

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wertigkeitsvergleich von Epikutan- und Lymphozyten-Transformations-Test zur Beurteilung der Wirkung von Dentalwerkstoffen und daraus freigesetzten und analysierten Degradationsprodukten auf die lokale und systemische Veränderung des Gesundheitszustandes der Patienten, eine retrospektive Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Barbara Rita Mehnert

aus Neckargemünd

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	8
Abstrakt	10
Abstract	11
Einleitung.....	12
1 Problemstellung.....	13
1.1 Ziel.....	13
1.2 Fragestellung.....	14
2 Literaturübersicht.....	15
2.1 Allergietypen.....	15
2.1.1 Typ I-Allergie.....	16
2.1.2 Typ II-Allergie.....	17
2.1.3 Typ III-Allergie.....	17
2.1.4 Typ IV-Allergie	17
2.2 Allergietests.....	18
2.2.1 Epikutantest.....	19
2.2.2 LTT.....	25
2.3 Dentalwerkstoffe.....	27
2.3.1 Metalle	32
2.3.2 Kunststoffe	33
2.3.3 Keramiken.....	35
2.4 Degradationsprodukte	35
2.5 Wirkung von Dentalwerkstoffen im Körper	39
2.5.1 Lokale Veränderungen des Gesundheitszustandes.....	46

2.5.2	Systemische Veränderungen des Gesundheitszustandes	48
2.6	Diagnostik.....	51
2.6.1	Anamnese.....	52
2.6.2	Klinik	52
2.6.3	Bildgebende Verfahren	54
2.6.4	Labordiagnostik (in vitro Testverfahren)	55
2.6.5	In-vivo Testverfahren.....	64
2.7	Manuelle Diagnostik.....	65
3	Material und Methode.....	67
3.1	Literaturanalyse.....	67
3.2	Datenerhebung aus der Praxis.....	75
4	Ergebnisse	84
5	Diskussion	91
5.1	Wertigkeitsvergleich von Epikutantest und LTT.....	91
5.2	Degradationsprodukte.....	96
5.3	Wirkung von Dentalwerkstoffen	97
5.4	Lokale Veränderungen des Gesundheitszustandes.....	98
5.5	Systemische Veränderungen des Gesundheitszustandes	99
6	Schlussfolgerung.....	102
	Tabellen.....	CIII
	Literaturverzeichnis	CXVII
	Eidesstattliche Versicherung	CXXXI
	Lebenslauf.....	CXXXII
	Danksagung	CXXXIII

