

Immuntoxikologie dentaler Werkstoffe

Biochemie und Diagnostik der individuellen Toleranz gegenüber einer chronischen Belastung mit Metallen und anderen Xenobiotika

I. Einleitung

Die seit Jahren kontrovers geführte Diskussion über das gesundheitsschädigende Potential von verdeutlicht die Problematik der Biokompatibilität eines körperfremden Ersatzmaterials. Aber auch bezüglich anderer dentaler Werkstoffe oder Implantatmaterialien (Schwermetalle, Kunststoffe, Zemente, Wurzelfüllmaterialien, Titan, Silikon) werden immer wieder kritische Stimmen laut. Die Komplexität der Thematik spiegelt sich in der Einschätzung des Schädigungspotentials von Quecksilber wider. Kaum ein anderes Metall ist bezüglich seiner Toxizität besser erforscht und trotzdem scheint keine klare Aussage möglich. Seit langem ist bekannt, daß Quecksilber aus Amalgamfüllungen in meßbaren Mengen freigesetzt wird. Ein Teil der aufgenommenen Hg-Menge wird im Körper gespeichert, wobei für einzelne Organe erhebliche Unterschiede bestehen. Die Hauptmenge (50 –90 %) wird in den Nieren deponiert, der Rest in Leber, Gehirn, Schilddrüse, Hypophyse, Pankreas und Geschlechtsorganen. Zumindest in einigen Organen wie Gehirn, Niere, endokrine Drüsen bleiben Restmengen von Quecksilber über Jahre nachweisbar (WHO, 1991). Nylander berichtete bereits 1987, daß Quecksilber vor allem in Niere und Gehirn hohe Konzentrationen erreicht, die direkt mit der Zahl der Amalgamfüllungen korrelieren. Drasch (1994) demonstrierte darüber hinaus, daß in fetalem Gewebe Quecksilber in Abhängigkeit vom Amalgamstatus der Mutter angereichert wird, wobei bereits bei 6 -10 Zahnfüllungen der Mutter entsprechende Erwachsenenwerte erreicht werden. Seitdem gilt als gesichert, daß ein wesentlicher Teil der Quecksilberbelastung der Bevölkerung von Zahn amalgam ausgeht und die Höhe der Organbelastung unmittelbar mit der Zahl der Amalgamfüllungen korreliert (Zinke: Bundes-

gesundheitsblatt, 1994).

Die meisten aktuellen Daten sprechen dafür, daß die täglich aufgenommene Quecksilbermenge deutlich unter zulässigen toxikologischen Grenzwerten bleibt und die unbestreitbar vorhandene **Belastung** somit für die Allgemeinheit nach klassischem toxikologischen Verständnis nicht relevant ist, d.h. klinisch nicht als Vergiftung zum Tragen kommen kann. Die gängigen Grenzwerte beziehen sich jedoch auf akute Intoxikationen und können offensichtlich nicht die besondere Situation einer chronischen Belastung mit subtoxischen Mengen einer Substanz erfassen.

Ob in diesem Fall klinische Beschwerden auftreten, wird in erster Linie von individuellen prädisponierenden Merkmalen des betroffenen Individuums bestimmt und nicht durch die Höhe der Belastung.

Deshalb können toxikologische Labormethoden, die eine reine Belastungsmessung darstellen, für die Beurteilung des pathogenen Potentials einer chronischen Exposition mit geringsten Mengen eines Fremdstoffes nicht aussagekräftig sein. Die Metallmessung im Speichel mittels Kaugummitest erlaubt Hinweise auf die Qualität (Korrosivität) der eingesetzten Metalllegierungen und die daraus resultierende intestinale Belastung, DMPS-Mobilisation und Haaranalyse liefern Anhaltspunkte für Organdepots bzw. die Langzeitbelastung des Organismus, ohne eine sichere Aussage über das daraus resultierende individuelle Schädigungspotential zu ermöglichen. Im Einzelfall haben solche Methoden für den Nachweis der tatsächlichen Belastung, z.B. mit Quecksilber, dennoch ihren Stellenwert. Neuere labordiagnostische Methoden erfassen demgegenüber die Komplexität der biochemischen Synergismen und werden den Ansprüchen an eine differenzierte und sensitive Diagnostik der individuellen Belastungssituation durch Dentalmaterialexposition eher gerecht (Abb.1).

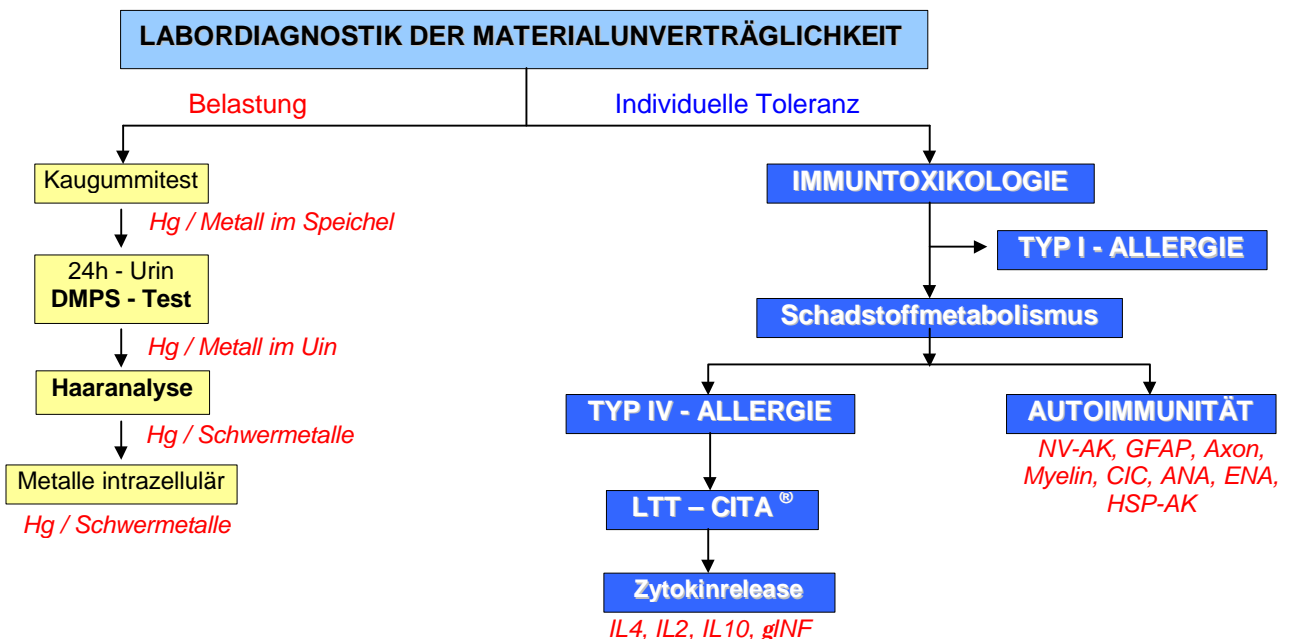


Abb. 1 Labordiagnostik bei Verdacht auf Schadstoffbelastung

Klassische toxikologische Untersuchungen wie Kaugummitest, DMPS-Test oder Haaranalyse erfassen die reine Belastungssituation, ohne eine Aussage über pathologische Veränderungen zuzulassen. Die anspruchsvolle Bestimmung des Metallgehalts in Zellen des peripheren Blutes kann die Belastung auf zellulärer Ebene aufzeigen. Für den Nachweis einer individuellen Empfindlichkeit gegenüber dieser Belastung stehen vor allem moderne immunologische Verfahren (LTT, Autoimmundiagnostik) zur Verfügung. Die Labordiagnostik zur Leistungsfähigkeit des Schadstoffeliminationssystems charakterisiert das zentrale Bindeglied zwischen Belastung und pathogenen Immunreaktionen.

Die Symptome einer chronischen Vergiftung entwickeln sich langsam und individuell unterschiedlich, meist in Form eines Neuromyasthenie-Syndroms: Gedächtnisstörungen, Müdigkeit, Tremor, Kopfschmerzen, Migräne, Muskelschwäche, Gangunsicherheit, Depressionen, Hör- und Geschmacksstörungen. Eindeutige Zusammenhänge zwischen chronischer Belastung und klinischer Symptomatik sind – vor allem bei subtoxischer Langzeitbelastung z.B. durch Zahnamalgam – meist schwer zu sichern.

Welche biochemischen Mechanismen können einem individuellen Schädigungspotential einer chronischen Belastung mit Schwermetallen oder Kunststoffen zugrunde liegen und welche diagnostischen Möglichkeiten gibt es diese zu erkennen und damit die betroffenen Individuen zu identifizieren?

II. Der Schadstoffmetabolismus

Metalle und andere Xenobiotika aus Dentalmaterialien beanspruchen und beeinträchtigen die individuell unterschiedlich ausgeprägten Mechanismen des eigenen *Detoxifikationssystems*. Diese biochemische Umwandlungsreaktion gliedert sich in zwei Phasen, eine Oxidationsreaktion und eine nachfolgende Konjugation mit einem polaren Molekül, z.B. Glutathion oder einem Acetylrest. Dadurch wird die Wasserlöslichkeit des in der Regel hydrophoben Schadstoffes erhöht und er kann schnell renal oder biliär ausgeschieden werden. Neben hochmolekularen körperfremden Substanzen werden über dieses System aber auch körpereigene Stoffe, z.B. Steroidhormone eliminiert. Prinzipiell ist die Fähigkeit zur Detoxifikation in jeder Zelle angelegt, allerdings findet man in den spezialisierten Zellen der Leber eine besonders hohe Abbauleistung, im Nervengewebe ist die Schadstofftoleranz relativ gering (Sarafian 1998).

Oxidativer Streß

Als zentrales Abfallprodukt der Phase I (Oxidationsphase) dieses Entgiftungssystems entstehen auch unter Normalbedingungen sogenannte *ROS* (Reactive Oxygen Species), wie Superoxidanion, Hydroxylradikal, Peroxidation, Wasserstoffperoxid und Hydroperoxylradikal. Diese Radikale sind Produkte des physiologischen Zellstoffwechsels und dienen z.B. der Infektabwehr, können aber auch zelleigene Strukturen schädigen.

Exogene Einflüsse wie UV-Bestrahlung, Pestizide, Medikamente und Xenobiotikabelastung steigern die ROS-Bildung, die resultierende Belastung der Zelle mit aggressiven Sauerstoffverbindungen wird als oxidativer Streß bezeichnet.

Auch für eine Metallbelastung durch Nickel oder Quecksilber ist eine Induktion von reaktiven Sauerstoffverbindungen bekannt (Novelli 1995, Bieger 1998). Überschüssige ROS werden durch ein System endogener (Enzyme) und exogener (Vitamine) Antioxidantien kontrolliert. Eine Schlüsselrolle nimmt hierbei die enzymkatalysierte Reaktion mit reduziertem *Glutathion* ein.

