

# Titan als möglicher Verursacher lokaler und systemischer Gesundheitsstörungen

## - eine aktuelle praxisorientierte Zwischenbilanz

Frank Bartram

**Ausgehend von der klinischen Symptomatik von Gesundheitsstörungen, die mit Titan-Implantaten im Zusammenhang stehen, wird ein praktisch orientierendes Schema der Diagnostik zur Risikoabschätzung bei der Indikationsstellung Titanimplantat hergeleitet und ausführlich unter anderem an Hand eines Fallbeispiels besprochen.**

### Einleitung

Die Hoffnung, dass Titanmetalle im menschlichen Organismus in den Bereichen Orthopädie, Traumatologie, Zahnmedizin/ Implantologie keine Intoleranzreaktionen hervorrufen, hat sich in den letzten 2 Jahren als leider unzutreffend erwiesen. Ausgangspunkt zum Nachweis von Titanintoleranzen sind verschiedene, internationale Publikationen, u. a. auch aus den Fachbereichen Orthopädie und klinische Immunologie der Berliner Charite (1-7).

### Klinische Symptomatik

Wie allgemein im Fachbereich Kurative Umweltmedizin sind Symptome, die ursächlich und auslösend im Zusammenhang mit Exposition zu Titan stehen, meist unspezifisch und weisen bis dato kein typisches Erkennungsmuster auf.

Daher besteht das Problem sehr individueller Symptomatik. Daraus ist abzuleiten, dass sich der Therapeut im Fachbereich Kurative Umweltmedizin/ Umwelt-Zahnmedizin/ Zahnmedizin immer sehr individuell dem einzelnen Fall zuwenden muss.

#### Kontakt:

Dr. med. Frank Bartram  
 Facharzt für Allgemeinmedizin, Umweltmedizin  
 Überregionale Schwerpunktkassenpraxis für Kurative Umweltmedizin  
 Augustinergasse 8  
 91781 Weissenburg  
 Tel.: 09141/86190  
 Fax: 09141/92506  
 E-Mail : bartram-weissenburg@t-online.de

Die bei mittlerweile zahlreichen Patienten mit nachgewiesener inflammatorischer Intoleranz gegenüber Titanoxiden beobachteten Symptome können als lokale entzündlich schmerzhaft Dauerreaktionen in unmittelbarer Umgebung des eingesetzten Implantats auftreten.

Daneben wurden auch Fälle beobachtet, bei denen es ohne implantatnahe Symptomatik zu regionalen Störungen kommt, dies insbesondere in Bezug auf die Entstehung einer regionalen Lymphadenitis. Die regionale Lymphadenitis findet sich häufig einseitig oder beidseitig im Bereich der Halslymphknoten.

Diese Schwellungen können indolent sein, können jedoch auch mehr oder weniger ausgeprägte Druckschmerzhaftigkeit aufweisen.

Die Beobachtung dieser möglichen regionalen Symptomatik hängt mit den Grundmechanismen zusammen, die wissenschaftlich nachgewiesen zu klinisch relevanten Intoleranzreaktionen führen: Der bisher bekannte Grundmechanismus ist eine lokale, regionale bzw. systemische Entzündungsreaktion von Lymphozyten/ Makrophagen/ Fresszellen.

Makrophagen haben unter anderem die Aufgabe partikuläre Substanzen im Körper, wie zum Beispiel Titandebbris, zu phagozytieren, um sie auf dem Lymphweg zu entsorgen.

Dabei kommt es bei entsprechender individueller Disposition zu einer pathologisch erhöhten Ausschüttung der entzündungsauslösenden Botenstoffe Interleukin-1-beta und TNF-alpha durch Inkorporation von Titanoxidpartikeln durch Makrophagen.

In nachgewiesenen Fällen von Titanintoleranz fanden sich auch systemische Schwellungen von Lymphknoten, insbesondere im Bereich der Axillen und Leisten.

Auch hier erfordern derartige Befunde eine sorgfältige Ausschlussdiagnostik anderer möglicher Ursachen der entsprechenden örtlichen, regionalen und systemischen Lymphadenitis.

