Gewebes zu Osteosyntheseplatten aus Reintitan und aus rostfreiem Stahl in unserer Untersuchung nachweisbar war. Wie bereits oben erwähnt handelt es somit in beiden Fällen um eine Immunreaktion vom zellulären Typus, die vor allem durch aktivierte Makrophagen und T-Helferzellen bei einer geringeren Anzahl von CD8 positiven T-Lymphozyten getragen wird.

4.2 Bewertung des Titans als Implantatwerkstoff

Nach unserem Kenntnisstand wird in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal die Gewebereaktion des Implantatkontaktgewebes zu Osteosyntheseplatten aus Titan im Vergleich zu rostfreiem Stahl nach Versorgung von Frakturen langer Röhrenknochen charakterisiert. Titan gilt im allgemeinen, wie im Kapitel 1.2 beschrieben wurde, als idealer Implantatwerkstoff im Rahmen des Konzeptes der offenen Reposition und internen Fixation (ORIF), wie sie seit den 60er Jahren von der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese gefordert wird (Perren 1991). Wie bereits erwähnt, soll ein wesentlicher Vorteil in der „ausgezeichneten Biokompatibilität" liegen (Perren et al. 1990), die sich vor allem in der Oxidschicht (Titandioxid) begründet (Scales 1991), welche sich bei Sauerstoffexposition sofort aus- und nachbildet.

Trotz dieses Bildes vom Titan als biologisch inerten Implantatwerkstoff berichten schon früh einige Autoren von erhöhten Titanspiegeln im periimplantären Gewebes von Titanimplantaten (Ferguson 1960; Meachim und Williams 1973; Williams D. F. 1974; Williams 1974; Ruedi 1975; Moran et al. 1991; Rosenberg et al. 1993; Jorgenson et al. 1997; Mofid 1997; Acero et al. 1999). Schon 1967 beobachteten Berg und Emneus in ihrer Untersuchung von insgesamt 55 Moore-Prothesen aus Vitallium und Titan das Titan öfter eine Schwarzverfärbung der Gewebe hinterließ, die jedoch regelmäßig ohne entzündliche Reaktion verlief (Ruedi 1975).

Williams und Meachim berichten 1974 ebenfalls von einer Schwarzfärbung des Implantatkontaktgewebes bei ihren untersuchten Titanimplantaten, was sie veranlasste den Titanspiegel im periimplantären Gewebe zu bestimmen. Sie fanden bei ihren insgesamt 19 untersuchten Fällen neun Mal eine Titankonzentration von mehr als 100 ppm, wobei drei von diesen sogar eine Konzentration von >2000 ppm aufwiesen. Dabei sahen sie einen

Zusammenhang zwischen der Höhe des nachgewiesenen Titanspiegels des Gewebes und dem Grad der Verfärbung zum Schwarzen hin, so dass sie im Titan die Ursache für ihre Beobachtung vermuteten. Die gefundenen Titanpartikel detektierten sie bei genauerer mikroskopischer Betrachtung intrazellulär im Zytoplasma von Makrophagen, Fibrozyten und perivaskulären Zellen. Ein Zusammenhang zwischen der Verweildauer der Implantate und der Konzentration des Titans im Gewebe konnten sie erstaunlicherweise nicht feststellen (Williams 1974). Schlussfolgernd konstatiert Williams später, dass auch Titan nicht als absolut biokompatibel gelten darf (Williams 1994).

Auch Ruedi beschreibt in seiner tierexperimentellen Untersuchung von „Titan und Stahl in der Knochenchirurgie" schwarze Partikel und stellt fest, dass „die ausgeprägteste Gewebedurchsetzung mit schwarzen Partikeln [...] die Sekundärheilung mit Titan-Monometallen" aufwies (Ruedi 1975). In diesem Zusammenhang beobachtet auch er „eine durch Metalldepots verursachte grau-schwarze Gewebsverfärbung, die histologisch außer den phagozytierten Pigmenten keine reaktiven Veränderungen auslöste".

Moran berichtet 1991 von sechs untersuchten Fällen von Titanexpositionen von denen drei die Lunge, zwei die Haut und einer die Synovia betrafen. Die pulmonale Reaktion auf die Exposition umfasste dabei eine ausgeprägte Fibrose und zahlreiche Makrophagen, die eine große Anzahl schwarzer Partikel phagozytiert hatten. Darüber hinaus wiesen die Patienten Bronchopneumonien in benachbarten Lungenarealen auf. Auch an der Haut beobachtete er reichlich schwarzes Pigment, das von einer unspezifischen inflammatorischen Reaktion in dem einen und einer ausgedehnten Nekrose in dem anderen Fall begleitet wurde. In allen Fällen wurde dabei die Präsenz von Titan mittels der EDX-Analyse der schwarzen Partikel bestätigt (Moran et al. 1991).

Rosenberg (Rosenberg et al. 1993) sah sich durch diese Ergebnisse veranlasst auch die Gewebereaktion auf Titan-Miniplatten aus der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie hinsichtlich der Anreicherung von Titan im lokalen Gewebe zu untersuchen. Dabei führte er einen vergleich mit Champy-Platten aus rostfreiem Stahl durch. Er sah eine makroskopisch sichtbare schwarze Pigmentierung des Implantatkontaktgewebes zu den Titanplatten in 25,5% der Fälle, während er diese Beobachtung im Falle der Stahlimplantate nicht machen konnte. Mikroskopisch war die Pigmentierung in 71,8% der Proben des Kontaktgewebes zu Titan und in 65,3% zu Stahl detektierbar. Auch hier bestätigte er die Anwesenheit des Titans und des