Glutathion

Reduziertes *Glutathion*, ein schwefelreiches Tripeptid aus Cystein, Glycin und Glutaminsäure, stellt das zentrale Molekül des zellulären Schutzsystems dar. Unter Einfluß des Enzyms *Glutathionperoxidase* wird Hydrogenperoxid zu Sauerstoff und Wasser abgebaut, wobei reduziertem Glutathion oxidiert wird. Glutathion dient auch als Substrat für die Enzymgruppe der *Glutathion-S-Transferasen*, welche im Rahmen der Entgiftungsreaktion eine Konjugation von Glutathion mit einem oxidierten Fremdmolekül katalysieren. Schließlich ist auch eine direkte Komplexbildung von Glutathion mit niedermolekularen Substanzen (Metallionen) möglich, die dadurch aus der Zelle ausgeschleust werden können. Bei Mäusen konnte durch die orale Gabe des GSH-Bausteins N-Acetylcystein die Ausscheidung von Methylquecksilber deutlich erhöht werden (Ballatori 1998).

Die direkte Bindung von Metallionen an Glutathion führt zu einem Glutathionabfall in der Zelle.

Hierdurch erfolgt die Aktivierung des wichtigsten Enzyms der Glutathion-Synthese, der Gamma-Glutamylcystein-Synthetase, so daß nach dem initialen Glutathion-Abfall innerhalb von Stunden bis Tagen ein kompensatorischer Anstieg resultiert. Bei fortdauernder Belastung wirkt der Zufluß an GSH-Bausteinen (Cystein, Glycin, Glutaminsäure) limitierend, so daß nicht mehr genügend Glutathion gebildet werden kann. In der Folge kommt es zu einem unphysiologischen Anstieg von ROS in der Zelle, wodurch eine oxidative Schädigung von Lipidmembranen, Protein und Nukleinsäuren induziert wird.

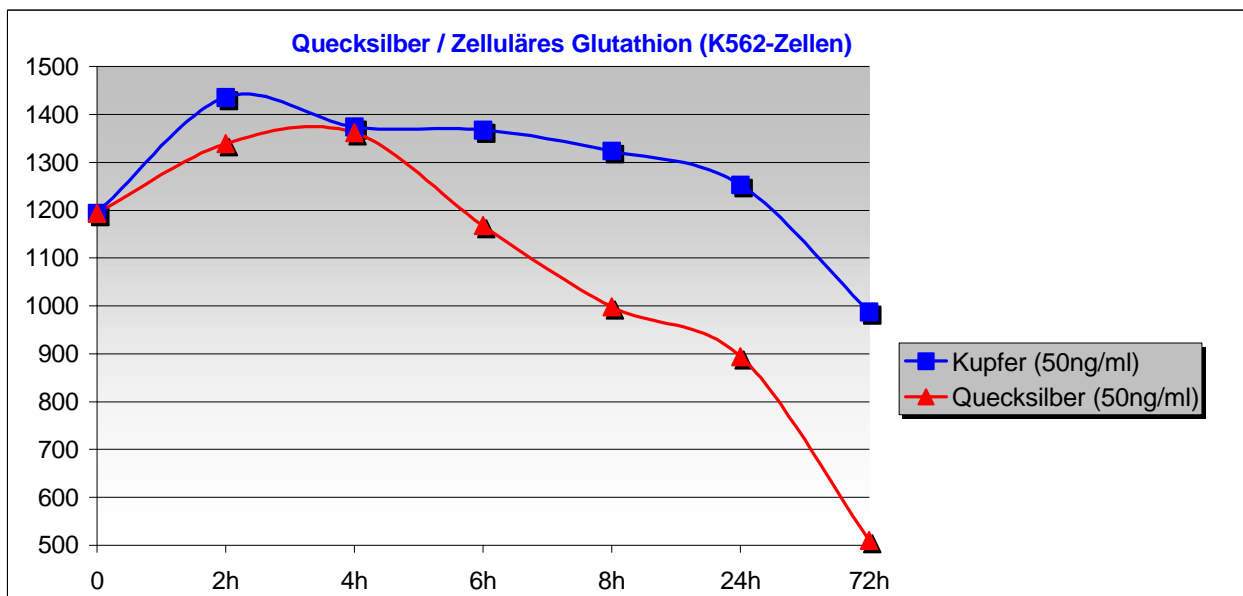


Abb. 2 Intrazellulärer Glutathionabfall bei schwermetallbelasteten Lymphozyten

Dem initialen Glutathionanstieg von ca. 20% folgt ein progressiver Abfall bis auf 42% des Ausgangsniveaus in Gegenwart von Quecksilber, während der Kupfer-induzierte Abfall mit 18% geringer ausfiel.

Metallwirkungen

Neben dem Entzug des zentralen Antioxidans Glutathion hemmen Metallionen wie Quecksilberkationen auch Enzymfunktionen. Grundsätzlich besteht eine hohe Affinität zu Disulfid- oder Sulfhydrylgruppen von Proteinen, so daß deren räumliche Struktur und damit unter Umständen auch deren Funktion beeinträchtigt wird. Dies gilt auch für die Schlüsselenzyme des Schadstoffmetabolismus (Superoxid-dismutase, Glutathion-S-transferase, N-Acetyl-transferase, Glutathionreduktase), besonders aber auch für das selenhaltige Enzym Glutathionperoxidase. Quecksilber-ionen verdrängen das Selenatom aus dem Enzym und blockieren damit dessen Funktionsfähigkeit. Diese Enzymhemmungen resultieren ebenfalls in einer Zunahme von oxidativem Streß

(ROS) in der Zelle, aber auch in einer verminderten Entgiftungskapazität für andere Xenobiotika (Penicillin, Phthalsäureanhydrid, Dinitrochlorbenzene, Formaldehyd). Durch die längere Halbwertszeit dieser Stoffe oder deren Metaboliten in der Zelle steigt das Risiko für Allergien oder Autoimmunreaktionen. Reaktive Gruppen organischer Xenobiotika binden kovalent an nukleophile Bereiche (Thiol-, Amino-, Hydroxyl-) von Proteinen und induzieren dadurch eine Neoantigenbildung mit dem Potential aberranter Immunreaktionen (Griem 1998). Auf diesem Weg kann eine Metallbelastung sekundär die Manifestation allergischer Reaktionen gegenüber anderen Substanzen begünstigen. Eine Übersicht dieser Zusammenhänge gibt Abb. 3.

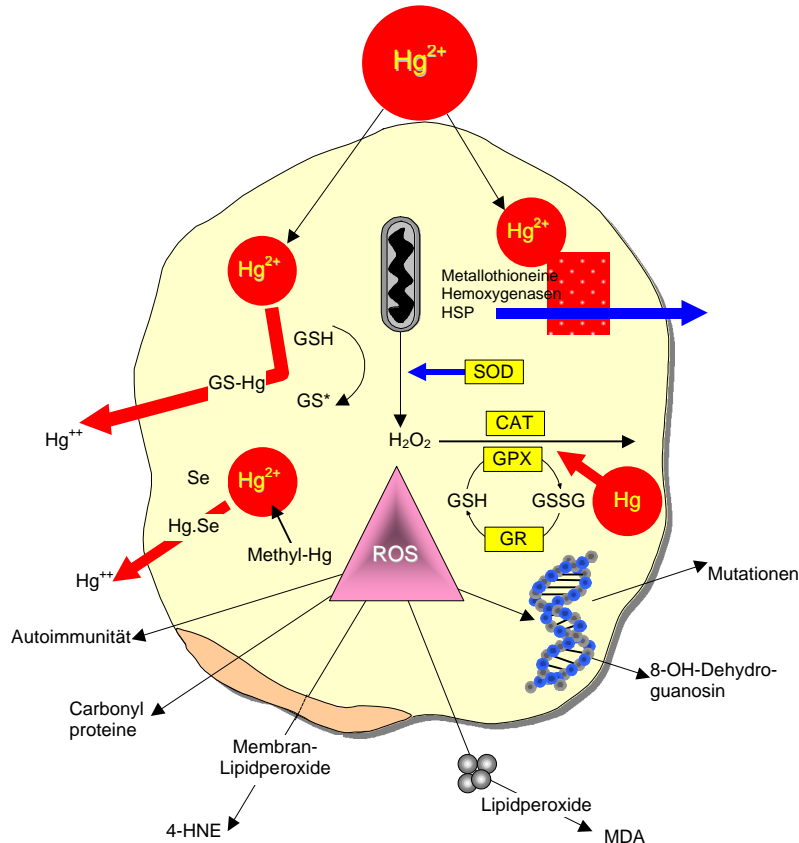


Abb. 3: Quecksilber-Mechanismen des oxidativen Streß

Sauerstoffradikale (u.a. Superoxidation) werden durch die Enzyme SOD, GPX und CAT entgiftet, wobei u.a. GSH oxidiert wird. Ein Überschuß an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in Gegenwart von Prooxidantien wie Quecksilber begünstigt die Schädigung von DNS (Bildung oxidierter Nukleotidderivate wie 8-OH-Deguanosin; Risiko von bleibenden Schädigungen: Mutationen), die Peroxidation von Membranlipiden (Alkenale: 4-Hydroxynonenal) bzw. löslichen Lipiden wie LDL (MDA : Malondialdehyd), und die Oxidation von Proteinen und deren Funktionseinschränkung (z.B. auch SOD, GPX, GST etc.) bzw. die Bildung von Neoantigenen mit dem Risiko der Induktion von Allergien oder Autoimmunreaktionen. Quecksilber entzieht dem zellulären Milieu GSH und hemmt insbesondere die Funktion des Selenoenzyms GPX durch Verdrängung bzw. Verbrauch von Selen.

Diagnostik

Die Bestimmung der antioxidativen Gesamtkapazität (TAS: Totale Antioxidative Spezies) des Plasmas ist als Screeninguntersuchung geeignet, eine grobe Einschätzung des individuellen Detoxifikationspotentials zu liefern.

Der Spiegel an **Glutathion** als zentralem Antioxidans kann direkt im Plasma oder besser intrazellulär (Leukozyten oder Erythrozyten) bestimmt werden. Als wertvoll für die Beurteilung des funktionellen Glutathionstatus hat sich auch das **Verhältnis von reduziertem zu oxidiertem Glutathion** im Plasma oder Zellen erwiesen. Die Aktivitätsmessung der Glutathion-assoziierten Enzyme GST, GPX und SOD vervollständigt die Untersuchung des Glutathionmetabolismus.

Für die GST-Isoenzyme sind verschiedene genetische Polymorphismen bekannt, so daß in Grenzfällen eine molekulargenetische Analyse individueller Enzymvarianten eine unterschiedliche Schadstofftoleranz aufzeigen kann.