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 ALLERGIETYPEN IN ANLEHNUNG AN COOMBS UND GELL (44, 85)	16
TABELLE 2 BEURTEILUNG VON EPIKUTANTESTREAKTIONEN NACH EMPFEHLUNGEN DER ICDRG	20
TABELLE 3 TÄGLICH DURCH DIE NAHRUNG AUFGENOMMENE ELEMENTE, DIE IN DENTAL- LEGIERUNGEN VORHANDEN SIND (IN μG GESCHÄTZT) NACH SCHMATZ (120).....	44
TABELLE 4 SUBJEKTIVE LOKALE SYMPTOME IN ANLEHNUNG AN GARHAMMER UND SCHMALZ (120).....	46
TABELLE 5 SYSTEMISCHE BESCHWERDEN, DIE IM ZUSAMMENHANG MIT DENTALLATERIALIEN STEHEN KÖNNEN	50
TABELLE 6 20 HÄUFIGSTEN ALLGEMEINSYMPTOME IN ZUSAMMENHANG MIT DENTALLEGIERUNGEN	53
TABELLE 7 KLINIK LOKALER UND SYSTEMISCHER IMMUNREAKTIONEN	53
TABELLE 8 AK GESTÜTZTES, MANUALMEDIZINISCHES BEHANDLUNGSKONZEPT ZUR TESTUNG VON BEREITS INKORPORIERTEN UND NEUEN DENTALLATERIALIEN IN ANLEHNUNG AN RIEDL-HOHENBERGER (112)	66
TABELLE 9 ALTERSSTRUKTUR.....	76
TABELLE 10 LABORUNTERSUCHUNGEN ZAP UND UMP IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER BEI FRAUEN	77
TABELLE 11 LABORUNTERSUCHUNGEN ZAP UND UMP IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER BEI MÄNNERN.....	78
TABELLE 12 REAKTIONEN AUF DENTALLATERIALIEN ALLGEMEIN BEI FRAUEN.....	78
TABELLE 13 REAKTIONEN AUF DENTALLATERIALIEN ALLGEMEIN BEI MÄNNERN.....	79
TABELLE 14 EPIKUTANTESTERGEBNISSE BEI FRAUEN	79
TABELLE 15 EPIKUTANTESTERGEBNISSE BEI MÄNNERN.....	79
TABELLE 16 POSITIVE LTT ERGEBNISSE AUF DENTALLATERIALIEN BEI 5 MÄNNLICHEN PATIENTEN.....	80
TABELLE 17 NACHGEWIESENE DEGRADATIONSPRODUKTE BEI MÄNNERN	81
TABELLE 18 MATERIALBESTANDTEILE VON DENTALLATERIALIEN MIT VORKOMMEN UND DEREN MÖGLICHE AUSWIRKUNG AUF DEN MENSCHLICHEN ORGANISMUS IN ANLEHNUNG AN KLEHMET UND HUBER (59) SOWIE SCHMALZ (120)	CIII
TABELLE 19 LOKALE ORALE UND ALLGEMEINE SYMPTOME BEI FRAUEN AN HAND DER PATIENTENDATEN VON ZAP UND UMP	CXII
TABELLE 20 LOKALE ORALE UND ALLGEMEINE SYMPTOME BEI MÄNNERN AN HAND DER PATIENTENDATEN VON ZAP UND UMP	CXIV
TABELLE 21 POSITIVE LTT ERGEBNISSE AUF DENTALLATERIALIEN BEI WEIBLICHEN 26 PATIENTEN.....	CXV
TABELLE 22 NACHGEWIESENE DEGRADATIONSPRODUKTE BEI FRAUEN.....	CXVI