### **Anamnesestruktur bei Verdacht auf Gesundheitsstörungen durch Titanintoleranz**

Bei der speziellen Anamnesetechnik ist zunächst zu unterscheiden:

#### **Exposition gegenüber metallischem Titan:**

Reintitan oder mit anderen Metallen legiertes Titan im Sinne von zahnärztlichen Implantaten. Andere zahnärztliche Materialien - eher selten eingesetzt - sind keramischer, überbrückender Zahnersatz, der mit Titanmetall unterfüttert sein kann.

Andere titanhaltige Materialien wie Stifte oder Ringanker sind ebenfalls anamnestisch exakt zu explorieren.

Weiterhin wichtig in dem Zusammenhang sind mögliche titanhaltige orthopädische/chirurgische/traumatologische Einbringungen von Titanmetallen in den Organismus, zum Beispiel Verdrahtungen und Verplattungen bei Osteosynthesemaßnahmen. Im Fachbereich Orthopädie zunehmender Einsatz von Gelenkprothesen, insbesondere für Hüftgelenke, die zum Teil aus Titan bzw. aus einer Kombination von Titan und Keramik bestehen; ggf. Piercing mit Metallen und Tätowierungen.

#### **Exposition gegenüber Titanoxiden allgemein:**

Man kann aktuell von einer weiten Verbreitung von Titanoxiden in die alltägliche Umwelt ausgehen. Um nur die wichtigsten zu nennen: Titan als Schutzfaktor in Sonnenschutzcremes, Titanoxide als Füll- und Farbstoffe in zahlreichen Medikamenten (E171). Zahlreiche Zahnpasten enthalten Titanoxide.

Es ist generell zu beachten, dass es für die meisten Menschen derzeit eine umfangreiche Exposition gegenüber Titanoxiden gibt. Dies bedeutet, dass es zu zunehmenden Sensibilisierungreaktionen kommt, insbesondere dann, wenn zusätzlich zur Allgemeinexposition gegenüber Titanoxiden, metallisches Titan (siehe oben) in den Organismus implantiert wird.

Wenige Informationen sind derzeit über Titanoxid-haltige Feinstäube verfügbar, ebenfalls ein Problem, das bei zukünftiger, sicherlich noch verbreiteter Anwendung von Titanoxiden in der Umwelt eine zunehmende Bedeutung haben wird.

### **Untersuchung des Patienten**

Bei möglichem Einsatz von Titanmetallen im Bereich der Zahnmedizin empfiehlt sich zunächst den Patienten vor dem Kontakt zum Fachbereich Umweltmedizin/Umweltzahnmedizin aufzufordern, sämtliche verfügbare Daten über eingesetzte Dentalersatzmaterialien einschließlich möglicher Metalle vorzulegen und zur Grundlage der weiteren Untersuchung und Maßnahmen zu machen. Dabei ist zunächst die Mundhöhle genau zu inspizieren, mögliche Befunde in der Mundhöhle mit beigebrachten Materialnachweisen zu vergleichen. Bei Verdacht auf Erkrankungen durch Titan als Dentalersatzmaterial ist die Auswertung von bildgebenden Verfahren unverzichtbar. Grob

orientierend sollte ein zeitnahes Oberkiefer-Panoramaröntgenbild begutachtet und ausgewertet werden, wichtig können auch Einzelröntgenaufnahmen von definierten Odontomen sein.

Nach Inspektion der Mundhöhle und Auswertung bildgebender Verfahren, bei denen auch dreidimensionale CT-Aufnahmen sinnvoll sein können, wird empfohlen zunächst die Frage lokaler, regionaler und systemischer Lymphadenitis abzuklären.

Bei bereits implantierten Titanmetallen außerhalb des Fachbereichs Zahnmedizin sind ebenfalls entsprechende Materialdaten der titanhaltigen Fremdmaterialien einzuholen. Auch hier ist die genaue Untersuchung im Bereich außerhalb der Zahnmedizin eingesetzter Titanmetalle unverzichtbar.

### **Praktisch orientierendes Schema der Diagnostik und beispielhafte Bewertung von pathologische Analysedaten**

In diesem praxisorientierten Artikel wird eine Risikocheckliste für Umweltmediziner, Umweltzahnmediziner und Zahnmediziner für die Indikationsstellung „Titanimplantat“ präsentiert mit einem „präventiven Diagnosepfad“.