Stahls mittels der EDX-Analyse. Die Titanpartikel lokalisierte er vor allem „zwischen den Kollagenfasern", wohingegen die Stahlpartikel besonders in Riesenzellen zu finden waren.
Zur genaueren Charakterisierung der Gewebereaktion bedienten sich unter anderem Torgersen 1995 und Katou 1996 erstmalig in diesem Zusammenhang der Immunhistochemie, um immuninflammatorische Zellen im periimplantären Gewebe nachzuweisen (Torgersen et al. 1995; Katou et al. 1996). Beide untersuchten dabei das lokale Gewebe von Miniplatten, die zur Versorgung von Frakturen in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie eingesetzt worden waren. Katou (Katou et al. 1996) beobachtete mikroskopisch bei jedem seiner zwölf untersuchten Patienten die Anwesenheit von Titanpartikeln, die auch hier eine Schwarzfärbung des Gewebes verursachten und sich in den meisten Fällen in einer fibrösen Kapsel um das Implantat aufhielten. Sie unterlagen der Phagozytose durch CD68 positive Makrophagen, in denen sie elektronenmikroskopisch nachweisbar in Phagolysosomen lokalisiert waren. Die Makrophagen exprimierten darüber hinaus HLA-DR Moleküle auf ihrer äußeren Zellmembran, was auch Katou als Zeichen ihrer Aktivierung durch die Phagozytose interpretierte. Einige unter ihnen zeigten wie in unserer Untersuchung degenerative Veränderungen. Auch T-Lymphozyten konnte er bei neun der in die Studie einbezogenen Patienten detektieren, wobei die CD4 positiven T-Helferzellen den größeren Anteil stellten. Ihre Anwesenheit nach einer durchschnittlichen Implantatverweildauer von zirka neun Monaten interpretierte Katou als Zeichen einer chronischen Entzündung. Im übrigen berichtet er von der Proliferation zahlreicher Blutgefäße, deren Endothelzellen hypertrophierten und neben HLA-DR auch CD54 sowie CD62P exprimierten. Er bediente sich ebenfalls der rasterelektronenmikroskopischen EDX-Analyse, um die schwarzen Partikel als Titan zu identifizieren. Ähnliche Ergebnisse beschreibt auch Torgersen (Torgersen et al. 1995) in seiner Arbeit. Er führte darüber hinaus noch einen Vergleich mit der Gewebereaktion auf Miniplatten aus rostfreiem Stahl durch. Dieser ergab jedoch keinen wesentlichen Unterschied in der durch HLA-DR positive Makrophagen und CD3positive T-Lymphozyten geprägten immuninflammatorischen Reaktion. Besonders diese beiden Arbeiten zeigen also eine große Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Untersuchung.
Acero (Acero et al. 1999) kommt, nachdem er in 80% seiner untersuchten Fälle lichtmikroskopisch sichtbare Titanpartikel im Titanplattenkontaktgewebe identifizieren konnte, zu dem Ergebnis, dass Titan wohl doch mehr Korrosion entwickelt, als bisher angenommen.

Mofid (Mofid 1997) untersuchte in seiner tierexperimentellen Arbeit die Reaktion des Gehirns auf Titan im Vergleich mit Vitallium, rostfreiem Stahl und Silikon. Er implantierte diese Materialien in den Parietallappen von Kaninchen und beobachtete die inflammatorische Reaktion des Gewebes nach zwei, vier, acht und 26 Wochen. Dabei wählte er als Kriterien die Mikrogliaproliferation, die Gliose sowie die Leukozyteninfiltration. Nach zwei Wochen verursachte Titan im Vergleich die stärkste inflammatorische Reaktion. Nach 26 Wochen jedoch zeigten Vitallium und Titan ein ähnliches Ausmaß an entzündlicher Reaktion, das ausgeprägter als beim Silikon und schwächer als beim rostfreiem Stahl zu bewerten war. Auch diese Untersuchung zeigt aber, das Titan nicht als biologisch inert einzustufen ist.

Eine Frage, die sich nach der Beobachtung von Titanpartikeln im periimplantären Gewebe stellt, ist die nach dem weiteren Verbleib. Metallionen und lösliche Korrosionsprodukte können einerseits offenbar durch Diffusion eliminiert und über den Lymphabfluss wegtransportiert werden (Ferguson 1960), während die unlöslichen Metallpartikel andererseits in der Umgebung des Implantates interzellulär deponiert oder durch Phagozytose intrazellulär gespeichert werden.

Fischer Brandies (Fischer-Brandies 1993) untersuchte in seiner Arbeit die Gewebebelastung mit Titan nach 17 Schraubenosteosynthesen mit Salzburger Zugschrauben. Wie die anderen erwähnten Autoren konnte auch er unabhängig vom makroskopischen Aspekt, der in 40% der Fälle eine schwarze Pigmentierung offenbarte, in fast allen Fällen Titanpartikel im Gewebe nachweisen. Dabei findet er neben Histiozyten, die die Partikel phagozytierten keine weiteren Leukozytensubpopulationen. Entscheidend für die weiteren Betrachtungen ist bei dieser Studie jedoch, dass hier keine Reibung zwischen einer Platte und einer Schraube stattgefunden haben kann. Darüber hinaus folgert Fischer-Brandies, dass „die Titanabgabe nicht auf das lokale Gewebe beschränkt" bleibt und verweist dabei vor allem auf die Publikationen von Schliephake (Schliephake et al. 1993; Schliephake et al. 1993).

Dieser führte eine tierexperimentelle Untersuchung mit sechs Göttinger Minischweinen durch, denen er je zwei Schraubenimplantate aus Reintitan implantierte. Die Ergebnisse zeigten, dass Titanpartikel während der Präparation des Implantatbettes abgerieben und auf der Knochenoberfläche deponiert wurden. Fünf Monate nach der Implantation waren keine Partikel mehr auf der Knochenoberfläche nachweisbar. Die Bestimmung des Titangehaltes der Organe zeigte, dass die Lungen den höchsten Gehalt an Titan aufwiesen, während die Nieren und die Leber weit weniger Titan enthielten. Man muss also davon ausgehen, dass

prinzipiell von Implantaten freigesetztes Titan nicht im lokalen Gewebe verbleibt, sondern auch in den parenchymatösen Organen zu finden ist. Diese These bestätigen auch die Arbeiten anderer Autoren (Woodman et al. 1984; Onodera et al. 1993; Bessho et al. 1995; Urban et al. 2000). Dabei identifizierte Bessho (Bessho et al. 1995), der japanischen Kaninchen mit Frakturen des Mandibularkörpers 4-Loch Miniplatten aus Reintitan implantierte, Titan ebenfalls vor allem in der Lunge. Er ging schlussfolgernd davon aus, dass durch Korrosion der Titanplatten Titanionen freigesetzt und mit dem Blutstrom in die Lunge transportiert wurden. Daneben konnte Titan auch in der Leber, der Milz und den Nieren nachgewiesen werden, wo die Konzentrationen jedoch deutlich geringer waren. Seiner Meinung nach ist es nach diesen Ergebnissen nicht gerechtfertigt Titanimplantate nach Implantation in situ zu belassen.