Als Marker für ein verstärktes Auftreten von ROS (oxidativer Streß) gilt die Peroxidation von Lipidmolekülen, die über **Malondialdehyd** als stabile Endstufe dieses Prozesses nachgewiesen werden kann. Analog erfaßt man die oxidative Schädigung von DNS über das Auftreten von oxidierten Nukleotiden wie **8-OH-Deoxyguanosin** (siehe Abb. 3). Ein Befundbeispiel zu dieser Diagnostik ist in Abb. 4 dargestellt

Oxidativer Stress

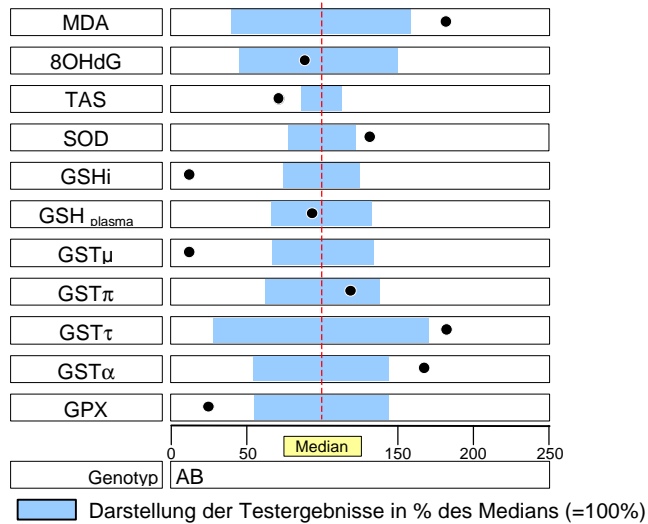


Abb. 4 Befundbericht oxidativer Stress

Die eingeschränkte antioxidative Gesamtkapazität (TAS-Test) resultiert aus einer defizitären Enzymfunktion der Glutathionperoxidase und dadurch mitverursachtem intrazellulären Glutathionmangel. Hier könnte eine Metallbelastung, z.B. mit Quecksilberionen ursächlich sein. Die im Rahmen der Entgiftungsprozesse gebildeten Sauerstoffradikale können nicht mehr vollständig neutralisiert werden und verursachen eine oxidative Schädigung von Lipidmembranen, die sich in dem erhöhten Malondialdehyd-Gehalt widerspiegelt. Eine verstärkte Schädigung von DNS ist noch nicht feststellbar (8OHdG). Die molekulargenetischen Untersuchung zeigt zusätzlich eine genetisch bedingte defizitäre Enzymfunktion der GST- μ und erklärt die stark verminderte Aktivität dieses Schlüsselenzyms. Andere Enzyme der GST-Familie und die SOD zeigen eine kompensatorisch bedingte Aktivitätserhöhung

MDA	Malondialdehyd	8OHdG	8OH-2Deoxyguanosin	TAS	Totale Antioxidantien Status
SOD	Superoxiddismutase	GSHi	GSH Intrazellulär (MNC)	GSHp	GSH plasma
		μ	GST- π	GST- τ	Glutathion-S-Transferase -tau
GST- α	Glutathion-S-Transferase -alpha	GPX	Glutathionperoxidase		

III. Immunreaktionen

Das Immunsystem wird oft als der 'sechste Sinn' des Körpers bezeichnet. Es vermag Fremdstoffe, die in den Organismus eindringen, allein auf Grund struktureller Charakteristika zu identifizieren. Die Leistungsfähigkeit der immunologischen Wahrnehmung ist individuell sehr unterschiedlich, wobei erworbene und ererbte Faktoren bestimmend sind. So konnte außer bei der Beryllium-Krankheit (HLA-DBP1: Richeldi, 1993) bisher auch bei Kobaltsensibilisierungen (HLA-DPR: Poticchio, 1997) eine genetische Veranlagung bei Patienten identifiziert werden.

Die enge Verknüpfung zwischen Schadstoffmetabolismus und Immunsystem wird am Beispiel der Korrelation zwischen Metallallergieneigung und einer bestimmten, genetisch determinierten Enzymvariante der N-Acetyltransferase II des Detoxifikationssystems deutlich (Schnuch 1998).

Eine defizitäre Schadstoffelimination scheint einen ganz wesentlichen Einfluß auf die Ausprägung von aberranten Immunreaktionen zu haben, ein Zusammenhang wird außer für Allergien auch für Autoimmunerkrankungen, Neurodermitis und verschiedene, chemisch induzierbare Karzinome angenommen (Waschütza 1998).

Die Immunabwehr kann Fremdstoffe bereits in niedrigsten Konzentrationen, ggf. weit unterhalb toxischer Konzentrationen identifizieren, ihre individuelle Verträglichkeit abschätzen, sie attackieren und systemische Reaktionen auslösen, die der Beseitigung des Fremdstoffes dienen. Die Auseinandersetzung des Immunsystems mit einem Fremdstoff kann auf verschiedenen Ebenen ablaufen:

IMMUNMODULATION

Xenobiotika (Schwermetallionen, Kunststoff-monomere) können auf Grund ihrer hohen Affinität zu reaktiven Gruppen (Hydroxyl-, Disulfid-, Sulfhydryl-, Halogen- oder Aminogruppen) einzelne Komponenten oder Zellen des Immunsystems funktionell verändern. Sie wirken in diesem Sinne als unspezifische Immunmodulatoren, wobei konzentrationsabhängig sowohl hemmende als auch stimulierende Effekte ausgelöst werden können. Hohe Konzentrationen wirken meist toxisch, während geringe Konzentrationen aktivierend wirken können. Für Methylmethacrylat, als Hauptbestandteil vieler dentaler

Kunststoffe, konnte in Lymphozytenkulturen von Nichtallergikern eine deutliche Modulation der Zytokinexpression festgestellt werden (Liu 1999).

AUTOIMMUNITÄT

Metalle können auch Autoimmunreaktionen auslösen. Quecksilber, aber auch Gold, Nickel, Chrom oder Cadmium induzieren bei genetisch suszeptiblen Tierstämmen u.a. Immunkomplex-Nephritis oder kollagenoseartige Krankheitsbilder. Im Gegensatz zu den umfangreichen Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen existieren beim Menschen allerdings nur vereinzelte Berichte über Autoimmunreaktionen nach akuter Metallintoxikation. Auswirkungen chronischer Metallbelastungen sind praktisch nicht untersucht.

ALLERGIEN

Niedermolekulare Fremdstoffe können außerdem bei einzelnen Individuen spezifische Immunreaktionen im Sinne von Allergien induzieren. Dabei handelt es sich nahezu immer um Allergien vom zellulären Typ mit Bildung spezifischer T-Lymphozyten (Typ IV-Allergien), die unterschiedlichste Spätreaktionen verursachen können. Selten sind dagegen klassische humorale Allergien mit spezifischen IgE-Antikörpern (Typ I-Allergien), die nach Rekontakt Sofortreaktionen auslösen (siehe Abb. 1)

Zelluläre Sensibilisierungen

Niedermolekulare Fremdstoffe wie Metalle oder Kunststoffmonomere alleine können keine Immunantwort auslösen, sie werden als Haptene bezeichnet. Erst durch Bindung an ein (körpereigenes) Protein als Carrier wird eine reguläre Immunantwort ermöglicht.

[Theoretisch können alle in Dentalwerkstoffen verwendeten Materialien mit Haptencharakter Allergien hervorrufen, wobei Metalle am häufigsten genannt werden.](#)

An erster Stelle steht Nickel mit 15 –23 % Sensibilisierungsrate in der weiblichen Bevölkerung (bei Männern unter 10 %), gefolgt von Gold (11 % in der weiblichen Bevölkerung) und Palladium mit bis zu 8,5 % Sensibilisierung in der Gesamtbevölkerung. Ebenso können Beryllium, Quecksilber, Kobalt, Chrom, Silber, Aluminium, Gallium, Indium etc. allergische Reaktionen auslösen. Bei Kunststoffen dominieren mit 17,5 % Sensibilisierungsrate bei Belasteten Acrylate, vor allem 2-Hydroxyethylacrylat (12,1%), 2-Hydroxypropylmethacrylat (12,0 %) und 2-Hydroxy-ethylmethacrylat (11,4%) (Kanerva 1997).

Folgt man der klassischen Definition nach Coombs und Gell kommen bei Schwermetallen (und Ersatzstoffen) praktisch nur Allergien vom Typ IV vor, Typ II und III spielen keine Rolle.

Typ I-Allergien

Daten über Typ I-Allergien gegenüber Metallen existieren praktisch nur bei beruflich exponierten Personen. Bei Arbeitern in der Platinverarbeitung wurde bis zu 14 % beruflich bedingtes Bronchialasthma diagnostiziert, bei Arbeitern der Aluminiumindustrie in 0,1 –4 % das sogenannte "Potroom"-Asthma. Auch bei Arbeitern der Kobalt-, Nickel-, Edelstahl-, Chrom- und Vanadiumindustrie kommt beruflich bedingtes Asthma vor (Review: O'Hollaren, 1992). In der Quecksilberverarbeitung wurde gehäuft über Lungenfibrosen berichtet. Bei Metallarbeitern ist dagegen das beruflich bedingte Handekzem (Shah, 1996) sehr verbreitet, das eher dem Spättyp (Typ IV) zuzuordnen ist.

Nur wenige Fälle (ca. 50 nach 'American Dental Association Newsletter Jan. 1991) von Typ I-Allergien auf Dentalquecksilber gelten als gesichert. Exanthem, Atemnot, Ödeme und Tachykardie wurden als Sofortreaktionen nach Amalgamfüllung beschrieben. Sofortreaktionen auf andere Quecksilberverbindungen wurden bisher bei Phenyl-Hg und vor allem bei Thiomersal erwähnt. Ethyl-Hg ist als das Allergen in Thiomersal identifiziert (Pirker, 1993). In keinem der beschriebenen Fälle wurden allerdings Metall-spezifische IgE-Antikörper gesichert.

Typ IV-Allergien

Die bekannteste Manifestationsform der Metallallergie vom Spättyp ist die Kontaktdermatitis, z. B. lokale Hautrötung/ Ekzem bei Ohrringen oder Jeansknöpfen im Fall der Nickelallergie. Allergien gegen Dentalmetalle äußern sich dagegen selten als lokale Reaktionen. Die Typ IV-Allergie auf Quecksilber manifestiert sich nur gelegentlich durch flüchtige Hautsymptome wie Exanthem, Kontaktdermatitis und kutane bzw. orale Läsionen wie Lichen planus. Quecksilber-Kontaktdermatitis kann sowohl nach Inhalation von Hg-Dampf als auch nach Kontakt mit metallischem Quecksilber auftreten. Dies zeigt, daß die dendritischen APZ der Haut (Langerhanszellen) nicht essentiell für die Entwicklung einer Hg-induzierten Kontaktdermatitis sind. Die Angaben über die Häufigkeit allergischer Reaktionen auf Dentalquecksilber divergieren von unter 1 % bis 16 %. Luderschmidt (1995) fand ca. 9,6 % bei männlichen und weiblichen Amalgamträgern. Bei Thiomersal werden bis zu 10 % positive Epikutantreaktionen genannt, die auf Ethyl-Hg zurückgeführt werden.

