

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
und Allergologie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult.  
Thomas Ruzicka

**Evaluierung von Charakteristika und  
Risikokonstellationen bei Verdacht auf  
Implantatallergie im Vergleich mit  
beschwerdefreien  
Endoprothesenträgern**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Susanne Leitner, geb. Schneider  
aus Lauchhammer  
im Jahr 2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Thomas

Mitberichterstatter: PD Dr. Andreas Fottner

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Burkhard Summer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2018

1	Einleitung .....	1
1.1	Das allergische Kontaktekzem .....	1
1.2	Epidemiologie der Kontaktallergie in der allgemeinen Bevölkerung .....	2
1.3	Metallsensibilisierung bei Patienten mit Knieendoprothesen .....	4
1.4	Klinische Bilder einer Allergie gegen Implantatwerkstoffe .....	5
2	Zielsetzung .....	6
3	Material und Methoden .....	7
3.1	Material .....	7
3.1.1	Reagenzien .....	7
3.1.2	Geräte .....	8
3.1.3	Verbrauchsmaterialien .....	8
3.1.4	Lösungen und Stimuli für den LTT .....	9
3.2	Studienteilnehmer .....	10
3.3	Allergologische Anamnese .....	11
3.4	WOMAC und Oxford-Knee-Score zur Einschätzung der alltäglichen Beeinträchtigung der Patienten durch die Endoprothese .....	11
3.5	Epikutantest .....	12
3.6	Lymphozytentransformationstest .....	13
3.6.1.	Isolierung und Stimulierung mononukleärer Blutzellen (PBMC) .....	13
3.6.2.	Messung der Stimulationsantwort .....	15
3.7.	Klinische Untersuchung .....	16
4.	Auswertung der Daten .....	17
5.	Ergebnisse .....	18
5.1.	Allgemeine Patientencharakteristika und Implantatdaten .....	18
5.2.	Fragebogenauswertung .....	18
5.3.	Epikutantestung .....	21
5.4.	Lymphozytentransformationstest .....	22
5.5.	Rauchverhalten .....	25
5.6.	Korrelation der Reaktion im Epikutantest mit der Lymphozytenreaktivität .....	26
6.	Diskussion .....	28
6.1.	Diagnostik der Kontaktdermatitis .....	29
6.2.	Vorgehen bei Verdacht auf Implantatallergie .....	31
6.2.1.	Abklärung des Allergieverdachts bei implantattragenden Patienten .....	31
6.2.2.	Vorgehensweise bei bevorstehenden Eingriffen und Verdacht einer Metallallergie .....	33
6.2.3.	Patienten mit einliegender Endoprothese und postoperativen Beschwerden .....	33
6.3.	Charakterisierung von Beschwerde- und Kontrollkollektiv .....	34

6.4. Stimulierbarkeit der Lymphozyten nach Kontakt mit Metallsalzen im Vergleich zwischen Kontroll- und Beschwerdegruppe .....	41
6.5. Kontaktallergie auf Knochenzementbestandteile im Vergleich zwischen Kontroll- und Beschwerdegruppe .....	44
6.6. Titan-Werkstoffe als Alternativ-Endoprothese und Hypersensibilisierung gegen Titan-Osteosynthesen .....	46
6.7. Rauchverhalten – ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer Kontaktallergie.....	49
6.8. Histopathologische Diagnostik in der Endoprothetik .....	50
7. Zusammenfassung.....	52
8. Eidesstattliche Versicherung .....	54
9. Anhang .....	55
10. Danksagung.....	67
11. Literaturverzeichnis .....	68
12. Lebenslauf .....	76

# 1 Einleitung

## 1.1 Das allergische Kontaktekzem

Das allergische Kontaktekzem [1] ist die häufigste Manifestation der Typ-IV-Reaktion. Niedermolekulare Stoffe mit irritativen Eigenschaften können auch zu einer Sensibilisierung führen [2]. Bei den meisten Kontaktallergenen handelt es sich um Haptene, das heißt sie benötigen ein Bindungsprotein um zu einem vollwertigen Allergen zu werden. Neben der „Haptenisierung“ von Hautproteinen benötigt es ebenso zelluläre Signale, die durch Keratinozyten und/oder Langerhanszellen induziert werden [2]. In der Sensibilisierungsphase bindet das Kontaktallergen an Proteine und wird als Vollantigen von Langerhanszellen aufgenommen. Nach Wanderung zu lokalen Lymphknoten erfolgt die Präsentation an naive T-Zellen mit passendem T-Zell-Rezeptor. Somit entstehen allergenspezifische Th1- und zytotoxische Zellklone, welche sich am Ort des Allergenkontakts anreichern. Dabei werden verschiedene proinflammatorische Interleukine freigesetzt, welche Endothelzellen, Keratinozyten und Makrophagen aktivieren. Es erfolgt die Emigration von Langerhanszellen und dermalen dendritischen Zellen ins lymphatische Gewebe und die Sensibilisierung von T-Zellen. Die sensibilisierten T-Zellen wandern in die Haut zurück und haben nun eine Memory-Funktion bei erneutem Allergenkontakt inne. In der Auslösephase [1] wird durch Allergenkontakt die Zytokinausschüttung stimuliert und antigenspezifische zytotoxische Zellen amplifiziert. Diese entzündungsfördernde Reaktion wird durch eine Reihe von Interleukinen aus Langerhanszellen wie IL-2 und IFN- $\gamma$  verstärkt, einen gegenregulatorischen Einfluss besitzen CD4+-Zellen durch Bildung von IL-2, IL-4 und IL-10. Das allergische Kontaktekzem äußert sich an Körperstellen, die mit dem Allergen in Berührung kommen als Erythem, Ödem, Bläschen oder Papeln. Es kann auch bei sehr heftiger Reaktion in die nähere Umgebung streuen. Erst bei längerer Exposition kann die betroffene Hautpartie Schuppen, Krusten, Lichenifikationen oder Rhagaden aufweisen. Je nach allergischer Potenz des Kontaktstoffes und individueller Faktoren wie z.B. die Hautbarriere kann das allergische Kontaktekzem auch Umgebungsreaktionen hervorrufen oder zu weiter entfernten Streuungen führen. Ursächlich hierfür ist die lymphogene und hämatogene Allergenverschleppung.

Prädilektionsorte sind Hände, Gesicht sowie andere Allergen-Kontaktbereiche. Histopathologisch zeigen sich in der Frühphase (ca. 6 Stunden) eine Vasodilatation und Ödeme im Korium [1]. Nach 12 Stunden kommt es zum Auseinanderweichen der Interzellularbrücken in den unteren Schichten der Epidermis („Spongiose“) und nach 48 Stunden, dem Höhepunkt der Entzündungsreaktion, zu parakeratotischen Veränderungen, welche sich nun wieder langsam zurückbilden. Beim chronisch-allergischem Ekzem befindet sich das zelluläre Infiltrat im oberen Korium, zudem ist die Hornschicht verdickt. Differentialdiagnostisch zu unterscheiden sind das akut kumulativ toxische und das atopische Ekzem. Bei letzterem helfen Verteilungsmuster und Atopiezeichen zur Einordnung. Um ein Kontaktekzem langfristig zu bessern bzw. zu vermeiden sollte der Auslöser ermittelt und dauerhaft vermieden werden.

## **1.2 Epidemiologie der Kontaktallergie in der allgemeinen Bevölkerung**

Viele Studien haben das Allergiepotential sowie die Prävalenz der allergischen Kontaktdermatitis in der allgemeinen Bevölkerung untersucht [3]. Gesetzliche Reglementationen wie die EU Nickelverordnung aus dem Jahre 2001 konnten nicht verhindern, dass Nickel bis heute zur Hauptursache für Kontaktallergien zählt [4]. Hierbei wird gesetzlich geregelt, dass aus Gegenständen mit direktem und längerem Hautkontakt maximal 0,5 µg Nickel/cm<sup>2</sup>/Woche freigesetzt werden dürfen bzw. Piercingmetalle 0,05% Gewichtsanteil Nickel enthalten dürfen [5]. Diese Richtlinien gelten jedoch nicht für Implantatwerkstoffe. Weitere häufige Kontaktallergene sind Duftstoffe, Konservierungsstoffe oder Neomycin, ein Antibiotikum [3]. Eine erhöhte Nickelexposition resultiert aus den vielen Kontaktmöglichkeiten mit nickelfreisetzenden „Metallgegenständen“ wie Uhrarmband, Jeansknopf, Gürtelschnalle und vor allem Modeschmuck besonders in Form von Ohrschmuck. Ohringe zählen zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Nickelallergie. Das Ausmaß der Nickelallergie variiert zwischen Land, Geschlecht und Alter der Betroffenen [3]. Jedoch konnte aufgezeigt werden, dass die Nickelallergie-Inzidenz der jungen Bevölkerung in Dänemark abnimmt, da hier schon seit 1992 Nickelrestriktionen greifen [4]. Die Ursache für das weiterhin kontinuierlich hohe Niveau der Nickelsensibilisierung kann in berufsbezogenen Nickelexpositionen, Exposition zu Materialien, welche nicht als nickelbeinhaltend gekennzeichnet sind

sowie in privatem Import von nickelfreisetzen Produkten anderer Länder ohne gesetzliche Einschränkung gesehen werden [4]. In Studien zu kutanen Metallsensibilisierungen fanden sich in Süddeutschland (Schäfer et al. [6]) und Norwegen (Dotterud et al. [7]) folgende Kontaktallergieraten in der Allgemeinbevölkerung:

<b>Schäfer et al., 2001</b>	Nickel 13,1 % (♀ 20,4 %, ♂ 5,8 %)	Kobalt 2,4 % (♀ 3,4%, ♂ 1,4 %)	Chrom 1,1 % (♀ 1,5 %, ♂ 0,7%)
<b>Dotterud et al., 2007</b>	Nickel 17,6 %	Kobalt 2,8 %	Chrom 0.8 %

Tab. 1 Kontaktallergieraten in der Allgemeinbevölkerung gemäß [6] [7]

Die Prävalenz von Nickelallergie ist bei Frauen im Vergleich zu Männern stark erhöht (27,5% zu 5,1%). Der Unterschied kann vermutlich durch eine höhere Rate an gestochenen Ohrlöchern erklärt werden (86,9% zu 5,8%). Desweiteren könnte die Rate der Nickelsensibilisierung auch mit der Anzahl der Piercings zunehmen. Außerdem konnte ein Zusammenhang mit Nikotinkonsum veranschaulicht werden, jedoch nur bei Frauen [7].

Die Prävalenz von Kontaktallergien liegt laut epidemiologischen Studien bei 20%. Kontaktallergien können bei Kindern und Erwachsenen festgestellt werden und sind besonders auf Nickel, Duftstoffe und Thiomersal zurückzuführen. Nickelkontaktallergien können bei Frauen mit Handekzemen vergesellschaftet sein. Auch starker Nikotinabusus mit mehr als 15 pack-years kann als Risikofaktor für die Entwicklung einer Nickelallergie angesehen werden [3].

### **1.3 Metallsensibilisierung bei Patienten mit Knieendoprothesen**

Bei über 95% der Patienten mindert Totalendoprothetik Schmerz, verbessert Beweglichkeit und den Grad der täglichen Aktivitäten. Trotz allem kann es mit der Zeit zu einem Implantatversagen kommen, die Revisionsrate nach 5 Jahren oder mehr beträgt in der Knieendoprothetik etwa 9 % [8] [9]. Das Versagen kann auf multifaktorielle Ursachen zurückgeführt werden. Zu den Hauptgründen zählen jedoch mechanische, „biologische“ Ursachen und ein Infekt. Chronische Entzündung durch Abriebpartikel ist eine Hauptursache für biologisches Versagen [10]. Wenn Abriebpartikel mit dem Immunsystem interagieren kann neben Mechanismen der unspezifischen Immunantwort auch eine spezifische Antwort durch Sensibilisierung erfolgen. Metalle und acrylatbasierter Knochenzement sind die Hauptbestandteile einer Totalendoprothese. Im Kontakt mit biologischen Flüssigkeiten und Zellsystemen erfolgt Korrosion, zusätzlich führt mechanischer Abrieb zu Metallfreisetzung. Nickel, Kobalt und Chrom zählen zu den potentiellen implantatassoziierten Allergenen. Titan und Vanadium scheinen – wenn überhaupt – sehr selten zu „Implantatallergie“ zu führen [11]. Zu den Legierungen der Osteosynthesematerialien zählen z.B. Kobalt-Chrom-, Titanlegierungen und hochlegierte Chrom-Nickel-Stähle, wobei die jeweiligen Gewicht % - Zusammensetzungen stark schwanken können [12] [13] [14].

Acrylatbasierte Knochenzemente enthalten Additive wie Reaktionsvermittler (z.B. Benzoylperoxid), Antibiotika (z.B. Gentamicin) oder Röntgenkontrastmittel [15]. Immunologische Reaktionen gegen Poly-Methyl-Methacrylate wurden bereits beschrieben [16].

Obwohl Allergie als mögliche Ursache für Implantatversagen zunehmend untersucht wird, ist die Diagnose „Implantatallergie“ meist eine Ausschlussdiagnose. Dies bedeutet, dass Beschwerdeursachen wie Infekt, mechanische Komplikationen oder neurologische Veränderungen hinterfragt werden und dann der Epikutantest als kutaner Allergietest für Spättyp-Allergie durchgeführt wird. Trotzdem kann eine gefundene kutane Kontaktallergie nur teilweise auf periimplantäres Gewebe übertragen werden [8].

Es ist dennoch anzunehmen, dass auch allergische Reaktionen zum Implantatversagen führen können. Gründe hierfür liegen in der erhöhten Metallallergierate bei Patienten mit Prothesenlockerung, in der kürzeren



Lebensdauer des Implantats bei Patienten mit positiver Epikutantest-Reaktion und der lymphozytären Entzündungsreaktion als speziellem Reaktionsmuster bei Überempfindlichkeit gegen Metallimplantate [8] [17, 18] [19]. In der Untersuchung von Granchi et al. aus dem Jahre 2007 an 94 Personen (mit geplanter Endoprothese, stabiler und gelockerter Endoprothese) zeichnete sich ab, dass Frauen gegenüber Männern zu einem höheren Prozentsatz positive Epikutantest-Ergebnisse gegen Nickel, Chrom und Kobalt aufweisen. Die Anzahl der positiven Epikutantest-Ergebnisse gegen diese Metalle war bei Patienten nach durchgeführter Endoprothetik höher, unabhängig davon ob das Implantat stabil oder locker war. Dementsprechend ist bisher noch nicht geklärt, ob eine Metallsensibilisierung Ursache oder Folge einer Prothesenlockerung ist. Aktuell scheint es, dass eine Metallallergie als ein Risikofaktor für Implantatversagen angesehen werden kann [20].

#### **1.4 Klinische Bilder einer Allergie gegen Implantatwerkstoffe**

Bereits in den 1980er-Jahren wurden von Kubba et al. Hautreaktionen wie lokale Ekzeme, rezidivierende Rötungen und Schwellungen als mögliche Implantatallergische Reaktionen beschrieben [12] [21]. Bei Patienten mit Nickelallergie kam es nach Einbringen von Drahtcerclagen zu lokalen Ekzemen oder durch „skin clips“ zu Wundheilungsstörungen [22] [12]. Selten wurden Hauteinblutungen im Sinne einer Vaskulitis oder Urtikaria beschrieben. Insgesamt scheint es, dass lokale Hautreaktionen bei Knieendoprothesen-Trägern häufiger als bei Hüftendoprothesen-Trägern vorkommen [12]. Neben Hautreaktionen kann es zu Störungen der Wund- und Frakturheilung oder zu rezidivierenden Ergüssen, Schmerzen sowie Implantatlockerung kommen [12] [23] [24]. Noch fehlen aber größere epidemiologische Studien zum Thema Implantatallergie.

## 2 Zielsetzung

In dieser Arbeit werden die Häufigkeit von Kontaktallergie gegen Implantatkomponenten und die LTT-Reaktion gegen Nickel, Chrom und Kobalt bei Endoprothesenträgern hinterfragt. Dies geschieht im Vergleich von beschwerdebehafteten und beschwerdefreien Patienten.

Es wird gefragt:

- Kann bei komplikationsbehafteten einliegenden Knie-TEPs, bei denen die häufigen Ursachen wie Infekt oder aseptische Lockerung ausgeschlossen sind, eine höhere Rate an Atopie, Kontaktallergie gegen Metall oder Knochenzementkomponenten sowie eine Lymphozytensensibilisierung gegen Metalle festgestellt werden?
- Spiegeln „Beschwerden“-Fragebögen die Beeinträchtigung bzw. Nicht-Beeinträchtigung der Patienten wider?
- Welche Rolle spielt Rauchen im Hinblick auf die gefundenen Allergieraten?
- Ist eine präoperative Allergiediagnostik für die Auswahl des am besten verträglichen Implantatmaterials sinnvoll / nötig?

### 3 Material und Methoden

In dieser Arbeit werden beschwerdebehaftete und beschwerdefreie Knie-Endoprothesenträger im Bezug auf Allergiecharakteristika verglichen. Hierzu diente der Epikutantest zur allergologischen Austestung. Dabei wurde eine standardisierte Auswahl an Substanzen getestet und eine Ergänzung, die Knochenzement-Bestandteile enthält. Zum anderen erfolgte ein Lymphozytentransformationstest. Hierbei wurden Lymphozyten aus Vollblut isoliert und mit Nickel-, Kobalt-, Chrom-Lösungen in Verbindung gebracht. Kam es zu einer Vermehrung der Lymphozyten-Populationen, ist von einer Sensibilisierung dieser auszugehen und damit im klinischen Kontext von einer möglichen Allergie.

Zur Quantifizierung der Beschwerden und der daraus resultierenden Beeinträchtigung der Endoprothesen-Trägern wurden zwei orthopädische Fragebögen herangezogen, WOMAC und Oxford-Knee-Score, die in diesem Kapitel weiter ausgeführt werden.

Im Anhang sind die Einzelsubstanzen der verwendeten Testreihen „Standard-Reihe“, „Standardreihe-Ergänzung“ und „Knochenzementkomponenten“ gelistet. Für die „Knochenzementkomponenten“ wurden Testsubstanzen aus der „Zahntechnikerreihe“ und der „Antibiotikareihe“ (für Gentamicin) herangezogen.

#### 3.1 Material

##### 3.1.1 Reagenzien

###### Zellkultur

(methyl-<sup>3</sup>H) Thymidin 5mCi  
Antibiotic-/Antimykotic-Lösung  
humanes AB-Serum  
Medium RPMI-1640  
MEM-Vitamine  
Non-essential-amino-acids

###### Firma

Amersham Biosciences  
Gibco  
PAN Biotech  
Biochrom  
Biochrom  
Biochrom

###### LTT

Biocoll Separating Solution  
Hanks´ Separating Solution  
Heparin-Natrium  
Interferon  $\alpha$   
NiSO<sub>4</sub> x 6 H<sub>2</sub>O

Biochrom  
Biochrom  
Ratiopharm  
SP Europe  
Sigma

Phytohämagglutinin (PHA)  
Tetanus Toxoid  
Trypan Blue Solution

Biochrom  
Chiron Behring  
Sigma

### **Blutentnahme**

20ml-Plastikspritze  
Cutasept  
EDTA Monovette  
Ecoflo Perfusionsbesteck  
Microlance Kanüle 21G  
Multiadapter

BD  
Bode  
Sarstedt  
Dispomed Witt  
BD  
Sarstedt

### **Epikutantest**

Finn Chambers Epikutantestpflaster  
Fixomull 20cm x 20m  
Epikutantestsubstanzen

Epitest  
BSN medical  
Almirall-Hermal

## **3.1.2 Geräte**

Automatic Filter Counting System Trace 96  
Binocular ID03  
Brutschrank  
Cell Harvester  
Einhand-Zähler  
Kühlschrank mit Gefriereinheit  
Multipette plus  
Neubauer-Zählkammer  
Pipetboy acu  
Pipettensatz (0,5- 1000µl)  
Vortex

## **Firma**

Inotech  
Zeiss  
Napco  
Inotech  
Ivo  
Liebherr Premium  
Eppendorf  
Zintl  
IBS Integra Biosciences  
Eppendorf  
Bender + Hobein AG

## **3.1.3 Verbrauchsmaterialien**

50ml-Falcon-Röhrchen  
96well Zellkulturplatten (Rundboden)  
Combitips plus 0,5ml  
Combitips plus 5ml  
Pipettenspitzen (10µl, 100µl, 1000µl)  
Sterilfilter  
sterile Pipetten (1ml, 5ml, 10ml, 25ml)

## **Firma**

Greiner  
Corning  
Eppendorf  
Eppendorf  
Eppendorf  
Pall Corporation  
Sarstedt

### 3.1.4 Lösungen und Stimuli für den LTT

Komplettes Zellkulturmedium:

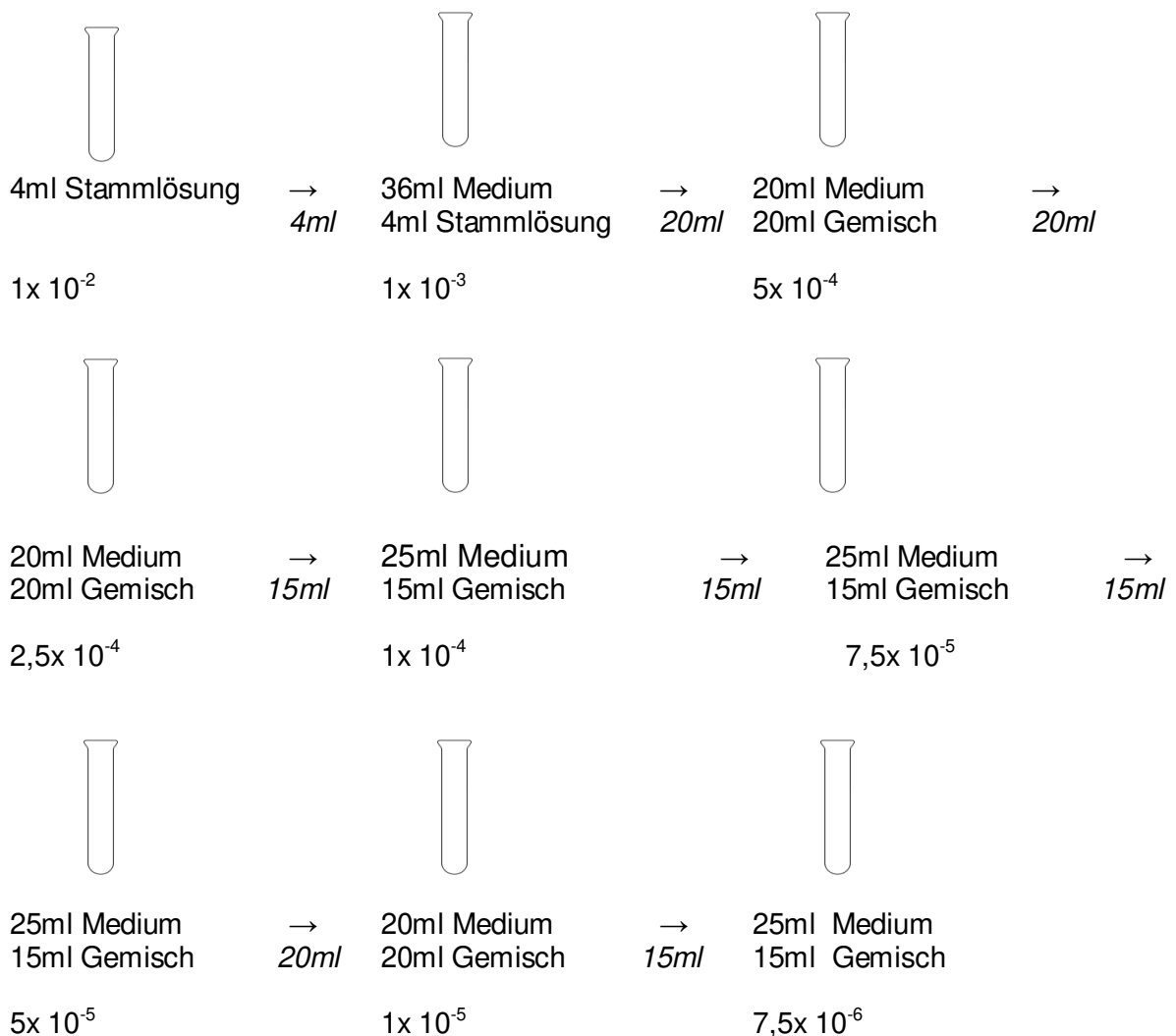
A) RPMI und Zusätze:

500ml RPMI + 1%(5ml) MEM Vitamine  
 + 1% (5ml) NEAA  
 + 1% (5ml) Antibiotic-Antimycotic

B) RPMI und Zusätze und 10% AB-Serum:

500ml RPMI + 1%(5ml) MEM Vitamine  
 + 1% (5ml) NEAA  
 + 1% (5ml) Antibiotic-Antimycotic  
 + 10% (50ml) humanes AB-Serum

Eine Verdünnungsreihe für die Metalle Chrom, Kobalt und Nickel wurde auf der Basis von Stammlösungen (Nickel(II)sulfat-Hexahydrat, Kobaltchlorid-Hexahydrat und Chrom(III)chlorid, jeweils 0,1M Stammlösung in sterilem Wasser, alles von Firma Sigma Aldrich) hergestellt:



## 3.2 Studienteilnehmer

Da Patienten mit beschwerdefreier primärer (also ohne Wechseloperation) Knieendoprothetik und Knieendoprothesenträger mit aseptischen Beschwerden verglichen werden sollten, ergaben sich dementsprechend Kontrollkollektiv und Beschwerdekollektiv.