Die Anreicherung von Titanpartikeln in einem submandibulären Lymphknoten, der im lymphatischen Abflussgebiet einer am Unterkiefer implantierten Titanplatte beschreibt Onodera (Onodera et al. 1993) in einer Fallbeschreibung. Hier wird zum einen deutlich, dass die tierexperimentellen Ergebnisse der oben zitierten Autoren durchaus auf den Menschen übertragbar sind. Zum andern scheint neben dem Abtransport über den Blutweg in die parenchymatösen Organe auch der lymphatische Weg eine Rolle zu spielen.

Aus dem Bereich der Endoprothetik berichten sowohl Woodman 1984 (Woodman et al. 1984) als auch Urban 2000 (Urban et al. 2000) von der Anreicherung von Titanpartikeln in parenchymatösen Organen. Woodmann untersuchte dazu Paviane, bei denen er nach Implantation einer Prothese mit einer Titankomponente erhöhte Titanspiegel vor allem in den Lungen, der Milz, der regionalen Muskulatur sowie der Lymphknoten des entsprechenden Abflussgebietes identifizierte. Darüber hinaus zeigte auch der Urin der Tiere einen signifikant erhöhten Gehalt an Titan. Urban entnahm bei Patienten post mortem Proben der parenchymatösen Organe, die zu Lebzeiten eine Knie oder Hüftprothese erhalten hatten. Auch er fand dabei erhöhte Konzentrationen an Titan sowohl in der Leber, als auch in der Milz sowie in den paraaortalen Lymphknoten. Dabei wiesen die Patienten mit gelockerten Prothesen häufiger erhöhte Metallspiegel auf als solche mit primären Prothesen.

Im Bereich der Endoprothetik wird überdies von zahlreichen Autoren einen Zusammenhang zwischen der Anhäufung von Titanpartikeln im periprothetischen Gewebe und der aseptischen Prothesenlockerung diskutiert (Mirra et al. 1976; Mirra et al. 1982; Pazzaglia et al. 1987; Dorr et al. 1990; Howie 1990; Lalor et al. 1990; McKellop et al. 1990; Nasser et al.

1990; Haynes 1991; Lalor et al. 1991; Santavirta et al. 1991; Witt und Swann 1991; Lalor 1993; Friedman et al. 1994; Kim 1994; Gonzales et al. 1996; Willert et al. 1996; Jacobs et al. 1998). Hier könnte sich also ein negativer Effekt der oben beschriebenen Korrosion von Titanimplantaten begründen. Wie Black schon 1988 (Black 1988) in seiner Arbeit „does corrosion matter?" als conclusio konstatiert: „Yes, corrosion does matter. All metallic implants corrode. The corrosion products are biologically active. Patients do exhibit symptoms realtive to corrosion products from implants. The magnitude and clinical significance of these symptoms remains to be seen." Besonders Anfang der neunziger Jahre berichten zahlreiche Autoren über eine von Black befürchtete klinische Relevanz: der aseptischen Prothesenlockerung. Während Head (Head et al. 1995) Titan als „Material der Wahl" für die femorale Komponente der zementfreien totalen Endoprothese der Hüfte ansieht und dabei vor allem auf neben dem guten Einwachsen des Knochens auf die gute Biokompatibilität verweist, sehen andere Autoren gerade im Titan eine mögliche Ursache für die zahlreich beobachteten aseptischen Prothesenlockerungen.

Witt (Witt und Swann 1991) untersuchte im Bezug auf diese Fragestellung 13 gelockerte Hüftprothesen aus einer Titanlegierung, die im Durchschnitt bereits zwei Jahre nach der Implantation gewechselt werden mussten und somit die sonst durchschnittliche Haltbarkeitsdauer von ungefähr zehn Jahren deutlich unterschritten. Während der Revisionen beobachtete er eine schwarze Verfärbung des Prothesenkontaktgewebes, wie sie auch in anderen Untersuchungen von Titanimplantaten beschrieben worden ist. Histologisch fand er Titanpartikel, deren Anwesenheit er mittels der EDX-Analyse bewies, frei im Gewebe sowie intrazellulär nach Phagozytose durch Histiozyten. Diese waren dabei zum Teil zu Fremdkörperriesenzellen fusioniert. Des weiteren beschreibt er die Anwesenheit von zahlreichen Fibroblasten im Rahmen einer starken Bindegewebsreaktion, die zu einer fibrösen Kapsel geführt hatte. Solche schwarzen Verfärbungen des periprothetischen Gewebes durch Anhäufung von vor allem Titanpartikeln beschreiben unter anderen auch Leventhal (Leventhal 1951), McKellop (McKellop et al. 1990) und Agins (Agins et al. 1988). Witt sieht in der „aggressiven Reaktion" des Implantatkontaktgewebes auf die freigesetzten Partikel, wie sie auch Bullough (Bullough 1990) beschreibt, die Ursache für die vorzeitige aseptische Lockerung. Auch Scales beschreibt die schwarze Verfärbung des Gewebes um Prothesen aus Titan, und bezeichnet dieses Phänomen als „orthopädisches Rätsel" (Scales 1991).