Nickel wird wegen der enorm hohen Sensibilisierungsrate kaum mehr in Dentalimplantaten verwendet. Typ IV-

Reaktionen auf Dentalmetalle wie Silber, Zinn, Kupfer, Chrom oder Vanadium scheinen im Gegensatz zum Tiermodell beim Menschen selten vorzukommen. Gold hingegen ist als potentes Allergen bekannt, das z.B. in bis zu 30 % aller Fälle bei systemischer Goldsalz-Behandlung der rheumatoiden Arthritis zu Kontaktdermatitis führt. Als kostengünstiger Ersatz für Zahngold kam in den letzten Jahren zunehmend Palladium zum Einsatz, meist in Legierung mit Gold und Silber, wobei der Palladiumanteil bis zu 80 % betragen kann (Staehele, 1994). Seitdem nehmen die Mitteilungen über Palladium-Unverträglichkeitsreaktionen rasch zu. In der Normalbevölkerung (ohne Palladiumkontakt) liegt die Sensibilisierungsrate (Patchtest) der Ekzempatienten bereits bei ca. 8 % (Todd, 1992), oft kombiniert mit Nickel-Überempfindlichkeit (Aberer, 1993). Die steigenden Zahlen sind darauf zurückzuführen, daß Palladium erstens früher nicht getestet wurde und zweitens durch KFZ-Katalysatoren (Platin + ca. 7 % Palladium) zunehmend in die Umwelt gelangt. Das starke Allergen Beryllium wird im Dentalbereich kaum verwendet.

Häufig werden bei Sensibilisierung gegenüber Dentalmaterialien diffuse systemische Reaktionen angegeben. 'Diffus' in dem Sinne, daß Ursache und Wirkung kaum in direkten Zusammenhang gebracht werden können. Zahlreiche lokale und systemische Symptome bzw. Erkrankungen werden mit Dentalmetallen (Quecksilber) in Verbindung gebracht und zum Teil als immunologische Unverträglichkeitsreaktionen beurteilt.

Zu den lokalen Komplikationen zählen Stomatitis aphthosa, Stomatitis ulcerosa, Gingivitis, Glossitis, Parodontose/ Parodontitis.

[Parodontitis gehört zu den akzeptierten Risikofaktoren für Atherosklerose. Eine lokale Anreicherung von Metallionen oder Kunststoffmonomeren in der Mundhöhle begünstigt die Entwicklung von Parodontschäden und mikrobieller Fehlbesiedelung.](#)

Daneben stehen auch Autoimmunmechanismen durch Kreuzreaktionen mit zellulären Streßproteinen (Heat-Shock-Protein, HSP) als mögliche Ursache im Verdacht.

Im Bundesgesundheitsblatt (Zinke, 1992) werden unter den Verdachtsfällen unerwünschter Wirkungen der Amalgame außerdem folgende Reaktionen aufgeführt:

Dermatitis lichenoides, Ekzem, Erythem, Kopfschmerzen, Migräne, Hautjucken, Rhinitis, Bronchitis, Asthma, Dyspnoe, Arrhythmie, Alopezie, Dyspepsie, vegetative Dystonie, Paraesthesien, erhöhte Infektanfälligkeit, Arthralgien, Myalgien, Konjunktivitis, rheumatische Beschwerden, Schlafstörungen, Müdigkeit, Depressionen, Psychose, Gangunsicherheit etc.

Darüber hinaus werden auch intestinale Dysbiose und intestinale Candidiasis genannt sowie ursächliche Beziehungen zum CFS (chronisches Müdigkeitssyndrom; Tibbling 1995), Fibromyalgie, rheumatoider Arthritis, Sklerodermie, multipler Sklerose (Siblerud, 1994) und anderen Autoimmunerkrankungen gesehen (Stejskal, 1994). Besonders augenfällig sind die Parallelen in der klinischen Symptomatik von MCS (Multiple Chemical Sensitivity; Environmental Illness) und der 'Amalgamkrankheit' bzw. Metallkrankheit'.

Diagnostik

Das in der Praxis am häufigsten angewendete Testverfahren zum Nachweis von Typ IV-Allergien ist der Epikutantest (Patchtest), bei dem Metallsalze auf die Hautoberfläche aufgebracht und nach 48 –72 Stunden Hautreaktionen im Bereich der Kontaktfläche abgelesen werden. Der Epikutantest

wird im Versicherungswesen als einziger Bestätigungstest für Metallallergien benannt.

Obwohl gravierende Einschränkungen bekannt sind, wurden bisher andere Testverfahren kaum geprüft oder gar routinemäßig eingesetzt.

Einige der dokumentierten Nachteile des Epikutantests sind:

- (1) Unspezifisch positive Reaktionen als Folge toxischer Hautirritationen (Klas et al., 1996);
- (2) Falsch negative Ergebnisse bei unerschwelliger Sensibilisierung oder Nichtbeteiligung des Hautimmunorgans im Rahmen der systemischen Immunreaktion;
- (3) Starke Abhängigkeit der Testergebnisse von Erfahrung und Erwartungshaltung des Untersuchers (Bundesgesundhbl., 1996);
- (4) Mäßige Reproduzierbarkeit der Testergebnisse, besonders bei schwächer ausgeprägten Hautreaktionen mit bis zu 50 % Diskordanz (Rietschel, 1996);
- (5) Abhängigkeit des Testergebnisses vom Auftragsmodus und -ort (Seidenari et al., 1996);
- (6) Unterschiedliche Sensitivität für verschiedene Metalle
- (7) Durch die in-vivo Testung besteht das Risiko sich über den Kontakt mit der Testsubstanz zu sensibilisieren (Kanerva 1994, Schmitz 1992), auf jeden Fall stellt die Testung an sich eine zusätzliche Belastung mit im Einzelfall sehr toxischen Substanzen (Quecksilber) dar.

Es besteht kein Zweifel, daß der Epikutantest ein effizientes Nachweisverfahren für die über Hautkontakt mit Metallen induzierte Kontaktdermatitis darstellt. Es sind jedoch Zweifel angebracht, ob dies bei Metallkontakt mit der Schleimhaut der Atemwege oder des Magen-Darm-Traktes im Verlauf der Freisetzung aus Dentalimplantaten gleichermaßen der Fall ist. Während bei Kontakt von Haut und Metallschmuck an eng umschriebener Stelle relativ hohe Metallkonzentrationen entstehen können, ist der jahrelange Prozeß der Metallfreisetzung aus Zahnimplantaten mit nur geringer lokaler Konzentrationsentwicklung verbunden. Wie bereits erwähnt, begünstigt geringe Antigendichte die Entwicklung zellulär geprägter Immunreaktionen. Das Mukosa-assoziierte Immunsystem von Respirations- und Verdauungstrakt (MALT Mucosa Associated Lymphatic Tissue) favorisiert strukturell eher systemische Immunreaktionen während das Immunorgan der Haut (SALT –Skin Associated Lymphatic Tissue) optimal ausgestattet ist, die immunologische Auseinandersetzung mit Fremdstoffen auf lokaler Ebene, am Ort des Fremdstoffkontaktes, zu führen.

LTT / Lymphozytentransformationstest

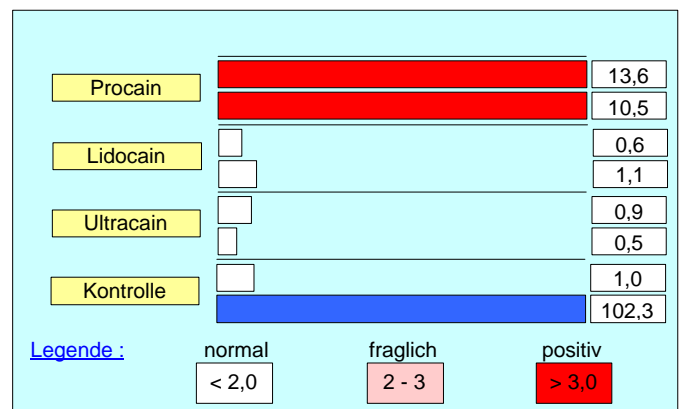
Der wichtigste in-vitro Test zum Nachweis einer spezifischen zellulären Immunantwort gegenüber Fremdstoffen ist der Lymphozytentransformationstest, der Ende der 60er Jahre beschrieben wurde und seitdem für vielfältige Fragestellungen zum Einsatz kommt. Im Mittelpunkt der Anwendungen steht bis heute die Funktionsanalyse des zellulären Immunsystems. Seit einigen Jahren findet der LTT auch in der Routinediagnostik vermehrt Anwendung. Dem breiteren Einsatz stand bisher die Komplexität des Verfahrens, der hohe Zeit- und Investitionsaufwand sowie die unbefriedigende

Reproduzierbarkeit der Testresultate gegenüber. Diese Nachteile konnten überwunden werden. In der Diagnostik der Medikamentenunverträglichkeit hat der LTT sich als unverzichtbar erwiesen, ein Beispiel zeigt Abb. 5. Für die Erkennung von Nahrungsmittelallergien mit Spättyp-Symptomatik oder seronegativen Infektionen (z. B. Neuroborreliose) hat sich der LTT ebenfalls bewährt.

Der LTT basiert auf dem immunologischen Prinzip der Proliferation spezifischer Lymphozyten nach Antigenstimulation. Das zelluläre Immunsystem entwickelt nach Erstkontakt mit Fremdanthigenen sog. Gedächtniszellen vom B- oder T-Zelltyp. Diese persistieren Monate bis Jahre

Testbericht LTT-CITA®:

LTTM - Unverträglichkeit von Lokalanästhetika



Die Testergebnisse werden als Stimationsindex SI wiedergegeben (Quotienten aus maximaler Antigen-Stimulation und basaler Einbaureate ohne Antigen / - Kontrolle : $SI = \frac{CPM_{(Antigen)}}{CPM_{(neg.Kontrolle)}}$). Ein hoher SI Wert bedeutet Vorhandensein spezifischer T-Lymphozyten (Gedächtniszelle), die mit dem betreffenden Antigen reagieren. Ein SI < 2 gilt als negativ, SI 2-3 ist fraglich positiv, SI > 3 ist eindeutig positiv.

Abb. 5 Medikamentenüberempfindlichkeit gegenüber Procain

und sind damit nahezu unbegrenzt in der Lage, das betreffende Antigen bei erneutem Kontakt hochspezifisch zu identifizieren und umgehend zu attackieren. Daneben läuft bei wiederholtem Antigenkontakt die normale, über APC getriggerte Immunreaktion ab, verstärkt durch Interaktion mit den bereits vorhandenen Antigen-spezifischen Gedächtniszellen. Nach ihrer Aktivierung im Rahmen des Antigenkontaktes beginnen die Gedächtniszellen zu proliferieren (Lymphoblasten), um sich schließlich nach Synthese neuer DNS zu teilen. Neugebildete Antigen-spezifische Immunzellen verstärken mit fortschreitender Zeit diesen Prozeß. Die Proliferation der Immunzellen kann hochempfindlich durch den Einbau radioaktiv markierter Nukleinsäuren (3H -Thymidin) in die neu synthetisierte DNS gemessen werden. Da T-Zellen gegenüber B-Zellen stark überwiegen und effizienter reagieren (CD4-Helferzellen), wird im Regelfall nahezu selektiv die T-Zellproliferation erfaßt: CD4-Helferzellen und CD8-Cyto-toxische/Suppressorzellen. Die T-Zellen sind es, die die spezifische zelluläre Immunabwehr ausüben.