### Kontrollkollektiv

Über Unterstützung durch Kollegen der Klinik und Poliklinik für Orthopädie der TU München wurden aus deren Patientengut Knieendoprothesenträger kontaktiert. Unter Berücksichtigung der unten aufgeführten Ausschlusskriterien bzw. anderer „Hinderungsgründe“ ergaben sich schließlich 25 Personen aus dem Patientenstamm der orthopädischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar. Einschlusskriterien waren eine weitgehende Beschwerdefreiheit und keine bzw. sehr geringe tägliche Einnahme von Kortisonpräparaten (nicht mehr als 5mg/d), da diese die Lymphozytenreaktivität einschränken können. Außerdem sollte bei den Patienten keine Revision und Implantataustausch am versorgten Knie erfolgt sein. Insgesamt wurde zu 99 Patienten mit Knieendoprothese Kontakt aufgenommen. 25 Patienten erklärten sich zu einer klinisch-orthopädischen Untersuchung, Röntgen-Kontrolle, Blutentnahme, Beantwortung des WOMAC- und Oxford-Knee-Scores und zur Durchführung des Epikutantests bereit. Bei insgesamt 74 Patienten trafen entweder Ausschlusskriterien wie Schmerz bzw. Revisionsoperation zu oder es bestand kein Interesse an der allergologischen Untersuchung. Die Gründe für die Nichtteilnahme sind in anonymisierter Form in der Anhang-Tabelle 4 zusammengestellt.

### Beschwerdekollektiv

Das Beschwerdekollektiv setzte sich aus einer konsekutiven Reihe von Patienten zusammen, welche die Dermatologische Klinik im Rahmen der Implantatsprechstunde aufgesucht haben. Bei diesem Patientengut bestanden Schmerzen, Schwellungen oder Bewegungseinschränkungen. Außerdem waren bei diesen Patienten mechanische Ursachen oder Infekte im Vorfeld durch überweisende Orthopäden/ Chirurgen ausgeschlossen worden. Als nächster Diagnostikschritt zur Beschwerdeabklärung sollte in der Spezialsprechstunde die Frage beantwortet werden, ob bei diesen Patienten eine Allergie gegen Implantatmetalle oder Knochenzementbestandteile vorliegt. Die

Beschwerdepatienten wurden dementsprechend aus einem konsekutiven Sprechstundenzeitraum ausgewählt, wobei primär nicht auf Alter, Geschlecht oder Testergebnisse (Epikutantest, Fragebogen, Lymphozytentransformationstest) geachtet wurde. Das Beschwerdekollektiv bestand aus 26 Personen (unter 5.1. wird ergänzend dazu berichtet).

### **3.3 Allergologische Anamnese**

Im Rahmen der Anamnese-Erhebung erfolgte eine Fragebogen-gestützte Befragung bezüglich des Atopieverhaltens. Dabei wurde geklärt, ob Heuschnupfen, Asthma bronchiale oder Neurodermitis als Vorerkrankungen bei den Patienten selbst und im unmittelbaren Familienumkreis bekannt sind. Zudem wurde erfasst, ob die Patienten selbst eine kutane Metallunverträglichkeit bemerkt haben, die beispielsweise bei Tragen von Schmuck, Uhren oder auch durch den Hosenkноп verursacht sein können. Ebenfalls wurde erhoben, ob künstliche Zahnmaterialien einliegen und sich daraus Beschwerden ergeben haben.

### **3.4 WOMAC und Oxford-Knee-Score zur Einschätzung der alltäglichen Beeinträchtigung der Patienten durch die Endoprothese**

Der Oxford-Knee-Score umfasst zwölf Fragen, die sich mit der Schmerzbelastung in alltäglichen Situationen wie Körperpflege, der Benutzung von Verkehrsmitteln oder Treppen bzw. der Erledigung von häuslichen Pflichten befassen. Dabei wird in den Antwortmöglichkeiten zwischen fünf Schweregraden unterschieden. Außerdem soll in den Antworten das Befinden der letzten vier Wochen betrachtet werden.

Der WOMAC-Score (Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index) umfasst insgesamt 24 Fragen, die sich in die Kategorien Schmerz (fünf Fragen), Steifigkeit (zwei Fragen) und Kniegelenksfunktion (17 Fragen) gliedern. Hierbei wird zur Beantwortung eine Visuelle-Analog-Skala von elf Einheiten zu Hilfe genommen, die von „keinen Schwierigkeiten“ bis zu „extremen Schwierigkeiten“

reicht. Diese Analog-Skala wurde jedoch zur besseren Möglichkeit der Auswertung in Wortform mit ansteigender Schmerzintensität bzw. Häufigkeit umgewandelt. Der WOMAC-Score dient als Erhebungsinstrument besonders im Bereich Knieschmerz und auch Gonarthrose, welches sich als primär, zuverlässig und praktikabel erwiesen hat [25] [26] [27]. Stucki et al. zeigten bereits 1995, dass der WOMAC-Score mit der radiologischen Veränderung sowie der Bewegungseinschränkung des betreffenden Gelenks assoziiert ist [28] und übersetzten den Score ins Deutsche.

### 3.5 Epikutantest

Der Epikutantest dient zur Identifikation einer Kontaktallergie [29]. Die Testung erfolgt durch Aufbringen von Testsubstanzen in kleinen Kammern. Die Konzentration der Testsubstanzen ist standardisiert wie beispielsweise die 30 Präparationen der Standardreihe. Hier sind Testsubstanzen für Nickel, Kobalt und Chrom enthalten. Für die gängigen bei Endoprothesen verwendeten Knochenzemente wurde von der Dermatologischen Klinik in München eine Knochenzementreihe erstellt, welche evaluierte Testpräparationen zu Acrylaten und deren Additiva aus der Zahntechnikerreihe enthielt.

Nach 48 Stunden Verbleib wurden die Testkammern entfernt und zwischenbewertet. Nach 72 Stunden wurde die Endablesung von einem Arzt oder einer Ärztin durchgeführt. Die Einschätzung der Hautreaktion erfolgte hierbei nach Standard-Beurteilungskriterien der DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe):

- 0 = keine Reaktion
- F = wenige folliculäre Papeln
- IR = irritative Reaktion (Seifeneffekt, Ringeffekt, Blase, Nekrose)
- ? = nur Erythem, kein Infiltrat
- + = positive allergische Reaktion: Erythem, Infiltrat, eventuell diskrete Papeln
- ++ = positive allergische Reaktion: Erythem, Infiltrat, Papeln, Vesikel
- +++ = Erythem, Infiltrat, konfluierende Vesikel.



## 3.6 Lymphozytentransformationstest

### 3.6.1. Isolierung und Stimulierung mononukleärer Blutzellen (PBMC)

Der Armvene des Patienten wurden 80 ml Heparinblut entnommen und abgedunkelt bei Raumtemperatur gelagert. Die Bearbeitung des heparinisierten Vollblutes erfolgte am Folgetag nach der Blutentnahme am Sterilarbeitsplatz. 40 ml des Vollblutes wurden in ein mit 10 ml Hanks Separating Solution gefülltes Falconröhrchen gegeben. Im Anschluss wurden 25 ml des verdünnten Vollblutes auf 25 ml Biocoll geschichtet. Da Biocoll eine Dichte von 1,077g/ml hat, resultiert daraus bei der Zentrifugation eine Auftrennung des Vollblutes in Serum, mononukleäre Zellen und Erythrozyten am Boden des Gefäßes. Pro Patient erhielt man vier Röhrchen, die für 30 Minuten bei 1800 U/min und Raumtemperatur zentrifugiert wurden. Nach Zentrifugation waren im Falcon-Röhrchen drei verschiedene Schichten zu sehen. Im oberen Bereich befand sich das Blut-Serum, an dessen unteren Grenze ein weißer Ring, der die PBMC enthielt. Darunter befand sich ein Blut-Biocoll-Gemisch. Etwas 2/3 des Plasmas wurden von jedem Röhrchen abgenommen, von jedem Patienten gesammelt und anschließend für 30 Minuten im Wasserbad bei 58° Celsius Hitze inaktiviert. Das verbliebene Drittel wurde mitsamt dem Leukozytenring entnommen, indem man mit der serologischen Pipette vorsichtig am Rand des Röhrchens entlangefahren ist. Dabei war darauf zu achten, dass nicht zu viel Biocoll abpipettiert wird. Daraus erhielt man ca. 15 ml Leukozytengemisch, welches in ein neu beschriftetes Falconröhrchen gegeben wurde. Dieses wurde nun zum Waschen der Zellen auf 50 ml mit Hanks Separating Solution aufgefüllt und für 10 Minuten bei 1200 U/min und Raumtemperatur zentrifugiert. Der Überstand wurde zur Hälfte verworfen, erneut mit Hanks auf 50 ml aufgefüllt und zentrifugiert. Nun konnte der gesamte Überstand verworfen werden, danach wurde mit 25 ml RPMI ohne Zusätze aufgefüllt, das Pellet resuspendiert und wiederum bei 1200 U/min für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand konnte erneut im Gesamten verworfen werden, die Zellen wurden mit einer serologischen Pipette resuspendiert und in einem Falcon-Röhrchen gesammelt. Zum Resuspendieren gab man in alle Röhrchen 2,2 ml RPMI mit Zusätzen und sammelte die Zugaben im letzten Röhrchen mit den Zellen. Man erhielt so ein Gemisch von 10 ml Zellen und Medium. Auf eine Neubauer-Zählkammer gab man 5 µl Zellsuspension und 95 µl Trypanblau und unter dem

Mikroskop vier Großquadrate ausgezählt. Mit Hilfe der folgenden Berechnung konnte ein Pipettierschema erstellt werden:

$$\text{Zellzahl} / \mu\text{l} = \frac{\text{gezählte Zellen}}{H \times \text{Fläche} \times \text{Verdünnung}}$$

H = 1/10

Fläche = 4

Verdünnung: 1/20

Patient	gezählte Zellen	x 50	AB-Serum 10% Zellen + AB-Medium	autologes Serum 10% Zellen + 2ml autologes Serum + Medium

Tab. 2: Berechnung der Zusammensetzung der Zellkulturen

Von jedem Patienten wurden drei 96well-Platten erstellt. Bei der Plattenbelegung mit 10% AB-Serum bzw. 10% autologem Serum wurden 20 µl jeder Stimulikonzentration in die Vertiefungen der 96well-Platte nach folgendem Schema gegeben:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>A</b>	CoCl <sub>2</sub>	7,5 x 10 <sup>-7</sup> M			NiSO <sub>4</sub>	1 x 10 <sup>-6</sup> M			CrCl <sub>3</sub>	1 x 10 <sup>-6</sup> M		
<b>B</b>	CoCl <sub>2</sub>	1 x 10 <sup>-6</sup> M			NiSO <sub>4</sub>	5 x 10 <sup>-6</sup> M			CrCl <sub>3</sub>	5 x 10 <sup>-6</sup> M		
<b>C</b>	CoCl <sub>2</sub>	5 x 10 <sup>-6</sup> M			NiSO <sub>4</sub>	7,5 x 10 <sup>-6</sup> M			CrCl <sub>3</sub>	1 x 10 <sup>-5</sup> M		
<b>D</b>	CoCl <sub>2</sub>	7,5 x 10 <sup>-6</sup> M			NiSO <sub>4</sub>	1 x 10 <sup>-5</sup> M			CrCl <sub>3</sub>	2,5 x 10 <sup>-5</sup> M		
<b>E</b>	CoCl <sub>2</sub>	1 x 10 <sup>-5</sup> M			NiSO <sub>4</sub>	2,5 x 10 <sup>-5</sup> M			CrCl <sub>3</sub>	5 x 10 <sup>-5</sup> M		
<b>F</b>	CoCl <sub>2</sub>	2,5 x 10 <sup>-5</sup> M			NiSO <sub>4</sub>	5 x 10 <sup>-5</sup> M			CrCl <sub>3</sub>	1 x 10 <sup>-4</sup> M		
<b>G</b>	CoCl <sub>2</sub>	5 x 10 <sup>-5</sup> M			NiSO <sub>4</sub>	1 x 10 <sup>-4</sup> M			Medium			
<b>H</b>	Medium				Tetanus Toxoid				PHA			

Tab. 3: Stimuliverteilung

Außerdem wurde bei jedem Patienten eine weitere „RNA“-Platte (d.h. zum Schluss nicht radioaktiv markierter Ansatz) mit folgender Stimuli-Verteilung erstellt (Stimuli: 20 µl je Vertiefung):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>A</b>	-						-					
<b>B</b>	Medium						CrCl <sub>3</sub> 5 x 10 <sup>-6</sup> M					
<b>C</b>	NiSO <sub>4</sub> 5 x 10 <sup>-6</sup> M						CrCl <sub>3</sub> 1 x 10 <sup>-5</sup> M					
<b>D</b>	NiSO <sub>4</sub> 1 x 10 <sup>-5</sup> M						CrCl <sub>3</sub> 5 x 10 <sup>-5</sup> M					
<b>E</b>	NiSO <sub>4</sub> 5 x 10 <sup>-5</sup> M						-					
<b>F</b>	CoCl <sub>2</sub> 5 x 10 <sup>-6</sup> M						Tetanus Toxoid					
<b>G</b>	CoCl <sub>2</sub> 1 x 10 <sup>-5</sup> M						PHA					
<b>H</b>	CoCl <sub>2</sub> 5 x 10 <sup>-5</sup> M						-					

Tab. 4: Stimuliverteilung der RNA-Platte

Zuerst wurde die RNA-Platte aus dem Röhrchen mit AB-Serum belegt. Somit verblieben in beiden Röhrchen jeweils 20 ml Zellsuspension. Vor dem Pipettieren der Zelllösung für die Proliferation musste in jedes Röhrchen 30 µl Interferon α gegeben werden (1,5µl/ml). In jede Vertiefung wurden danach 200 µl Zellsuspension eingebracht, die Platten wurden zuletzt bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und 99% Luftfeuchte für 5 Tage inkubiert. Im Folgenden wird nur auf die Zellkulturvariante zur Proliferationsbestimmung eingegangen.

### 3.6.2. Messung der Stimulationsantwort

Nach fünf Tagen erfolgte die Markierung der isolierten Zellen mit <sup>3</sup>H-Thymidin. Dabei wurden in jede Vertiefung der 96well-Platte 20 µl radioaktives Thymidin eingebracht, für weitere 16 Stunden inkubiert und für mindestens 24 Stunden bei -80°C eingefroren. Am nächsten Tag konnten die Platten aufgetaut und geerntet werden. Das Ernten der nun aufgetauten Zellen erfolgte mit einem Zellharvester, der mit destilliertem Wasser gut vorgespült sein musste, um ein Verstopfen der Absaugkanäle zu verhindern. Nun wurden Filterhalterplatte und Glasfaserfilter eingelegt und durch mehrmaliges Vorspülen befeuchtet. Danach wurde die 96well-Platte unter die Absaugkanäle gehalten und durch Betätigung des Absaugknopfes wurden die Zellen aus den Vertiefungen der Platte auf den Glasfaserfilter aufgebracht. Die Filterhalterplatten samt Filter und Zellfragmenten mussten für eine

Stunde bei 50 °C in den Trockenschrank gelegt werden. Jetzt waren aber auf den Filterplatten auch DNA-Anteile mit nach Proliferation inkorporiertem radioaktiv markiertem Thymidin, sodass hierüber die Proliferations-(Stimulations-)Antwort beurteilt werden konnte. Nach deren Trocknung konnten die Platten im  $\beta$ -Counter auf Radioaktivität untersucht werden. Das Gerät ermittelte mit Hilfe von Argon-Methan-Gas die Counts per minute (cpm) für jede einzelne ursprüngliche Vertiefung der 96well-Platte. Aus dem Quotienten aus cpm der stimulierten Zellen und cpm der unstimulierten Zellen ließ sich ein Stimulationsindex (SI) berechnen.

### **3.7. Klinische Untersuchung**

Zur Vervollständigung des Gesamteindrucks erfolgt eine orthopädisch-klinische Untersuchung der Kontrollpatienten durch die Kollegen der orthopädischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar. Neben der Bestimmung der Beweglichkeit des TEP-versorgten Kniegelenks erfolgte eine Röntgen-Untersuchung zur Stellungskontrolle.

## **4. Auswertung der Daten**

Bei der Auswertung der wissenschaftlichen Daten wurden Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung als deskriptive Statistik erhoben. Trotz niedriger Fallzahlen ( 25 Kontrollpatienten und 26 Beschwerdepatienten ) wurden der T-Test und der Mann-Whitney-U-Test angewendet, um eine Signifikanz bzw. die Verteilung der erhobenen Werte herauszuarbeiten.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Allgemeine Patientencharakteristika und Implantatdaten

Das Beschwerdekollektiv setzt sich aus 26 Patienten der Implantatallergie-Sprechstunde zusammen: 20 (77%) weibliche, sechs (23%) männliche Personen, Durchschnittsalter ca. 65 Jahre. Das Kontrollkollektiv besteht aus 25 beschwerdefreien Patienten: 17 (68,0%) weibliche, acht (32,0%) männliche Knieendoprothesenträger, Durchschnittsalter 74 Jahre.

In 22/26 Fällen der Beschwerdepatienten wurde Knochenzement verwendet, der Typ konnte jedoch nur bei 9/22 Patienten ermittelt werden (Tab. 5). Zwölf (48,0%) Endoprothesen der Kontrollpatienten wurden zementfrei und 13 (52,0%) mit Knochenzement implantiert. Die Art es Knochenzements konnte hier nur in 2/13 Fällen erfasst werden.

Zementtyp	Antibiotikum	Beschwerdegr.	Kontrollgr.
<b>Palacos</b>	Nein	2	2
<b>Refobacin Bone Cement</b>	Ja	2	0
<b>Palamed G</b>	Ja	1	0
<b>Palacos R+G</b>	Ja	2	0
<b>Refobacin-Palacos</b>	Ja	1	0
<b>Palacos R</b>	Ja	1	0
<b>Unbekannt</b>		13	11

Tab. 5: Knochenzementtyp und eventuell enthaltene antibiotische Zusätze bei den 22 der 26 Beschwerde- und den 13 der 25 Kontroll-Patienten

### 5.2. Fragebogenauswertung

Im Beschwerdekollektiv wurde folgende Symptomatik angegeben (Mehrfachangaben möglich): 24 litten unter Schmerzen, bei 15 Patienten lag eine Schwellung des endoprothesenversorgten Kniegelenks vor, bei acht Patienten sogar ein Kniegelenkerguss. Von einer Rötung wurde in fünf Fällen berichtet. Bei vier

Patienten kam es zu einer Endoprothesen-Lockerung und 18 Patienten berichten von einer Bewegungseinschränkung. Ein Ekzem wurde in keinem der 26 Fälle angegeben (Tab. 6).

Symptom	Häufigkeit n/n (%)
Schmerzen	24/26 (92,3%)
Bewegungseinschränkung	18/26 (69,2%)
Schwellung	15/26 (57,7%)
Erguss	8/26 (30,8%)
Lockerung	4/26 (15,4%)
Erythem	5/26 (19,2%)
Ekzem	0/26 (0,0%)

Tab. 6: Implantatbezogene Beschwerden, Mehrfachnennungen möglich.

Die Befragung nach Zahnmaterialien und dadurch entstandene Beschwerden ergab im Beschwerdekollektiv 23/26 (88,5%) Patienten mit künstlichem Zahnmaterial, im Kontrollkollektiv waren es 24/25 (96,0%) Patienten. Symptomatik durch künstliches Zahnmaterial ergab sich lediglich bei drei der 23 Patienten im Beschwerdekollektiv (13,0%).

Atopische Erkrankungen lagen bei 7/26 (26,8%) beschwerdebehafteten Patienten vor. Von einer kutanen Metallunverträglichkeit berichten 10/26 (38,5%) Patienten des Beschwerdekollektivs. Im Kontrollkollektiv wurden atopische Erkrankungen in 6/25 (24,0%) Fällen angegeben und 5/25 (20,0%) Patienten berichten von einer kutanen Metallunverträglichkeit, die sich als Juckreiz beim Tragen von Modeschmuck oder einer Armbanduhr äußert.

Im Beschwerdekollektiv wurde lediglich der WOMAC-Score angewendet. Dieser Score umfasst Fragen zu Symptomen wie Schwellung, Steifigkeit oder Bewegungsumfang, zum Schmerzverhalten und zur körperlichen Aktivität. Als Bestpunktzahl können 100 Punkte erzielt werden. Je stärker das Beschwerdebild des Patienten, desto stärker fällt diese Punktzahl ab. Frauen haben im Beschwerdekollektiv durchschnittlich 39,5 Punkte erreicht, Männer hingegen 41,6 Punkte.