Bedeutende Untersuchungen zu dieser Fragestellung stammen auch von PA Lalor und PA Revell beginnend im Jahre 1990 (Lalor et al. 1990; Lalor et al. 1991; Lalor 1993; Revell und Lalor 1995). Lalor sieht in diesen Arbeiten in der Überempfindlichkeit gegenüber Titan eine mögliche Ursache für die von ihm untersuchten Fälle von aseptischer Prothesenlockerung. In seiner Arbeit von 1991 beschreibt er die Entnahme von Gewebeproben bei fünf Patienten, bei denen es ebenfalls frühzeitig zur Prothesenlockerung gekommen war, ohne dass dabei ein Infekt eine Rolle spielte. In allen diesen Proben, die wie schon oben beschrieben, schwarz verfärbt erschienen, wies er große Mengen von Titanpartikeln nach. Diese stammten in vier Fällen von den Titanschrauben, die zur Fixierung der Pfanne eingesetzt werden, und in einem Fall vom Schaft. Dieses Gewebe unterzog er nun sowohl einer immunhistochemischen wie auch einer elektronenmikroskopischen Analyse. Mittels monoklonaler Antikörper wies er vor allem zahlreiche Makrophagen nach, die die Partikel phagozytiert hatten. Darüber hinaus detektierte er eine große Anzahl an T-Lymphozyten, während B-Lymphozyten fehlten. Diese Konstellation an immunkompetenten Zellen entspricht dem, was auch unsere Untersuchung ergab (Kapitel 4.1.2). Auffällig ist dabei vor allem die Anwesenheit von T-Lymphozyten nach mehr als sechs Monaten, was für einen chronischen entzündlichen Prozess spricht. Da eine solche immunologische Reaktion typischerweise im Rahmen von Allergien vom Typ 4 nach Coombs und Gell zu finden ist, führte Lalor des weiteren Hauttests bei den betroffenen Patienten durch. Hier fand er bei Anwendung eines Standardtests der Europäischen Forschungsgemeinschaft für Kontaktdermatitis (Fregert 1969), der die Verwendung von Pflastern mit Titansalzlösungen verschiedener Verdünnungen vorsieht, in allen Fällen negative Resultate. Dem entgegen stehen die Ergebnisse einer Testung mit titanhaltiger Salbe, die in zwei Fällen positiv war. Da es zur Testung von Überempfindlichkeit gegenüber Titan keine Daten und nur wenig Erfahrungen gibt, sind Lalors Ergebnisse in diesem Punkt schwer zu interpretieren. Wie Witt sieht auch er jedoch in der durch Makrophagen und T-Lymphozyten geprägten immunologischen Reaktion auf Titanpartikel im periprothetischen Gewebe eine mögliche Ursache für eine aseptische Prothesenlockerung. Eine eventuelle Überempfindlichkeit gegen Titan könnte hierbei erklären, warum diese nicht bei allen Patienten mit solchen Prothesen auftritt.

Willert (Willert et al. 1996) stellt in seinen Überlegungen die Hypothese eines mehrschrittigen Prozesses im Rahmen der Prothesenlockerung auf. Danach spielt die Eigenschaft des Titans sich mit einer passiven Oxidschicht zu umgeben eine entscheidende

Rolle. Kommt es zur Zerstörung dieser Oxidschicht, die im Mittel ungefähr 10 Å (Scales 1991) beträgt, so reoxidiert das nun offenliegende Titan sofort (Steinemann 1998). Dazu wird der notwendige Sauerstoff der Umgebung entzogen. Kommt es nun zur Freisetzung von Titanpartikeln von der Prothese, so steigt der Sauerstoffbedarf zur Reoxidierung des Titans stark an. Steht nicht mehr genügend Sauerstoff im lokalen Gewebe zur Verfügung, führt dies zum einen zu einer mangelnden Repassivierung der Titanoberfläche, sowie zum anderen zur Ausbildung eines sauren Milieus. Die Titanoberfläche ist somit nicht mehr genügend gegen Korrosion geschützt, und das umgebende Milieu wird durch die sauren Valenzen zunehmend aggressiv und greift die Oberfläche verstärkt an. Somit kommt es zur weiteren Freisetzung von Titanpartikeln, was letztendlich im Rahmen eines Circulus vitiosus zur Prothesenlockerung führt.

Eine weitere Möglichkeit die aseptische Prothesenlockerung zu erklären sehen eine Reihe von Autoren in der Freisetzung von Mediatorsubstanzen durch Makrophagen, die durch die Phagozytose von Titanpartiklen aktiviert wurden (Shanbhag et al. 1995).

So untersuchte zum Beispiel Maloney 1996 das Verhalten von Makrophagen, die in der Zellkultur mit Titanpartikeln in Kontakt gebracht wurden (Maloney et al. 1996). Er beobachtete danach die Anreicherung der der Zellkultur zugegebenen Titanpartikel im Zytoplasma der Makrophagen. Durch die Phagozytose aktiviert, setzten diese daraufhin eine Reihe von Mediatorsubstanzen frei, die Maloney in der Kultur nachweisen konnte. Dabei handelte es sich um Prostaglandin E_2, Interleukin 1β, Interleukin 6 und den Tumornekrosefaktor-α. Daneben konnte er auch eine erhöhte Aktivität der Hexosaminidase beobachten.

Der Funktion dieser Zytokine widmet sich Goldring in seinen Arbeiten (Goldring und Goldring 1990; Goldring und Goldring 1996). Eine besondere Rolle im Rahmen des Knochenstoffwechsels kommen dabei dem Interleukin-1 und dem Tumornekrosefaktor-α zu. Beide stimulieren potentiell die Knochenresorption sowohl in vitro wie auch in vivo, indem sie die Osteoblasten in ihrer Funktion des Knochenaufbaus hemmen und die Osteoklasten, die ein Knochenresorption bewirken, aktivieren. (Dayer 1988; Arend et al 1990; Goldring und Goldring 1990; Mundy 1993). Aus diesem Grund scheinen sie auch eine wesentliche Rolle bei der postmenopausalen Osteoporose (Pacifici 1989; Pacifici 1991) sowie der Knochenresorption im Rahmen von Entzündungen, wie der rheumatoiden Arthritis zu spielen (Dayer 1979; Dayer 1988; Dinarello 1988; Arend et al 1990; Arend et al 1990; Oyajobi

1993). Auch das von Maloney nachgewiesene Interleukin 6 stimuliert auf dem parakrinen Wege die Differenzierung und Proliferation von Osteoklasten und führt so ebenfalls zu einer vermehrten Knochenresorption (Ishimi 1990; Jilka 1992; Manolagas 1995). Gleiches gilt auch für die Wirkung des Prostaglandin E_2 (Mundy 1993). Durch die Freisetzung besonders dieser Mediatoren durch Makrophagen im Rahmen der Phagozytose von Titanpartikeln könnte es also zur vermehrten Knochenresorption durch die Aktivierung von Osteoklasten bei Inhibierung von Osteoblasten und somit zu Prothesenlockerung kommen.

Zu dieser Einschätzung kommen auch andere Autoren, wie zum Beispiel Lassus (Lassus et al. 1998), Gonzales (Gonzales et al. 1996), Blaine (Blaine et al. 1996) oder auch Trindade (Trindade et al. 2001). So konnte Gonzales bei seinen in vitro Versuchen, bei denen er ebenfalls zu Zellkulturen von Makrophagen Titanpartikel zugab, erhöhte Konzentrationen des Tumornekrosefaktors feststellen, wohingegen in seinen Untersuchungen kein vermehrter Gehalt an Interleukin-1 und Prostaglandin E_2 nachgewiesen werden konnte.