Für diagnostische Zwecke werden Lymphozyten aus peripherem Blut (1 – 3 ml Heparinblut pro Antigen) von Patienten isoliert, 4 – 6 Tage mit dem Antigen in unterschiedlichen Konzentrationen inkubiert und zuletzt die Proliferation Antigen-spezifischer Lymphozyten an Hand der 3H -Thymidin-Einbaureate quantitativ ermittelt.

Die Ergebnisse werden als Stimulationsindex SI wiedergegeben, der dem Quotienten aus maximaler, Antigen-spezifisch stimulierter Thymidineinbaurate und basaler Proliferationsrate der Lymphozyten ohne Antigenzufuhr entspricht.

Ein SI > 3 wird nach allgemeiner Übereinkunft als sicher positiv bewertet, SI-Werte zwischen 2 und 3 gelten als fraglich positiv. Bei hochgradiger, frischer Antigen-sensibilisierung können SI-Werte bis zum 100-fachen des Basalwertes vorkommen. Je länger der Antigenkontakt zurückliegt, desto niedriger fällt die Proliferation bei Rekontakt aus, da die Zahl der Gedächtniszellen im peripheren Blut allmählich zurückgeht.

LTT:CITA® / optimierter Schadstofftest

Seit einigen Jahren wird der LTT auch für Metallantigene erfolgreich eingesetzt. Spezifische Gedächtniszellen wurden bei Patienten mit Sensibilisierung gegenüber Nickel, Palladium, Gold, Chrom, Beryllium sowie Kobalt, Zinn, Blei und Silber nachgewiesen (Review: Bieger, 1996). Für den Nachweis der Beryllium-Krankheit gilt der LTT heute als 'Goldstandard'. Für die Quecksilbersensibilisierung wurde der LTT erstmals 1993 (Langworth) verwendet. Verschiedentlich war in früheren Jahren eine unspezifisch stimulierende Wirkung von Quecksilber auf die Lymphozytenproliferation berichtet worden (erstmalig Schenk, 1960). Dies ist jedoch offensichtlich auf methodische Unschärfen zurückzuführen, die mit Einsatz verbesserter LTT-Varianten und Reduktion der Hg-Konzentration im Kulturansatz auf subtoxische Konzentrationen nicht mehr nachvollziehbar waren. Quecksilber wirkt erst im Konzentrationsbereich 10^{-6} – 10^{-5} M proliferativ und oberhalb 10^{-5} M toxisch auf kultivierte Lymphozyten.

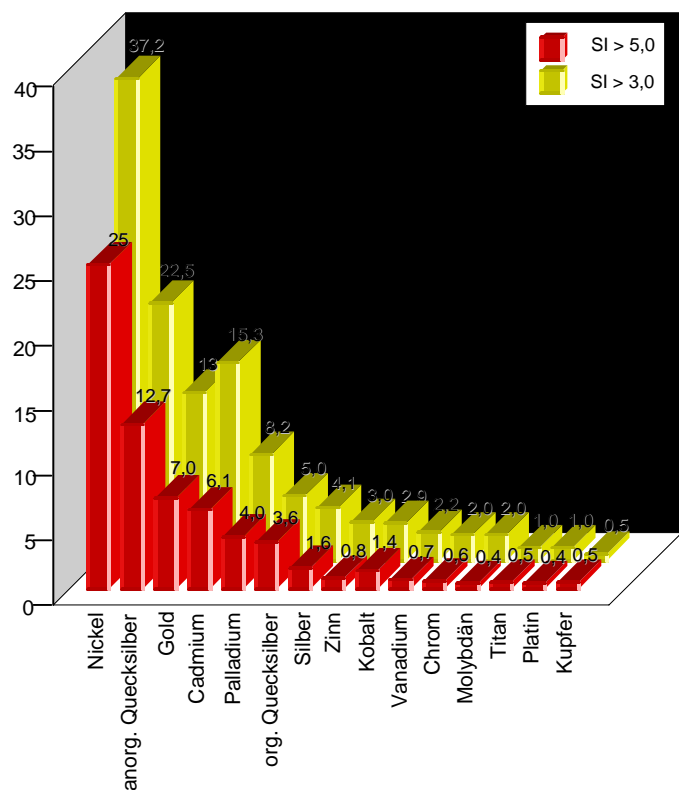


Abb. 6 Häufigkeit von Metallreaktionen im LTT-CITA®

Ergebnisse des LTT-CITA® bei ca. 4000 Patienten, bei denen Verdacht auf Metallunverträglichkeit bestand. Nickel steht mit Abstand an der Spitze der Häufigkeitsverteilung, gefolgt von anorganischem Quecksilber, Gold, Cadmium und Palladium. Starke Reaktionen (SI>5) sind innerhalb der Gesamtreaktionsskala (SI>3) rot hervorgehoben.

Eine methodische Variante des LTT ist die sog. MELISA®-

Version (Stejskal, 1994), bei der u.a. durch Reduktion der Monozyten und Steigerung der Lymphozytenzahl im Kulturansatz die Sensitivität der Reaktion bei Metallsensibilisierung erhöht werden konnte. Den gleichen Weg beschritt man auch in der Optimierung des LTT für den Nachweis von Medikamentenallergien (Mauri-Hellweg et al., 1995). Mit diesen LTT-Makroversionen konnten in den letzten Jahren zahlreiche spezifische Metallsensibilisierungen nachgewiesen werden.

In unserem Labor wurde der LTT auf Basis langjähriger Erfahrungen mit unterschiedlichen Testversionen und mehrjähriger Arbeit mit der MELISA®-Variante weiterentwickelt und hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit nochmals optimiert. Dabei konnten Nachteile der MELISA®-Methode eliminiert werden. Der Sensitivitätsgewinn bei MELISA® und ähnlichen Varianten gegenüber älteren LTT-Versionen wird vor allem auch über die hohe Zellzahl von einer Million Zellen in jedem Kulturansatz erreicht. Dadurch kann die erforderliche Blutmenge bei Screeninguntersuchungen bis auf 60 ml ansteigen. Für die Abklärung weiterer Fragen mußte der Patient deshalb oft mit einer zweiten Blutabnahme zu einem späteren Zeitpunkt belastet werden. Gelegentlich schränkt eine gesteigerte Spontanproliferation die Spezifität des Verfahrens ein, möglicherweise eine Folge der hohen Absolutzellzahl im Ansatz. Durch die in den MELISA®-Verfahrensablauf integrierten zwei Adhärenzschritte wird außerdem die Zusammensetzung der Zellfraktion und damit u.U. der Reaktionstyp in relevanter Weise verändert.

Die aktuelle, patentgeschützte LTT-CITA®-Version (Cytokine Intensified Transformation Assay) wird im Mikro-Doppelansatz mit hoher Zellkonzentration (10^6 Zellen /ml Medium) und spezifischem Priming der Antigen-präsentierenden Zellen durchgeführt. Die definierte Zugabe Memoryzell-spezifischer Mediatoren im Kulturansatz triggert die Antigen-spezifische Proliferation und supprimiert unspezifische Nebenreaktionen. Hierdurch konnte die Trennschärfe gegenüber den anderen LTT-Versionen erheblich verbessert und ein merklicher Spezifitätsgewinn erzielt werden.

Die erforderliche Blutmenge konnte durch die CITA®-Optimierung bei deutlichem Sensitivitäts- und Spezifitätsgewinn gegenüber MELISA® wesentlich reduziert werden. Zusätzlich sind die bei MELISA® nicht selten auftretenden Reaktionen im fraglichen SI-Bereich von 2-3 mit dem CITA® oft eindeutig klassifizierbar, eine ggf. kostenträchtige Überprüfung fraglicher Ergebnisse durch morphologische Untersuchung oder einen weiteren Testansatz entfällt.

Bei über 4000 Patienten mit Verdacht auf metallinduzierte Erkrankungen wurde die Häufigkeitsverteilung spezifischer Reaktionen auf Dentalmetalle im optimierten Lymphozyten-transformationstest CITA® ermittelt. Die Ergebnisse sind in Abb. 6 zusammengefaßt.

Derzeit sind für Dentalmaterialien mehrere Profile auf Basis dieser neuen CITA®-Testversion etabliert (Siehe Umschlagseite Abb.12). Außerdem besteht die Möglichkeit, Originalmaterialien (Kleber, Zemente, Kunststoffe, Kunststoffkomponenten, Keramik o.ä.) nach spezieller Aufbereitung im Labor zu testen.(Abb.7)

Effektorzellstatus

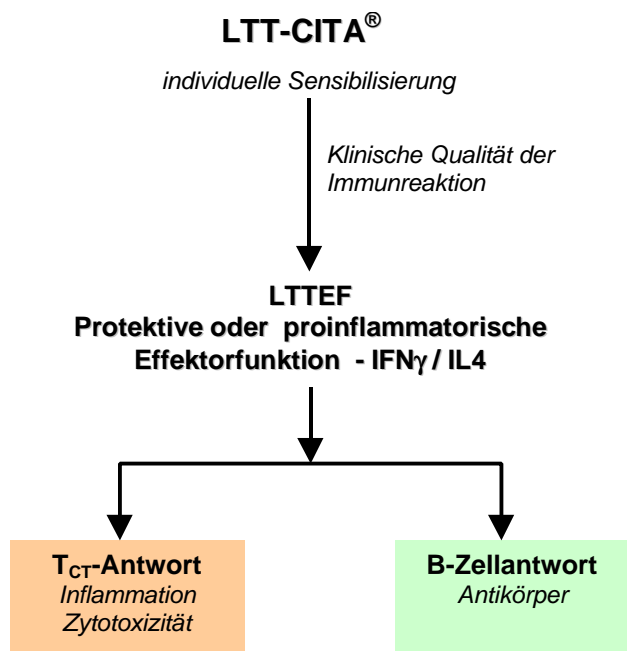
Die antigenspezifische Proliferation im CITA® belegt die individuelle Immunität. Über eine Charakterisierung der spezifischen Effektorzellen kann darüberhinaus in einen protektiven regulatorischen (TH2) oder aggressiven

zytotoxischen Reaktionstyp (TH1) differenziert werden (By Hui Xu 1996, Werfel 1997, Joseph 1998). Dies erfolgt über die Bestimmung des Verhältnisses der entsprechenden Schlüsselzytokine Gamma-Interferon (TH1) und Interleukin 4 (TH2) nach Antigenexposition.