Bei der Kontrollgruppe kam zusätzlich zum WOMAC-Score der Oxford-Knee-Score zur Anwendung. Über den Oxford-12-item-knee-Score wird der Arthrosegrad des Kniegelenks festgestellt. Er enthält 12 Fragen, mit denen man im beschwerdefreien Zustand 12 Punkte erreichen kann. Mit ansteigenden Beschwerden steigt diese Punktzahl an. Beim WOMAC-Score haben Frauen im Kontrollkollektiv durchschnittlich 90 Punkte erreicht, Männer 93 Punkte. Der Trend zur etwas stärkeren Zufriedenheit bei männlichen Kontrollpatienten zeigte sich ebenfalls beim zweiten angewendeten Score. Frauen erzielten im Oxford-Knee-Score durchschnittlich 19 Punkte, Männer 17 Punkte.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse aus WOMAC- und Oxford-Knee-Score dargestellt. Zusätzlich zeigen sich in Abbildung 1 und 2 die Verteilung der Gesamtpunktzahl aus dem WOMAC-Score, aufgegliedert in Beschwerde- und Kontrollgruppe. Da die Angaben von 2 Beschwerdepatienten nur unvollständig erfolgten und damit die Gesamtpunktzahl nicht auswertbar war, ergibt sich für die Abbildung 1 lediglich die Fallzahl 24 anstatt 26.

		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
<b>Beschwerdekollektiv</b>	WOMAC	40,7	12,7	17,4	61,4	41,3
<b>Kontrollkollektiv</b>	WOMAC	91,1	7,2	68,2	100,0	91,1
	Oxford	19,2	5,1	12,0	31,0	17,0

Tab. 7: Erreichte Punktzahl im WOMAC- und Oxford-Knee-Score (nur beim Kontrollkollektiv zusätzlich erhoben) bei Beschwerde- und Kontrollpatienten



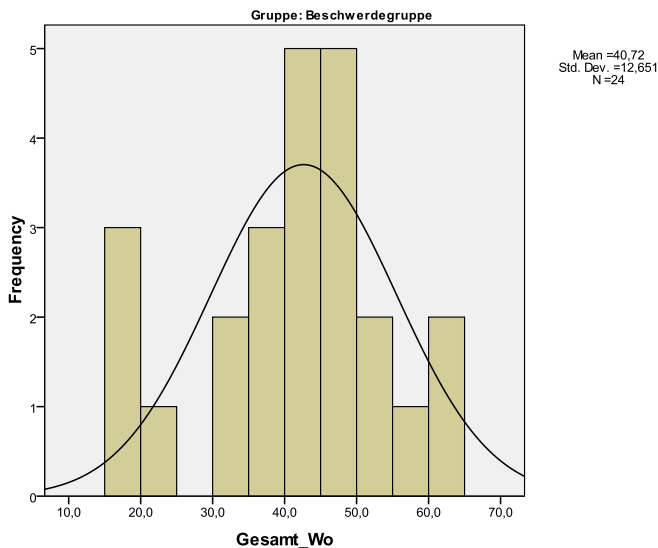


Abb. 1

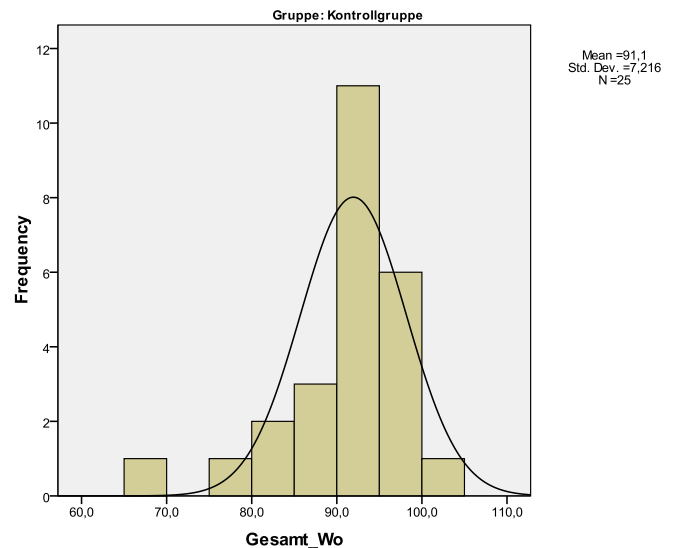


Abb. 2

Abb. 1 und 2: Graphische Darstellung der WOMAC-Punktzahl-Verteilung in Beschwerdegruppe und Kontrollgruppe

### 5.3. Epikutantestung

Die Ergebnisse der Epikutantestungen sind in Tab. 8 zusammengefasst. Die Kontaktallergie rate gegen Metalle im Beschwerdekollektiv lag mit 9/26 Patienten bei 34,6%, d.h. diese Patienten reagierten auf ein oder mehrere Metalle des Epikutantests. 4/22 (18,2%) Patienten zeigten positive Epikutantest-Reaktionen auf Knochenzemente. 2/25 (8,0%) Patienten des Kontrollkollektivs reagierten positiv auf ein Metall der Testreihe. Jedoch konnte bei keinem der 13 Kontrollpatienten mit zementierter TEP eine allergische Reaktion auf Knochenzementbestandteile festgestellt werden (siehe Tab. 9).

Testsubstanz	Kontaktallergie rate n/n (%)	
	Beschwerdegruppe	Kontrollgruppe
<b>Nickel(II)Sulfat</b>	7/26 (26,9%)	1/25 (4,0%)
<b>Kobalt(II)Chlorid</b>	2/26 (7,7%)	1/25 (4,0%)
<b>Kaliumdichromat</b>	1/26 (3,8%)	0/25 (0,0%)
<b>Metalle insgesamt*</b>	9/26 (34,6%)	2/25 (8,0%)

Tab. 8: Anzahl und prozentualer Anteil positiver Epikutantestreaktionen auf Metalle bei 26 Beschwerdepatienten und 25 beschwerdefreien Patienten, \*Mehrfachreaktion möglich.

Testsubstanz	Kontaktallergierate n/n (%)	
	Beschwerdegruppe	Kontrollgruppe
<b>2-Hydroxyethylmethacrylat</b>	0/22 (0,0%)	0/13 (0,0%)
<b>Kupfer (II)-sulfat 5*H<sub>2</sub>O</b>	0/22 (0,0%)	0/13 (0,0%)
<b>Benzoylperoxid</b>	2/22 (9,1%)	0/13 (0,0%)
<b>Gentamicinsulfat</b>	1/22 (4,5%)	0/13 (0,0%)
<b>Hydrochinon</b>	0/22 (0,0%)	0/13 (0,0%)
<b>N,N-Dimethyl-p-toluidin</b>	1/22 (4,5%)	0/13 (0,0%)
<b>Methylmethacrylat</b>	0/22 (0,0%)	0/13 (0,0%)
<b>Insgesamt*</b>	4/22 (18,2%)	0/13 (0,0%)

Tab. 9: Anzahl und prozentualer Anteil positiver Epikutantestreaktionen auf Knochenzemente bei 22 Beschwerde- und 13 Kontrollpatienten ( d.h. bei den Individuen mit zementierter Knie-TEP). \*Mehrfachnennungen/ Patient möglich

## 5.4. Lymphozytentransformationstest

Nach Isolierung der Lymphozyten der Patienten wurde diese radioaktiv markiert und mit Metall-Elektrolytlösungen in Verbindung gebracht. Hierfür wurden die gängigen Metallallergene Nickel, Kobalt und Chrom in vorher definierten Konzentrationen verwendet. Kannten die isolierten Lymphozyten diese Elektrolyte, kam es zu einer Proliferation, welche radioaktiv messbar wurde. Den Lymphozyten wurde zur Zellvermehrung radioaktiv markiertes Thymidin angeboten. Nach Einbau in der Erbsubstanz der Lymphozyten kam es zur vermehrt messbaren Radioaktivität, die mittels Gaschromatographie ermittelt wurde. Das Nährmedium der Lymphozyten beinhaltete einerseits 10% AB-Serum oder 10% autologes, vom Patienten gewonnenes, Serum mit den darin enthaltenen Zytokinen. Für alle Patienten wurden beide Serum-Arten für Nickel-, Kobalt und Chromelektrolytlösungen ausgetestet.

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Lymphozyten-Stimulierbarkeit nach Kontakt mit Metallsalzen zusammengefasst. Wenn ein Stimulationsindex größer 3 erreicht wird, gilt dies als Sensibilisierung der Lymphozyten. Im Bereich 2-3 wird die Reaktion der Lymphozyten auf Metallsalze als „fraglich“ beschrieben. Bei einem Stimulationsindex unter 2 kann eine Lymphozytensensibilisierung verneint werden.

Metall	Reaktion	Anzahl n/n (%)	
		Beschwerdegruppe	Kontrollgruppe
<b>Nickel</b>	positiv	22/26 (84,6%)	11/25 (44,0%)
	negativ	4/26 (15,4%)	11/25 (44,0%)
	fraglich	0/26 (0,0%)	3/25 (12,0%)
<b>Kobalt</b>	positiv	1/26 (3,8%)	1/25 (4,0%)
	negativ	25/26 (96,2%)	22/25 (88,0%)
	fraglich	0/26 (0,0%)	2/25 (8,0%)
<b>Chrom</b>	positiv	0/26 (0,0%)	0/25 (0,0%)
	negativ	26/26 (100,0%)	23/25 (92,0%)
	fraglich	0/26 (0,0%)	2/25 (8,0%)

Tab. 10: Anzahl und prozentualer Anteil der Lymphozyten-Reaktion auf Metallsalze im LTT (Zusammenfassung der Verdünnungsreihe der jeweiligen Metalle, d.h. jeweils 7 Konzentrationen für Kobalt und Nickel und 5 Konzentrationen für Chrom)

Zu signifikanten Unterschieden in den Stimulationsindices zwischen Kontroll- und Beschwerdegruppe kam es bei Nickel sowohl unter Verwendung von AB- und autologem Serum sowie zum Teil bei Kobalt, jedoch nur unter Verwendung des autologen Serums. Die Stimulationsansätze zwischen  $\text{NiSO}_4$   $1 \times 10^{-5}$  und  $1 \times 10^{-4}$  schienen am besten beide Gruppen zu unterscheiden. Die einzelnen Ergebnisse werden in folgenden Tabellen aufgezeigt:

		Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
<b><math>\text{NiSO}_4</math> <math>1 \times 10^{-6}</math></b>	Kontrollgruppe	0,596	0,226	0,080
	Beschwerdegruppe	1,059	1,278	
<b><math>\text{NiSO}_4</math> <math>5 \times 10^{-6}</math></b>	Kontrollgruppe	0,658	0,345	0,064
	Beschwerdegruppe	2,053	3,665	
<b><math>\text{NiSO}_4</math> <math>7,5 \times 10^{-6}</math></b>	Kontrollgruppe	0,817	0,719	0,012
	Beschwerdegruppe	3,167	7,013	
<b><math>\text{NiSO}_4</math> <math>1 \times 10^{-5}</math></b>	Kontrollgruppe	1,402	1,375	0,027

	Beschwerdegruppe	5,053	7,871	
<b>NiSO<sub>4</sub> 2,5x10<sup>-5</sup></b>	Kontrollgruppe	1,354	1,405	0,018
	Beschwerdegruppe	6,915	11,226	
<b>NiSO<sub>4</sub> 5x10<sup>-5</sup></b>	Kontrollgruppe	2,205	1,983	0,012
	Beschwerdegruppe	10,183	15,206	
<b>NiSO<sub>4</sub> 1x10<sup>-4</sup></b>	Kontrollgruppe	2,932	2,789	0,026
	Beschwerdegruppe	8,867	12,651	

Tab. 11: Stimulationsindex bei 10% AB-Serum unter Zugabe von Nিকেলেlectrolytlösungen sowie p-Wert zwischen Kontrollgruppe und Beschwerdegruppe

		<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>p-Wert</b>
<b>NiSO<sub>4</sub> 1x10<sup>-6</sup></b>	Kontrollgruppe	0,629	0,266	0,040
	Beschwerdegruppe	1,487	1,383	
<b>NiSO<sub>4</sub> 5x10<sup>-6</sup></b>	Kontrollgruppe	0,747	0,496	0,160
	Beschwerdegruppe	3,244	8,731	
<b>NiSO<sub>4</sub> 7,5x10<sup>-6</sup></b>	Kontrollgruppe	0,752	0,322	0,015
	Beschwerdegruppe	1,523	1,491	
<b>NiSO<sub>4</sub> 1x10<sup>-5</sup></b>	Kontrollgruppe	1,059	0,761	0,011
	Beschwerdegruppe	4,143	5,802	
<b>NiSO<sub>4</sub> 2,5x10<sup>-5</sup></b>	Kontrollgruppe	1,275	1,333	0,009
	Beschwerdegruppe	4,546	5,842	
<b>NiSO<sub>4</sub> 5x10<sup>-5</sup></b>	Kontrollgruppe	1,606	1,599	0,002
	Beschwerdegruppe	6,409	7,122	
<b>NiSO<sub>4</sub> 1x10<sup>-4</sup></b>	Kontrollgruppe	2,095	2,332	0,001
	Beschwerdegruppe	6,258	5,710	

Tab. 12: Stimulationsindex bei 10% autologem Serum unter Zugabe von Nিকেলেlectrolytlösungen sowie p-Wert zwischen Kontrollgruppe und Beschwerdegruppe

		Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
<b>CoCl<sub>2</sub> 7,5x10<sup>-7</sup></b>	Kontrollgruppe	0,711	0,332	0,001
	Beschwerdegruppe	1,070	0,375	
<b>CoCl<sub>2</sub> 1x10<sup>-6</sup></b>	Kontrollgruppe	0,766	0,378	0,017
	Beschwerdegruppe	1,030	0,386	
<b>CoCl<sub>2</sub> 5x10<sup>-6</sup></b>	Kontrollgruppe	0,699	0,248	0,025
	Beschwerdegruppe	0,926	0,411	
<b>CoCl<sub>2</sub> 7,5x10<sup>-6</sup></b>	Kontrollgruppe	0,670	0,230	0,062
	Beschwerdegruppe	0,918	0,601	
<b>CoCl<sub>2</sub> 1x10<sup>-5</sup></b>	Kontrollgruppe	0,636	0,231	0,182
	Beschwerdegruppe	1,778	4,210	
<b>CoCl<sub>2</sub> 2,5x10<sup>-5</sup></b>	Kontrollgruppe	0,622	0,192	0,158
	Beschwerdegruppe	0,892	0,919	
<b>CoCl<sub>2</sub> 5x10<sup>-5</sup></b>	Kontrollgruppe	1,295	1,963	0,660
	Beschwerdegruppe	1,540	5,710	

Tab. 13: Stimulationsindex bei 10% autologem Serum unter Zugabe von Kobaltelektrolytlösungen sowie p-Wert zwischen Kontrollgruppe und Beschwerdegruppe

## 5.5. Rauchverhalten

Bei der Erhebung der Anamnese wurde nicht nur nach möglichen Kontaktallergien oder der Ausprägung von atopischen Erkrankungen gefragt, sondern auch nach dem Rauchverhalten. Dabei konnten als Antwortmöglichkeiten angegeben werden, dass derzeit Nikotinkonsum vorliegt, dieser noch nie vorlag oder der Patient früher geraucht hat. Es ergab sich ein (nicht signifikantes) Überwiegen der Raucher in der Beschwerdegruppe. Die Ergebnisse der Befragung sind in Tab. 14 festgehalten.

	<b>Derzeitiger Raucher</b>	<b>Früherer Raucher</b>	<b>Niemals Raucher</b>
<b>Kontrollgruppe</b>	1/25 (4,0%)	6/25 (24,0%)	18/25 (72,0%)
<b>Beschwerdegruppe</b>	2/26 (7,7%)	8/26 (30,8%)	16/26 (61,5%)

Tab. 14: Rauchverhalten in Kontroll- und Beschwerdegruppe

## **5.6. Korrelation der Reaktion im Epikutantest mit der Lymphozytenreaktivität**

Die Einschätzung der Hautreaktion im Epikutantest erfolgte nach Standardkriterien, die bereits im Kapitel 2 detailliert aufgeführt wurden. Zur einfacheren Auswertung erfolgte bei unserer Datenerhebung die Einteilung in negativ, fraglich positiv und positiv. In gleicher Weise erfolgte die Einteilung des Ergebnisses des Lymphozyten-Transformationstestes. Jedoch basierte diese auf dem Stimulationsindex, welcher sich aus dem CPM-Wert der jeweiligen Elektrolytkonzentration im Verhältnis zum Leerwert des Patienten, d.h. ohne Zugabe von Stimuli, errechnete. Der Leerwert gab die Grundstimulation der Lymphozyten wider. Bei einem errechneten Stimulationsindex kleiner als 2 wurde die Lymphozytensensibilität als negativ eingeschätzt. Im Bereich 2-3 sprach man von einer fraglichen Reaktion und ab einem Index, der 3 übersteigt, war die Lymphozytensensibilität positiv. Abbildung 3 zeigt die Epikutantest-Reaktion auf die jeweiligen Metalle auf. Dabei wurde zwischen Kontrollgruppe (KG) und Beschwerdegruppe (BG) unterschieden.

Das Kontrollkollektiv gliederte sich wie folgt: Zehn Patienten zeigten im Epikutantest und im Lymphozytentransformationstest negative Reaktionen, 13 Patienten zeigten lediglich im LTT Reaktionen und zwei Patienten reagierten sowohl im Epikutantest als auch im LTT.

Beim Beschwerdekollektiv konnten bei vier Patienten keine Reaktionen im Epikutantest und im LTT festgestellt werden. Elf Patienten wiesen lediglich eine Reaktion im LTT auf und bei elf Patienten konnten Reaktionen im Epikutantest und im LTT aufgezeigt werden.

Bei keinem der Patienten im gesamten Kollektiv konnte eine Epikutantest-Reaktion ohne Nachweis einer Lymphozytensensibilisierung festgestellt werden.

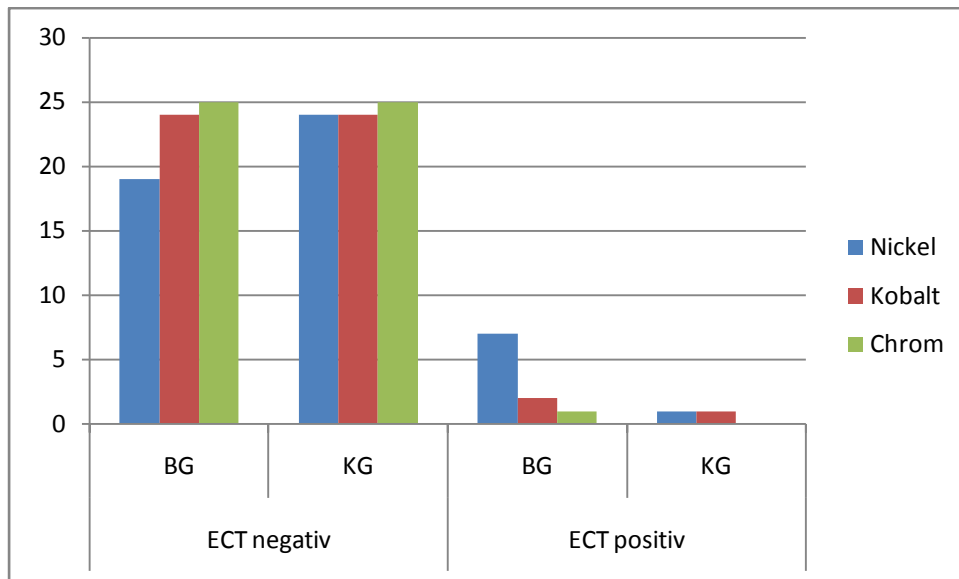


Abb. 3: Vergleich Epikutantest-Reaktion (positiv oder negativ) auf jeweilige Metalle zwischen Beschwerdegruppe (BG) und Kontrollgruppe (KG)

## 6. Diskussion

Jährlich zunehmend werden in Deutschland Endoprothesen meist komplikationslos eingesetzt [9] [30] [31]. So wurden 2011 in Deutschland 168.486 Knie- und 232.320 Hüftendoprothesen implantiert. Davon waren etwas 9,5 % (Knie) bzw. 10,4 % (Hüfte) revisionsbedingte Wechseloperationen [9]. Die Hauptursachen dafür sind mechanische Ursachen, Infektionen und Endoprothesenlockerungen. Bei anderen Patienten, die trotz Ausschlusses dieser Komplikationen Beschwerden wie Schmerzen, Bewegungseinschränkung oder Schwellungen bishin zu Ergüssen angeben, rückt die Frage nach einer Implantatunverträglichkeit bzw. Implantatallergie in den Vordergrund [12].

Das Einbringen einer Gelenkendoprothese verursacht einen Entzündungsreiz, der zum einen durch das Operationstrauma und zum anderen durch die Interaktion von Implantatlager und Werkstoff hervorgerufen werden kann. Die Reaktionsbereitschaft des jeweiligen Patienten bestimmt Intensität und Ablauf der Immunantwort des Organismus. Aber auch die Zusammensetzung des Implantats und die daraus resultierenden Faktoren wie Toxizität, Korrosions- und Verschleißverhalten haben Einflüsse auf die Immunantwort. Es wird davon ausgegangen, dass diese Charakteristika eine unspezifische teils fremdkörperreaktionsartige Antwort hat [32]. Oft lässt sich bei einer periimplantären Überempfindlichkeitsreaktion auch eine Epikutantest-Reaktion auf Implantatkomponenten (Legierungsmetalle, Knochenzementbestandteile) zeigen. Es ist jedoch noch nicht hinreichend geklärt, inwieweit dies kausal verknüpft ist bzw. wie häufig eine periimplantäre Überempfindlichkeitsreaktion auch ohne positive Epikutantest-Reaktion auftritt.

Eine Entzündungsförderung wird durch Implantatkomponenten verursacht, die durch elektrochemische Korrosion oder Abrieb entstehen [33] [34] [35] [36]. Alle in den Körper eingebrachten Metallimplantate korrodieren und setzen bei beweglichen Komponenten Abriebpartikel frei. Aus diesem Grund gibt es eine Vielzahl von Berichten über erhöhte Serum- und Urinkonzentrationen der beteiligten Metalle wie Nickel, Chrom und Kobalt bei endoprothesen-versorgten Patienten. Jedoch ergeben sich große interindividuelle Unterschiede in der Immunantwort der Patienten [33] [37] [38]. Nickel- und Kobaltionen können direkt am Gefäßendothel Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 und VCAM-1 induzieren und damit proinflammatorische Zellen rekrutieren. Daneben kann eine unspezifische Entzündung durch speziell aktivierte



Monozyten/Makrophagen verursacht werden. Die Arbeitsgruppe um Goebeler [39] zeigte 2010, dass Nickelionen über Bindung an TLR4 eine Aktivierung des unspezifischen („innate“) Immunsystems in Gang setzen kann. Neben der lokalen Entzündungsreaktion könnte auch eine systemische Wirkung vorliegen. Es gibt Untersuchungen zu Anreicherungen von Kobalt-, Chrom- und Titanpartikeln in regionalen Lymphknoten und beispielsweise in der Leber, allerdings wurde hierbei nur eine kleine Studienpopulation betrachtet [33] [40] [41]. Sekundäre Lymphorgane und Organsysteme wie MALT, BALM und SALT (mucosa, bronchus, skin associated lymphoid tissue) scheinen überlappend zu interagieren, so dass periimplantäre Reaktionen vermutlich nur zum Teil mit dem Epikutantest erfasst werden können.