Diese Checkliste soll praktisch orientiert für die Indikationsstellung Implantologie mit Titanmetallen bestimmte Risiken einer sich möglicherweise entwickelnden Intoleranz z. B. durch einzusetzende Implantate für den Zahnarzt überschaubar machen und für den Patienten zu einer Risikominimierung im Hinblick auf eine lokale, regionale oder systemische Erkrankung durch Titanintoleranzreaktionen verhelfen.<sup>1</sup>

### **Fallbeispiel**

Patientin Jahrgang 1960; Grunderkrankung: Multiple Sklerose, Erstdiagnose 1993: Typische Befunde im Bereich Kernspintomographie, neurologische Symptomatik. Bis Mai 2007 blander Krankheitsverlauf.

Seit Juni 2007 ungewöhnlich starker Schub der MS-Erkrankung mit seit Erstdiagnose noch nie gekannter Intensität und erheblicher Symptomverschlechterung: Extremes Schwitzverhalten mit Nachtschweiß, massive Gehstörungen, stark verschlechterte physische Leistungsfähigkeit (Hausarbeit zeitweilig nicht mehr möglich), Muskelkrämpfe.

### **Klinischer Befund**

Die Patientin stellt sich im Fachbereich Kurative Umweltmedizin vor, da sie, vom Beruf ebenfalls im Medizinbereich tätig, definierte eigene Vorstellungen zu möglichen Therapieformen für ihre aktuelle und zukünftige Krankheitssituation hat. Die Patientin möchte wenn möglich keine systemische Kortikoidtherapie und keine systemische Zytokintherapie.

<sup>1</sup> Die in jedem Einzelfall genau zu begründende aus dem bisher Gesagten abgeleitete Diagnostik wird von der immunologisch-labormedizinischen Seite im Artikel von Volker von Baehr genau beschrieben, siehe S. 18 in diesem Heft.

## Titan: Risikocheckliste Implantologie / präventiver Diagnosepfad

### **Bei Patienten mit anamnestisch ausgeprägter Neigung zu Entzündungsreaktionen:**

zur Risikoabklärung sollten Interleukin-1-beta-Polymorphismen inklusive der TNF-alpha-Reaktion bestimmt werden.

### **Weitere bedeutende Entzündungsmarker in diesem Zusammenhang:**

CRP quantitativ und BKS als allgemeiner Entzündungsparameter.

### **Titanstimulationstest präventiv gerade aufgrund der weiten allgegenwärtigen Verbreitung von Titanoxiden.**

### **Wenn das zahnärztlich geplante Titanimplantat (äußerlich) mit anderen Metallen legiert ist:**

Lymphozytentransformationstest deklarerter nicht aus Titan bestehender Legierungsmetalle. Zur Optimierung dieser Sensibilisierungsreaktionen auf andere Legierungsmetalle hat sich auch der LTT mit dem Nativmaterial wie zum Beispiel einem Titanimplantat, welches nach Planung des Zahnarztes eingesetzt werden soll, bewährt.

### **Besondere Empfänglichkeit/ Empfindlichkeit/ Suszeptibilität von Schleimhäuten allgemein und in der Mundhöhle im Besonderen:**

- Bestimmung von IgA-Gesamt (Ausschluss eines IgA-Mangel-Syndroms),
- Bestimmung von MBL = Mannose Bindendes Lektin = normalerweise homozygot angeborener Schleimhautschutzfaktor: In normaler Anzahl vorhandenes MBL auf sämtlichen Schleimhäuten des Organismus hat die Aufgabe sich dort niederlassende Mikroorganismen zu kennzeichnen/zu opsonieren. Nur die MBL-opsonierten Mikroorganismen werden vom Immunsystem unmittelbar attackiert.

Heterozygoter bzw. homozygoter MBL-Mangel führen zu einer erheblichen Suszeptibilität im Sinne einer Entzündungsbereitschaft sämtlicher Schleimhäute, auch in der Mundhöhle und lokaler Infektionsanfälligkeit.