Die erweiterte Diagnostik des Effektorzellstatus der CITA®-Reaktion ermöglicht eine Einschätzung der aktuellen klinischen Relevanz der Immun-Sensibilisierung und kann wertvolle Informationen für die Gestaltung des weiteren Behandlungsverlaufs liefern.

Bei einer eindeutigen TH1-Reaktion dominieren proinflammatorische, zytotoxische CD8-T-Zellen mit hohem destruktivem Potential, es besteht ein deutlicher Hinweis auf eine manifeste allergische Reaktion. Ein Bezug zu klinischen Beschwerden ist wahrscheinlich (Abb.8).

Dagegen fehlen diese zytotoxischen Effektorzellen bei einem IL4-dominierten Reaktionsmuster. Hier findet man überwiegend regulatorische CD4-Helferzellen ohne destruktive Funktion. Die Sensibilisierung ist in diesem Fall vermutlich nicht ursächlich für die klinischen Beschwerden. Vor allem bei einer kurativen Testung gibt die erweiterte Diagnostik mit Feststellung des Effektormodus zusätzliche Hinweise auf klinische Konsequenzen.



Autoimmunität

Die Untersuchungen am Tiermodell haben neben der Aufklärung Metall-spezifischer Immunmechanismen umfangreiche Belege geliefert, daß Metalle bei genetisch prädisponierten Individuen Autoimmunreaktionen hervorrufen können. Bei bestimmten Nagerstämmen können Metalle wie Gold, Nickel, Quecksilber oder auch Chrom und Silber hochselektiv Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen wie Immunnephritis auslösen, während andere Stämme der gleichen Art mit abweichendem Genotyp nicht reagieren. Quecksilber induziert z. B. bei suszeptiblen Tierstämmen eine massive B-Zellaktivierung, gefolgt von Antikörpern gegen Basalmembranproteine der Niere, insbesondere gegen Laminin. Auch Antikörper gegen Zellkernantigene wurden beschrieben, die vorwiegend gegen das nukleoläre Protein Fibrillarin gerichtet sind. Fibrillarin-Autoantikörper kommen auch bei der Sklerodermie gehäuft vor (Tan, 1989).

Testbericht LTT-CITA® LTTD - KUNSTSTOFFE

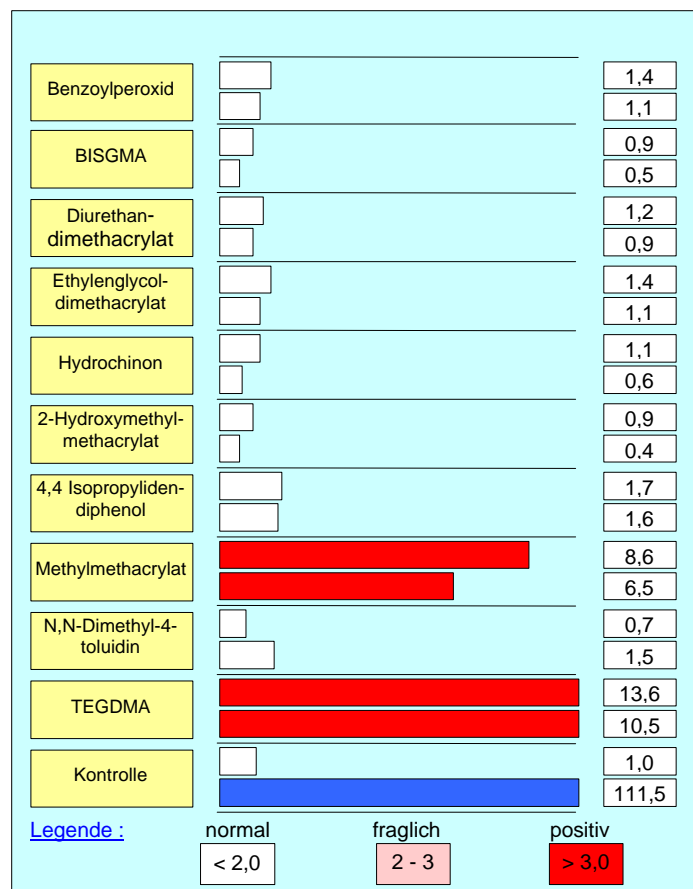


Abb. 7 Der CITA®-Testbericht mit Kunststoffkomponenten zeigt eine Sensibilisierung gegenüber Methylmethacrylat (MMA) und Triethylenglykoldimethacrylat (TEGDMA)

Immunkomplexe, die antinukleoläre Antikörper enthalten, werden in der Niere abgelagert und dürften pathogenetisch für die Immunkomplexnephritis von Bedeutung sein. Neben der humoralen Aktivierung (B-Zellen) mit Induktion von Autoantikörpern werden auch autoreaktive T-Zellen nach Metallexposition gebildet, die zusammen mit den Autoantikörpern den chronisch destruktiven Prozeß der Autoimmunerkrankung in Gang setzen (Review: Eneström and Hultman, 1995).

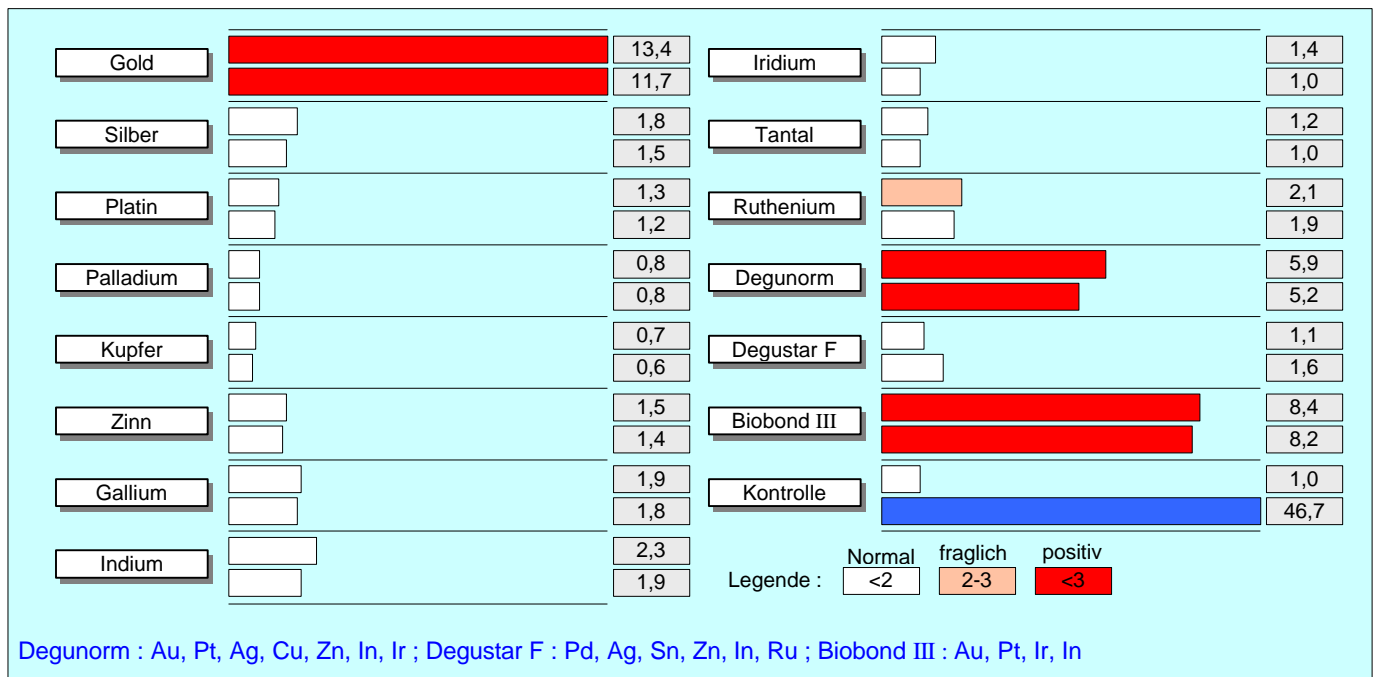
Vereinzelte Berichte über Autoimmunreaktionen nach Metallexposition beim Menschen existieren. Außer einer Einzelmitteilung über die Entwicklung von Zellkern-Antikörpern nach Quecksilberintoxikation (Schrallhammer- Benkler et al., 1992), mehreren Untersuchungen über Nephritiden wie Immunkomplexnephritis oder nephrotisches Syndrom bei industrieller Quecksilberbelastung (Tubbs et al., 1982) sowie systemische Autoimmunerkrankung nach langdauernder Hg-Belastung (Röger et al., 1992) sind Berichte über Gold-induzierte Hypersensitivitätspneumonitis (Gold hervorzuheben (Evans et al., 1987). Der Zusammenhang zwischen Metallbelastung und chronisch fibrosierender Alveolitis wurde in einer umfangreichen epidemiologischen Untersuchungsreihe bestätigt (Hubbard et al., 1996).

Eigene Untersuchungen an Patienten mit nachgewiesener Immunsensibilisierung gegenüber Quecksilber zeigten ein gehäuftes Auftreten verschiedener Autoantikörper (Abb. 9).

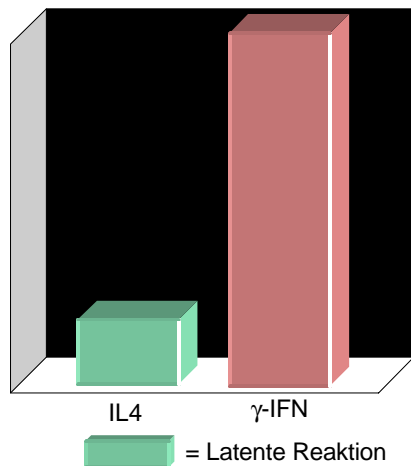
Auffällig ist die hohe Antikörpern gegen Heat-Shock-Proteine und Nervengewebe.

Die Schutzsysteme gegen oxidativen Stress, v.a. Glutathion und protektive Proteine (Metallothioneine, HSP), sind in den

Testbericht LTT-CITA®: LTTG Goldlegierungen



Effektorzellstatus: Gold



Effektorzellstatus: Palladium

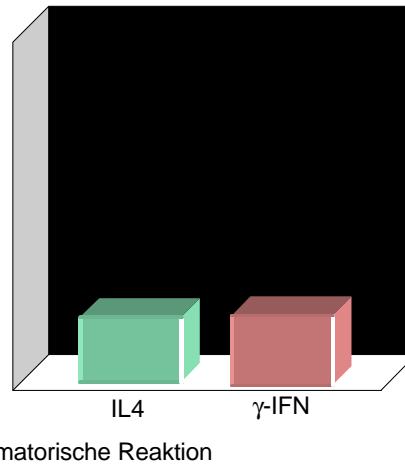


Abb. 8 Effektorzellstatus einer CITA®-Reaktion gegenüber Gold
 Der LTT-CITA-Befund zeigt eine TypIV-Immunreaktion gegenüber Gold, die beiden goldhaltigen Legierungen reagieren entsprechend. Die Charakterisierung der Reaktion anhand dominierender Zytokine (Effektorzellstatus) offenbart ein hohes entzündliches Potential der festgestellten Goldsensibilisierung. Palladium, welches als negative Kontrolle mitgeführt wurde, induziert entsprechend der CITA®-Reaktion keine Zytokinfreisetzung

Zellen des Nervengewebes am geringsten ausgeprägt, weshalb hier am ehesten eine Schädigung bis zur Gewebedegeneration zu erwarten ist. Die vermehrt auftretenden antigenen Strukturen können aufgrund der mangelhaften Ausprägung immunologischer Toleranzmechanismen im immunologisch privilegierten zentralen Nervensystem durch Aktivierung latent vorhandener autoreaktiver Zellen bis zum Bruch der Eigentoleranz führen.