## **6.1. Diagnostik der Kontaktdermatitis**

Die Entwicklung einer Kontaktdermatitis kann neben Exposition mit potentiellen Allergenen oder Irritantien durch viele patienteneigene oder Umwelt-Faktoren beeinflusst werden. Zu diesen Faktoren zählen vorhandene Hauterkrankungen wie Atopische Dermatitis, regionale Veränderungen in der Hautempfindlichkeit sowie Art und Dauer der Exposition. Nur ein Teil der Exponierten wird sensibilisiert und unter Ihnen entwickelt nur ein Teil eine klinisch manifeste allergische Kontaktdermatitis. Meist heilt diese aus, wenn das Allergen gemieden wird [4]. Für die Diagnostik einer allergischen Kontaktdermatitis müssen 2 Kriterien erfüllt werden:

Ein positives Ergebnis im Epikutantest und das Aufzeigen einer klinischen Relevanz dieses Testergebnisses, in dem eine Exposition mit dem Allergen bestätigt werden kann [4].

Der Epikutantest stellt derzeit das einzige etablierte Nachweisverfahren für Kontaktallergien dar, ist jedoch mit einigen Nachteilen behaftet. Es handelt sich um einen zeitaufwendigen Test mit ausschließlich definierten Substanzen, der nur auf intakter Haut durchgeführt werden darf. Bei unsachgemäßer Durchführung besteht das Risiko einer iatrogenen Sensibilisierung. Bei positivem Testergebnis, das von Größe der Testkammern und Beschaffenheit der Haut abhängig ist, wird an der Haut eine lokale Ekzemreaktion ausgelöst. Ein Kontaktallergen weist sowohl irritatives als auch allergisches Potenzial auf [2], zum Beispiel im Fall von Chrom. Bei einer Standard-Konzentration von 0,5% Kalium-Dichromat werden oft irritative Reaktionen beobachtet. Der Test kann falsch-positive Ergebnisse liefern, wenn bei der zu

testenden Person ein „angry-back-Syndrom“ vorliegt. Falsch-negative Ergebnisse hingegen sind zu erwarten bei niedrigen Substanzkonzentrationen sowie systemischer oder lokaler Therapie mit Corticosteroiden oder nach Sonnenexpositionen [2]. Der Epikutantest sollte nur von damit erfahrenen Ärzten durchgeführt werden, da die Bewertung schwierig ist. Dennoch handelt es sich um ein standardisiertes und verlässliches Testverfahren. Gemäß Ale und Maibach ist eine hohe Reproduzierbarkeit (95%) bei methodologisch korrekter Durchführung zu erwarten [42].

Ein weiterer Baustein in der Allergiediagnostik ist der Lymphozytentransformationstest (LTT) [43]. Dieses Verfahren gehört zu den nicht vollständig evaluierten und aus diesem Grund auch eher selten eingesetzten in vitro Methoden [2] [42]. Der Grundstein für den LTT wurde 1960 durch Nowell gelegt, der beschrieb, dass sich mit Phytohaemagglutinin (PHA) kultivierte Lymphozyten in Blasten umwandeln. Die Erkenntnis, dass die Aufnahme von radioaktiv-markiertem Thymidin in die Lymphozyten-Nukleinsäure mit der Lymphozyten-Stimulation korreliert, führte zu einer Standard-Methode in der zellulären Immunologie [2]. In den 1960er und 1970er Jahren wurde der LTT zur in-vitro-Diagnostik der Metallallergie, wie zuerst durch Aspergen und Rorsman beschrieben, etabliert. Beim LTT werden die für die Typ-IV-Allergie verantwortlichen Lymphozyten enthaltenden PBMC isoliert, mit Allergenen stimuliert und deren Zellproliferation quantifiziert. Er wird eingesetzt, wenn beispielsweise der Epikutantest nicht möglich ist oder unklare Ergebnisse liefert. Mit dem LTT kann bei Hyperreagibilität das auslösende Allergen identifiziert werden. Er findet auch bei umweltmedizinisch relevanten Stoffen wie Chrom, Nickel, Kobalt, Gold und Titan Anwendung. Allerdings handelt es sich um einen größtenteils nicht evaluierten und störanfälligen Test. Die höchste Treffsicherheit kann 4-8 Wochen nach der klinischen Reaktion erzielt werden. Bei früherer Durchführung kann die spezifische Reaktion der Lymphozyten wegen erhöhter Spontanproliferation oder noch nicht erfolgte Auswanderung der sensibilisierten Zellen aus dem Manifestationsorgan verschleiert werden. Nach mehr als 12 Wochen ziehen sich die allergenspezifischen Zellen in die Lymphknoten zurück und es kommt zur Abnahme der Proliferation. Zu hohe Konzentrationen der zu testenden Allergene können die Lymphozyten durch zelltoxische Effekte in ihrer Proliferation hemmen. Der LTT, ein Test mit hoher Variabilität, zeigt auch große interindividuelle Unterschiede, wenn ein geringer und unterschiedlicher Anteil der Lymphozyten im Kulturansatz

allergenspezifisch ist. Mit Hilfe seines Ergebnisses kann eine Aussage über eine bestehende Sensibilisierung getroffen werden, was nicht mit einer klinisch manifesten Kontaktallergie gleichzusetzen ist, da diese nicht automatisch zu einer Allergie führt. Die Ursache der nicht 100%-igen Spezifität dieser Methodik ist wohl in der zum Zeitpunkt des Entstehens der vorliegenden Dissertationsarbeit nur unzureichend erforschten Kombination aus Antigen-spezifischer Proliferation und der Zytokin-Ausschüttung zu sehen [2]. Der Test birgt keine Risiken für den Patienten und untersucht dessen systemische Sensibilisierung, erfordert jedoch 80ml Blut und ist in seiner labortechnischen Durchführung zeitaufwendig und recht teuer [44].

## **6.2. Vorgehen bei Verdacht auf Implantatallergie**

### **6.2.1. Abklärung des Allergieverdachts bei implantattragenden Patienten**

Eine Fülle der in Deutschland jährlich implantierten Endoprothesen werden komplikationslos vertragen [12]. Die Fixierung erfolgt meist mit Knochenzementen, weil dadurch die Passgenauigkeit des Endoprothesenmaterials erhöht werden kann, außerdem kann eine schnelle Patientenmobilisierung erreicht werden. Das Vorliegen einer Implantatallergie scheint im Gegensatz zu der hohen Rate von Metallsensibilisierungen in der Bevölkerung selten zu sein [45] [46]. Erbringt die Abklärung der klassischen Beschwerdeauslöser wie Infekte, aseptische Lockerungen oder mechanische Ursachen keinen weiterführenden Hinweis, tritt die Rolle der allergischen Komponente bei Beschwerdepatienten in den Vordergrund. Hierbei wird besonderes Augenmerk auf die Metalllegierungen des Endoprothesenmaterials gelegt, die zu allergischen Reaktionen vom Spättyp (Typ IV) führen können. Dass es zu Metallfreisetzungen aus Legierungsmetallen kommen kann, konnte in in-vitro-Elutionsversuchen nachgewiesen werden [47]. Die Metallgehalte in den Lösungen führen bereits zu positiven Reaktionen im Epikutantest [48]. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass die korrosionsbedingten Abriebpartikel im implantatnahen Gewebe ebenfalls zu Kontaktallergien führen können [47]. Neben den Metallen des Endoprothesenmaterials besitzt auch Knochenzement allergenes

Potential, insbesondere Acrylate und oder Zusatzstoffe von Polymethylmethacrylat-(PMMA-) basierten Knochenzementen[47] [49].

Zur Abklärung eines Allergieverdachts sollte eine allergologische Anamnese durchgeführt werden, wobei das Vorliegen von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis sowie die Unverträglichkeit von Dentalkunststoffen oder Metallkontakt auf der Haut erfragt werden sollte [12]. Auch auf das Vorliegen von Ergebnissen von bereits durchgeführter Allergiediagnostik oder auf eingetretene Komplikationen bei vorausgegangenen chirurgischen Eingriffen muss eingegangen werden. In diesem Rahmen sollte eine Dokumentation des Lokalbefundes vorgenommen werden. Danach folgt eine Epikutantestung mit einer erweiterten „Implantatmetall-Testreihe“ neben einer Standardreihe. Die Standardreihe beinhaltet bereits die Testung auf die gängigen Auslöser für Metallkontaktallergien (Nickel, Kobalt und Chrom). In der erweiterten Implantatmetall-Testreihe werden (derzeit noch nicht breit evaluierte) Testpräparationen zu Mangan, Molybdän, Vanadium und Titan getestet. Falls beim Patienten bei der Gelenkendoprothetik Knochenzement verwendet wurde, sollte auch hierauf eine Testung mit einer „Knochenzementreihe“ vorgenommen werden. Nach Aufbringen der Testkammern auf vorzugsweise intakte Haut auf den Rücken des Patienten erfolgt eine Ablesung auf Entstehung einer Rötung oder Vesikelbildung nach 48 und 72 Stunden. Insbesondere bei der Verwendung der Knochenzementreihe ist eine Ablesung nach 7 Tagen sinnvoll. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Auswertung war dieses Vorgehen noch nicht Standard. Aktuell (Stand 2016) wird auch eine zusätzliche Spätablesung durchgeführt, da damit die „Kontaktallergie-Identifizierung“ verbessert wird [50].

Im Idealfall ist gelenknahes Gewebe des Patienten verfügbar, wobei nach Formalinfixierung eine histologische Untersuchung von entzündlichem Zellinfiltrat, Fremdkörperreaktion oder infekassozierten Veränderungen erfolgen kann. Im Lymphozytentransformationstest kann nach In-vitro-Antigenzugabe eine T-Zell-Proliferation induziert werden, womit eine Sensibilisierung der Blutlymphozyten des Patienten nachgewiesen werden kann. Hiermit kann nur eine ergänzende Aussage zu einer vorliegenden Metallsensibilisierung erfolgen, da diese nicht mit einer krankheitsauslösenden Überempfindlichkeit zusammenhängen muss. Eine Darstellung der hier beschriebenen Schrittfolge findet sich in der Anhang-Abbildung Nr. 4 auf Seite 65. In den Abschnitten 6.2.2. und 6.2.3. werden Aussagen aus der 2008 parallel in „Der Orthopäde“ und „Der Hautarzt“ [12] erschienenen

interdisziplinären Stellungnahme zitiert. Die Textpassagen sind teils wörtlich übernommen.

### **6.2.2. Vorgehensweise bei bevorstehenden Eingriffen und Verdacht einer Metallallergie**

Eine genaue allergologische Abklärung kann auf Grund des Zeitmangels bei frischen Frakturen nicht erfolgen, weshalb eine Titanlegierung als Osteosynthesematerial gewählt werden sollte. Vor einem geplanten orthopädischen Eingriff müssen die Allergien des Patienten erfasst werden. Von einem „prophetischen“ Allergietest wird abgeraten [12] [46]. Ein Epikutantest vor Implantation des Osteosynthesematerials wird empfohlen, wenn anamnestisch Metall- oder Kunststoffunverträglichkeit und/oder frühere Unverträglichkeiten auf Implantatmaterialien erhoben wurden. Bei Nachweis eines Kontaktallergieauslösers durch den Epikutantest, sollte dieser aus rein „allergologischer Sicht“ nicht in dem gewählten Osteosynthesematerial enthalten sein. Derzeit stehen bei Implantationen am Knie und Sprunggelenk lediglich Co-Cr-Legierungen zur Verfügung, während bei primären Hüftgelenken die Möglichkeit besteht auf Keramik-PE-Gleitpaarungen oder Titanimplantate auszuweichen [51]. Die erhobenen Befunde und deren klinische Relevanz sollten in einem ausführlichen Gespräch zwischen Operateur und Patient besprochen werden. Aus klinischer Sicht ist es vertretbar nach ausführlichen Gespräch und Einverständnis des Patienten CoCr-Implantate zu verwenden, da das Risiko einer Implantatallergie unter dem Risiko einer Komplikation durch Infekt liegt [12].

### **6.2.3. Patienten mit einliegender Endoprothese und postoperativen Beschwerden**

Zunächst sollte ein vorliegender Infekt mittels Gelenkpunktat mehrfach ausgeschlossen werden. Die Durchführung eines Epikutantest einschließlich Implantatmetall- und (sofern relevant) Knochenzementreihe sowie erneuten Gelenkpunktat zur mikrobiologischen Untersuchung (Kultur, PCR) sollte vorgenommen werden, wenn in einem Anamnesegespräch der Verdacht einer Sensibilisierung entstanden ist. Bei positivem Epikutantest kann zur Ergänzung der

allergologischen Untersuchung ein LTT durchgeführt werden. Die erhobenen Befunde sind eingehend mit dem Patienten zu besprechen. Bei negativem Epikutantest sollte ein Infekt erneut ausgeschlossen werden [12]. Zur Komplettierung der allergologischen Betrachtung empfiehlt sich eine Gewebeprobe zur Untersuchung auf Bakterien und zur Formalinfixierung. Wenn möglich sollte neben einer Untersuchung in der hauseigenen Pathologie ein Versand in Spezialzentren, wie z.B. Allergiarbeitsgruppe der Dermatologischen Klinik der LMU München erfolgen. Ein Implantatwechsel wäre indiziert, wenn sich in der Analyse eine Spättyp-Überempfindlichkeitsreaktion zeigt [12]. In Fallberichten über Patienten mit Beschwerden nach Einbau von Implantatmaterialien konnte gezeigt werden, dass nach Einsatz von Alternativmaterialien eine Beschwerdefreiheit erzielt werden konnte [52].

### **6.3. Charakterisierung von Beschwerde- und Kontrollkollektiv**

In der Implantatallergie-Sprechstunde der Dermatologischen Klinik der LMU München stellen sich Patienten vor, die bereits eine ausführliche orthopädisch-chirurgische Abklärung durchlaufen haben, die Ursachen der Gelenkbeschwerden jedoch nicht objektiv fassbar waren. In unserer Sprechstunde erfolgt eine gründliche allergologische Anamnese zur Klärung des Atopieverhaltens des Patienten. Zusätzlich wird ein Epikutantest und ein Test zur Klärung der Lymphozytensensibilisierung auf typische Kontaktallergene, die auch im Implantatwerkstoff enthalten sein können, durchgeführt [12]. Ein Schwerpunkt der Patienten sind Knieendoprothesenträger. In den letzten Jahren waren dies auch mehr Frauen als Männer.

In beiden Gruppen der hier vorgestellten Arbeit haben auch mehr Frauen als Männer teilgenommen:

Beschwerdekollektiv (BK) 77% Frauen vs. Kontrollkollektiv (KK) 68% Frauen. Das Durchschnittsalter in der Beschwerdegruppe lag jedoch mit 65 Jahren niedriger als in der Kontrollgruppe mit 74 Jahren. Das Atopieverhalten hingegen verteilt sich recht gleichmäßig auf beide Gruppen (BK 26,8% vs. KK 24,0%). Die Neigung zu erhöhtem Allergieverhalten in der Beschwerdegruppe äußert sich bereits in anamnestischen Angaben zu einer kutanen Metallunverträglichkeit (BK 38,5% vs. KK 20,0%). Diese

Auffälligkeit ließ sich auch im Epikutantest erheben. In der Beschwerdegruppe konnte bei 34,6 % eine allergische Reaktion auf ein oder mehrere Metalle festgestellt werden, in der Kontrollgruppe wurde nur bei 8,0 % der Patienten eine Allergiereaktion auf Metalle nachgewiesen. Das sind im Einzelnen: Nickel 26,9% (BK) vs. 4,0% (KK), Kobalt 7,7% (BK) vs. 4,0% (KK), Chrom 3,8% (BK) vs. 0,0% (KK). Ebenso ließ sich im Epikutantest bei 15,4% der Beschwerdepatienten eine Reaktion auf Knochenzement aufweisen, jedoch bei keinem der Patienten aus der Kontrollgruppe.

Kontaktallergieraten auf Metalle sind bei Frauen höher [3] [4]. Zwar liegt der Prozentsatz der weiblichen Patienten im Beschwerdekollektiv etwas höher als im Kontrollkollektiv (77% vs. 68%), dennoch kann die erhöhte Nickel-Kontaktallergie nicht auf den erhöhten Frauenanteil zurückgeführt werden, da Nickelallergien im Alter eher abnehmende Tendenz zeigen. Zudem ist die Testung auf die drei hauptursächlichen Metallkontakt-Allergene standardisiert [47]. Es ließ sich nachweisen, dass sowohl die Allergie auf Metalle und auch auf Knochenzemente in der Beschwerdegruppe bei annähernd gleichem Atopieverhalten deutlich erhöht waren. Natürlich sind die Kollektive relativ klein. Dennoch war diese Beobachtung Ausgangspunkt für eine anschließend durchgeführte Studie mit großen Fallzahlen [53]. Zur Qualitätssicherung des Epikutantests sollte dieser nur auf intakter Haut durchgeführt werden mit vorher definierten Substanzen. Dennoch kann das Ergebnis der Epikutan-Testung von Variablen wie Größe der Testkammern, Luftfeuchtigkeit, UV-Lichtexposition und Beschaffenheit der Haut abhängig sein [54]. Ergänzend ist zum Epikutantest zu sagen, dass die Prävalenz einer Kontaktallergie gegen spezifische Allergene zwischen verschiedenen Ländern variieren kann [3]. Zusätzlich ist die Prävalenz nicht statisch anzusehen, da ein Einfluss durch Veränderungen und Entwicklungen in der umgebenden Umwelt auch z.B. durch Meiden von Allergenkontakt besteht. Allergenexpositionen sind größtenteils durch Klima (Chrom-Allergie in Nigeria durch das Tragen von Leder-Sandalen bei warmen Wetter häufig) [55], Beruf (Kontaktallergie auf Grund von Parthenium hysterophorus bei Arbeitern in Indien) [56], kulturelle Gewohnheiten (Modeschmuck und Nickelallergie sowie Anwendung von Neomycin bei Hautinfektionen) [57] [58] [59] sowie die Gesetzgebung (gesetzliche Nickel-Restriktion in Europa) [60] determiniert. Zumindest kann gesagt werden, dass sich Kontroll- und Beschwerdekollektiv bei unserer Untersuchung ähnlich verhalten in Hinblick auf das Klima, kulturelle

Gewohnheiten und die Art der bei Ihnen durchgeführten Allergie-Tests. Eine kutane Metallallergie muss allerdings nicht mit einer periimplantären Überempfindlichkeit einhergehen. Eine Patientin, die als ehemalige Krankenschwester mit Kobalt in Kontakt gekommen ist, wies eine Kobalt-Kontaktallergie auf. Diese führte jedoch nicht zu Beschwerden bei ihrer implantierten Endoprothese. Dies entspricht auch der klinischen Beobachtung, dass Patienten mit Metallkontaktallergie bei Implantation eines diese Metalle enthaltenden Implantats nicht zwangsläufig darauf Beschwerden entwickeln müssen [61]. Auch bei der Gegenüberstellung von Daten des dänischen Endoprothesenregisters und ebenfalls registrierten Kontaktallergiedaten zeigte sich keine „1:1“ Korrelation zwischen Metallallergie und Endoprothesen-Versagen. Allerdings hatten Patienten mit multiplen Revisionen signifikant häufiger Metall-(Kobalt-, Chrom-)Allergie [62]. Als biologische Einschränkung in der Anwendung des Epikutantest ist zum einen das Auftreten von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen [3] [63] zu beachten. Trotzdem ist die Reproduzierbarkeit hoch [64] [65]. Besonders wichtig ist die korrekte Durchführung der Methodik wie Ale und Maibach klar zeigten [42]. Dies ist besonders wichtig, wenn der Epikutantest in einem Kollektiv angewandt wird, in dem die Allergieprävalenz niedrig ist und so die Möglichkeit von „falsch-positiven“ Ergebnissen verstärkt wird [66]. Zudem sind die Konzentrationen der zu untersuchenden Substanzen nicht altersgemäß angepasst und aus diesem Grund nicht gleichmäßig für die Verwendung in allen Altersgruppen optimiert [3]. Technische Einschränkungen beinhalten die unterschiedlichen Kriterien, die gebraucht werden, um eine schwach positive Reaktion zu definieren [67]. Andererseits werden über die nationalen Kontaktallergie-Gesellschaften – wie z.B. der DKG (Deutsche Kontaktallergiegruppe) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft – die Ablese- und Reaktionseinstufungskriterien klar vorgegeben. Zur Qualitätssicherung des Tests wird die Ablesung zur Kontaktallergie in der Facharztausbildung für Dermatologen und speziell in der Ausbildung für die Zusatzbezeichnung „Allergologe“ am Patienten und über Ablese-Testprogramme gründlich geübt [6] [68] [69]. Sie setzt eine beträchtliche Erfahrung voraus, um korrekt zwischen einer allergischen und einer irritativen Reaktion zu unterscheiden [3]. In einer Studie von Peltonen 1979 wurde die Epikutantestung auf dem Arm durchgeführt [70]. Jedoch hat sich herausgestellt, dass die Reaktivität am Arm schwächer als auf dem Rücken ausgeprägt ist [71]. Weiterhin wurde die Ablesung für gewöhnlich an Tag 3 oder Tag 4 durchgeführt, jedoch in einigen Studien erfolgte die



Ablesung aus logistischen Gründen bereits an Tag 2 [3]. Dieses Vorgehen kann dazu führen, dass 5-20% der positiven Testergebnisse nicht erfasst werden können [63] [72] [73] [74]. Auch eine zusätzliche Spätablesung an Tag 6 oder 7 erhöht die Detektion von Kontaktallergien [50]. Dies ist allerdings in Deutschland bisher nicht Routine und wurde in der Münchener Implantatallergie-Sprechstunde auch erst ab 2014 eingeführt. Zusätzlich muss der Aspekt der saisonalen Abweichung in Betracht gezogen werden. Eine geringere Anzahl an positiven Reaktionen wurde in den Sommermonaten beobachtet [75]. Zudem sind nicht alle Studien zur Beurteilung der Kontaktallergie miteinander vergleichbar, da auch die Konzentration der Testsubstanzen, z.B. auch bei Nickelsulfat, variiert [3]. Zudem muss bei – meist unbegründeter – wiederholter Epikutantestung auch an das Sensibilisierungsrisiko gedacht werden.