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: AUF EINER MASTZELLE ODER AUF BASOPHILEN GRANULOZYTEN SIND OFT 30000 BIS 50000 IGE-ANTIKÖRPER UNTERSCHIEDLICHER SPEZIFITÄT GEBUNDEN. DAS „CROSS LINKING“ VON ZWEI ANTIKÖRPERN FÜHRT ZUR AKTIVIERUNG UND AUGENBLICKLICHEN FREISETZUNG VON HISTAMIN (49).....	17
ABBILDUNG 2: METALLE, ACRYLATMONOMERE UND VIELE ANDERE IN DER ZAHNMEDIZIN RELEVANTEN MATERIALBESTANDTEILE SIND HAPTENE. DIESE ENTFALTEN IHRE ALLERGENITÄT ERST DURCH BINDUNG UND MODIFIKATION ZELLEIGENER PROTEINE (103).....	18
ABBILDUNG 3: EPIKUTANTEST (86).....	20
ABBILDUNG 4: DURCHFÜHRUNG DES LTT NACH VON BAEHR, V. (149).....	27
ABBILDUNG 5: BIOLOGISCHE UMGEBUNG IM PATIENTENMUND NACH W-D MÜLLER (93).....	28
ABBILDUNG 6: MÖGLICHE REAKTIONSGLEICHGEWICHTE FÜR DEN ABLAUF VON KORROSIONSPROZESSEN, UNTERTEILT IN OXIDATION UND ZWEI REDUKTIONSRERAKTIONSWEGE, DER SAUERSTOFFREDUKTION (2) BZW. DER WASSERSTOFFBILDUNG (3) (93).....	29
ABBILDUNG 7: METALLE UND IHR ELEKTROCHEMISCHER CHARAKTER IN ANLEHNUNG AN NIEDERMEIER (95).....	30
ABBILDUNG 8: ZUSAMMENSETZUNG VON KOMPOSITKUNSTSTOFFEN NACH REICHL (110).....	34
ABBILDUNG 9: METHACRYLSÄURE ALS ABBAUPRODUKT VON ACRYLATEN (138).....	38
ABBILDUNG 10: REGULATIONSMECHANISMUS DES IMMUNSYSTEMS IN ANLEHNUNG AN PALL (103).....	40
ABBILDUNG 11: TOXISCHE UND IMMUNOLOGISCHE PATHOMECHANISMEN ALS CO-FAKTOREN CHRON. ERKRANKUNGEN (103).....	40
ABBILDUNG 12: VERFÄRBUNG DER PRIMÄRKRONEN IM OBERKIEFER DURCH MATERIALMIX MIT GOLDINLAYS IM UNTERKIEFER LINKS.....	41
ABBILDUNG 13: KORROSION DURCH MATERIALMIX.....	41
ABBILDUNG 14: EINFLUSS DER EXPOSITIONSDAUER, UM ZELLEN UM 50 % ZU HEMMEN AM BEISPIEL VON CU ²⁺ -IONEN IN ANLEHNUNG AN SCHMALZ (120).....	42
ABBILDUNG 15: SAUERSTOFFKORROSION NACH W-D MÜLLER (94).....	42
ABBILDUNG 16: KORROSIONSARTEN NACH W-D MÜLLER (91).....	42
ABBILDUNG 17: SPALTBILDUNG AN LOTSTELLEN NACH W-D MÜLLER (94).....	42
ABBILDUNG 18: SPALTKORROSION AM KRONENRAND NACH W-D MÜLLER (91).....	43
ABBILDUNG 19: IMMUNOLOGISCHE VERNETZUNG DER SCHLEIMHÄUTE (117).....	43
ABBILDUNG 20: WIRKUNG DER METALLTOXIZITÄT (150).....	45
ABBILDUNG 21: WIRKUNG TOXISCHER METALLE (150).....	45
ABBILDUNG 22: LOKALE VERÄNDERUNG IM BEREICH DER WANGENSCHLEIMHAUT (LEUKOPLAKIE) DURCH EDELMETALLKRONEN IM OK UND MODELLGUSSPROTHESE IM UK MIT POTENTIALDIFFERENZ VON 240-360 MV (95).....	47

