erkrankungen. Endotoxine oder andere Xenobiotika können TNF- $\alpha$  stimulieren.

In hohen Konzentrationen hat TNF- $\alpha$  folgende Eigenschaften:

- fieberfördernd, entweder direkt über die Stimulation des Hypothalamus oder indirekt, indem die Freisetzung von IL-1 induziert wird
- fördert die Produktion von Akutphasenproteinen – Proteinen, die bei einer frischen Entzündung vermehrt in der Leber gebildet werden. Sie sind im Blut nachweisbar und lassen Rückschlüsse auf die Aktivität zum Beispiel einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu
- stimuliert die Produktion von Stickoxiden
- bewirkt Kachexie, wenn es über lange Zeit gebildet wird
- regt Leukozyten zur selbsttätigen Produktion von IL-6 und eigenem TNF- $\alpha$  an
- erhöhte Spiegel werden in der modernen Rheumatherapie als ursächlich für die Rheumaentstehung diskutiert
- eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie verhindert strukturelle Schäden in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis

### **Interleukin 6 (IL-6)**

IL-6 wird von Makrophagen, Fibroblasten, Knochenmark, Gefäßendothel und einigen T-Zellen gebildet. Auch von Antigenen, Mitogenen und Endotoxinen stimulierte B-Zellen bilden IL-6.

IL-6 erfüllt folgende Funktionen:

- hemmt die IL-1-Produktion der Makrophagen in Form einer Rückkoppelungsschleife sowie die Bildung von IFN-gamma
- stimuliert die Produktion von B-Zellen, die Immunoglobulin produzieren
- stimuliert die Ausbildung von T-Zellen aus dem Thymus und den peripheren T-Zellen
- induziert die Umwandlung von T-Zellen in Killer-T-Lymphozyten
- stimuliert die Leber zur Produktion von Akutphasen-Proteinen, wie Fibrinogen, Serum-Amyloid Protein A und Alpha-2-Makroglobulin
- aktiviert die natürlichen Killerzellen
- scheint über die Induktion der Osteoklastenaktivität und Osteoklastenbildung eine wichtige Rolle im Knochenmetabolismus zu spielen
- erhöhte Ausschüttung ist bei Typ 1 Diabetes gefunden worden sowie bei entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen, systemischer Sklerose, rheumatoider Arthritis und verschiedenen Pilzkrankungen
- hat eine wichtige Funktion bei allen neoplastischen Prozessen

■ kann Vermehrung von Krebszellen beeinflussen über Wechselwirkungen mit Zelladhäsion und -beweglichkeit, Thrombopoese, tumorspezifische Antigenexpression

■ kann abhängig vom Zelltyp entweder die Krebszellenausbildung hemmen oder stimulieren: Tumoren, die von IL-6 stimuliert werden, sind das Melanom, das Nierenzellkarzinom, das Prostatakarzinom, das Kaposisarkom, Ovarialkarzinome, Lymphome, Leukämie und multiple Myelome.

■ spielt eine Rolle bei den Alterungsprozessen vieler Lebewesen, möglicherweise auch beim Menschen. Beispielsweise DHEA, von dem man glaubt, dass es in der Lage ist, verschiedene Alterungsprozesse positiv zu beeinflussen, kann die altersbedingte Zunahme von IL-6 im Serum vermindern

■ ist durch den Alterungsprozess in verschiedene andere Krankheitsprozesse verwickelt: Obwohl Altern ein normaler physiologischer Prozess ist, wird es von einer Vielzahl von Beschwerden begleitet, wie zum Beispiel Alzheimer'scher Erkrankung, Arteriosklerose, Schilddrüsenerkrankungen

■ ist ein wichtiger Mediator bei mehreren Infektions- und Autoimmunkrankheiten wie z. B. HIV-Infektion, rheumatoider Arthritis, paraneoplastischen Symptomen; entzündlichen Gelenkerkrankungen, die mit einer Zunahme des Interleukin-6-Spiegels in der Synovialflüssigkeit verbunden sind

**Tab. 1: Ebenen der Signalwirkung**

**Von Implantaten ausgelöste Signale müssen auf den verschiedensten biologischen Ebenen wirken.**

1. Neurale Signale	Psyche, Grundbefindlichkeit Vegetatives Nervensystem Neurotransmitter afferente Schmerzvermittlung zum ZNS
2. Zelluläre Signale	Monozyten, Makrophagen Granulozyten Lymphozyten Killerzellen
3. Humorale biochemische Signale	Entzündungsmediatoren Lymphokine, Monokine Interleukine, Interferone Hormone Komplementfaktoren Histamin, Serotonin, Leukotriene Prostaglandine, Kinine, Enzyme
4. Physikalisch-chemische Signale	Änderung der Ionenverhältnisse der pH-Werte der Redoxpotenziale der Viskosität/Struktur der Matrix (Grundsystem nach Pischinger)
5. Quantenphysikalische Signale	Änderung der Wasser-Cluster-Dynamik der Informationsprägung und -weiterleitung

der Bindung von Antikörpern an Makrophagen-Komplementrezeptoren. Anhand der Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-6 beurteilten sie den Grad der Makrophagenaktivierung. Der Signalweg, der die Zytokinfreisetzung induziert, wurde anhand der phosphorylierten Proteine analysiert.