Die Problematik der Implantatunverträglichkeit wurde bereits in einigen Studien aufgegriffen. Es kann zu Ekzemen, persistierenden Schmerzen und Implantatlockerungen kommen. So wurden zum Beispiel in einer 2005 veröffentlichten Studie 53 Patienten mit stabilen und 104 Patienten mit gelockerten Hüftprothesen miteinander verglichen. Hierbei ließ sich feststellen, dass eine Metall- oder Knochenzementallergie mit einer signifikant kürzeren Implantatlebensdauer einherging (41,3 vs. 50,5%). Es gab jedoch keine „1:1“ – Korrelation der Metall-/Knochenzementallergie mit einem Implantatversagen [8]. Bei 44 Patienten mit Beschwerden nach Einbau eines Knieimplantats konnten erhöhte Metallallergieraten nachgewiesen werden: 44% gegen Nickel, 14% gegen Kobalt und 7% gegen Chrom [23]. Eben et al. verglichen das Allergieverhalten bei 239 Patienten mit Metallimplantat-assoziierten Beschwerden. Bei 29,7% der Patienten ließ sich eine Metallallergie feststellen (Nickel 21,3%, Kobalt 10,9% und Chrom 5%) [76].

Bei Granchi et al. wurden 2007 94 Patienten untersucht [18]. Dieses Kollektiv setzte sich wie folgt zusammen: 20 Patienten ohne Endoprothese, 27 beschwerdefreie Knieendoprothesen-Träger und 47 Patienten mit Endoprothesenlockerung. Bei den Patienten vor Implantatversorgung liegt eine ähnliche Metallsensibilisierung wie in der Allgemeinbevölkerung vor [19]. Nach Einbau einer Kniegelenkendoprothese und im weiteren Verlauf dann unabhängig, ob stabil oder gelockert, steigt der Anteil positiver Epikutantest-Reaktionen signifikant an [18]. Dabei ließ sich bei Patienten mit fester Endoprothese ein höherer Anteil feststellen, der positiv auf Vanadium

reagierte. In früheren Forschungsarbeiten ließ sich die positive Epikutantestung auf Vanadium besonders bei Patienten mit einer TiAlV-Komponente beobachten [77] [8]. Der höchste Anteil an Mangan-positiven Epikutantests wurde bei Patienten mit gelockerten CoCrMo-Implantaten nachgewiesen. Selbst in Co-basierenden Materialien liegt der Gewichtsanteil von Mangan bei weniger als 1% [18]. Trotz des fehlenden Nachweises von Vanadium in Co-basierenden Implantatmaterialien, ließ sich bei Patienten mit CoCrMo-Implantaten ein höherer Anteil an positiven Reaktionen auf Vanadium feststellen als bei Patienten ohne Implantat, auch wenn die Abweichung nicht signifikant war [18]. Natürlich muss an die oft vorhandene Materialkombination, d.h. Implantat-Komponenten aus Vanadium enthaltenden Titan-Legierungen, gedacht werden. Im Gegensatz zu toxischen Effekten dürften Sensibilisierungen größtenteils auf genetischer Prädisposition eines Individuums beruhen und weniger auf der Konzentration des Allergens [78]. Die Belastung durch Vanadium und Mangan kann eine Kontaktdermatitis induzieren [79] [80]. Die Frage, ob eine Metallsensibilisierung als Ursache oder Resultat einer Endoprothesen-Lockerung betrachtet werden kann, bleibt vorläufig ungeklärt, da die Sensibilisierung eine Folge von Metallionen-Freisetzungen aus gelockerten Endoprothesen sein könnte [18]. Die Immunreaktion auf dermalen Allergenkontakt unterscheidet sich von der im periimplantären Gewebe [81]. Die anatomische Lage der Knieendoprothese könnte jedoch eine Akkumulation der Abbauprodukte in der oberflächlichen Schicht nahe der Epidermis bedeuten [18].

Die Möglichkeit bei einer primären Hüftendoprothese auf Titanimplantate und eine Keramik-PE-Gleitpaarung auszuweichen kann nicht automatisch auch auf Kniegelenksimplantate ausgeweitet werden. Für Implantate im Bereich des Knie- oder Sprunggelenks stehen derzeit fast ausschließlich CoCr-Legierungen zur Verfügung [12], die ca. 64 Gewichtsprozent Kobalt, 28 Gew.% Chrom, 6 Gew.% Molybdän und maximal 1 Gew.% Nickel enthalten. Allerdings werden zunehmend Implantationsmodelle mit Oberflächenbeschichtung zur Reduzierung der Metallionenfreisetzung auf den Markt gebracht. Seit kurzem werden auch „Keramik-Knie-Endoprothesen“ angeboten und implantiert. Seit langem ist bekannt, dass besonders Nickel, Kobalt und Chrom als Auslöser für kontaktallergische Ekzeme verantwortlich sind. Als Alternative könnte das „Standardimplantat des Hauses“ beschichtet werden. Seit der 2008 veröffentlichten Stellungnahme des Arbeitskreises

Implantatallergie der Deutschen Orthopädischen Gesellschaft liegen langsam mehr Daten zur Haltbarkeit und zum Abriebverhalten vor [12].

Eine Metall- oder Knochenzementallergie ist jedoch nicht automatisch mit Komplikationen nach Einbringen eines Metallimplantats behaftet. Carlsson et al. [82] untersuchten 18 Patienten mit bekannter Metallallergie. Nach Implantation des allergieauslösenden Metalls kam es nur bei einem Patienten zu allergiebedingten Komplikationen. Von Rooker und Wilkinson [83] in einem Kollektiv von 69 Patienten wurde vor geplantem Gelenkersatz das Allergieverhalten getestet. Bei 8,7% der Patienten ließ sich eine Metallallergie gegen Nickel, Kobalt oder Chrom feststellen. Eine erneute Untersuchung erfolgte nach ca. sieben Monaten bei insgesamt 54 Patienten. Es ließ sich keine zusätzlich aufgetretene Kontaktallergie nachweisen. Bei 5 untersuchten Patienten war eine zuvor festgestellte Metallallergie sogar nicht mehr nachweisbar [83]. Duchna et al. [84], die ebenfalls das Allergieverhalten bei 112 Osteosynthesepatienten untersuchten, konnten bestätigen, dass es bei ihrem Kollektiv nicht zu einer Zunahme der Kontaktallergierate kam. Rau und Thomsen [46] und Thyssen et al. [67] stellten in ihren Untersuchungen die These auf, dass nur wenige Patienten mit kutaner Kontaktallergie Komplikationen nach einer Implantatversorgung entwickeln. In retrospektiven Untersuchungen von Implantatträgern war kein erhöhtes Revisionsrisiko bei Patienten mit Metallallergie feststellbar.

Eine Schwierigkeit besteht weiterhin darin, dass eine kutane Metallunverträglichkeit und deren Nachweis mit Hilfe des Epikutantests nur teilweise mit periimplantärer Hyperreaktivität korreliert [85]. Die Auslöseschwelle für periimplantäre Überempfindlichkeit ist derzeit noch nicht bekannt. Ebenso konnte der Stellenwert der zirkulierenden sensibilisierten Lymphozyten noch nicht geklärt werden [85] [19]. In einer Stellungnahme des Arbeitskreises Implantatallergie (AK 11) der Deutschen Orthopädischen Gesellschaft wurde die Frage aufgeworfen, ob eine Metallfreisetzung aus Implantatwerkstoffen nicht eher die Toleranz fördern könne [12]. Zudem ist unklar, ob eine gefundene Kontaktallergie die Ursache der Beschwerden darstellt oder eine „unspezifische“ Entzündung durch lokale Ursachen wie Abrieb ursächlich für Beschwerden ist [47]. Außerdem könne die Diagnose einer Implantatallergie nur nach sorgfältiger Zusammenschau von mehreren Befunden gestützt werden. Mickhael et al. [86] berichteten von einem Patienten, bei dem ein Hüftprothesenwechsel unter dem primären Verdacht eines „low-grade-Infektes“

vorgenommen wurde. Es ließ sich jedoch kein Infekt sondern eine Metallallergie nachweisen. In der histopathologischen Aufarbeitung des periimplantären Gewebes ließen sich lymphozytäre Infiltrate feststellen. Nachdem der Patient unter Verwendung von Alternativmaterialien beschwerdefrei war, konnte in Zusammenschau aller Befunde die Diagnose einer Implantatallergie gestellt werden [86].

Ein weiterer Unterschied bei unserer hier vorgestellten Beschwerde- und Kontrollgruppe ergibt sich bei Erhebung der Fragebögen auf Beeinträchtigung durch das betroffene Kniegelenk. Da der Oxford-Knee-Score erst mit Beginn der Studie am Beschwerdekollektiv angewandt wurde, konnten rückwirkend keine Ergebnisse erhoben werden. Jedoch ließen sich unter Verwendung des WOMAC-Scores beim Beschwerdekollektiv 40,7 Punkte erheben, beim Kontrollkollektiv ergab sich ein Mittelwert von 91,1 Punkten. Diese Verteilung spricht für die Validität des Fragebogens, da mit steigender Punktzahl (Maximalpunktzahl 100) eine steigende Zufriedenheit und damit verminderte Beeinträchtigung in Bezug auf das Kniegelenk nachgewiesen werden kann.

Der WOMAC-Score wird für Patienten mit Gon- und Coxarthrose angewendet und hat sich als zuverlässiges und verlaufsempfindliches Instrument zur Erfassung der Symptome und der physischen Funktionseinschränkung bewährt. Stucki et al. [28] übersetzten den Fragebogen 1996 ins Deutsche und testeten seine Gültigkeit in der deutsch-schweizerischen Bevölkerung. Sie untersuchten 51 Patienten mit Gon- und Coxarthrose und wiesen eine deutliche Assoziation des WOMAC-Scores mit dem Ausmaß der radiologisch festgestellten Arthrose nach. Der Score erwies sich als arthrose- und gelenkspezifisch, d.h. in dem Fragebogen wird auf ein Signalgelenk Bezug genommen [28]. Dies erwies sich bei unseren Untersuchungen als Vorteil, da auf das endoprothesenversorgte Kniegelenk eingegangen wurde.

#### **6.4. Stimulierbarkeit der Lymphozyten nach Kontakt mit Metallsalzen im Vergleich zwischen Kontroll- und Beschwerdegruppe**

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) dient zur Stimulierung der aus dem Vollblut der Teilnehmer gewonnenen Lymphozyten. Nach Inkubation mit einem Nährmedium und Metallelektrolytlösungen werden diese radioaktiv markiert und deren Wachstumsrate über den Einbau von radioaktiv markiertem Thymidin gaschromatographisch messbar gemacht.

Die Neigung zu einem erhöhten Allergieverhalten im Beschwerdekollektiv spiegelt sich in der Sensibilisierungsrate der Lymphozyten auf Nickel wieder. In der Beschwerdegruppe konnte bei 84,6 % der Patienten eine Sensibilisierung nachgewiesen werden, in der Kontrollgruppe hingegen nur bei 44,0%. Im Vergleich der Sensibilisierungsrate auf Kobalt und Chrom zwischen Beschwerdegruppe und Kontrollgruppe ließen sich keine prozentualen Unterschiede aufzeigen. Wenn man den Stimulationsindex für jedes der drei verwendeten Metalle genauer betrachtet, kann bei bestimmten Konzentrationen der Metallelektrolytlösungen eine Signifikanz herausgearbeitet werden. Der p-Wert für  $\text{NiSO}_4$   $7,5 \times 10^{-6}$ ,  $\text{NiSO}_4$   $1 \times 10^{-5}$ ,  $\text{NiSO}_4$   $2,5 \times 10^{-5}$ ,  $\text{NiSO}_4$   $5 \times 10^{-5}$  und  $\text{NiSO}_4$   $1 \times 10^{-4}$  lag bei Verwendung von 10% gepooltem AB-Serum unter 0,05. Also konnte in diesen Konzentrationen ein signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich der Stimulationsindices aufgezeigt werden. Dass dieser Unterschied nicht bei  $\text{NiSO}_4$   $1 \times 10^{-6}$  und  $\text{NiSO}_4$   $5 \times 10^{-6}$  nachzuweisen war, könnte auf den ersten Blick in der geringen Elektrolyt-Konzentration erklärt sein. Eine tendenziell noch höhere Signifikanz ließ sich unter Verwendung von 10% autologem Serum feststellen, das von dem jeweiligen Patienten selbst gewonnen wurde. Hierbei war der p-Wert bei allen Nickelsulfat-Konzentrationen signifikant, außer bei  $\text{NiSO}_4$   $5 \times 10^{-6}$ , die die zweitkleinste Elektrolytkonzentration im Versuch darstellte. Im Versuch mit verschiedenen Kobaltchlorid-Konzentrationen ließen sich signifikante p-Werte nur unter Verwendung von 10% autologem Serum herausarbeiten und zwar bei:  $\text{CoCl}_2$   $7,5 \times 10^{-7}$ ,  $\text{CoCl}_2$   $1 \times 10^{-6}$  und  $\text{CoCl}_2$   $5 \times 10^{-6}$ . Zum damaligen Zeitpunkt waren einige Optimierungsschritte der Stimulationstechnik (wie ausschließliche Verwendung von autologen Serum, andere Verdünnungsstufen der Elektrolytlösungen usw.) noch nicht erfolgt. Es zeigte sich jedoch bereits bei der Durchführung der hier beschriebenen Versuche, dass Lymphozyten in ihrem

„angestammten“, autologem Serum eher zu Reaktivität neigen und sich hierbei erhöhte Stimulationsindices im Beschwerdekollektiv ergeben.

Der LTT dient zur Feststellung einer Lymphozytensensibilisierung und im Umkehrschluss zur Identifizierung des potentiell auslösenden Allergens bei Hyperreagibilität. Jedoch ist die Ergebnisinterpretation durch die Möglichkeit des Erhalts von falsch-positiven oder falsch-negativen Befunden erschwert. Soll eine akute Hyperreaktivität untersucht werden, gelingt die höchste Treffsicherheit in einem Zeitraum von ca. 4-8 Wochen nach der klinischen Reaktion. Diese Empfehlung bezieht sich jedoch auf Arzneimittel und wurde vom Robert-Koch-Institut zur Qualitätssicherung des LTT herausgegeben [44]. Bezüglich des besten Zeitraums zur Testung auf Metallallergien wurde keine Aussage gemacht. Der Blut-Transport erfolgte wie auch im Addendum zum LTT-Papier empfohlen bei Raumtemperatur. Die Blutproben wurden innerhalb von 24 Stunden nach Entnahme bearbeitet, um einen Vitalitätsverlust der Lymphozyten zu vermeiden. Da die Prüfansätze in einer ansteigen Konzentrationsreihe getestet werden, kann es bei hohen Konzentrationen zur Proliferationshemmungen, bedingt durch eine unspezifische Zelltoxizität, kommen. Wir hatten aber schon vorab nicht-toxische sowie nicht-unspezifisch stimulierende Konzentrationen der Metallelektrolytlösungen gewählt. Die Proliferation der Lymphozyten war entweder annähernd gleich oder unter Betrachtung der Beschwerdegruppe signifikant höher. Die Positivkontrolle erfolgte unter Zugabe von Tetanus-Toxoid, die Negativkontrolle zeigt hingegen die Spontanproliferation der Lymphozyten an. Wie auch in den Ergebnissen nachvollziehbar führt die Inkubation mit Eigenplasma zur stärkeren Lymphozyten-Stimulation, was wohl auf das Zytokinmilieu des Spenders zurückzuführen ist. Da der LTT ein Test mit hoher Variabilität ist, erfolgt die Einschätzung der Lymphozyten-Stimulation über den Stimulationsindex (SI). Erst bei einem Stimulationsindex  $> 3$  kann in unseren Augen – in Anlehnung an Pichler et al. [87] – sicher von einer Proliferationsstimulierung ausgegangen werden. Der Stimulationsindex lag unter Verwendung von Nickelsulfat in der Beschwerdegruppe ab einer Konzentration von  $7,5 \times 10^{-6}$  (AB-Serum) und ab einer Konzentration von  $1 \times 10^{-5}$  (autologes Serum) über 3. Das heißt, dass bei den Patienten der Beschwerdegruppe von einer Lymphozyten-Sensibilisierung im Rahmen einer Nickelallergie ausgegangen werden kann, wenn zusätzlich ein

positiver Epikutantest vorliegt. Zwischenzeitlich wurde durch Testoptimierung eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität des LTT bzgl. Nickelallergie erreicht [88].

Der LTT dient zum Nachweis einer T-lymphozytären-Sensibilisierung. Eine Ergebnisinterpretation im Hinblick auf eine vorliegende Allergie kann nur in Verbindung mit der Klinik erfolgen. Auch die Arbeitsgruppe von J. Hallab hat bei Endoprothesenträgern mit Komplikationen erhöhte Metall-Sensibilisierungen im LTT gezeigt [81]. Es muss aber davor gewarnt werden, den LTT breit als Diagnostikum – von manchen kommerziellen Labors praktiziert – heranzuziehen. Hierzu fehlt weitgehend die Validierung. Unter Zugabe von Interferon  $\alpha$  konnte in Versuchen von Baehr et al. ein höherer SI erreicht werden. Es wird kontrovers diskutiert, ob eine erhöhte LTT-Reaktivität auf Nickel einer Sensibilisierung entspricht oder unspezifisch ist [44]. Letzteres dürfte bei höheren Nickel-Stimulationskonzentrationen zutreffen, da auch eine „unspezifische“ Stimulierung über direkte Bindung an den TLR4-Rezeptor beschrieben wurde [39]. Auf das Phänomen der „nicht-krankmachenden“ sowie der unspezifischen LTT-Reaktivität hatte auch Brehler hingewiesen – damals noch in Unkenntnis der genannten direkten Bindung an Toll-like-Rezeptor 4 [54]. Somit dient der LTT neben der Expositionsanamnese, dem Epikutantest und evtl. einem Provokationstest als Mosaikstein in einer umfassenden Beurteilung einer vermuteten Allergie. Vorteilhaft ist, dass der LTT keine Risiken für den Patienten birgt. Der Zeitaufwand liegt jetzt auf der Seite des Laborpersonals. Auch wenn eine Standardisierung derzeit nur begrenzt möglich ist, so wird doch im nordamerikanischen Raum bei der Frage nach „Metallsensibilisierung“ bei komplikationsbehafteter Endoprothetik häufiger ein LTT durchgeführt. Dies geschieht mit der Annahme, dass die kutane Reaktivität im Epikutantest weniger mit der periimplantären lymphozytären Reaktion korrelieren würde.

Bezüglich der Indikation zur Durchführung des LTT wird derzeit vom Robert-Koch-Institut empfohlen bei Verdacht auf Kontaktallergie zunächst einen Epikutantest durchzuführen und erst danach die Möglichkeit eines LTT in Erwägung zu ziehen. Jedoch wird bei der Abklärung einer Beryllium- oder Arzneimittelallergie eher auf den LTT zurückgegriffen [44].

## **6.5. Kontaktallergie auf Knochenzementbestandteile im Vergleich zwischen Kontroll- und Beschwerdegruppe**

Eine knochenzementbedingte periimplantäre Entzündungsreaktion kann zu Osteolysen und Implantatlockerungen führen. Sie wird histologisch als makrophagendominierte Fremdkörperreaktion beschrieben [89]. Die Bestandteile der Knochenzemente, wie Acrylate, Additiva für deren Polymerisierung und antibiotische Zusätze, gelten als potentielle Kontaktallergene. Über deren allergene Wirkung wurde man im Rahmen von Unverträglichkeiten gegenüber Dentalmaterialien aufmerksam [89]. Die ersten Berichte über eine Knochenzement-Allergie gehen bis auf das Jahr 1979 zurück. Damals berichteten Jager und Balda [90] von einem Patienten, bei dem sich nach Hüft-TEP-Implantation eine Lockerung und Fistelbildung einstellte. Ein Infekt ließ sich ausschließen, jedoch fand sich eine Kontaktallergie auf BPO (Benzoylperoxid). Romaguera et al. [91] berichten über einen Patienten, der im Rahmen einer Infektion nach Femurfraktur mit einer Gentamicin-haltigen Methylmethacrylat-(MMA-)Kugelkette behandelt wurde. Nach zwei Wochen entstand ein Oberschenkeleczem und eine generalisierte Urtikaria. Nach Diagnostik einer Kontaktallergie gegen MMA und Entfernen der Kunststoffkette sistierten die Beschwerden. Haddad et al. [92] legten 1995 den Bericht über einen Patienten mit zunehmenden Schmerzen zwei Monate nach Einbringen einer zementierten Hüft-TEP vor. Bei fehlendem Infektnachweis und im ECT bestätigter Allergie gegen N,N-Dimethyl-p-Toluidin (DMT) wurde ein zementfreier Implantatwechsel vorgenommen, der zu einem Verschwinden der Beschwerden führte. In einer Folgestudie untersuchte Haddad [16] 70 Patienten, darunter 15 Patienten mit aseptischer Frühlockerung. In sieben der 15 Fälle konnte eine Kontaktallergie gegen die Knochenzementkomponente DMT nachgewiesen werden, nicht jedoch im restlichen Kollektiv. Dieses setzte sich aus 25 Patienten mit befriedigendem Ergebnis nach Hüft-TEP-Versorgung, fünf Patientin mit infektbedingter Hüft-TEP-Lockerung und 25 Patienten im Zustand vor Implantatversorgung zusammen. Wetzel und Thomas [93] beschrieben einen Patienten mit Unterschenkeleczem nach Versorgung einer Unterschenkelfraktur mit Plattenosteosynthese im Jugendalter. Als dieser Patient dann 45 Jahre später mit einer Knie-TEP versorgt werden musste, traten erneute Schmerzen, Ekzem und eine Implantatlockerung auf. Es ließ sich eine Kontaktallergie gegen Chrom und Nickel



feststellen, sodass eine Wechsel mit einer zementieren Titan-TEP vorgenommen wurde. Als nach einigen Wochen erneute Ekzeme, Schwellungen, Ergüsse und eine Fistelbildung auftraten, ließ sich im erweiterten Epikutantest eine Kontaktallergie gegen Gentamicin, MMA und 2-Hydroxymethylacrylat nachweisen. Das irritative kontaktsensibilisierende Potential der Knochenzementbestandteile ist schon länger bekannt, da Kontaktekzeme bei damit hantierendem Personal bereits in den 70er Jahren auftraten: z.B. acrylatbedingte Handekzeme bei Orthopäden/Chirurgen sowie Überempfindlichkeitsreaktion bei exponierten Schwestern oder zahnärztlichem Personal [94] [95] [96] [97] [89]. In Acrylat-basierten Knochenzementen lassen sich die meisten Allergene nachweisen [47]. Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Dentalkunststoffen äußern sich als Kontaktstomatitis, Erosionen, oraler Lichen ruber planus bis hin zur anaphylaktoiden Reaktion und Urtikariaschüben [98] [99] [100] [101] [102] [103] [104] [89]. Reste an DMT und Acrylate bleiben im Dentalkunststoff enthalten und können nach ihrer Freisetzung zu Allergien führen. Die mögliche Persistenz von BPO wird kontrovers diskutiert [89] [105]. In einer Untersuchung von 791 Patienten [99], welche unerwünschte Reaktionen auf Dentalmaterialien aufwiesen, konnten in der Untergruppe der Zahntechniker (59/791) am häufigsten allergische Reaktionen gegen BPO (9,8%), Cadmiumchlorid und MMA (jeweils 9,5%) nachgewiesen werden. Bei den anderen Patienten lag die Allergierate von MMA bei 1,8 %. So kann darauf geschlossen werden, dass MMA ein häufiger Allergieauslöser bei Zahntechniker ist, jedoch nicht bei Patienten, die diese berufliche Exposition nicht aufweisen [99].