Heat-Shock-Proteine (HSP) sind phylogenetisch hoch konservierte zelluläre Stressproteine, die unter anderem bei Metallbelastung oder oxidativem Stress exprimiert werden (Steiner 1998). Die HSP-Expression korreliert mit dem Glutathiongehalt und kann durch die Gabe des Glutathionbausteins N-Acetylcystein vermindert werden (Abe 1998, Yamamura 1998). Ein vermehrtes Auftreten von HSP kann den latent vorhandenen T-Zell-Pool gegen immunogenes bakterielles HSP aktivieren und die Wahrscheinlichkeit für

Kreuzreaktionen über „Molecular Mimicry“-Mechanismen erhöhen.

Über 90% der bei Quecksilbersensibilisierung festgestellten HSP-Antikörper richteten sich gegen das vorwiegend mitochondrial assoziierte HSP60, ein Hinweis auf die spezifische mitochondriale Toxizität von Quecksilber (Frank 1999).

HSP-Antikörper bergen darüberhinaus das Risiko einer Kreuzreaktivität mit Myelinantigenen, Speziell für HSP65 ist eine ausgeprägte Sequenzhomologie mit einigen Myelinproteinen bekannt. Dadurch könnten möglicherweise toxisch induzierte Immunreaktionen gegenüber Nervengewebe verstärkt werden (Birnbbaum 1997).

Nach derzeitigem Kenntnisstand könnten Verteilungsmuster und Konzentration der Autoantikörper gegen verschiedene immundominante Antigene aus der Familie der Heat-Schock-Proteine und dem Nervengewebe für die Diagnostik der Langzeit-toxizität und der spezifischen Neurotoxizität von

Quecksilber oder anderen Schwermetallen hilfreich sein (Abb. 10).

IV. Zusammenfassung

Dentale Ersatzmaterialien haben ein individuell toxisches Potential, wobei die Leistungsfähigkeit des individuellen Detoxifikationsapparates maßgeblich ist. Dessen Charakterisierung erfolgt über das Schlüsselsubstrat Glutathion sowie über die Erfassung beteiligter Enzymsysteme

am stärksten betroffen ist. Dabei muß betont werden, daß der Nachweis von Autoantikörpern im Sinne von Autoimmunität nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer klinisch-manifesten Autoimmunerkrankung ist. Die gesteigerte Prävalenz von Autoantikörpern bei Metall-empfindlichen Patienten kann primär als Hinweis auf destruktive Prozesse in den entsprechenden Organen, möglicherweise als Folge Metall-induzierter Schädigung oder Entzündungsreaktion mit gesteigerter Freisetzung zellulärer Abbauprodukte gewertet werden.

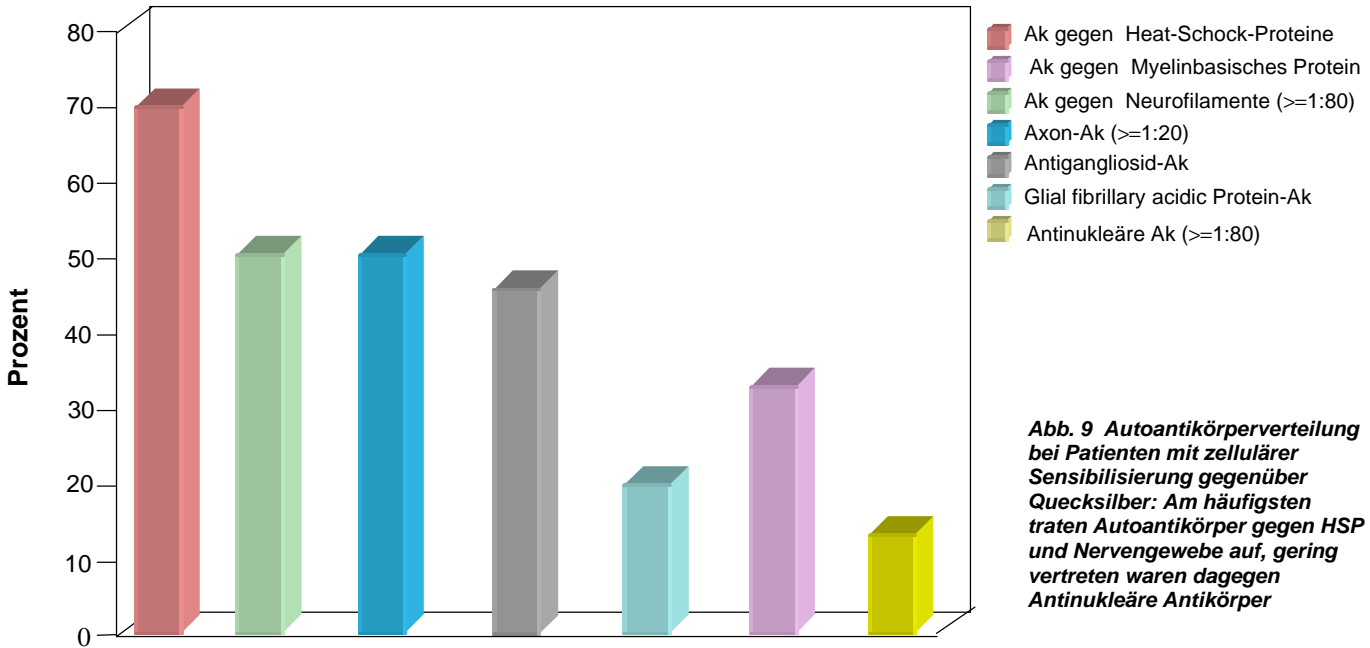


Abb. 9 Autoantikörperverteilung bei Patienten mit zellulärer Sensibilisierung gegenüber Quecksilber: Am häufigsten traten Autoantikörper gegen HSP und Nervengewebe auf, gering vertreten waren dagegen Antinukleäre Antikörper

(GST, GPX, SOD). Eine genetische Untersuchung erlaubt ggf. zusätzlich Rückschlüsse auf die individuelle Prädisposition zu Schadstofftoleranz. Die direkte Zellschädigung durch oxidativen Stress kann anhand der oxidativen Metaboliten Malondialdehyd (Lipide) und 8-OH-Dehydroguanosin (DNA) nachgewiesen werden. Das Auftreten von Nervenantikörpern zeigt eine Schädigung von Nervengewebe an, HSP-Antikörper deuten generell auf zellulären Streß hin, wobei das empfindliche Nervengewebe

Im Gegensatz zum Tiermodell mit den bekannten Targetproteinen Fibrillarin und Laminin werden beim Menschen durch Quecksilberbelastung offensichtlich keine monospezifischen Autoimmunmechanismen induziert, sondern eine signifikante Destabilisation der Selbsttoleranz in denjenigen Strukturen, die in besonderem Maße geschädigt wurden. Die besondere Immunitätslage im Nervengewebe in Verbindung mit dem spezifischen neuronalen Mangel an

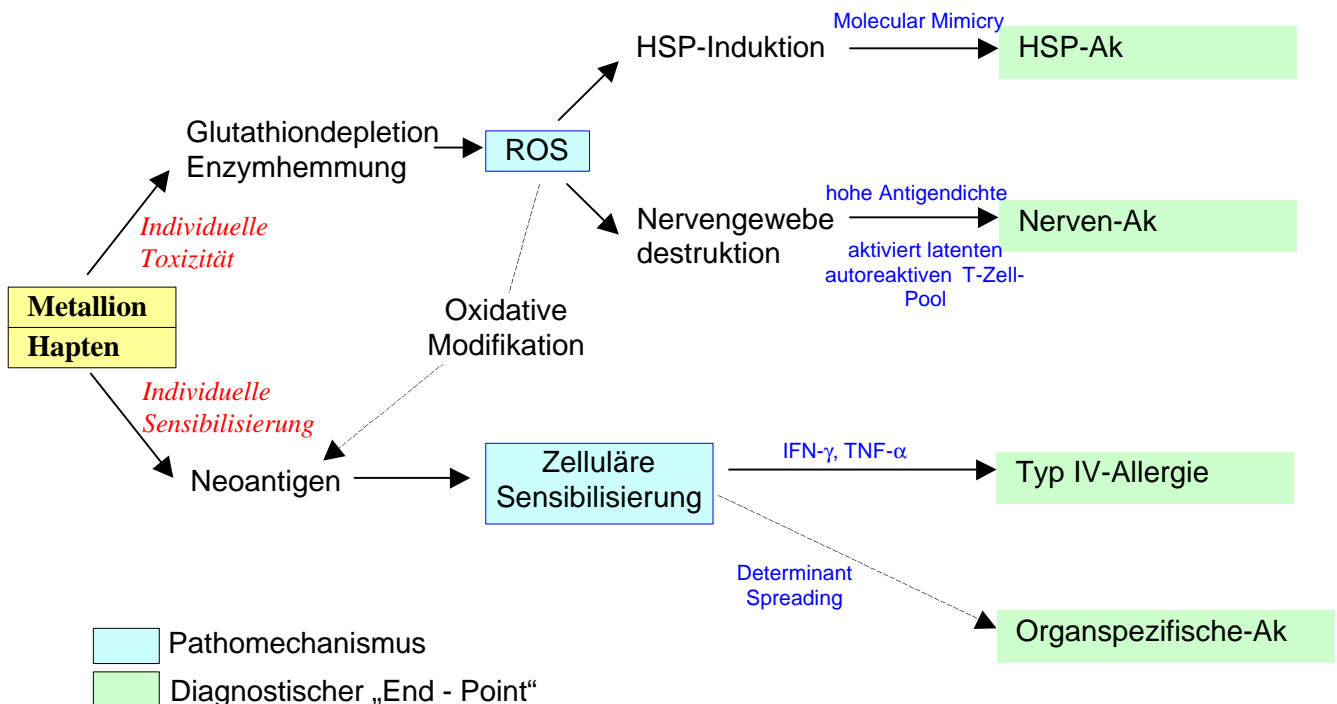


Abb. 10 Autoantikörper als diagnostischer End-Point einer Materialunverträglichkeit

Schutzmechanismen gegenüber oxidativem Stress erklärt die bevorzugte Manifestation der Autoimmunreaktionen in diesem Bereich.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Parodontitis und Metallbelastung über Dentalmaterial ist möglich. Auf der einen Seite kann eine Metallbelastung die Ökologie der Mundhöhle beeinflussen, so daß eine Besiedelung mit pathogenen Keimen begünstigt wird. Daneben werden aber auch Autoimmunmechanismen postuliert, u.U. Antikörper gegen HSP, die unabhängig von Parodontalkeimen den Destruktionsprozeß unterhalten.

