

# Bayerisches Zahnärzteblatt

BZB, Heft 5/98, S. 24-26, FORTBILDUNG

---

PROFESSOR DR. RÜDIGER VON BAEHR, BERLIN;

PRIVATDOZENT DR. WILFRIED BIEGER, MÜNCHEN

---

## **Immuntoxikologie von Dentalersatzstoffen Diagnostische Maßnahmen**

*Das Amalgamproblem und die darüber in den Medien geführte emotionale Diskussion haben zu einer Verunsicherung von Patienten und Zahnärzten geführt, die sich inzwischen auch auf andere in der Zahnmedizin verwendete Metalle und Kunststoffe ausgedehnt hat. Während die ins Feld geführten, rein toxikologischen Gesichtspunkte bis auf Einzelfälle weitgehend entkräftet werden konnten, ist jetzt die Frage nach einer möglichen Beeinflussung des Immunsystems durch Zahnersatzmaterialien in den Vordergrund gerückt.*

An erster Stelle sind dabei Hypersensitivitätsreaktionen gegen Metalle und Kunststoffkomponenten zu nennen. An zweiter Stelle folgt die mögliche Auslösung von Autoimmunphänomenen durch Metalle, was durch entsprechende Tierversuche und Beobachtungen bei Patienten deutlich wurde. Für eine direkte immunsuppressive Wirkung von Bestandteilen der Zahnersatzmaterialien mit nachfolgenden Störungen der Infektabwehr konnten bis dato keine sicheren Hinweise gewonnen werden. Allerdings können lokale Hypersensitivitätsreaktionen der Schleimhaut sekundäre Infektionen mit opportunistischen Erregern begünstigen.

### **Typ-I- und Typ-IV-Allergien**

Klassische Typ-I-(IgE-vermittelte) Allergien auf Metalle und Kunststoffe sind selten und treten lediglich bei beruflich disponierten Patienten mit inhalativen Belastungen auf. Einige Metalle (Nickel, Palladium, Gold und Quecksilber) und Kunststoffkomponenten (Methacrylate) sind potente Kontaktallergene, wobei sich die Kontaktallergie häufig nicht an der Mundschleimhaut manifestiert, sondern zu uncharakteristischen Symptomen führt. Die Kontaktallergie beruht allein auf dem Vorhandensein von durch das jeweilige Allergen stimulierbaren T-Lymphozyten (Typ-IV-Allergie), was zu einem verzögerten Eintritt der Reaktion nach Belastung führt.

### **Die Tücken des Epikutantests**

Die klassische Nachweisreaktion solch einer Hypersensitivität ist der Epikutantest, wobei das Testreagenz auf die Haut aufgebracht und das Ergebnis nach 72 Stunden abgelesen wird. Die Bewertung der Reaktion ist subjektiv und verlangt für die Abgrenzung von unspezifischen Reizreaktionen viel Erfahrung. In der Hand erfahrener Allergologen ist dieser Test eine wertvolle diagnostische Methode zur Feststellung einer Kontaktallergie. Kritisch werden seine eingeschränkte Reproduzierbarkeit und die Subjektivität der Bewertung beurteilt. Eine besondere Bedeutung kommt dem Epikutantest vor allem dann zu, wenn im Kontaktbereich der Mundhöhle typische Schleimhautveränderungen und/oder periorale Ekzeme im Sinne einer Kontaktallergie vorhanden sind. Solche lokalen Symptome sind jedoch keinesfalls obligat. Alleinige Fernwirkungen sind klinisch ebenso gesichert. Ein eindeutig positiver Epikutantest er-übrigt weitere Testmethoden. Unklare Befunde und negative Resultate bei bestehendem dringenden Verdacht auf eine Sensibilisierung sollten Anlaß sein, den Lymphozytentransformationstest (LTT) mit Metallen oder Kunststoffen durchzuführen.

### **Eine Alternative: der Lymphozytentransformationstest (LTT)**

Der Lymphozytentransformationstest ist aus der immunologischen Grundlagenforschung seit langem bekannt und wird bereits in der Allergiediagnostik bei Verdacht auf Arzneimittelallergien und bei der Berylliose routinemäßig eingesetzt. Dabei werden die aus dem Patientenblut isolierten lymphomonozytären Zellen in AB-Serum und dem jeweiligen Metallsalz oder Kunststoffbestandteil über fünf Tage unter Optimalbedingungen inkubiert. Befindet sich in der Probe eine erhöhte Anzahl von Zellen, die das Metall in Verbindung mit einer Eiweißkomponente "erkennen", setzt eine Proliferation dieser spezifischen Zellen ein, die obligat mit einer DNS-Synthese verbunden ist. Das Ausmaß der DNS-Synthese wird durch den Einbau isotope markierter Nukleotide erfaßt und quantitativ gemessen. Es werden nur dann Reaktionen als positiv bewertet, wenn im spezifischen Ansatz eine dreifach höhere Aktivität gegenüber einer Kontrollprobe ohne Allergen gefunden wird. Die Proben werden automatisch gemessen und statistisch bearbeitet. Die Objektivität ist in jeder Phase der Methode gewährleistet. Da es sich um eine In-vitro-Technik handelt, entfällt die Möglichkeit der Sensibilisierung durch den Test selbst. Beim Epikutantest ist die mögliche Sensibilisierung über die Haut der Grund für die Empfehlung, diesen Test nicht für präventive Untersuchungen vor dem Einbringen von Zahnersatzmaterialien anzuwenden. Aber gerade diese Fragestellung ist zur Vermeidung von Komplikationen durch eine bereits bestehende Sensibilisierung sehr wichtig. Jedoch ist es auch mittels LTT nicht möglich, eine sich möglicherweise entwickelnde Typ-IV-Allergie nach der Versorgung mit Zahnersatzmaterial vorherzusagen.