Auch Lassus glaubt die Basis für die aseptische Prothesenlockerung in der Aktivierung von Makrophagen im Rahmen einer chronischen Fremdkörperreaktion zu sehen. Diese wird demnach durch die mit Korrosion oder Mikrobewegungen freigesetzten Titanpartikel ausgelöst, die nach der Phagozytose nicht zerstört werden können und somit einen chronischen Reiz darstellen. Folglich kommt es zur Aktivierung der Makrophagen, die damit die oben erwähnten Zytokine freisetzten, die ihrerseits eine vermehrte Knochenresorption verursachen.

Rader konnte darüber hinaus zeigen, dass die Menge an freigesetzten Mediatoren von der Anzahl der zugesetzten Titanpartikel abhängig ist (Rader et al. 1999). Er wies dabei die Freisetzung von Interleukin-1β, Interleukin 8 sowie dem Tumornekrosefaktor-α durch Makrophagen, die nachweislich Titanpartikel phagozytiert hatten, nach. In diesem Zusammenhang liegt die Funktion des Interleukin 8 in der Chemotaxis (Seitz 1991; Liebler 1994).

Neben den bereits erwähnten Mediatoren setzen Makrophagen nach der Phagozytose von Titanpartikeln auch das monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) sowie auch das monocyte inflammatory protein-1 α (MIP-1α) frei, die chemotaktisch auf Monozyten, Lymphozyten, Basophile und Eosinophile wirken (Nakashima et al. 1999). Darüber hinaus konnte Nakashima diese Substanzen auch in Gewebeproben von gelockerten Hüftprothesen in signifikant erhöhten Konzentrationen detektieren. Außerdem wies er neben den erhöhten

Konzentrationen der beiden Proteine auch deren mRNA im Anschluss an die Phagozytose nach.

Nach diesen Ergebnissen muss man davon ausgehen, dass auch die von uns beobachteten Makrophagen, die bewiesenermaßen Titanpartikel phagozytiert haben, Mediatoren wie die Interleukine-1, -6 oder -8, das Prostaglandin E_2, den Tumornekrosefaktor-α, das monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) oder das monocyte inflammatory protein-1 α (MIP-1α) freisetzen.

Auch auf andere Zellen scheinen Titanpartikel einzuwirken. Dabei sind vor allem die Fibroblasten zu nennen. So konnte unter anderem Shanbhag (Shanbhag et al. 1997) zeigen, dass Titanpartikel Fibroblasten und damit die Fibrogenese stimulieren. Er geht dabei davon aus, dass diese Stimulation von den Makrophagen ausgeht, die durch die Phagozytose von Titanpartikeln aktiviert wurden. Diese setzen dabei neben den bisher erwähnten Zytokinen auch einen Wachstumsfaktor für das Bindegewebe (TGFβ1 = tissue growth factor) frei, der Fibroblasten stimuliert, Bindegewebsfasern zu produzieren. Auch andere Autoren beschreiben meist nach in vitro Versuchen die vermehrte Fibrogenese nach Stimulation mit Titanpartikeln (Maloney et al. 1993; Goodman et al. 1995; Yao et al. 1995; Manlapaz et al. 1996; Katou et al. 1998). Eine klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist wiederum in der Prothesenlockerung zu sehen, die durch die vermehrte Proliferation von Bindegewebe im Knochen-Implantat-Interface begünstigt wird. Außerdem setzen auch aktivierte Fibroblasten proinflammatorische Mediatoren frei, die den Knochenmetabolismus beeinflussen (Manlapaz et al. 1996), so dass hier von einer Synergie von Makrophagen und Fibroblasten ausgegangen werden kann.

Katous Untersuchungen basierten im Unterschied zu denen anderer Autoren auf Gewebeproben, die er bei 20 Patienten nach osteosynthetischer Versorgung von Mandibulafrakturen mittels Miniplatten aus Reintitan entnahm. Diese Proben entstammten dabei der bindegewebigen Kapsel, die sich um das Implantat gebildet hatte und die zahlreiche Titanpartikel aufwies. Er konnte nun mittels der Immunfluoreszensmikroskopie zeigen, dass die Fibroblasten sowohl TGFβ-Rezeptoren als auch solche für PDGF (plate derived growth factor) exprimierten, die also gemeinsam für ihre Stimulation verantwortlich sind.

Weitere Untersuchungen befassen sich mit dem Einfluss von Titanpartikeln auf die Funktion von Osteoblasten (Yao et al. 1997; Heinemann et al. 2000).

Yao (Yao et al. 1997) bestimmte dafür mittels Northern Blot den Gehalt an mRNA (messenger RNA) für das Knochenkollagen vor und nach Zugabe von Titanpartikeln in vitro.

Die Titanpartikel, die mit einer maximalen Größe von 3 µm phagozytierbar waren, bewirkten eine signifikante Suprimierung des Genes sowohl für das Prokollagen 1 als auch das Prokollagen 3. Auch eine verminderte Biosynthese dieser beiden Kollagensorten konnte er nachweisen. Somit werden also durch die Anwesenheit von Titanpartikeln Osteoblasten in ihrer Funktion gehemmt.

Heinemann (Heinemann et al. 2000) konnte des weiteren zeigen, dass Osteoblasten nach Stimulation mit Titanpartikeln selbst Partikel phagozytieren und das sonst für Makrophagen Antigen CD68 exprimieren. Sie nehmen also einen intermediären Phänotyp zwischen Osteoblasten und Makrophagen an.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Titanpartikel, die von Implantaten freigesetzt werden, Makrophagen und Fibroblasten stimulieren, während sie Osteoblasten in ihrer Funktion supprimieren und in ihrer Differenzierung beeinflussen. Als Konsequenz kommt es dadurch zu einer vermehrten Knochenresorption, die über Zytokine vermittelt wird. Diese in der Literatur beschriebenen Ergebnisse könnten auch in unserer Untersuchung eine Rolle spielen, auch wenn klinisch kein Anhalt für eine Knochenresorption gegeben war.

