

Johannes Sebastian Kirsch  
Dr. med.

## **Der Einfluss von Metallionen auf humane CD4+ T-Lymphozyten**

Fach: Orthopädie

Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Zeifang

Durch Korrosion von Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen metallischer Implantate werden Metallionen im Bereich des Implantats freigesetzt. Diese Metallionen können lokale als auch systemische Auswirkungen auf das Immunsystem haben und daher zur Entstehung von Komplikationen wie Hypersensitivitätsreaktionen und Pseudotumoren führen, die vermutlich eine aseptische Prothesenlockerung begünstigen können. Ein kausaler Zusammenhang ist diesbezüglich jedoch nicht vollständig beschrieben und in der gegenwärtigen Literatur wird nur der Einfluss von Metallsalzen auf Zellen des Immunsystems und Bindegewebe untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Einfluss einer Metallionenmischung, die aus einer klinisch angewendeten Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung eines Knieimplantats hergestellt wurde, sowie gleichermaßen der Einfluss einzelner Metallsalze auf primäre humane CD4+ T-Lymphozyten von Patienten mit Arthrose in vitro untersucht.

Im ersten Versuchsteil wurde der Einfluss der Metallionenmischung im Hinblick auf die Viabilität, frühe und späte Apoptose untersucht. Im Weiteren wurde nach gleichem Schema mit den einzelnen Metallsalzen von Kobalt(II+)-, Chrom(III+)- (Hexahydrat), Molybdän(V+)- und Nickel(II+)-chlorid verfahren. Es zeigte sich bei unstimulierten und stimulierten CD4+ T-Lymphozyten, dass die Metallionenmischung und das Kobalt(II+)-chlorid in hohen Konzentrationen toxisch auf CD4+ T-Lymphozyten wirkten und zu einer Reduktion vitaler Zellen und zu einer Erhöhung von Zellen in früher und später Apoptose führten. Im Vergleich der Toxizität zeigte die Metallionenmischung in Gegensatz zu Kobalt(II+)-chlorid größere toxische Effekte. Für Chrom(III+)- (Hexahydrat), Molybdän(V+)- und Nickel(II+)-chlorid konnten bei den untersuchten Konzentrationen keine toxischen Effekte nachgewiesen werden.

Im zweiten Versuchsteil wurde der Einfluss der Metallionenmischung aus der Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung auf die Expression der Oberflächenmarker von CD4+ T-Lymphozyten untersucht. Auch hier wurde nach gleichem Schema mit den einzelnen Metallsalzen von Kobalt(II+)-, Chrom(III+)- (Hexahydrat), Molybdän(V+) und Nickel(II+)-chlorid verfahren.

Es zeigte sich in der Gesamtheit der Oberflächenmarker bei allen Konzentrationen der Metallionenmischung und der einzelnen Metallsalze des Kobalt(II+)-, Chrom(III+)- (Hexahydrat), Molybdän(V+) und Nickel(II+)-chlorids keine Aktivierung der unstimulierten CD4+ T-Lymphozyten. Im Weiteren zeigte sich bei hohen Konzentrationen der Metallionenmischung und des Kobalt(II+)-chlorids eine Suppression der Expression der Oberflächenmarker bei stimulierten CD4+ T-Lymphozyten. Die Suppression durch die Metallionenmischung war tendenziell stärker ausgeprägt als beim Kobalt(II+)-chlorid.

Im dritten Versuchsteil wurde der Einfluss der Metallionenmischung auf die Proliferationsfähigkeit von stimulierten CD4+ T-Lymphozyten untersucht. Es ergab sich eine konzentrationsabhängige Reduktion der Proliferationsfähigkeit, die bei hohen Konzentrationen der Metallionenmischung fast vollständig aufgehoben war.

In der vorliegenden Promotionsarbeit ließen sich sowohl toxische als auch in Bezug auf Aktivierung und Proliferation supprimierende Effekte auf CD4+ T-Lymphozyten nachweisen. Dies konnte für die Metallionenmischung und insbesondere für das Kobalt(II+)-chlorid, das über 60 Prozent von regulär verwendeten Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen ausmacht, demonstriert werden. Schon in früheren Arbeiten wurde das Kobalt(II+) hauptverantwortlich für die Toxizität und Suppression gemacht, während in gegenwärtigen Untersuchungen auch dem reaktiven Chrom(VI+) ein hoher Stellenwert in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion eingeräumt wurde. Da in der Metallionenmischung aus der Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung sowohl Kobalt(II+) als auch Chrom(VI+) in Kombination vorkamen und eine erhöhte Toxizität und Suppression der CD4+ T-Lymphozyten auf zellulärer Ebene im Gegensatz zum toxischen Kobalt(II+)-chlorid allein auftraten, erscheint es möglich, dass die Oxidationsstufen und die Wertigkeiten der Metallionen eine wichtige Rolle spielen. Insbesondere eine synergistische Potenzierung des reaktiven Chrom(VI+) und Kobalt(II+) könnte maßgeblich die Suppression und Toxizität auf CD4+ T-Lymphozyten verstärken, weshalb die Toxizität der Metallionen in Kombination in vivo im Bereich der Implantate aktuell möglicherweise unterschätzt wird. Durch die Effekte der Metallionen auf humane CD4+ T-Lymphozyten erscheint es möglich, dass es zu einer Modulation der Immunzellen lokal im Bereich von Implantaten und auch systemisch kommen könnte. Dies könnte immunologische Komplikationen wie Pseudotumore und Hypersensitivitätsreaktionen zur Folge haben. Zusätzlich könnten die Metallionen Abwehrmechanismen im Bereich der Implantate schwächen und dadurch Protheseninfekte begünstigen, die eine sehr ernste und klinisch relevante Komplikation der orthopädischen Endoprothetik darstellen.