In 48 Stunden In-vitro-Exposition der Makrophagen gegenüber Titanlegierungsteilchen nahm die Freisetzung von TNF- $\alpha$  40-fach zu, die von IL-6 siebenfach. Zirka 73 Prozent der Makrophagen phagozytierten die Teilchen innerhalb einer Stunde nach der Exposition. Die Vorbehandlung der Makrophagen mit Cytochalasin B reduzierte zwar die Phagozytoserate um 95 Prozent, aber nicht die Freisetzung des TNF- $\alpha$  oder IL-6. Daraus folgern die Autoren, dass die Phagozytose von Titanpartikeln nicht notwendig ist, um die Freisetzung von TNF- $\alpha$  oder IL-6 bei den kultivierten Makrophagen zu induzieren. Selbst bei Blockade der Makrophagenrezeptoren durch integrinspezifische Antikörper führte der Titankontakt zu einer vermehrten TNF- $\alpha$ - und IL-6-Freisetzung.

### **Mechanische Beurteilung reicht nicht aus**

Die Arbeit von Nakashima zeigt deutlich, dass eine rein mechanisch orientierte Beurteilung von Titanimplantaten nicht reicht. Rein optische Untersuchungsmethoden wie Röntgen oder Elektronenmikroskopie zeigen nicht die biochemischen Steuerungsprozesse, die Titanimplantate offensichtlich hervorrufen. Bewertung und Indikation von Titanimplantaten müssen 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 den Implantatträger fatale systemisch-immunologische Folgen erwarten – verdeckt von einem rein mechanistisch getragenen Erfolgsgefühl.

Wer das Phänomen „Implantate“ mit seinen vernetzten Wechselwirkungen betrachtet, wird feststellen: Die von Implantaten ausgelösten Signale müssen auf den verschiedensten biologischen Ebenen wirken (Tabelle 1).

### **Erhöhte TNF- $\alpha$ - und IL-6-Spiegel vorher feststellen**

Aus den Beziehungen zwischen Titanimplantaten und den Mediatoren TNF- $\alpha$  und IL-6 lässt sich folgern, dass entsprechend vorbelastete Patienten möglichst keine Titanimplantate bekommen sollten. Mittels eines computergestützten Testsystems (SkaSys<sup>®</sup>) ließe sich diese Frage leicht und schnell auf bioenergetischer Ebene klären [2].

Um in einen diagnostischen Dialog mit den ablaufenden Prozessen zu treten, benötigt man innerhalb des Testsystems

- einen Punkt am Allergie-Meridian, der sich mit Mediatoren in Verbindung bringen lässt, und
- die wichtigsten Mediatoren (Leukine, Zytokine etc.), um testen zu können, welches Mediatorenprofil durch pathognomonische Einflüsse provoziert wird.

Ein Testergebnis mit dem SkaSys<sup>®</sup>-Testsystem zeigt das Mediatorenprofil. Ist dieses entgleist, das heißt, es präsentiert sich eine Über- oder Unterproduktion bestimmter Zytokine und Interleukine, so kann man auf das klinische Bild der Immunreaktionen schließen. Das Mediatorenprofil spiegelt somit die immunologischen Konsequenzen eines Schwermetalleinflusses wider.

Die Bedeutung immunologischer Entgleisungsreaktionen anhand von Zytokin- und Interleukinprofilen gewinnt zunehmend an Beachtung. Unter diesem Aspekt ist die zitierte Arbeit von größtem Interesse bei der systemischen Betrachtung ätiologischer Beziehungen zu Titanimplantaten.

### **Literatur**

1. Nakashima Y et al.: Signaling Pathways for Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin in Human Macrophages Exposed to Titanium-Alloy Particulate Debris in Vitro. *J Bone Joint Surg Am* (1999); 81(5): 605–615
2. Informationen zum SkaSys<sup>®</sup>-Testsystem im Internet unter [www.skasys.de](http://www.skasys.de)

### **weitere Literatur beim Verfasser**

**Korrespondenzadresse:** Dr. Johann Lechner, Grünwalder Str. 10a, 81547 München, Tel.: 089 6970055, Fax: 089 6925830, E-Mail: [drlechner@aol.com](mailto:drlechner@aol.com), Internet: [www.dr-lechner.de](http://www.dr-lechner.de)

JOHANN LECHNER ■