Gegen diese Berichte sprechen Untersuchungen einiger Autoren wie zum Beispiel Johansson (Johansson und Albrektsson 1987; Johansson et al. 1989; Johansson et al. 1990; Johansson und Albrektsson 1991; Johansson et al. 1991; Johansson et al. 1998; Johansson et al. 1999), der bei Verwendung von Titanimplantaten eine größere Kontaktzone zwischen Knochen und Implantat fand, als bei anderen Materialien und somit beim Titan eine bessere Osteointegration vermutet. Dies würde also der These widersprechen, wonach Titan eine vermehrte Knochenresorption induziert. Linder (Linder et al. 1989) sieht aber in seiner Studie im Gegensatz zu Johansson keine Unterschiede zwischen Stahl und Titan als Implantatmaterial im Bezug auf die Kontaktzone zum Knochen und konstatiert, dass Osteointegration keine Eigenschaft des Implantatmaterials sondern des Heilungspotentials des Knochens sei.

Da es sich bei unseren Implantaten jedoch nicht um Endoprothesen, sondern um Osteosyntheseplatten handelt, bleibt bei unseren Überlegungen die Frage offen, wie es zur Freisetzung der Titanpartikel vom Implantat kommt. Da wie in Kapitel 3.1.1 beschrieben die Prädilektionsstellen für die oft schon makroskopisch sichtbare Metallose im Bereich der Grate der Schraubenlöcher lagen, liegt die Vermutung nahe, dass hier die Reibung zwischen Platte und Schraube durch häufige Mikrobewegungen eine wichtige Rolle spielt. Dagegen spricht

jedoch die Beobachtung, die wir im Rahmen der Entfernung von Tibiamarknägeln (UTN) machten. Hier war ebenfalls eine deutliche schwarze Verfärbung als Zeichen der Metallose zu beobachten, die hier jedoch im Bereich der kranialen Abschlusskappe zu finden war. Hier kann also folglich keine Reibung zwischen Platte und Schraube eine Rolle gespielt haben. Des weiteren findet man Angaben über eine solche makroskopisch sichtbare Metallose auch nach Zugschrauben- (Fischer-Brandies 1993) oder Stentimplantationen (Gotman 1997) sowie nach der Beschreibung von Mofid (Mofid 1997) nach dem Einbringen von Minischrauben in den Parietallappen von Kaninchen, wo nun überhaupt keine Titankomponenten aufeinander reiben können.

In der Literatur finden sich jedoch noch weitere Erklärungsmodelle, wie es zur Freisetzung von Titanpartikeln kommen kann, obwohl die Titanoberfläche ja durch eine Oxidschicht geschützt wird. So geht Gotman (Gotman 1997) davon aus, dass Titanionen langsam durch die Oxidschicht diffundieren und sich so im periimplantären Gewebe ansammeln.

Andere Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass es während der Implantation des Osteosynthesematerials zu Freisetzung von Partikeln kommt (Matthew et al. 1996; Ray et al. 1999). So untersuchte Ray (Ray et al. 1999) die Oberfläche von 15 Miniplatten und 60 Schrauben aus Reintitan mittels der Rasterelektronenmikroskopie. Er beobachtete dabei in der Hälfte der zur Untersuchung stehenden Implantate Unebenheiten und kleine Erhebungen, die während der Herstellung dieser Platten entstanden waren. Prädilektionsstellen für diese waren im Falle der Miniplatten die Plattenlöcher und im Falle der Schrauben die Schraubenköpfe. Somit geht Ray davon aus, dass diese vorstehenden Unebenheiten während der Implantation abgesprengt und in das umliegende Gewebe freigesetzt werden. Zu dieser Einschätzung kommt auch Matthew, da er keine Unterschiede an der Plattenoberfläche nach einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen zum Zustand bei der Implantation nachweisen konnte. Eine ähnliche Theorie entwickelte Solar (Solar et al. 1979), der die Überlegung aufstellte, dass es bei der Ausbildung der Oxidschicht auf der Titanoberfläche zur Bildung kleiner „Nadeln" kommt, die bei der Implantation abbrechen könnten.

Gegen diese Theorien spricht in unserer Untersuchung jedoch die Tatsache, dass die Titanpartikel auch im Gewebe über der Platte nachweisbar waren. Dieses Gewebe entwickelt sich erst im Laufe der Zeit nach der Implantation, so dass hier Partikel, die während der osteosynthetischen Versorgung freigesetzt wurden hier nicht nachweisbar seien sollten.

Eine neuere Theorie zu dieser Fragestellung stammt von Mu (Mu et al. 2000). Grundlage hierfür ist die Eigenschaft von Makrophagen, Sauerstoffradikale freisetzen zu können (Silverstein 1977; Nathan 1980; Adams 1984; Halliwell 1989; Cross 1991). Dabei produzieren diese aktiviere Formen von Radikalen, wenn sie zum Beispiel Titanpartikel phagozytiert haben (Johnston, RB 1978; Johnston et al. 1978; Ward 1983). Eine Form dieser aktiven Sauerstoffradikale ist das O^{-}_2, welches intrazellulär durch die Superoxiddismutase (SOD) in H_2O_2 umgewandelt wird. Dieses ist erheblich langlebiger und permiiert die Zellmembran besser als das O^{-}_2 (Halliwell 1989; Tengvall 1989; Behl 1994). Adhärieren die Makrophagen nun an eine Titanoberfläche, so wird die Oberfläche aus Titanoxid durch das von ihnen freigesetzte H_2O_2 hyperoxidiert, was die Freisetzung von Titanionen verursachen könnte (Tengvall 1989; Montague 1996; Pan 1996). Darauf weisen auch seine experimentellen Ergebnisse hin, nach denen die Freisetzung von Titanpartikeln in einer Lösung mit Makrophagen signifikant höher war als in der identischen Lösung ohne Makrophagen. Neben dieser Zerstörung des Oxidfilms durch Sauerstoffradikale ist die Behinderung der Reoxidierung durch die Adhäsion der Makrophagen an der Oberfläche ein additiver Effekt. Beides zusammen führt zur Risskorrosion.

Im Rahmen der Implantation von metallischen Fremdkörpern in den menschlichen Körper wird auch die Frage der Karzinogenese diskutiert (Sinibaldi et al. 1976; Lewis und Sunderman 1996).