Insgesamt vier Patienten des in dieser Arbeit untersuchten Beschwerdekollektivs zeigten positive Epikutantest-Reaktionen auf Knochenzementbestandteile, wobei bei insgesamt 22 der 26 Patienten erwiesenermaßen mit Knochenzement implantiert wurde. Diese Reaktionen waren im Einzelnen: eine positive Reaktion jeweils auf Gentamicin und auf DMT und zwei positive Reaktionen auf Benzoylperoxid. Zwei der vier Patienten zeigten zusätzlich eine positive Epikutantest-Reaktion auf Nickel. In größeren Folgestudien konnte gezeigt werden, dass Metallallergie und Allergie gegen Knochenzementkomponenten nicht gehäuft gemeinsam auftreten [50].

Knochenzemente auf Polymethylmethacrylat (PMMA)-Basis setzen sich aus Pulver und einer Flüssigkeit als Zweikomponentensystem zusammen. Der Initiator BPO wird

entweder frei hinzugesetzt oder ist in den Polymerkugeln integriert. Außerdem können Röntgenkontrastmittel und Antibiotika hinzugesetzt sein. In der flüssigen Phase ist MMA und als Aktivator der Radikalbildung DMT enthalten. Als Stabilisator dient Hydrochinon und verhindert eine vorzeitige Polymerisation. Ein Großteil der Inhaltsstoffe ist auch in Dentalkunststoffen enthalten [89].

Die allergologische Abklärung einer möglichen Knochenzementallergie kann im Epikutantest mit einer Knochenzementreihe, in der Antibiotika und Additiva wie BPO, DMT und Hydrochinon integriert sind, erfolgen [89]. Doch speziell die Testung auf BPO wird durch das bekannte hohe Potential an Irritation und der schwierigen Relevanzbeurteilung kontrovers diskutiert [106]. Zudem bestehen Zweifel, ob nach Auspolymerisation des Knochenzements überhaupt noch Additiva wie BPO freigesetzt werden [47]. Breusch et al. [107] konnte eine unvollständige Polymerisation nachweisen, wobei initial 2-6% des MMA als Monomer verblieben sind. In vitro ließ sich beobachten, dass unkonvertierte Monomere in wässrige Lösungen abgegeben werden können [47] und HEMA kann sogar durch das Dentin in die Zahnpulpa gelangen und auch zur Irritation des Zahnfleisches führen [108]. Genauere Betrachtungen von DMT, Hydrochinon und BPO existieren bislang noch nicht [47]. Jedoch ist die protrahierte Antibiotikafreisetzung aus Knochenzementen gewünscht und bekannt, die sich im Falle von Gentamicin mehr als 70 Wochen lang nachweisen ließ [109]. Zudem konnte in Gelenksflüssigkeit über 20 Jahre lang ein gewisser Gentamicin-Gehalt gemessen werden, welcher unter der biologischen Wirksamkeit lag [110]. Aus diesen Beobachtungen kann geschlossen werden, dass bei Endoprothesenunverträglichkeit neben Nickel-, Chrom- und Kobaltfreisetzungen zusätzlich eine protrahierte Exposition gegenüber Knochenzementkomponenten möglich wäre.

## **6.6. Titan-Werkstoffe als Alternativ-Endoprothese und Hypersensibilisierung gegen Titan-Osteosynthesen**

Für Patienten mit bereits vorliegender Metallallergie wird als Alternative ein modifiziertes Standardimplantat, welches entweder beschichtet ist (reduzierte Ionenabgabe) oder aus Alternativmaterial hergestellt wird, in Erwägung gezogen

[111] [112]. Bei Beschichtungen besteht die Gefahr des Abplatzens von sehr harten Oberflächenpartikeln, welche durch sogenannten „Dreikörperverschleiß“ zu einer kürzeren Überlebenszeit der Implantate führen können [12]. Von einer Firma wurde auch ein „Multilayer-Beschichtungsverfahren“ eingesetzt. Insgesamt liegen erst wenige Langzeit-Anwendungsstudien vor [12] [45]. Über Titan-Unverträglichkeitsreaktionen gibt es nur wenige Berichte [11], sodass Titan eine Alternative bei Nickel-/Kobalt-/Chrom-Allergie ist [12].

Selbst Reintitan-Materialien können durch den Fertigungsprozess Nickel enthalten. Standard Titan-Implantate (TiA16Nb7, TiA16V4) und Reintitan-Materialien, welche von 5 verschiedenen Titanherstellern geliefert wurden, enthalten gemäß Schuh et al. nachweislich bis zu 0,034 Gew.% Nickel. Jodid-Titan enthält von ihnen den geringsten Gewichtsanteil Nickel mit 0,002 Gew.% [11]. Dies wird aber als allergologisch „unbedenklich“ angesehen. Nach wie vor gibt es keine Epikutantest-Möglichkeiten bei einer vermuteten „Titanallergie“. Fragliche Spät-Typ-Sensibilisierungen gegenüber Titan wurden das erste Mal im Rahmen einer Schrittmacher-Dermatitis berichtet, werden jedoch immer noch auf Grund inkompletter allergologischer Aufarbeitung und insuffizienter Epikutantestung in Frage gestellt. 1984 berichtete Peters et al. von einem Patienten mit wiederholten Herzschrittmacher-Implantationen und -Ausbauten wegen Juckreiz, Rötung, Hautschwellung innerhalb von wenigen Wochen nach Einbringen des Schrittmachers [113]. Da die Epikutantestung eine positive Reaktion auf Titan versetzt mit künstlichem Schweiß erbrachte, wurden diese Beobachtungen als Titan-Kontaktallergie gewertet. Außerdem wurde bei diesem Patient zusätzlich eine positive Nickel-Reaktion im Epikutantest festgestellt. Im Jahr darauf beschrieb Verbov [114] einen ähnlichen Patienten, bei dem nach 4 aufeinanderfolgenden Titan-Herzschrittmacher-Implantationen gestörte Wundheilungen auftraten. Zudem konnte in der histopathologischen Untersuchung eine granulomatöse Entzündung festgestellt werden, eine Epikutantestung auf Titan wurde nicht durchgeführt. Eine granulomatöse Dermatitis verbunden mit Titan-beihaltenden Herzschrittmachern wurde ebenso bei Brun and Hunziker und von Viraben et al. beobachtet [115] [116]. Viraben und seine Kollegen interpretierten ihren Fallbericht über eine Schrittmacher-Dermatitis als granulomatöse Hypersensibilisierung gegen Titan mit der Einschränkung einer erfolglosen Testung auf Titan-Dioxid und einer Probe aus dem verwendeten Herzschrittmacher. Im Hinblick auf die unzulängliche Epikutantestung

wurde von Yamauchi eine andere Herangehensweise zur Evaluation der durch Titan-Schrittmacher hervorgerufenen Dermatitis gewählt [117]. Er stellte Eluate von Titan-Ummantelungen der Schrittmacher her, inkubierte sie mit Patienten-Serum und führte eine Intrakutantestung auf dem Unterarm des jeweiligen Patienten durch. Eine positive Reaktion am zweiten Tag und eine in vitro-Lymphozyten-Sensibilisierung (SI = 2,35) auf die Eluate wurde als Titan-Allergie interpretiert. Bezüglich orthopädischer Implantate beschrieb Lalor et al. [118] eine Reihe von Patienten mit gescheiterter Titan-basierender Hüft-Endoprothese, bei denen periimplantäres Gewebe eine lymphozytäre Inflammation ergab. Der Autor versuchte erfolglos eine Titanallergie gegenüber Titan-Elektrolytlösungen, Titan-Tannat, Titan-Dioxid und Titanperoxid in verschiedenen Konzentrationen nachzuweisen. Einige Patienten reagierten auf eine Zusammensetzung, die all diese Komponenten enthielt. Zwar wird die Existenz einer Titanunverträglichkeit kontrovers diskutiert, es gibt aber Berichte zu deutlichen interindividuellen Schwankungen der In-vitro-Zytokinfreisetzung von humanen Monozyten oder PBMC gegenüber Titanpartikeln [119] [120]. Es wird von Gingivahyperplasie angrenzend an ein intraorales Titan-Implantat [121] oder von persistierende Irritation im Bereich von Titan-Osteosynthesematerial [122] berichtet, jedoch wurde bei diesen Patienten keine allergologische Austestung vorgenommen. Die unterschiedlichen Fallberichte beleuchten die Schwierigkeit in der Beurteilung der angenommenen Titan-Allergie, da bis heute keine standardisierten, validen Epikutantest-Ansätze existieren [11]. Der Grund hierfür kann in der eingeschränkten Löslichkeit gesehen werden [123]. Geht man von der Existenz einer „Titan-Unverträglichkeit“ aus, bedeuten die bisherigen wenigen Fallberichte, dass jene wohl nicht häufig ist [123]. Im Dentalbereich wird derzeit intensiv das Thema „Periimplantitis“ um Titanzahnimplantate beforscht und im Rahmen der multifaktoriellen Pathogenese auch eine vermehrte Osteoklastenaktivierung durch Titanpartikel diskutiert [124].

Nickelverunreinigungen können alternativ als weiterer Auslöser für eine Allergie in Frage kommen bei Patienten mit allergischer Reaktion auf andere als die erwarteten Titankomponenten. Romaguera und Grimalt berichteten 1981 von einem Patienten mit einer 3-fach positiven Reaktion auf Epoxidharz auf einem Herzschrittmacher und dass dieser ein lokales Ekzem hervorrief [125]. Bei einem anderen Patienten wurde der Beginn eines generalisierten Ekzems mit seinem Herzschrittmacher in Verbindung gebracht. In diesem Fall waren rostfreie Edelstahl-Schrauben in Kontakt

mit umgebenen Gewebe und eine Kontaktallergie gegen Nickel, Kobalt und Chrom konnte festgestellt werden [126]. Außerdem konnte in Materialien, die aus Titan hergestellt worden sein sollten, alternative Allergieauslöser gefunden werden, wie z.B. Palladium in Titan-Brillenfassungen [127] oder Nickel in Brillengestellen, die irrtümlich als Titan-Herstellungen ausgewiesen wurden [128]. Bei dem Patienten von Thomas und Bandl [11] waren die Osteosynthese-Platte und die Schrauben laut Angaben des Herstellers aus reinem Titan. Auf Titan-Dioxid konnte keine positive Epikutantest-Reaktion nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der in vitro-Reaktion der T-Lymphozyten zur Abschätzung einer Sensibilisierung auf Medikamente oder Nickel [129] [130] [131], konnte eine Hyperreaktivität auf Titan festgestellt werden [11]. Da es nach Entfernung der Titanmaterialien zu einem Sistieren des Ekzems und Verschwinden der Lymphozytensensibilisierung kam, wurde von einer beeinträchtigten Fraktur-Heilung und Ekzem, ausgelöst durch eine Titan-Hypersensibilisierung, ausgegangen [11]. Sofern vermeintliche allergische Reaktionen auf Titan-basierte Implantate auftreten, ist jedoch zunächst an alternative Problemauslöser oder an eine z.B. Nickelkontamination zu denken. Zwei Fallberichte zu einer persistierenden Entzündung im Sprunggelenkbereich [17] und auf einen Schrittmacher mit Titangehäuse [132] beleuchten dies. In beiden Fällen lag nicht nur die Allergie-typische Histologie mit Nickelsensibilisierung vor, sondern es konnte auch eine Nickelfreisetzung aus den Original-Implantaten gezeigt werden. Abschließend ist zu sagen, dass die Fallberichte und bis hierhin veröffentlichten Studien die diagnostischen Unsicherheiten bei Beurteilung einer erwarteten Titan-Überempfindlichkeit widerspiegeln. Vielleicht können andere Titan-Salze, wie von Basketter et al. [133] und Okamura et al. [134] angenommen und in einer internationalen Multicenterstudie ab 2017 geprüft in Zukunft eine entsprechende Epikutantestung ermöglichen.

## **6.7. Rauchverhalten – ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer Kontaktallergie**

Bezüglich des Rauchverhaltens konnte in der Beschwerdeguppe eine leicht erhöhte Rate beim derzeitigen und früheren Nikotinkonsum im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden (derzeitiger Raucher: BG: 7,7%, KG: 4,0%, früherer Raucher:

BG: 30,8%, KG: 24,0%). Bereits 2003 wurde von Linneberg [135] aufgezeigt, dass Kontaktallergien und speziell Nickelkontaktallergien sowie allergische Kontaktdermatitiden signifikant mit einer Raucheranamnese von mehr als 15-pack-years (1 pack-year entspricht täglich 1 Zigaretenschachtel über 1 Jahr) verknüpft sind. Er schloss daraus, dass ausgeprägtes Rauchen als Risikofaktor für die Entwicklung einer Kontaktallergie angesehen werden kann. Diese Resultate konnten nicht auf sozio-ökonomische Variablen zurückgeführt werden und zeigten sich unabhängig von Alter, Geschlecht, Atopieverhalten oder dem Vorhandensein von gestochenen Ohrlöchern [135]. Ähnliche Beobachtungen machte Dotterud et al. 2007 [7], jedoch ließ sich eine Assoziation von Rauchen und einer Nickelallergie nur bei Frauen nachweisen. Auch Meijer et al. [136] konnten eine Verknüpfung von Rauchen und einer entstandenen Nickelallergie bei jungen Männern nicht feststellen. In Bezug auf eine „Implantatallergie“ muss die Frage bei größeren Kollektiven untersucht werden.

## **6.8. Histopathologische Diagnostik in der Endoprothetik**

In der vorliegenden Untersuchung waren zur Frage einer möglichen Implantatallergie eine Epikutantestung und ein LTT sowie eine fragebogengestützte Anamnese-Erhebung durchgeführt worden. Selbst wenn uns hier keine Daten zur periimplantären Histologie bei den untersuchten Patienten vorliegen, soll dieser Diagnostik-Schritt ebenfalls diskutiert werden.

Die histopathologische Einteilung der periprothetischen Membran der Gewebeprobe des Patienten kann als weiterer Baustein in der allergologischen Betrachtung angesehen werden. Sie ergänzt bei einer ausreichenden Menge an Gewebe mit periprothetischer Membran und klinischen sowie mikrobiologischen Angaben eine Ursachenfindung in der Protheseninsuffizienz [17]. Morawietz und Krenn haben eine Klassifikation der periimplantären Gewebereaktion (speziell Neosynovialis) vorgeschlagen. Die Typen der Neosynovialitis gliedern sich wie folgt [17]:

Abriebinduzierter Typ (Typ I): Infiltrat aus Makrophagen und multinukleären Riesenzellen ;

Infektiöser Typ (Typ II): chronisch granulierende Entzündung unterschiedlicher Ausprägung;

Mischtyp (Typ III): Kombination aus Typ I und Typ II;

Indifferenztyp (Typ IV): zellarmes, kollagenfaserreiches Bild.

Liegen in einer Typ-I-Membran ausgeprägte lymphozytäre Infiltrationen vor, gibt dies Rückschlüsse auf eine Hypersensitivitätsreaktion gegen Implantatmaterialien. Die Einschätzung, ob es sich hierbei um eine allergische Reaktion auf Implantatmaterialien handelt, erfolgt jedoch im klinischen Kontext, da dies nicht allein histopathologisch gesichert werden kann [17]. Bei Patienten mit revidierter Metall-Metall-Endoprothetik und periimplantärer lymphozytärer Entzündung konnte eine hohe Koinzidenz von kutaner Kontaktallergie mittels Epikutantest und erhöhte Metallsensibilisierung im LTT nachgewiesen werden [85]. Willert et. al [137] [138] und Baur et al. [139] deuteten eine lymphohistiozytäre Infiltration zusammen mit Lockerungen, teilweise Ergussbildungen und das Fehlen von Riesenzell-Fremdkörperantwort als Hinweis auf lokale Überempfindlichkeitsreaktionen bei Metall-Metall-Gleitpaarungen. Auch bei zellarmer, kollagenfaserreicher Typ-IV-Neosynovialitis wurde zwischenzeitlich ein Subtyp mit lymphozytären Infiltrationen als möglicher Ausdruck einer Allergie-bedingten Reaktion beschrieben [17] [132].

## 7. Zusammenfassung

Jedes Jahr werden in Deutschland tausende Patienten mit Endoprothetik bzw. Osteosynthesematerialien versorgt und profitieren davon. Sofern Komplikationen auftreten und „übliche“ Auslöser wie Infekt oder Fehlstellung ausgeschlossen sind, wird auch eine Implantatunverträglichkeit/Implantatallergie erwogen.

Die vorliegende Studie vergleicht Ergebnisse der Allergiediagnostik (Epikutantest mit Standardreihe, Implantatmetalle und Knochenzementreihe) mit fragebogengestützter Anamnese sowie WOMAC-Beschwerdescore mit LTT bei Patienten mit Implantatallergieverdacht und bei beschwerdefreien Implantatträgern. Verglichen wurden 26 beschwerdebehaftete Knieendoprothesenträger (konsekutives Patientengut der Münchner Implantatallergiesprechstunde) mit 25 beschwerdefreien Knieendoprothesenträgern (Patienten der Orthopädischen Klinik der TU München). Mit der Einschränkung der kleinen Fallzahl und einer möglichen Selektionsbias („Patienten mit bemerkter kutaner Metallallergie eventuell eher vorgestellt“) ergab sich Folgendes:

- Im Epikutantest reagierten auf ein oder mehrere Metalle 34,6% des Beschwerdekollektivs und 8% des Kontrollkollektivs; auf Knochenzementkomponenten 15,4% des Beschwerdekollektivs, aber keine der Kontrollpatienten.
- Im LTT zeigten 84,6% der Beschwerdegruppe sowie 44% der Kontrollgruppe eine Nickelsensibilisierung. Dabei erwies sich der Zusatz von autologem Patientenserum als besser gegenüber gepooltem humanen AB-Serum.
- Der WOMAC-Score als Beschwerden- und „Alltagsbewältigungs“-Einschätzung war bei Beschwerdepatienten im Vergleich zu Kontrollpatienten deutlich schlechter.
- Innerhalb der allgemeinen Fragenbogen-gestützten Anamnese bestanden keine signifikanten Unterschiede bzgl. Raucherstatus oder Atopie. Allerdings war die selbst vermutete „kutane Metallallergierate“ im Beschwerdekollektiv mit 38,5% versus 20% (Kontrollen) deutlich höher. Im Beschwerdekollektiv hatten drei der 23 mit Dentalmaterialien versorgten Patienten auch Beschwerden mit diesen Materialien, während die 24 Zahnmaterial-versorgten Kontrollpatienten auch damit beschwerdefrei waren.



Insgesamt hatten die hier vorgelegten Ergebnisse Anlass zu einer Vergleichsstudie an einem größeren Patientenkollektiv gegeben, welche 2013 veröffentlicht wurden [53]. Zwischenzeitlich wurden die Epikutantestansätze und der LTT weiter optimiert. Das Thema „Implantatunverträglichkeit/Allergie“ erfährt höhere internationale Aufmerksamkeit, und Erkenntnisgewinn zur Implantatoptimierung ist zu erwarten.

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Evaluierung von Charakteristika und Risikokonstellationen bei Verdacht auf  
Implantatallergie im Vergleich mit beschwerdefreien Endoprothesenträgern“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Taching, den 26.04.2018

Susanne Leitner

## 9. Anhang

1	Kaliumdichromat	0,5 %	Vaseline	Hermal
2	Thiuram-Mix	1,0 %	Vaseline	Hermal
3	Kobalt (II)-chlorid, 6*H <sub>2</sub> O	1,0 %	Vaseline	Hermal
4	Perubalsam	25,0 %	Vaseline	Hermal
5	Kolophonium	20,0 %	Vaseline	Hermal
6	N-Isopropyl-N-phenyl-p-phenylendiamin	0,1 %	Vaseline	Hermal
7	Wollwachsalkohole	30,0 %	Vaseline	Hermal
8	Mercapto-Mix ohne MBT	1,0 %	Vaseline	Hermal
9	Epoxidharz	1,0 %	Vaseline	Hermal
10	Nickel (II)-sulfat, 6*H <sub>2</sub> O	5,0 %	Vaseline	Hermal
11	p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz	1,0 %	Vaseline	Hermal
12	Formaldehyd	1,0 %	Aqua	Hermal
13	Duftstoff-Mix	8,0 %	Vaseline	Hermal
14	Terpentin	10,0 %	Vaseline	Hermal
15	(Chlor)-Methylisothiazolinon	100,0ppm	Aqua	Hermal
16	Paraben-Mix	16,0 %	Vaseline	Hermal
17	Cetylstearylalkohol	20,0 %	Vaseline	Hermal
18	Zink-diethyldithiocarbarnat	1,0 %	Vaseline	Hermal
19	Dibromdicyanobutan	0,2 %	Vaseline	Hermal
20	Propolis	10,0 %	Vaseline	Hermal
21	Bufexamac	5,0 %	Vaseline	Hermal
22	Compositae Mix	5,0 %	Vaseline	Chemo- technique
23	Mercaptobenzothiazol	2,0 %	Vaseline	Hermal
24	Lyral	5,0 %	Vaseline	Hermal
25	Duftstoff-Mix II	14,0 %	Vaseline	Hermal
26	Bronopol	0,5 %	Vaseline	Hermal
27	Natriumlaurylsulfat	0,25 %	Aqua	Hermal

Anhang-Tabelle 1: Standard-Reihe

1	Thiomersal	0,1 %	Vaseline	Hermal
2	Tuluolsulfonamid-Formaldehydharz	10,0 %	Vaseline	Hermal
3	Vaselineum album	pur		Hermal
4	Neomycinsulfat	20,0 %	Vaseline	Hermal
5	Benzocain	5,0 %	Vaseline	Hermal
6	Quecksilberamidochlorid	1,0 %	Vaseline	Hermal

Anhang-Tabelle 2: Standardserie Ergänzung

1	2-Hydroxyethylmethacrylat	1,0 %	Vaseline	Hermal
2	Kupfer (II)-sulfat 5*H <sub>2</sub> O	1,0 %	Aqua	Hermal
3	Benzoylperoxid	1,0 %	Vaseline	Hermal

4	Gentamicinsulfat	20,0 %	Vaseline	Hermal
5	Hydrochinon	1,0 %	Vaseline	Hermal
6	N,N-Dimethyl-p-toluidin	1,0 %	Vaseline	Hermal
7	Methylmethacrylat	2,0 %	Vaseline	Hermal