Dieser Test wurde bei allergologisch gut charakterisierten Patienten mit Metall- und Kunststoffallergien erprobt und optimiert. Erst danach untersuchten wir mit dieser Methode mehr als 2.000 Personen beiderlei Geschlechts, bei denen klinisch der Verdacht auf eine Hypersensibilisierung gegenüber Zahnersatzmaterialien bestand. Auch hier wurde Nickel als das häufigste Allergen ermittelt (25 Prozent), es folgten Gold (12 Prozent), Quecksilber (10 Prozent) und Palladium (6 Prozent) sowie Methacrylate (6 Prozent). Seltener wurden positive Reaktionen mit Iridium, Vanadium, Silber, Zinn, Platin und Zinn nachgewiesen.

### **Genetische Disposition für Metallsensibilisierungen?**

Voraussetzung für die immunologische Reaktion auf Metalle und Kunststoffe ist die Bindung dieser Reagenzien an Eiweiße des Serums oder Zelloberflächen. Das bedeutet, daß zur Komplettierung des Metalls zum vollen Allergen eine Kopplung an eine körpereigene Komponente notwendig ist (Hapten-Carrier-Prinzip). Damit ist die Möglichkeit verbunden, daß sich im Verlauf einer solchen Immunreaktion – besonders bei Langzeitexposition – auch eine Sensibilisierung gegen körpereigene Eiweiße (Autoantigene) entwickelt. Frank und Bieger (1997) haben Autoantikörper gegen verschiedene potentielle Autoantigene wie Nervengewebe, Zellkernproteine und Schilddrüsenbestandteile bei metallsensibilisierten Patienten gehäuft nachgewiesen. Es ist anzunehmen, daß für solche induzierten Autoimmunreaktionen, ebenso wie bei Autoimmunkrankheiten, eine genetische Disposition besteht. Solche Autoantikörper könnten die Ursache für bisher nicht verstandene komplexe somatische Beschwerden im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen auf Zahnersatzmaterialien sein. Diese Aussage ist jedoch vorläufig noch als hypothetisch anzusehen, da die pathogenetische Bedeutung der nachgewiesenen Autoantikörper bisher nicht geklärt ist.

Im Tierversuch wurden genetische Faktoren für Sensibilisierungen gegen Quecksilber, Chrom, Silber, Palladium, Platin und Gold identifiziert. Es handelt sich dabei um sogenannte MHC-Typ-II-(Histokompatibilitäts-)Antigene, die eine fundamentale Rolle bei der Antigenpräsentation gegenüber T-Lymphozyten spielen. Es existieren bei Respondern unter verschiedenen Mausinzuchtstämmen charakteristische Muster von MHCII-Antigenen, wie sie auch bei Stämmen mit spontanem Auftreten von Autoimmunkrankheiten bekannt sind.

Für den Menschen liegen hinsichtlich der Sensibilisierungen gegenüber Metallen bisher nur lückenhafte Erkenntnisse vor. Bei der chronischen Alveolitis infolge Berylliumexposition wurde gehäuft der MHCII-Typ DPB1 gefunden. Bei Quecksilbersensibilisierten soll eine geringe Dominanz von MHCII-DR6 bestehen. Weitere zuverlässige Daten werden gegenwärtig erarbeitet. Diese Untersuchungen sind für die Ermittlung potentiell gefährdeter Patienten von Bedeutung.

Weitgehend abgesicherte Erkenntnisse bestehen dagegen auch für den Menschen hinsichtlich einer genetisch bedingten Disposition für Autoimmunkrankheiten, wobei zur weiteren Differenzierung der MHCII-Strukturen molekularbiologische Genanalysen eingesetzt werden. Außerdem wurde beim Menschen

ein genetischer Polymorphismus für enzymatische Detoxifikationsysteme gefunden, was eine sehr unterschiedliche Sensitivität gegenüber Schadstoffen bedingt und damit auch die toxische Wirkung von Schwermetallen beeinflusst.

### Erfahrungswerte

Das häufigste Typ-IV-Allergen ist Nickel. Es ist in kieferorthopädischen Spangenmaterialien enthalten und außerdem als Verunreinigung in Metallegierungen gefunden worden. Mit deutlich geringerer Häufigkeit sind Gold, Palladium und Quecksilber als Typ-IV-Allergene identifiziert. Prinzipiell können jedoch alle in der Zahnmedizin eingesetzten Fremdstoffe allergen wirken.