### **Ausschluss eines dentogenen Fokalgeschehens:**

Bildgebende Verfahren, Effektorzellstatus gegenüber den Eiweißzerfallsprodukten Mercaptan und Thioether, Nachweis der Nekrosegifte Putrescin/ Cadaverin im Speichel. Bestimmung von Antistreptolysin- und Antistaphylointiter.

### **Bei Taschenbildung im Bereich des Zahnfleisches:**

- Genetische Analyse auf die Anwesenheit pathologischer Anaerobier um möglicherweise vor Implantateinsetzung vorhandene entzündungsfördernde Taschenbildung im Sinne einer Parodontitis erfolgreich zu behandeln.
- Mikrobiologischer Abstrich mit der Untersuchung auf Bakterien und opportunistische Hefepilze.

### **Die Ergebnisse der Analysen abgeleitet aus der Risikocheckliste im Sinne eines präventiven Diagnosepfads um mögliche Intoleranzen zukünftiger eingesetzter Titanmetalle zu vermeiden:**

es gibt leider auch in dem Zusammenhang kein allgemeingültiges Vorgehen. Aus den konkreten Erfahrungen mit Patienten aus der umweltmedizinischen Praxis des Autors sollte insbesondere bei folgenden Befunden von der Einsetzung eines Titanimplantats Abstand genommen werden und nach Alternativen gesucht werden, wie zum Beispiel weiter entwickelte Zirkonimplantate:

### **Kontraindikationen:**

- Der Nachweis von Interleukin-1-Beta-Polymorphismen mit dem Ergebnis einer individuell erhöhten Entzündungsbereitschaft sollte als relative Kontraindikation bewertet werden. Ein pathologischer Titanstimulationstest im Vorfeld einer Implementierung stellt eine absolute Kontraindikation dar.
- Bei nachgewiesener Typ IV-Sensibilisierungsreaktion anderer nicht aus Titan bestehenden Legierungsmetalle, zum Beispiel eines Titanimplantats, sollten zunächst alternative Implantatmaterialien, zum Beispiel ohne Legierung mit anderen intolerablen Metallen untersucht werden.
- Erhöhte Empfänglichkeit für Funktionsstörungen der Schleimhäute, können relative Kontraindikationen darstellen insbesondere als Einzelbefunde ohne weitere pathologische Analysedaten.
- Nachweis systemischer Entzündungsreaktionen sollte im Rahmen der entsprechenden infrage kommenden medizinischen /zahnmedizinischen Fachbereiche ursächlich abgeklärt werden und das Einsetzen des Implantats sollte auf einen Zeitpunkt verschoben werden, nachdem die möglichen Auslöser chronischer und lokaler Entzündungen erkannt und entsprechend erfolgreich behandelt wurden.
- Eine auf den Zahnwurzelbereich zuzuordnende systemische Entzündungsreaktion durch die Eiweißzerfallsprodukte Mercaptan und Thioether fällt ebenfalls in den Bereich einer relativen Kontraindikationen bis nach erfolgreicher Focussanierung.

Das übliche Procedere im Fachbereich Kurative Umweltmedizin: Erhebung der Spezialanamnese, daraus abgeleitet Laboranalysen nach dem wissenschaftlichen Konzept umweltmedizinischer Laboranalysen.

Auffälligster Punkt im Bereich der Spezialanamnese, Rubrik Dentalersatzmaterialien: Zwischen Oktober 2006 und Februar 2007 wurden insgesamt 7 Titanimplantate in Ober- und Unterkiefer eingesetzt.

Im Rahmen der Befundauswertung der anamnestisch abgeleiteten Laboranalysen wurden folgende Daten als wegweisend für die Etablierung von Maßnahmen im Sinne des umweltmedizinischen Grundprinzips der Expositionsvermeidung/-verminderung als Grundlage gesehen:

- Ausgeprägter Selenmangel: 65 µg/l im Serum, empfohlene orientierende Werte: >110 µg/l; Substitution von Natriumselenit 100µg/die postprandial.
- Genetischer Polymorphismus des Enzyms Superoxiddismutase-2: reduzierte Aktivität = Störungen des antioxidativen Metabolismus.
- Grenzwertiger Befund für S-100: 0,09 µg/l, Referenz eines gesunden Kontrollkollektivs < 0,07 = Nachweis einer leichtgradigen Einschränkung der Bluthirnschrankenfunktion mit der Konsequenz einer leicht gesteigerten Suszeptibilität gegenüber neurotoxisch wirksamen Substanzen.
- Der entscheidende Analysebefund für die Etablierung von Maßnahmen zur Stabilisierung der Patientin war ein ausgeprägt pathologischer Titanstimulationstest: TNF-alpha stimuliert 572,0 pg/ml, Referenz < 20, Interleukin-1-Beta stimuliert 395 pg/ml, Referenz < 15.

## Interpretation

Deutlich erhöhte Freisetzung proentzündlicher Entzündungsmediatoren nach Stimulation phagozytierender Blutzellen mit Titanoxidpartikeln.

Daraufhin wurde die Patientin zu ihrem behandelnden Zahnarzt überwiesen und der Zahnarzt über die Laborergebnisse im Verhältnis zu den klinischen Beschwerden der Patientin genauestens informiert.

Die daraufhin vom Zahnarzt betriebene weitere bildgebende Diagnostik führte zum Vorschlag zahnärztlicher Maßnahmen: Schritt für Schritt durchgeführte Explantation aller sieben Titanimplantate mit zunächst provisorischen Übergangsmaterialien. Diese Maßnahmen zogen sich von Ende September 2007 bis Anfang Februar 2008 hin.

Im Rahmen einer Zwischenanamnese Anfang 2008 teilte die Patientin eine wesentliche, stabil bleibende Symptombesserung mit.

In einem Abschlussgespräch im April 2008 konnte konstatiert werden, dass die Patientin sich wieder in der für sie zufriedenstellenden Gesundheitssituation allgemein und bezüglich der MS befand, bevor der ungewöhnlich starke Schub der MS-Erkrankung im Juni 2007 begonnen hatte.

## Schlussbetrachtung

Der klinisch - praktische Umgang mit den Werkzeugen zum Ausschluss und/oder Nachweis einer entzündlichen Titanintoleranz stellt einen praktisch bedeutsamen Fortschritt in der umweltmedizinischen Diagnostik dar. Wie in allen Bereichen umweltmedizinischer Analytik können pathologische Analysedaten bei V. a. Titanintoleranz grundsätzlich nur mit dem klinischen Bild des Patienten bzw. mit der klinischen Fragestellung gemeinsam korrekt interpretiert werden. Im Bereich Prävention in der Zahnmedizin ermöglicht die Analytik mit Hilfe einer „Checkliste“ problematische Konstellationen mit künftiger Periimplantitis oder Implantatverlust zu vermeiden und erhöht die Sicherheit von Patienten und (Umwelt-)Zahnmedizinern bei der Indikationsstellung Titanimplantat.

### Nachweise

- (1) DÖRNER T, HAAS J, LODDENKEMPER C, VON BAEHR V, SALAMA A (2006): Implant-related inflammatory arthritis. *Nature Clinical Practice, Rheumatology* 53-56, Januar 2006, VOL 2, NO 1.
- (2) KNABENSCHUH B, BARTRAM F und BIEGER WP (2003): Einfluss neuroinflammatorischer und neuroendokriner Mechanismen bei MCS, *ZfU* 11 (1): 30-35.
- (3) MAYER WR, BARTRAM F und BIEGER WP (2002): MCS – eine chronische Entzündung?, *ZfU* 10 (3): 141-149.
- (4) NAKASHIMA Y et al. (1999): Signalling 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: 603-615.
- (5) RAKSHIT DS et al. (2006): Involvement of complement receptor 3 (CR3) and scavenger receptor in macrophage responses to wear debris. *J Orthop Res.* 2006 Aug 31:
- (6) SCHUH A et al. (2005): Allergic potential of titanium implants. *Orthopäde.* 34: 327-328, 330-333. German.
- (7) WONG N et al. (2004): Effects of interleukin-10 on titanium particle-induced macrophage transcription factor activation and cytokine expression in vitro. *J Biomed Mater Res A.* 69: 40-46.