Bouchard (Bouchard et al. 1996) untersuchte dabei in einer seiner Gruppen die Inzidenz von malignen Tumoren im Zusammenhang mit der Implantation von Zylindern aus Ti6Al4V in die Femura von Ratten. Er beobachtete als Folge das Auftreten von Implantat assoziierten Tumoren, die allerdings nur bei gelockerten Implantaten signifikant häufiger vorkamen. Bei diesen handelte es sich um Dermatofibrosarkome, Fibrosarkome, maligne Histiozytome, Rhabdomyosarkome und Osteosarkome. Er schlussfolgert, dass eine chronische Entzündungsreaktion im Rahmen der Fremdkörperreaktion die Grundlage für die Karzinogenese darstellt. Wie jede chronische Entzündung stellt auch diese einen Proliferationsreiz dar, wie die bisherigen Ausführungen belegen. Daher ist es durchaus denkbar, dass es im Rahmen dieser Zellproliferationen auch zu Entartungen kommen kann, zumal manche Implantate über Jahrzehnte im Körper verbleiben. Da es jedoch bisher keine entsprechenden klinischen Daten zu dieser Thematik gibt, ergeben sich momentan daraus keine Konsequenzen.

Wie bereits in Kapitel 1.3 erwähnt, unterscheiden sich die mechanischen Eigenschaften des Titans besonders im Bezug auf die Verformbarkeit deutlich von denen anderer Metalle wie beispielsweise dem rostfreien Stahl. So ist sein Elastizitätsmodul mit 100 GN/m^2 ungefähr halb so groß wie das des Stahls (Williams 1976), was zur Folge hat, dass es damit zweimal so elastisch ist. Titan als verformbareres Metall ermöglicht so eine bessere Konturierung und Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten des Knochens. Ein Nachteil ist jedoch, dass hierdurch die Feinreposition über das Implantat im Gegensatz zum Stahl erschwert ist und es eher zur Verformung des Titanimplantates kommen kann. Beim Festziehen der Schrauben aus Titan kommt es früher zum Bruch, wobei im Gegensatz zu Stahlschrauben der Chirurg dabei nicht durch ein kurz vor dem Abriss fühlbares „Knacken" gewarnt wird (Arens 1998). Banovetz untersuchte in mittels einer retrospektiven Studie die Raten für Implantatbrüche von Osteosyntheseplatten aus Reintitan im Vergleich mit solchen aus rostfreiem Stahl (Banovetz et al. 1996). Dabei fand er in einem Zeitraum von zwei Jahren in zwei Kliniken bei 68 verwendeten Titanplatten, die zu Versorgung von Frakturen langer Röhrenknochen eingesetzt worden waren, 9 Implantatbrüche, was einer Versagerquote von 13% entspricht. Im selben Zeitraum betrug diese bei Osteosyntheseplatten aus rostfreiem Stahl nur 1%, da es bei 200 untersuchten Fällen nur zu 2 Implantatbrüchen kam.

Dem entgegen stehen Erfahrungen von Matter (Matter und Burch 1990) und Johnson (Johnson 1988), die im Titan einen idealen Werkstoff für die Osteosynthese sehen. So spricht Matter nach Entfernung von 57 LC-DCP aus Reintitan, bei einer Gesamtzahl der Studie von 271 Platten, von sehr guten Ergebnissen ohne Komplikationen und hebt dabei besonders die „hervorragende Biokompatibilität" des Titans hervor.

Johnson verwendete Titanimplantate bei acht komplizierten Osteosynthesen, bei denen es zur fehlenden Knochenbruchheilung oder zum Versagen des Implantates gekommen war. Nach seinen Angaben verheilten im Anschluss alle Frakturen nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 33 Monaten postoperativ.

Positiv bewertet wird auch die Infektresistenz des Titans, wie bereits im Kapitel 1.3 erwähnt. Hier sind besonders die Untersuchungen von Arens et al. (Arens et al. 1996) zu erwähnen. Er verabreichte Kaninchen nach Implantation von dynamischen Kompressionsplatten aus Titan oder Stahl bestimmte Konzentrationen von Staphylokken mittels einer über der Platte liegenden Kanüle. Bei identischen experimentellen Bedingungen ergaben seine

Auswertungen eine Infektionsrate von 75% für den Stahl und eine von 25% für das Titan, womit ein signifikanter Unterschied gegeben sei. Er schlussfolgert, dass „die Verwendung von Titan als Implantatmaterial für die ORIF (offene Reposition und interne Fixierung) mit Osteosyntheseplatten und Marknägeln zumindest in Situationen mit mittlerer bakterieller Kontamination hinsichtlich der Infektresistenz Vorteile gegenüber Stahl als Implantatmaterial bietet." Klinische Daten, die diese Ergebnisse untermauern, fehlen jedoch bis heute. Im Gegenteil zeigt die klinische Studie von Holzach (Holzach und Matter 1978) keine Unterschiede zwischen Stahl und Titan als Implantatmaterial bezüglich lokaler Wundinfektionen, Osteitis oder Pseudarthrosen. Dabei lag der Studie eine große Gesamtzahl von 256 untersuchten Frakturen zugrunde, von denen 123 mit einen Titan- und 133 mit einem Stahlimplantat versorgt waren. Weitere klinische Untersuchungen müssen zeigen, ob tatsächlich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Infektresistenz besteht.

Unbestritten scheint jedoch der Vorteil des Titans bezüglich der Prävalenz der Allergien gegen das Implantatmaterial. Während diese gegen die Stahlkomponente Nickel mit ungefähr 4-6% in der Bevölkerung angegeben wird (Hierholzer 1991), sind nur vereinzelt Berichte über Allergien gegen Titan bekannt. Dies liegt sicher zum Teil auch daran, dass Titan im Alltag nicht in so großem Umfang Verwendung findet und so die Möglichkeit einer Sensibilisierung nicht so groß ist wie beim preiswerten Stahl. Fraglich bleibt jedoch, ob nicht die Freisetzung von Partikeln aus Titanimplantaten, wie wir sie feststellen konnten nicht zu einer Allergisierung führen kann. Hinweise darauf lieferten die bereits beschriebenen Untersuchungen von Lalor et al. (Lalor et al. 1990; Lalor et al. 1991; Lalor 1993).