### Anhang-Tabelle 3: Knochenzementkomponenten-Testreihe

Patienteninitialien	Alter	Implantat	Charakterisierung	Absagegrund
A.O.	74	unikondyläre Schlittenprothese bikondyläre		zu umständlich
E.A.	76	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	nicht-zementiert	derzeit Arthroseschub im OSG
W.H.	71	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	nicht-zementiert	starke Beschwerden
R.L.	63	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	nicht-zementiert	starke Beschwerden, Prothese nicht achsengerecht
S.M.	67	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	nicht-zementiert	gehbehindert, pflegebedürftig
M.G.	70	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	nicht-zementiert	konstant Schmerzen bei starker Belastung
E.B.	67	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	zementiert	seit 2Monaten zunehmend starke Beschwerden, später nachfragen
T.R.	80	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	Hybrid	Mann ist pflegebedürftig, keine Zeit
D.F.	76	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	Hybrid	Knie verstaucht beim Wandern
R.B.	78	Scharnierendoprothese, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	Schmerzen im Stehen, lehnt Klinikum RdI ab
F.H.	85	Scharnierendoprothese, ohne Patellaersatz	zementiert	4 Bandscheiben-OPs, Knie steif Revision im anderen KH, selbstständige Nachuntersuchung
I.T.	69	Patellaersatz	zementiert	
R.B.	68	Patellaersatz, Patellarückfläche	zementiert	seit fast 2Jahren verstorben
E.S.	75	Sonderprothese	nicht-zementiert	kein Interesse Mann kommt aus Reha,
E.H.	75	Sonderprothese	zementiert	Terminvereinbarung ungewiss
G.R.	84	Sonderprothese bikondyläre	zementiert	kein Interesse
H.L.	61	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	nicht-zementiert	Beschwerden an Wirbelsäule und Knie
W.R.	81	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	nicht-zementiert	zu umständlich
E.S.	78	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre	Hybrid	starke Beschwerden, besonders beim Treppen steigen
F.W.	77	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, mit Patellaersatz	Hybrid	Beschwerden

F.S.	76	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, teilgekoppelt, ohne Patellaersatz Scharnierendoprothese, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	Beschwerden Beschwerden, besonders beim Treppen steigen
H.W.	83	Patellaersatz	zementiert	Dialysepatientin, derzeit Knie entzündet
S.E.	67	Patellaersatz, Patellarrückfläche	zementiert	nimmt Prednisolon 4mg/d
C.G.	78	Sonderprothese	zementiert	schlechte Erfahrungen mit Studien
P.K.	73	unikondyläre Schlittenprothese bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	starke Beschwerden
H.K.	67	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	starke Beschwerden, Inlay- Wechsel, Gelenkserguss
E.R.	58	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	hat Schmerzen
K.T.	63	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	zu umständlich, für die Fahrt auf Tochter angewiesen
H.S.	82	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	zementiert	Ruheschmerz
M.R.	88	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	zementiert	Schlafanfall 1Woche vor vereinbarten Studientermin
U.M.	83	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	Hybrid	Sprachprobleme, Knie geschwollen
F.P.	82	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	Hybrid	derzeit in Reha nach Hüft-TEP
E.S.	63	Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, mit Patellaersatz	nicht-zementiert	hat Beschwerden
J.B.	81	Patellaersatz, Patellarrückfläche	zementiert	hat Beschwerden
V.H.	64	Patellaersatz, Patellarrückfläche	zementiert	4 OPs am Knie, Revision
G.H.	78	Patellaersatz, Patellarrückfläche bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	Gelenk hat sich gelockert, Ausschluss
E.K.	61	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	hat Beschwerden in rechter Hüfte, gehbehindert
E.M.	78	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	hatte dieses Jahr jährliche Untersuchung, 2010 ansprechbar
V.G.	48	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	hat starke Schmerzen
M.H.	74	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	zum vereinbarten Termin nicht erschieden
P.B.	83	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert	4 OPs am Knie, Revision
J.D.	76	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	zementiert	derzeit in Reha
H.M.	81	bikondyläre Oberflächenersatzprothese, ungekoppelt, ohne Patellaersatz	zementiert	immobil, Periphere arterielle Verschlusskrankheit
J.S.	84	ungekoppelt, ohne Patellaersatz Scharnierendoprothese, ohne Patellaersatz	Hybrid	kein Interesse, mit Arbeit beschäftigt
A.Z.	68	Patellaersatz Scharnierendoprothese, ohne Patellaersatz	zementiert	abgelehnt, Patientin emotional instabil
R.S.	84	Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	Hybrid	Revisionsoperation, derzeit nicht beschwerdefrei
C.S.	84	Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert	

		ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,			
R.H.	62	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		Polyarthrose und Weichteilrheuma, Beschwerden schlecht einschätzbar
L.D.	74	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		Revisionsoperation
H.S.	86	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		vor 2Jahren verstorben
K.Z.	72	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		derzeit mit Tod des Ehemanns beschäftigt
J.L.	80	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		starke Schmerzen in beiden Knie- TEPs
H.S.	62	ungekoppelt, ohne Patellaersatz Scharnierendoprothese, ohne	nicht-zementiert		Knie links frisch operiert, zu umständlich
I.K.	78	Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	zementiert		kein Interesse am Hauttest
H.R.	69	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		erklärt sich evtl. 2010 bereit zur Teilnahme
H.G.	67	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		Schmerzen in Knie, Hüfte und Wirbelsäule
U.H.	69	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		Revision mit TEP-Wechsel nicht am Hauttest interessiert, wurde bereits im Schwabinger KH durchgeführt
N.B.	67	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		
A.S.	69	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		kein Interesse, da Tod der Ehefrau
I.B.	74	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	zementiert		mittelstarke Schmerzen, Sturz aufs Knie
A.P.	73	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	zementiert		keine Allergietestung gewünscht, da bereits durchgeführt
A.M.	70	ungekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	zementiert		bis Ende August im Urlaub
R.W.	65	ungekoppelt, ohne Patellaersatz Scharnierendoprothese, ohne	zementiert		keine Untersuchung im Krankenhaus gewünscht
K.O.	67	Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		durch Unfall Infektion im Knie
R.P.	73	teilgekoppelt, ohne Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	nicht-zementiert		hat Beschwerden
M.S.	71	ungekoppelt, ohne Patellaersatz	Hybrid		ab Mitte September interessiert
F.E.	69	OP Dez 08			kein Interesse am Allergietest
F.H.	76	OP Sep 08 bikondyläre Oberflächenersatzprothese,			kein Interesse
G.K.	85	ungekoppelt, mit Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	Hybrid		Patientin ist schwerhörig
I.S.	71	ungekoppelt, mit Patellaersatz bikondyläre Oberflächenersatzprothese,	Hybrid		seit 4Jahren verstorben
R.B.	80	ungekoppelt, ohne Patellaersatz	nicht-zementiert		will mit Hausarzt sprechen

H.B.	73	Patellaersatz, Patellarückfläche Scharnierendoprothese, ohne	zementiert	hat Beschwerden
K.W.	73	Patellaersatz	zementiert	seit 1Jahr verstorben TEP-Wechsel ein Jahr nach OP,
S.H.	57	OP Mai 06		Ausschlusskriterium

Anhang-Tabelle 4: Zusammenfassung von Patientenabsagern, Implantat und Grund der Nichtteilnahme

### Fragebogen zur Metallverträglichkeit

(Prof. Dr. med. P. Thomas, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München)

#### I. Eigene Vorgeschichte

##### 1. Allgemeines

Rauch(t)en Sie Zigaretten?  Nein  Ja (jetzt)  Ja (früher)

Nehmen Sie Medikamente ein?  Nein  Ja, und zwar:  
 1..... Seit wann?.....  
 2..... Seit wann?.....  
 3..... Seit wann?.....

##### 2. Vorerkrankungen

Haben Sie anderweitige Erkrankungen?  Nein  Ja, und zwar  
 Hoher Blutdruck  
 Sonstige Herz-Kreislaufferkrankungen  
 Diabetes  
 Rheuma  
 Osteoporose  
 Sonstige.....

##### 3. Metallimplantate

Hatten sie **früher** schon einmal Beschwerden im Zusammenhang mit einem Metallimplantat?  
 Nein  Ja, und zwar: .....

Wann wurde das Metallimplantat entfernt? Datum:.....

Haben Sie **derzeit** ein Metallimplantat?  Nein  Ja, und zwar:

Hüftprothese  Knieprothese  Osteosynthesematerial  
 Sonstiges.....

Datum:.....

Körperseite:  rechts  links

Material:  Stahl  Kobalt  Chrom  Titan  Sonstiges

Hersteller/Typ: .....

Zementiert?  nein  Ja, und zwar mit ..... (Name des Zements)

Haben Sie heute Beschwerden im Zusammenhang mit dem Metallimplantat?

- Nein  Ja, und zwar:  
 Schmerzen  Schwellung  Rötung  Ekzem  
 Erguss  Lockerung  Bewegungseinschränkung  
 Sonstige.....

#### 4. Zahnmaterialien

Haben Sie künstliche Zahnmaterialien?  Nein  Ja, welche?

Art:  Prothese  Zahnimplantat  Krone/Brücke  Sonstiges

Material:  Kunststoff  Keramik  Metall  Titan  Sonstiges

Beschwerden:  keine

- Schmerzen  Brennen  Rötung  offene Stellen im Mund  
 Zahnfleischentzündung  Zahnfleischverdickung  
 Sonstiges.....

#### 5. Allergische Erkrankungen

Sind folgende Erkrankungen bei Ihnen aufgetreten?

- |               |                                                           |
|---------------|-----------------------------------------------------------|
| Heuschnupfen  | <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja |
| Asthma        | <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja |
| Neurodermitis | <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja |

Hautausschlag durch

- Metallkontakt an der Haut  Nein  Ja  
In Form von:  Juckreiz  Ekzeme  Rötung  
durch:  Schmuck  Uhrarmband  Jeansknopf

Andere Substanzen

- In Form von:  Juckreiz  Ekzeme/Ausschlag  Rötung  
Durch:  Medikamente  Nahrungsmittel

Welche allergischen Erkrankungen wurden bei Ihnen von ärztlicher Seite festgestellt?

- Heuschnupfen  Neurodermitis  allergisches Asthma  
 Medikamentenallergie  Kontaktallergie  
 Metallallergie auf:  Nickel  Chrom  Sonstiges.....

Haben Sie einen Allergiepass?  Nein  Ja



## II. Familiengeschichte (Eltern, Geschwister, Kinder)

Sind folgende Erkrankungen in Ihrer Familie aufgetreten?

Heuschnupfen  Nein  weiß nicht  Ja, bei  Mutter  Vater  Kinder  Geschwister  
Neurodermitis  Nein  weiß nicht  Ja, bei  Mutter  Vater  Kinder  Geschwister  
Asthma  Nein  weiß nicht  Ja, bei  Mutter  Vater  Kinder  Geschwister

### Oxford-Knee-Score [140]

Während der letzten 4 Wochen...

1 Wie würden Sie die Schmerzen beschreiben, die Sie üblicherweise in Ihrem Knie hatten?

1. Keine
2. Sehr Gering
3. Gering
4. Mäßig
5. Stark

2 Hatten Sie wegen Ihrem Knie Schwierigkeiten, sich selbst zu waschen und abzutrocknen (am ganzen Körper)?

1. Überhaupt keine Schwierigkeiten
2. Sehr geringe Schwierigkeiten
3. Mäßige Schwierigkeiten
4. Extreme Schwierigkeit
5. Unmöglich zu tun

3 Hatten Sie wegen Ihrem Knie Schwierigkeiten, in ein bzw. aus einem Auto zu steigen oder öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen? (welches Sie eher benutzen)

1. Überhaupt keine Schwierigkeiten
2. Sehr geringe Schwierigkeiten
3. Mäßige Schwierigkeiten
4. Extreme Schwierigkeit
5. Unmöglich zu tun

4 Wie lange konnten Sie gehen, bevor Sie starke Schmerzen in ihrem Knie bekamen (mit oder ohne Stock)?

1. Keine Schmerzen / > 30 Minuten
2. 16 bis 30 Minuten
3. 5 bis 15 Minuten
4. Nur zu Hause
5. Gar nicht

5 Wie schmerzhaft war es für Sie wegen Ihrem Knie, nach einer Mahlzeit wieder vom Tisch aufzustehen?

1. Gar nicht schmerzhaft
2. Ein wenig schmerzhaft

3. Mäßig schmerzhaft
4. Sehr schmerzhaft
5. Unerträglich

6 Haben Sie wegen Ihrem Knie beim Gehen gehinkt?

1. Selten / nie
2. Manchmal oder nur am Anfang
3. Oft, nicht nur am Anfang
4. Die meiste Zeit
5. Die ganze Zeit

7 Konnten Sie sich hinknien und danach wieder aufstehen?

1. Ja, leicht
2. Mit geringen Schwierigkeiten
3. Mit mäßigen Schwierigkeiten
4. Mit extremen Schwierigkeiten
5. Nein, unmöglich

8 Wurden Sie nachts im Bett durch Schmerzen in Ihrem Knie gestört?

1. Nie
2. Nur 1 oder 2 Nächte
3. Einige Nächte
4. Die meisten Nächte
5. Jede Nacht

9 Wie sehr haben Schmerzen in Ihrem Knie Ihre normale Arbeit (einschließlich Hausarbeit) beeinträchtigt?

1. Gar nicht
2. Ein wenig
3. Mäßig
4. Erheblich
5. Vollständig

10 Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Knie plötzlich "nachgibt" oder Sie nicht mehr tragen könnte?

1. Selten / nie
2. Manchmal oder nur am Anfang
3. Oft, nicht nur am Anfang
4. Die meiste Zeit
5. Die ganze Zeit

11 Konnten Sie die Haushaltseinkäufe selbst erledigen?

1. Ja, leicht
2. Mit geringen Schwierigkeiten
3. Mit mäßigen Schwierigkeiten
4. Mit extremen Schwierigkeiten
5. Nein, unmöglich

12 Konnten Sie eine Treppe hinunter gehen?

1. Ja, leicht
2. Mit geringen Schwierigkeiten
3. Mit mäßigen Schwierigkeiten
4. Mit extremen Schwierigkeiten
5. Nein, unmöglich

### **WOMAC-Score**

Modifiziert nach:

([http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_00000003315/7\\_Dissertationsschrift\\_Der\\_CLS\\_Schaft\\_nach\\_Spotorno\\_Anlage.pdf?hosts=](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000003315/7_Dissertationsschrift_Der_CLS_Schaft_nach_Spotorno_Anlage.pdf?hosts=))

Symptome: Diese Fragen beziehen sich auf die Symptome in ihrem Kniegelenk in der letzten Woche.

S1 Hatten Sie ein geschwollenes Knie?

- nie                       kaum                       manchmal                       oft                       immer

S2 Spüren Sie ein Reiben, hören Sie ein Klicken oder ein anderes Geräusch, wenn Sie ihr Knie bewegen?

- nie                       kaum                       manchmal                       oft                       immer

S3 Bleibt ihr Knie während einer Bewegung hängen oder blockiert es?

- nie                       kaum                       manchmal                       oft                       immer

S4 Können Sie ihr Knie vollständig strecken?

- nie                       kaum                       manchmal                       oft                       immer

S5 Können Sie ihr Knie vollständig abwinkeln bzw. beugen?

- nie                       kaum                       manchmal                       oft                       immer

Steifigkeit: Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Steifigkeit (nicht Schmerzen) in ihrem Kniegelenk. Steifigkeit ist ein Gefühl von Einschränkung oder Langsamkeit in der Beweglichkeit, wenn Sie ihre Gelenke bewegen. Bitte geben Sie für jede Frage die Stärke der Steifigkeit an, die sie in der letzten Woche verspürt haben.

S6 Wie stark ist die Steifigkeit gerade nach dem Erwachen am Morgen?

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

S7 Wie stark ist Ihre Steifigkeit nach Sitzen, Liegen oder Ausruhen im späteren Verlauf des Tages?

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

Schmerz:

P1 Wie oft verspüren Sie Knieschmerzen?

- niemals                       monatlich                       wöchentlich                       täglich                       immer

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Stärke der Schmerzen, die Sie in ihrem Kniegelenk haben. Bitte geben Sie für jede Frage die Stärke der Schmerzen an, die Sie bei den folgenden Tätigkeiten in der letzten Woche verspürt haben.

P2 Drehen auf dem Knie

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

P3 das Knie vollständig strecken

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

P4 das Knie vollständig beugen

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

P5 Gehen auf ebenen Boden

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

P6 Treppen hinauf- oder hinuntersteigen

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

P7 nachts im Bett

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

P8 Sitzen oder Liegen

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

P9 Stehen

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

Fragen zur körperlichen Tätigkeit: Die folgenden Fragen beziehen sich auf ihre körperliche Tätigkeit. Damit ist die Fähigkeit gemeint, sich im Alltag zu bewegen und sich um sich selbst zu kümmern. Bitte geben Sie für jede der folgenden Tätigkeiten den Schwierigkeitsgrad an, den Sie in der letzten Woche wegen Beschwerden in ihrem Kniegelenk gespürt haben.

A1 Treppen hinuntersteigen

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A2 Treppen hinaufsteigen

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A3 Aufstehen vom Sitzen

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A4 Stehen

- keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A5 sich zu Boden bücken

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A6 Gehen auf ebenen Boden

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A7 Einsteigen ins Auto / Aussteigen aus dem Auto

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A8 Einkaufen gehen

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A9 Socken / Strümpfe anziehen

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A10 vom Bett aufstehen

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A11 Socken / Strümpfe ausziehen

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A12 im Bett liegen

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A13 ins Bad / aus dem Bad steigen

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A14 Sitzen

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A15 Sich auf die Toilette setzen / Aufstehen von der Toilette

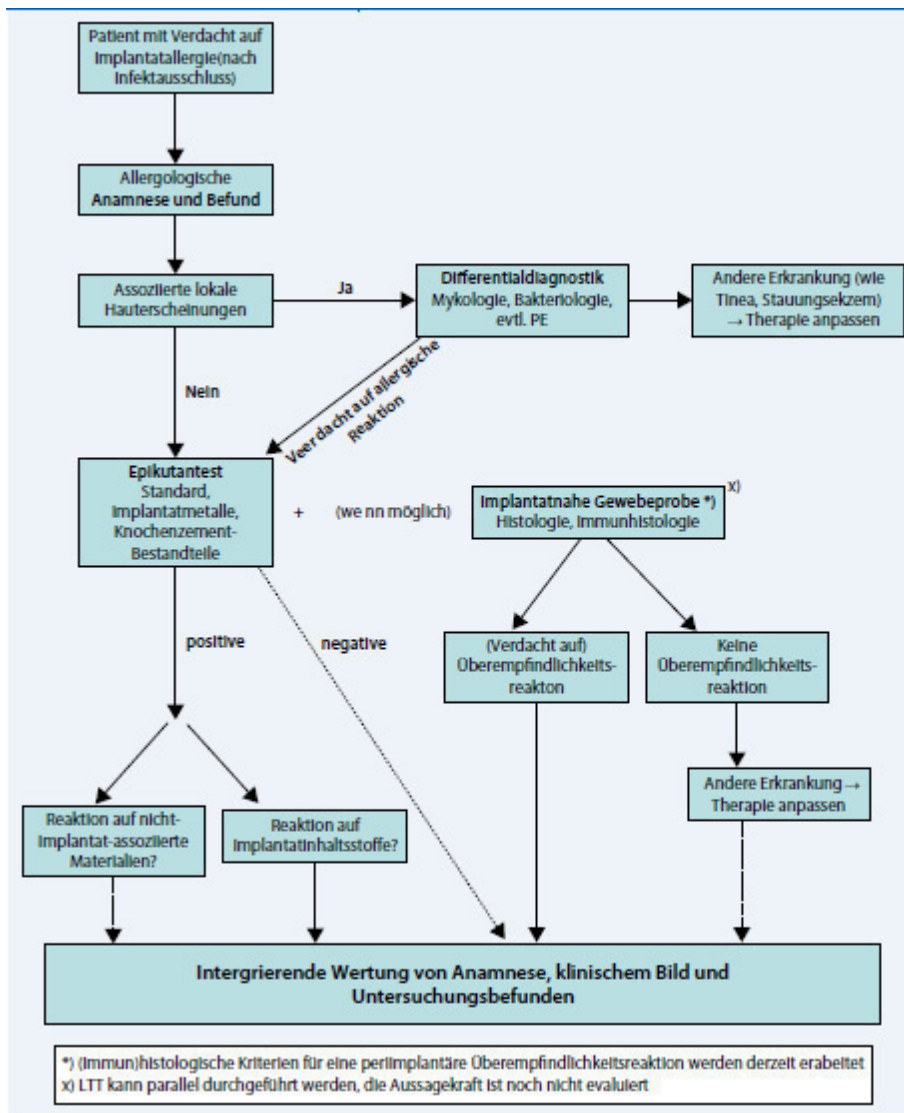
keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A16 anstrengende Hausarbeiten

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark

A17 leichte Hausarbeiten

keine                       leicht                       mittelmäßig                       stark                       sehr stark



**Abb. 1** ◀ Diagnostikschritte bei Verdacht auf Metallimplantatallergie

Anhang-Abb. 4: Diagnostikschritfolge bei Verdacht auf Metallimplantatallergie (entnommen aus [141])

## **10. Danksagung**

Besonderen Dank möchte ich Prof. Peter Thomas aussprechen, der mir das Thema dieser Arbeit bereitgestellt und mich hervorragend betreut hat.

Außerdem danke ich Dr. Burkhard Summer und Ralf Pohl für die Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Ausarbeitung der wissenschaftlichen Arbeit.

PD Dr. med. Hans Gollwitzer, Dr. med. Ingo Banke und Dr. med. P. Prodingler danke ich für die gute Zusammenarbeit, für die Bereitstellung des Patientenkollektivs und die Unterstützung in der orthopädischen Begutachtung der Patienten.

Ich danke Elizabeth Heller, die ich durch Zufall kennengelernt habe und die mich trotz nur kurzer Bekanntschaft in die Auswertung wissenschaftlicher Daten eingearbeitet hat.