Mit dem Lymphozytentransformationstest CITA[®] steht eine hochempfindliche, quantitative, wissenschaftlich etablierte Methode zum Ausschluß oder Nachweis einer Typ IV-Sensibilisierung zur Verfügung. Damit kann die Immunreaktion gegenüber vorhandenem Dentalmaterial überprüft werden (kurative Testung). Aber auch vor dem Einbringen einer Neuversorgung ist es möglich, unverträgliche Materialien präventiv auszuschließen, da häufig ein Vorkontakt bestand. Bei kurativer Anwendung stellt sich die Frage der klinischen

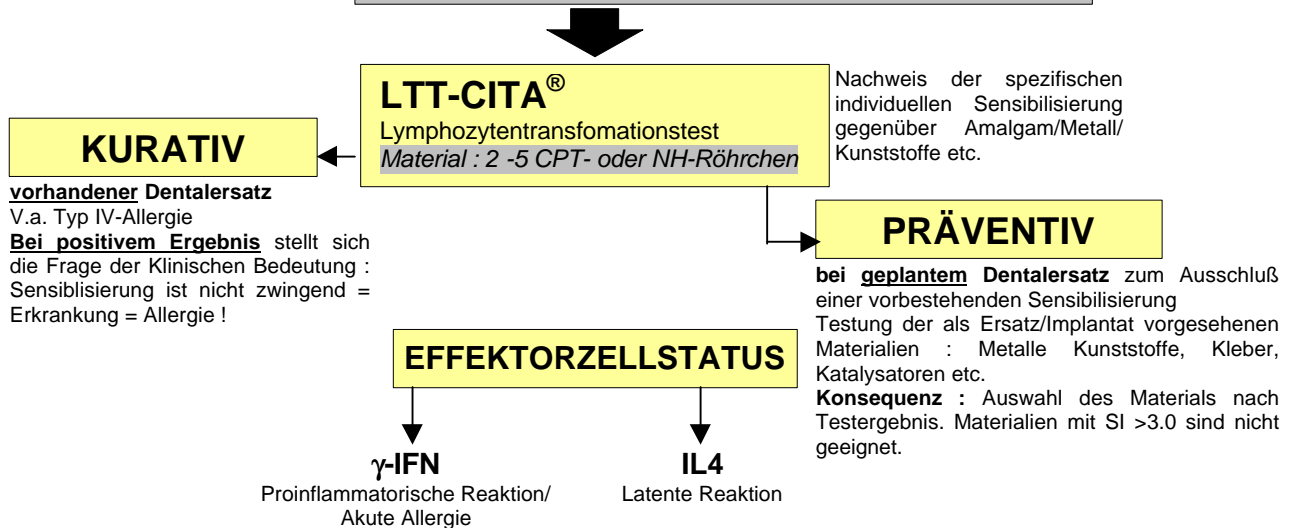
Bedeutung der positiven CITA[®]-Ergebnisse. Eine festgestellte Sensibilisierung muß nicht zwingend eine klinisch manifeste Allergie bedeuten, grundsätzlich ist lediglich von einem entsprechenden Risikopotential auszugehen. In solchen Fällen kann über die funktionelle Charakterisierung des für die CITA[®]-Reaktion verantwortlichen Zelltyps zwischen dem klinisch relevanten entzündlichen Typus und eher protektiven Reaktionen mit niedriger pathogener Relevanz differenziert werden.

Aufgrund der dargestellten fließenden Übergänge (Molecular Mimicry, Determinant Spreading) zwischen Fremd- und Autoimmunität eignet sich der LTT-CITA[®] jedoch auch für Personen mit erhöhter Bereitschaft zu Autoimmunerkrankungen auf der Basis individuell gesteigerter Metall-Sensibilität.

Nach derzeitigem Kenntnisstand liefert der CITA[®] eine rationale Basis, die individuelle Toleranzschwelle für Dentalmetalle mit dem Risiko aberranter Immunreaktionen in der Praxis zu testen und deren klinische Relevanz einzustufen.

UNTERSUCHUNGSGANG BEI VERDACHT AUF ZAHNMETALL - UNVERTRÄGLICHKEIT

I. STUFE Fragestellung : INDIVIDUELLE SENSIBILISIERUNG



II. STUFE Fragestellung : INDIVIDUELLE TOXIZITÄT

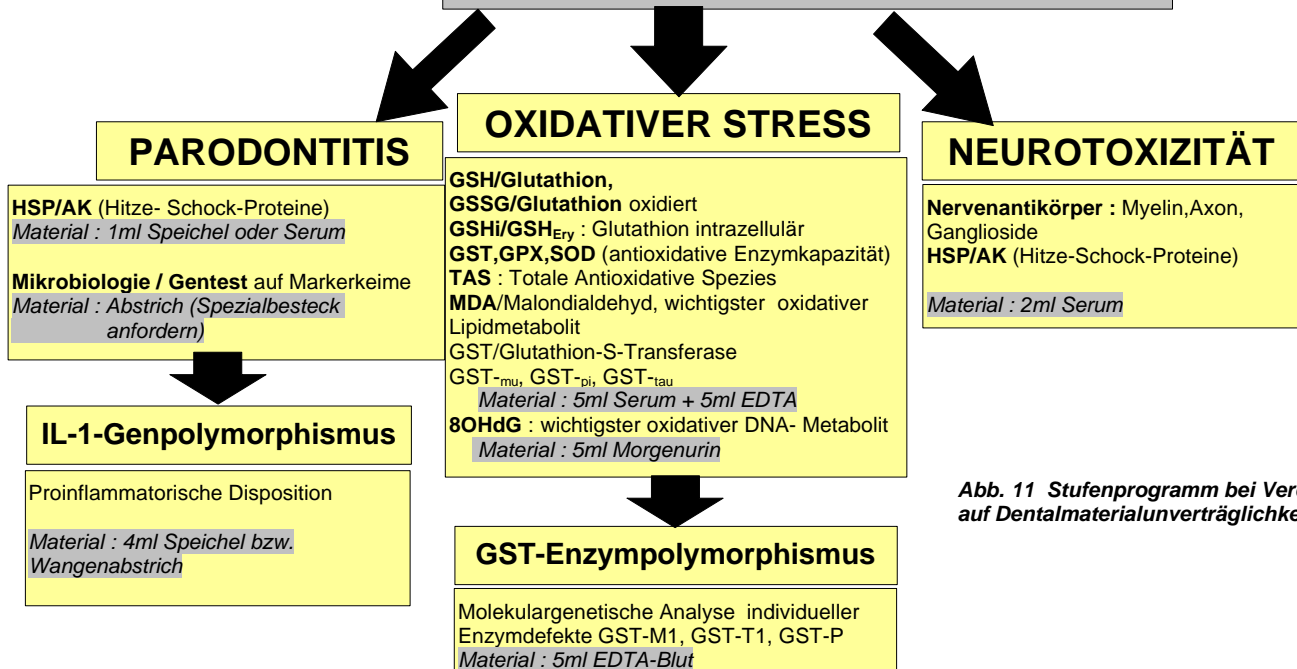


Abb. 11 Stufenprogramm bei Verdacht auf Dentalmaterialunverträglichkeit

LTT-CITA® Testverfahren	Testinhalte	Benötigtes Material
LTTs Schwermetalle	Anorg. Quecksilber, Methyl-Quecksilber, Ethyl-Quecksilber, Silber, Zinn, Kupfer, Cadmium, Chrom, Kobalt, Gold, Nickel, Palladium, Platin, Titan, Amalgam	30 ml Heparinblut (3xVacutainer grün)
LTTQ Amalgam	Anorg. Quecksilber, Phenyl-Quecksilber, Methyl-Quecksilber, Ethyl-Quecksilber, Silber, Zinn, Kupfer, Amalgam	20 ml Heparinblut (2xVacutainer grün)
LTTG Goldlegierungen	Gold, Silber, Platin, Palladium, Kupfer, Zinn, Indium, Iridium, Gallium, Tantal, Ruthenium, Goldlegierungen: Degunorm, Degulor M, Degudent, Degustar F	30 ml Heparinblut (3xVacutainer grün)
LTTp Spezielle Metalle	Molybdän, Vanadium, Aluminium, Kupfer, Blei, Zink, Eisen, Chrom	20 ml Heparinblut (2xVacutainer grün)
LTTD/ Dentalersatzstoffe Kunststoffe	Triethylenglycoldimethacrylat (TEGDMA), Methylmethacrylat, Diurethandimethacrylat, Ethylenglycoldimethacrylat, (2-Hydroxyethyl-Methacrylat (HEMA), BISGMA, 4,4 Isopropylidendiphenol, N,N-Dimethyl-4-toluidin, Hydrochinon, Benzoylperoxid	30 ml Heparinblut (3xVacutainer grün)
LTTTi Titanlegierungen	Titandioxid, Ca-Titantetroxid, Titanlegierung, Aluminium, Vanadium	20 ml Heparinblut (2xVacutainer grün)
LTTI Implantologie	Titan, Vanadium, Aluminium, Chrom, Kobalt, Nickel, Gold, Silber, Platin, Palladium, Indium, Iridium, Molybdän, Gallium	30 ml Heparinblut (3xVacutainer grün)
LTTK Keramik	Silicium, Aluminium, Barium, Zirkonium, Titan, Kobalt, Chrom, Mangan, Vanadium, Antimon, Bor, Cer, Befestigungsmaterial1, Befestigungsmaterial 2	30 ml Heparinblut (3xVacutainer grün)
LTTB Beryllium	Beryllium	10ml Heparinblut (1xVacutainer grün)
LTTf Formaldehyd	Formaldehyd	10 ml Heparinblut (1xVacutainer grün)
LTTW Sondermaterial	Kunststoff, Kleber, Keramik, Legierung als Materialprobe	10 ml Heparinblut Probematerial
LTTsIL Silikon	Silikon (Brust-Implantat)	20 ml Heparinblut (2xVacutainer grün)
LTTL Latex	Latex	10 ml Heparinblut (1xVacutainer grün)
LTTZ Zement	Individuelle relevante Zement als Materialprobe	10 ml Heparinblut Probematerial
LTTWF Wurzelfüllmaterialien	Silber, Wismut, Zirkonium, Kupfer, Aluminium, Titan, Formaldehyd, Eugenol, Kollophonium, Dimethylpolysiloxan, Triethylamin, Dichlorphenol, Epoxybisphenol, Erdnußöl, Latex	30 ml Heparinblut (3xVacutainer grün)

Abb .12 Übersicht der derzeit etablierten CITA®-Profile für den Bereich Materialunverträglichkeit