Ein Aspekt, der bei Tumorpatienten oder anderen, bei denen häufig magnetresonanztomographische Diagnostik notwendig ist, sind die geringeren Artefakte, die Titan im Vergleich zu Stahl oder anderen Implantatmaterialien zu machen scheint. Dabei handelt es sich um das sogenannte Starburst Phänomen, welches die Beurteilung solcher Aufnahmen stören kann. Wie die Untersuchungen von zum Beispiel Lawton et al (Lawton et al. 1996) zeigen, sind diese bei Titanimplantaten weniger stark ausgeprägt.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die Rolle des Titans als Implantatmaterial differenziert zu betrachten ist. Nach unseren Ergebnissen sowie den Berichten aus der Literatur liegen sichere Hinweise dafür vor, dass es nicht als biologisch inert gelten darf. Mittels rasterelektronenmikroskopische EDX-Analyse konnten in erheblichen Maße Titanpartikel im periimplantären Gewebe von Osteosyntheseplatten aus Reintitan

nachgewiesen und immunhistochemisch eine ausgeprägte immunologische Gewebereaktion gezeigt werden. Diese beinhaltet eine ausgeprägte Phagozytose der vom Implantat freigesetzten Partikel durch Makrophagen, die durch diese Phagozytose nachweislich aktiviert wurden. Wie oben dargestellt, ist davon auszugehen, dass diese Mediatoren freisetzen, die zum Beispiel chemotaktisch wirken und somit zu einer Ausdehnung der immunologischen Reaktion führen können. Andere dieser Zytokine wirken darüber hinaus knochenresorbierend, was im Rahmen der Endoprothetik eine große Rolle spielt. Die von uns vor allem in der Nähe der Titanpartikel noch nach mehr als 6 Monaten gefundenen T-Lymphozyten zeigen, dass es sich hier um eine chronische Entzündungsreaktion handelt. Man darf also nicht von der folgenlosen Phagozytose eines inerten Werkstoffes ausgehen, sondern von einer komplexen immunologischen Reaktion, bei der von einer Makrophagen-T-Lymphozyten Interaktion ausgegangen werden muss. Unterschiede zur Gewebereaktion auf Implantate aus rostfreiem Stahl waren sowohl qualitativ wie auch semiquantitativ nicht gegeben, so dass nach unserer Einschätzung Titan keinen nachweisbaren Vorteil im Bezug auf die Biokompatibilität bietet.
Besondere Bedeutung haben diese Erkenntnisse im Rahmen der Diskussion um die Entfernung von Osteosynthesematerial aus Titan, wobei gerade bei jungen Patienten eine individuelle Diskussion zu fordern ist. Die Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese Titanimplantate im Körper belassen zu können (Blauth 2000) ist kritisch zu bewerten. Neben den zahlreichen Überlegungen, die dabei eine Rolle spielen, muss dabei also auch berücksichtigt werden, dass Titan nicht als biologisch inert gelten darf. In diesem Zusammenhang scheint ein Zitat von Black erwähnenswert: „However, all orthopaedic surgeons should reflect that, as they wait for further intelligence, corrosion continues. Second by second, minute by minute, day by day, week by week, month after month, year piles upon year, metal is released and permeates every tissue of the bodies of patients with metallic implants."

5. Zusammenfassung

Der Implantatwerkstoff Titan gilt als nicht immunogen und biologisch inert. Die dem entgegenstehende Beobachtung einer im Rahmen der Metallentfernung häufig schon makroskopisch sichtbaren Metallose war Anlaß, histologische Untersuchungen zur Charakterisierung der Gewebereaktion auf Osteosyntheseplatten durchzuführen. Dabei sollten die Frage qualitativer und quantitativer Unterschiede in der Gewebereaktion auf Stahl- und Titanplatten herausgearbeitet werden.

Bei 20 Patienten mit Titanimplantaten (Alter: 2-83 J) und 20 mit Stahlimplantaten (Alter: 27-69 J) wurden im Rahmen der Metallentfernung (Verweildauern: Titan 6-31 Mo und Stahl 7-62 Mo) Proben des periimplantären Gewebes entnommen und immunhistochemisch untersucht. Das Implantatmaterial umfasste im Fall des Titans LC-DCPs (n=15) und Drittelrohrplatten (n=7) sowie im Falle des Stahls DCPs (n=4), Drittelrohrplatten (n=11), Rekonstruktionsplatten (n=3), 1 T-Platte, 1 Kondylenplatte und 1 Rundlochplatte. Alle Patienten wiesen dabei eine ungestörte Frakturheilung ohne Lockerung des Implantatmaterials oder nachgewiesene Infektion auf. Für die immunhistochemische Untersuchung wurde das Gewebe in Alkohol fixiert, in PMMA eingebettet und nach der Immunperoxidasemethode gefärbt. Zur Charakterisierung der Leukozytensubpopulation dienten die folgenden monoklonalen Primärantikörper: CD 68 (Makrophagen), CD 45RO sowie CD3 (T-Lymphozyten), CD 8 (zytotoxische T-Lymphozyten), Anti-HLA (antigenpräsentierende Zellen) und CD 79α (B-Lymphozyten). Zudem wurden eine REM-EDX Analyse der Metallpartikel und transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Unabhängig vom makroskopischen Aspekt konnten wir mikroskopisch bei allen Patienten Metallpartikel im quantitativ ähnlichen Ausmaß nachweisen, die der Phagozytose durch CD68 positive Makrophagen unterlagen. Diese Makrophagen präsentierten dabei MHC-Klasse 2 Moleküle als Zeichen ihrer Aktivierung durch die Phagozytose auf der Zelloberfläche. Zudem ließen sich im Plattenkontaktgewebe zu beiden Metallen im gleichen Umfang CD45RO bzw CD3 positive T-Lymphozyten besonders in der Nähe der Partikel nachweisen. Diese waren nur im kleineren Anteil auch CD8 positiv, so dass wir bei der Mehrzahl von der Anwesenheit der CD4 positiven T-Helferzellen ausgehen müssen. B-

Lymphozyten ließen sich hingegen nur vereinzelt finden. Die durchgeführten REM-EDX Analysen bestätigten, dass die gefundenen Partikel tatsächlich von den jeweiligen Implantaten stammten.

Nach den aktuellen Ergebnissen liegen sichere Hinweise vor, dass Titan als Osteosynthesematerial nicht als biologisch inert anzusehen ist. Titan und Stahlimplantate setzen Partikel frei, die zu einer qualitativ und semiquantitativ nahezu gleichen immuninflammatorischen Gewebereaktion führen. Diese Reaktion wird dabei vor allem von aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten in Abwesenheit von B-Lymphozyten getragen. Besondere Bedeutung haben diese Erkenntnisse im Rahmen der Diskussion um die Entfernung von Osteosynthesematerial aus Titan, wobei gerade bei jungen Patienten eine individuelle Diskussion zu fordern ist. Des weiteren ist eine Optimierung der für die Herstellung von chirurgischen Implantaten verwendeten Werkstoffe anzustreben.