## 11. Literaturverzeichnis

1. Plewig, L., Burgdorf, H., Hertl, R., Ruzicka, *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Vol. 6. Auflage. 2012, Berlin: Springer.
2. Traidl-Hoffmann, C. and J. Ring, *Is there an in vitro test for type IV allergy discriminating between sensitization and allergic disease?* Clin Exp Allergy, 2008. **38**(9): p. 1412-5.
3. Thyssen, J.P., et al., *The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings*. Contact Dermatitis, 2007. **57**(5): p. 287-99.
4. Mortz, C.G. and K.E. Andersen, *New aspects in allergic contact dermatitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008. **8**(5): p. 428-32.
5. Delescluse J, D.Y., *Nickel allergy in Europe: the new European legislation*. Dermatology, 1994. **189**(Suppl 2): p. 56-7.
6. Schafer, T., et al., *Epidemiology of contact allergy in adults*. Allergy, 2001. **56**(12): p. 1192-6.
7. Dotterud, L.K. and T. Smith-Sivertsen, *Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway*. Contact Dermatitis, 2007. **56**(1): p. 10-5.
8. Granchi, D., et al., *Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2006. **77**(2): p. 257-64.
9. Wengler, A., U. Nimptsch, and T. Mansky, *Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(23-24): p. 407-16.
10. Pizzoferrato, C.E., Ciapetti G, Granchi D, Savarino L, Stea S, *Inflammatory response to metals and ceramics*. Integrated biomaterials science, ed. B. R. 2002, New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 735-91.
11. Thomas, P., et al., *Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature*. Contact Dermatitis, 2006. **55**(4): p. 199-202.
12. Thomas, P., et al., *[Orthopedic surgical implants and allergies: joint statement by the implant allergy working group (AK 20) of the DGOOC (German association of orthopedics and orthopedic surgery), DKG (German contact dermatitis research group) and dgaki (German society for allergology and clinical immunology)]*. Orthopade, 2008. **37**(1): p. 75-88.
13. Schuh, A., et al., *[Allergic potential of titanium implants]*. Orthopade, 2005. **34**(4): p. 327-8, 330-3.
14. Holzwarth, U., et al., *[Metallurgical differentiation of cobalt-chromium alloys for implants]*. Orthopade, 2005. **34**(10): p. 1046-7, 1049-51.
15. Kühn, K., *PMMA Cements*, ed. D. Kraplow. 2014, Berlin, Heidelberg: Springer Medizin.
16. Haddad, F.S., et al., *Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement*. J Bone Joint Surg Br, 1996. **78**(4): p. 546-9.
17. Krenn, V., et al., *[Histopathologic diagnostics in endoprosthetics: periprosthetic neosynovialitis, hypersensitivity reaction, and arthrofibrosis]*. Orthopade, 2009. **38**(6): p. 520-30.



18. Granchi, D., et al., *Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties*. *Biomaterials*, 2008. **29**(10): p. 1494-500.
19. Hallab, N., *Metal sensitivity in patients with orthopedic implants*. *J Clin Rheumatol*, 2001. **7**(4): p. 215-8.
20. Thomas, P. and B. Summer, *Diagnosis and management of patients with allergy to metal implants*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015. **11**(4): p. 501-9.
21. Kubba, R., J.S. Taylor, and K.E. Marks, *Cutaneous complications of orthopedic implants. A two-year prospective study*. *Arch Dermatol*, 1981. **117**(9): p. 554-60.
22. Lhotka, C.G., et al., *Are allergic reactions to skin clips associated with delayed wound healing?* *Am J Surg*, 1998. **176**(4): p. 320-3.
23. Thomas, B.S., Rueff F, *Kontaktallergie gegen Endoprothesenkomponenten als mögliche Ursache einer Knieendoprothesen-Unverträglichkeit*. *Allergo J*, 2004. **13**(55).
24. Richter-Hintz, D., et al., *[Sensitivity to constituents of bone cement in a patient with joint prosthesis]*. *Hautarzt*, 2004. **55**(10): p. 987-9.
25. Bellamy, N., *WOMAC: a 20-year experiential review of a patient-centered self-reported health status questionnaire*. *J Rheumatol*, 2002. **29**(12): p. 2473-6.
26. Bellamy, N., et al., *Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee*. *J Rheumatol*, 1988. **15**(12): p. 1833-40.
27. Bellamy, N., et al., *Validation study of a computerized version of the Western Ontario and McMaster Universities VA3.0 Osteoarthritis Index*. *J Rheumatol*, 1997. **24**(12): p. 2413-5.
28. Stucki, G., et al., *[Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index]*. *Z Rheumatol*, 1996. **55**(1): p. 40-9.
29. Steigleder, *Dermatologie und Venerologie*. Vol. 5. 1987, Stuttgart-New York: Thieme Verlag.
30. Amini, M., et al., *Evaluation and management of metal hypersensitivity in total joint arthroplasty: a systematic review*. *J Long Term Eff Med Implants*, 2014. **24**(1): p. 25-36.
31. Thomas, P., *Clinical and diagnostic challenges of metal implant allergy using the example of orthopaedic surgical implants: Part 15 of the Series Molecular Allergology*. *Allergo J Int*, 2014. **23**(6): p. 179-185.
32. Thomsen, M., V. Krenn, and P. Thomas, *[Adverse reactions to metal orthopedic implants after knee arthroplasty]*. *Hautarzt*, 2016. **67**(5): p. 347-51.
33. Thomas, P., *[Allergic reactions to implant materials]*. *Orthopade*, 2003. **32**(1): p. 60-4.
34. Coleman, R.F., J. Herrington, and J.T. Scales, *Concentration of wear products in hair, blood, and urine after total hip replacement*. *Br Med J*, 1973. **1**(5852): p. 527-9.
35. Merritt, K. and S.A. Brown, *Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions*. *Clin Orthop Relat Res*, 1996(329 Suppl): p. S233-43.
36. Sunderman, F.W., Jr., et al., *Cobalt, chromium, and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-coated knee or hip prostheses*. *J Orthop Res*, 1989. **7**(3): p. 307-15.
37. Granchi, D., et al., *Cytokine release in mononuclear cells of patients with Co-Cr hip prosthesis*. *Biomaterials*, 1999. **20**(12): p. 1079-86.

38. Mostardi RA, P.A., Kovacic MW, Askew MJ, *Prosthetic metals have a variable necrotic threshold in human fibroblasts: An in vitro study*. J Biomed Mater Res, 2001. **59**: p. 605-610.
39. Schmidt, M., et al., *Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel*. Nat Immunol, 2010. **11**(9): p. 814-9.
40. Urban, R.M., et al., *Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement*. J Bone Joint Surg Am, 2000. **82**(4): p. 457-76.
41. Willert, H.G. and M. Semlitsch, *Tissue reactions to plastic and metallic wear products of joint endoprostheses*. Clin Orthop Relat Res, 1996(333): p. 4-14.
42. Ale, S.I. and H.I. Maibach, *Reproducibility of patch test results: a concurrent right-versus-left study using TRUE Test*. Contact Dermatitis, 2004. **50**(5): p. 304-12.
43. Summer, B., et al., *[Role of the lymphocyte transformation test in the evaluation of metal sensitization]*. Hautarzt, 2016. **67**(5): p. 380-4.
44. Klein, R., *"Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest" - Addendum zum LTT-Papier der RKI-Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin"*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2008. **51**: p. 1070-1076.
45. Thomas, P. and M. Thomsen, *[Implant allergies]*. Hautarzt, 2010. **61**(3): p. 255-62; quiz 263-4.
46. Rau, C., P. Thomas, and M. Thomsen, *[Metal sensitivity in patients with joint replacement arthroplasties before and after surgery]*. Orthopade, 2008. **37**(2): p. 102-10.
47. Eben, R., et al., *[Contact allergy to metals and bone cement components in patients with intolerance of arthroplasty]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135**(28-29): p. 1418-22.
48. Summer, B., et al., *Patch test reactivity to a cobalt-chromium-molybdenum alloy and stainless steel in metal-allergic patients in correlation to the metal ion release*. Contact Dermatitis, 2007. **57**(1): p. 35-9.
49. Erpenbach, J. and E. Hofmeister, *Hypersensitivity to polymethylmethacrylate following shoulder hemiarthroplasty*. Orthopedics, 2008. **31**(7): p. 708.
50. Thomas, B., et al., *High frequency of contact allergy to implant and bone cement components, in particular gentamicin, in cemented arthroplasty with complications: usefulness of late patch test reading*. Contact Dermatitis, 2015. **73**(6): p. 343-9.
51. Bader, R., et al., *[Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy]*. Orthopade, 2008. **37**(2): p. 136-42.
52. Dietrich, K.A., et al., *Intolerance reactions to knee arthroplasty in patients with nickel/cobalt allergy and disappearance of symptoms after revision surgery with titanium-based endoprostheses*. J Dtsch Dermatol Ges, 2009. **7**(5): p. 410-3.
53. Thomas, P., et al., *[Characteristics of 200 patients with suspected implant allergy compared to 100 symptom-free arthroplasty patients]*. Orthopade, 2013. **42**(8): p. 607-13.
54. Brehler, R. and H. Merk, *[In vitro testing for allergic contact dermatitis]*. Hautarzt, 2005. **56**(12): p. 1141-3.
55. Olumide, Y.M., *Contact dermatitis in Nigeria*. Contact Dermatitis, 1985. **12**(5): p. 241-6.

56. Sharma, V.K., G. Sethuraman, and R. Bhat, *Evolution of clinical pattern of parthenium dermatitis: a study of 74 cases*. Contact Dermatitis, 2005. **53**(2): p. 84-8.
57. Schnuch, A., et al., *Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CE-DUR) approach*. Contact Dermatitis, 2002. **47**(1): p. 32-9.
58. Barros, M.A., et al., *Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren*. Contact Dermatitis, 1991. **25**(3): p. 156-9.
59. Smith-Sivertsen, T., L.K. Dotterud, and E. Lund, *Nickel allergy and its relationship with local nickel pollution, ear piercing, and atopic dermatitis: a population-based study from Norway*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(5 Pt 1): p. 726-35.
60. Menne, T. and K. Rasmussen, *Regulation of nickel exposure in Denmark*. Contact Dermatitis, 1990. **23**(1): p. 57-8.
61. Thienpont, E. and Y. Berger, *No allergic reaction after TKA in a chrome-cobalt-nickel-sensitive patient: case report and review of the literature*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2013. **21**(3): p. 636-40.
62. Munch, H.J., et al., *The association between metal allergy, total knee arthroplasty, and revision: study based on the Danish Knee Arthroplasty Register*. Acta Orthop, 2015. **86**(3): p. 378-83.
63. Frosch PJ, M.T., Lepoittevin J-P, *Contact Dermatitis*. Vol. 4th edition. 2006, Berlin Heidelberg: Springer.
64. Brasch, J., et al., *Reproducibility of patch tests. A multicenter study of synchronous left-versus right-sided patch tests by the German Contact Dermatitis Research Group*. J Am Acad Dermatol, 1994. **31**(4): p. 584-91.
65. Nethercott, *Practical problems in the use of patch testing in the evaluation of patients with contact dermatitis*. Curr Probl Dermatol, 1990. **2**: p. 4.
66. Diepgen, T.L. and P.J. Coenraads, *Sensitivity, specificity and positive predictive value of patch testing: the more you test, the more you get? ESCD Working Party on Epidemiology*. Contact Dermatitis, 2000. **42**(6): p. 315-7.
67. Thyssen, J.P., et al., *10-year prevalence of contact allergy in the general population in Denmark estimated through the CE-DUR method*. Contact Dermatitis, 2007. **57**(4): p. 265-72.
68. Weston, W.L., et al., *Prevalence of positive epicutaneous tests among infants, children, and adolescents*. Pediatrics, 1986. **78**(6): p. 1070-4.
69. Dotterud, L.K. and E.S. Falk, *Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren*. Acta Paediatr, 1995. **84**(4): p. 402-6.
70. Peltonen, L., *Nickel sensitivity in the general population*. Contact Dermatitis, 1979. **5**(1): p. 27-32.
71. Magnusson, B. and K. Hersle, *Patch test methods. II. Regional variations of patch test responses*. Acta Derm Venereol, 1965. **45**(4): p. 257-61.
72. Nielsen, N.H. and T. Menne, *Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark*. Acta Derm Venereol, 1992. **72**(6): p. 456-60.
73. Nethercott JR, H.D., Adams RM et al., *Results of first and second readings with standard screening tray in North America: 1985 to 1989*. Am J Contact Dermat, 1991. **2**: p. 255-259.
74. Shehade, S.A., M.H. Beck, and V.F. Hillier, *Epidemiological survey of standard series patch test results and observations on day 2 and day 4 readings*. Contact Dermatitis, 1991. **24**(2): p. 119-22.

75. Ingber, A., A. Sasson, and M. David, *The seasonal influence on patch test reactions is significant in Israel*. *Contact Dermatitis*, 1998. **39**(6): p. 318-9.
76. Eben, R., et al., [*Implant allergy register--a first report*]. *Orthopade*, 2009. **38**(6): p. 557-62.
77. Cancilleri, F., et al., *Allergy to components of total hip arthroplasty before and after surgery*. *Ital J Orthop Traumatol*, 1992. **18**(3): p. 407-10.
78. Descotes, J., *Importance of immunotoxicity in safety assessment: a medical toxicologist's perspective*. *Toxicol Lett*, 2004. **149**(1-3): p. 103-8.
79. High, W.A., et al., *Granulomatous reaction to titanium alloy: an unusual reaction to ear piercing*. *J Am Acad Dermatol*, 2006. **55**(4): p. 716-20.
80. Motolese, A., et al., *Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry*. *Contact Dermatitis*, 1993. **28**(2): p. 59-62.
81. Hallab, N.J., et al., *Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty*. *J Orthop Res*, 2005. **23**(2): p. 384-91.
82. Carlsson, A.S., B. Magnusson, and H. Moller, *Metal sensitivity in patients with metal-to-plastic total hip arthroplasties*. *Acta Orthop Scand*, 1980. **51**(1): p. 57-62.
83. Rooker, G.D. and J.D. Wilkinson, *Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement. A prospective study*. *J Bone Joint Surg Br*, 1980. **62-B**(4): p. 502-5.
84. Duchna, H.W., et al., [*Prospective study of the significance of contact sensitization caused by metal implants*]. *Zentralbl Chir*, 1998. **123**(11): p. 1271-6.
85. Thomas P, B.L., Döring M et al., *Increased metal sensitivity and periimplant T-lymphocytic inflammation in patients with failed metal-to-metal total hip replacement*. *J Bone Joint Surg* (submitted), 2007.
86. Mikhael MM, H.A., Sierra RJ, *Failure of metal-on-metal total hip arthroplasty mimicking hip infection. A report of two cases*. *J Bone Joint Surg Am*, 2009. **91**(2): p. 443-446.
87. Pichler, W.J. and J. Tilch, *The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity*. *Allergy*, 2004. **59**(8): p. 809-20.
88. Ständer S, T.P., Rueff F, Summer B, *Comparative assessment of nickel sensitization based on medical history, patch test and lymphocyte transformation test*. *Allergo J Int.*, 2014. **2014**(23): p. 1.
89. Thomas, P., et al., [*Allergy towards bone cement*]. *Orthopade*, 2006. **35**(9): p. 956, 958-60.
90. Jager, M. and B.R. Balda, *Loosening of a total hip prosthesis at contact allergy due to benzoyl peroxide*. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1979. **94**(3): p. 175-8.
91. Romaguera, C., F. Grimalt, and J. Vilaplana, *Methyl methacrylate prosthesis dermatitis*. *Contact Dermatitis*, 1985. **12**(3): p. 172.
92. Haddad, F.S., et al., *Cement hypersensitivity: a cause of aseptic loosening?* *J Bone Joint Surg Br*, 1995. **77**(2): p. 329-30.
93. Wetzell, S. and P. Thomas, *Allergie gegen Implantatwerkstoffe*. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. 2004, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer. S. 817-818.
94. Fries JD, F.A., *Contact dermatiti in surgeons from methyl methacrylate bone cement*. *J Bone Joint Surg Am*, 1975. **75**: p. 547-550.
95. Kassis, V., P. Vedel, and E. Darre, *Contact dermatitis to methyl methacrylate*. *Contact Dermatitis*, 1984. **11**(1): p. 26-8.

96. Pickering C, B.D., Birtwistle IH, Griffiths DL, *Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopedic theatre sister*. Br Med J, 1986. **292**: p. 1362-1363.
97. Villar RN, J.F., Scott PM, *Occupational asthma due to methyl methacrylate bone cement*. Br Med J, 1986. **292**: p. 1597.
98. Dejobert, Y., F. Piette, and P. Thomas, *Contact dermatitis from benzoyl peroxide in dental prostheses*. Contact Dermatitis, 2002. **46**(3): p. 177-8.
99. Gebhart, M. and J. Geier, *Evaluation of patch test results with denture material series*. Contact Dermatitis, 1996. **34**(3): p. 191-5.
100. Kanerva, L., K. Alanko, and T. Estlander, *Allergic contact gingivostomatitis from a temporary crown made of methacrylates and epoxy diacrylates*. Allergy, 1999. **54**(12): p. 1316-21.
101. Koutis, D. and S. Freeman, *Allergic contact stomatitis caused by acrylic monomer in a denture*. Australas J Dermatol, 2001. **42**(3): p. 203-6.
102. Lunder, T. and M. Rogl-Butina, *Chronic urticaria from an acrylic dental prosthesis*. Contact Dermatitis, 2000. **43**(4): p. 232-3.
103. Verschueren GL, B.D., *Allergy to N,N-dimethyl-p-toluidine in dental materials*. Contact Dermatitis, 1991. **24**: p. 1597.
104. Yiannias JA, e.-A.R., Hand JH et al., *Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus*. J Am Acac Dermatol, 2000. **42**: p. 177-182.
105. Hume WR, G.T., *Bioavailability of components of resin-based materials which are applied to teeth*. Crit Rev Oral Biol Med, 1996. **7**: p. 172-179.
106. Geier, J., et al., *[Allergy diagnostics in suspected implant intolerance: practical approach. A position paper of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG)]*. Hautarzt, 2008. **59**(7): p. 594-7.
107. Breusch, S.J. and K.D. Kuhn, *[Bone cements based on polymethylmethacrylate]*. Orthopade, 2003. **32**(1): p. 41-50.
108. Gerzina, T.M. and W.R. Hume, *Diffusion of monomers from bonding resin-resin composite combinations through dentine in vitro*. J Dent, 1996. **24**(1-2): p. 125-8.
109. Wahlig, H. and H.W. Buchholz, *[Experimental and clinical studies on the release of gentamicin from bone cement]*. Chirurg, 1972. **43**(10): p. 441-5.
110. Fletcher, M.D., et al., *Gentamicin concentrations in diagnostic aspirates from 25 patients with hip and knee arthroplasties*. Acta Orthop Scand, 2004. **75**(2): p. 173-6.
111. Farronato, G., et al., *Titanium appliances for allergic patients*. J Clin Orthod, 2002. **36**(12): p. 676-9.
112. Tan, M. and H. Suzuki, *Usefulness of titanium implants for systemic contact dermatitis due to orthopaedic prostheses*. Contact Dermatitis, 1995. **33**(3): p. 202.
113. Peters, M.S., et al., *Pacemaker contact sensitivity*. Contact Dermatitis, 1984. **11**(4): p. 214-8.
114. Verbov, J., *Pacemaker contact sensitivity*. Contact Dermatitis, 1985. **12**(3): p. 173.
115. Brun, R. and N. Hunziker, *Pacemaker dermatitis*. Contact Dermatitis, 1980. **6**(3): p. 212-3.
116. Viraben, R., S. Boulinguez, and C. Alba, *Granulomatous dermatitis after implantation of a titanium-containing pacemaker*. Contact Dermatitis, 1995. **33**(6): p. 437.

117. Yamauchi, R., A. Morita, and T. Tsuji, *Pacemaker dermatitis from titanium*. *Contact Dermatitis*, 2000. **42**(1): p. 52-3.
118. Lalor, P.A., et al., *Sensitivity to titanium. A cause of implant failure?* *J Bone Joint Surg Br*, 1991. **73**(1): p. 25-8.
119. Cadosch, D., et al., *Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening--current concepts*. *J Biomed Mater Res A*, 2009. **91**(4): p. 1252-62.
120. Thomas, P., et al., *Allergy or tolerance: reduced inflammatory cytokine response and concomitant IL-10 production of lymphocytes and monocytes in symptom-free titanium dental implant patients*. *Biomed Res Int*, 2013. **2013**: p. 539834.
121. Mitchell, D.L., S.A. Synnott, and J.A. VanDercreek, *Tissue reaction involving an intraoral skin graft and CP titanium abutments: a clinical report*. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1990. **5**(1): p. 79-84.
122. Holgers, K.M., P. Thomsen, and A. Tjellstrom, *Persistent irritation of the soft tissue around an osseointegrated titanium implant. Case report*. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1994. **28**(3): p. 225-30.
123. Thomas, P., et al., *Impaired wound-healing, local eczema, and chronic inflammation following titanium osteosynthesis in a nickel and cobalt-allergic patient: a case report and review of the literature*. *J Bone Joint Surg Am*, 2011. **93**(11): p. e61.
124. Albrektsson, T., et al., *"Peri-Implantitis": A Complication of a Foreign Body or a Man-Made "Disease". Facts and Fiction*. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2004. **18**(4): p. 840-9.
125. Romaguera, C. and F. Grimalt, *Pacemaker dermatitis*. *Contact Dermatitis*, 1981. **7**(6): p. 333.
126. Tilsley, D.A. and H. Rotstein, *Sensitivity caused by internal exposure to nickel, chrome and cobalt*. *Contact Dermatitis*, 1980. **6**(3): p. 175-8.
127. Suhonen, R. and L. Kanerva, *Allergic contact dermatitis caused by palladium on titanium spectacle frames*. *Contact Dermatitis*, 2001. **44**(4): p. 257-8.
128. Bircher, A.J. and W.B. Stern, *Allergic contact dermatitis from "titanium" spectacle frames*. *Contact Dermatitis*, 2001. **45**(4): p. 244-5.
129. Summer, B., et al., *Molecular analysis of T-cell clonality with concomitant specific T-cell proliferation in vitro in nickel-allergic individuals*. *Allergy*, 2001. **56**(8): p. 767-70.
130. Luque, I., et al., *In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions*. *Allergy*, 2001. **56**(7): p. 611-8.
131. Basketter, D. and T. Menne, *Lymphocyte transformation test in patients with allergic contact dermatitis*. *Contact Dermatitis*, 2005. **53**(1): p. 1.
132. Thomas, P., et al., *Patients with intolerance reactions to total knee replacement: combined assessment of allergy diagnostics, periprosthetic histology, and peri-implant cytokine expression pattern*. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 910156.
133. Basketter, D.A., E. Whittle, and B. Monk, *Possible allergy to complex titanium salt*. *Contact Dermatitis*, 2000. **42**(5): p. 310-1.
134. Okamura T, M.M., Fukushima D, Yamane G, *A skin patch test for the diagnosis of titanium allergy*. *J Dent Res*, 1999. **78**: p. 1135.
135. Linneberg, A., et al., *Smoking might be a risk factor for contact allergy*. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. **111**(5): p. 980-4.

136. Meijer, C., et al., *Ear piercing, and nickel and cobalt sensitization, in 520 young Swedish men doing compulsory military service*. Contact Dermatitis, 1995. **32**(3): p. 147-9.
137. Willert HG, B.A., Fayyazi A, Lohmann CH, *Histopathologische Veränderungen bei Metall/Metall-Gelenken geben Hinweise auf eine zellvermittelte Überempfindlichkeit*. Osteologie, 2000. **9**: p. 165-179.
138. Willert HG, B.G., Fayyazi A, *Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study*. J Bone Joint Surg Am, 2005. **87**: p. 28-36.
139. Baur, W., et al., *[Pathological findings in tissue surrounding revised metal/metal articulations]*. Orthopade, 2005. **34**(3): p. 225-6, 228-33.
140. Naal, F.D., et al., *The 12-item Oxford Knee Score: cross-cultural adaptation into German and assessment of its psychometric properties in patients with osteoarthritis of the knee*. Osteoarthritis Cartilage, 2009. **17**(1): p. 49-52.
141. Thomas, P. and M. Thomsen, *[Allergy diagnostics in implant intolerance]*. Orthopade, 2008. **37**(2): p. 131-5.