ABBILDUNG 23: LOKALE VERÄNDERUNG IM BEREICH DER ZUNGE (26).....	47
ABBILDUNG 24: LOKALE VERÄNDERUNG (LEUKOPLAKIE) IM BEREICH DES MUNDBODENS (96).....	47
ABBILDUNG 25: SCHLEIMHAUTVERÄNDERUNG DURCH METALLIONEN IM BEREICH DER KRONEN RÄNDER (27).....	47
ABBILDUNG 26: LOKALE VERÄNDERUNGEN (EROSIVER LICHEN RUBER) IM BEREICH DER WANGENSCHLEIMHAUT (95).....	47
ABBILDUNG 27: 3 ENTZÜNDUNGSMECHANISMEN (150).....	49
ABBILDUNG 28: LOKALE BZW. SYSTEMISCHE ENTZÜNDUNG BEI EINER TYP IV- SENSIBILISIERUNG (44).....	51
ABBILDUNG 29: METALLREST REGIO 35 (27).....	54
ABBILDUNG 30: METALLREST REGIO 35 (27).....	54
ABBILDUNG 31: METALLREST Regio 35 (27).....	54
ABBILDUNG 32: BEISPIEL EINES LTT METALLE (81).....	55
ABBILDUNG 33: BEISPIEL EINES LTT KUNSTSTOFFE (81).....	55
ABBILDUNG 34: POSITIVE ERGEBNISSE LTT-KUNSTSTOFFE AM IMD BERLIN POTSDAM - ALLE EINSENDUNGEN IN %.....	57
ABBILDUNG 35: BEISPIEL EINES LTT DENTALCHECK (103).....	58
ABBILDUNG 36: KORROSION UND ABRIEB AUS ZAHNERSATZ (103).....	61
ABBILDUNG 37: MULTIELEMENTANALYSE (103).....	61
ABBILDUNG 38: ERGEBNISANALYSE DER MULTIELEMENTANALYSE (103).....	62
ABBILDUNG 39: DENTALKUNSTSTOFFE ALS QUELLE VON ACRYLATBELASTUNGEN (103).....	62
ABBILDUNG 40: KUNSTSTOFFPROFIL LC-MS (103).....	63
ABBILDUNG 41: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER FUNKTIONSWEISE DES MINI-CELL- SYSTEMS NACH MÜLLER (91).....	64
ABBILDUNG 42: PRICK-TEST (86).....	65
ABBILDUNG 43: PRICK-TEST AM UNTERARM (120).....	65
ABBILDUNG 44: DURCHFÜHRUNG DES MUSKELTESTES ENTSPRECHEND DER IMAK RICHTLINIEN (112).....	65
ABBILDUNG 45: ÜBEREINSTIMMUNG VON AK-TEST UND LABOR UNTERSUCHUNG – EIN VERGLEICH IN ANLEHNUNG AN RIEDL-HOHENBERG (120).....	66
ABBILDUNG 46: ZUSAMMENSETZUNG DER DENTALLEGIERUNGEN NACH W-D MÜLLER (94).....	68
ABBILDUNG 47: SCHWANKUNGEN DES KORROSIONSPOTENTIALS NACH W-D MÜLLER (94).....	68
ABBILDUNG 48: ZYTOKINE UND DEREN REZEPTOREN IM GEHIRN (87).....	72
ABBILDUNG 49: CIRCULUS VITIOSUS DER CHRONIZITÄT NACH M. PALL (88,89,90).....	73
ABBILDUNG 50: INFLAMMATION UND DEPRESSION (88).....	73
ABBILDUNG 51: IMMUNAKTIVIERUNG - ENERGIE-UND LEISTUNGSVERLUST REACTIVE OXYGEN SPECIES (ROS) (88).....	74
ABBILDUNG 52: FUNKTION DER MITOCHONDRIEN (90).....	74
ABBILDUNG 53: LTT NATIVMATERIAL.....	82
ABBILDUNG 54: LTT KUNSTSTOFFE.....	82

ABBILDUNG 55: ERGEBNISSE.....	82
ABBILDUNG 56: VERÄNDERUNG DER HIRNLEISTUNG (87).....	83
ABBILDUNG 57: EPIKUTANTESTERGEBNIS EINES PATIENTEN DER ZAP.....	85
ABBILDUNG 58: LTT METALLE EINER PATIENTIN DER ZAP	88
ABBILDUNG 59: LTT ERGEBNISSE VOR UND NACH MATERIALENTFERNUNG VON KURT E. MÜLLER KEMPTEN (87, 88)	93

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE	Arbeitselektrode
AK	Applied Kinesiology
At %	Atomprozent
BDT	Basophilen-Degranulationstest
BHT	Butylhydroxytoluol
Bis-GMA	Bisphenol A-glycidyl methacrylate
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
CAP	Carrier-Polymer-System
CAST	Cellular Antigen Stimulationstest
CE	Conformité Européenne
CFS	Chronisches Müdigkeitssyndrom
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DAO	Diaminooxidase
dbu	Deutscher Berufsverband der Umweltmediziner e.V.
DEAEMA	Diethylaminoethyl Methacrylate
DEGDMA	Diethylene Glycol Dimetharylate
DIN	Deutsches Institut für Normung
DKG	Deutsche Kontaktallergie Gruppe
DMABEE	4-N, N-Dimethyl amino benzoic acid ethylester
DUDMA	Diurethane dimethacrylate
DVT	Digitale Volumentomographie
EGDMA	Ethylendimethacrylat
EN	Europäische Norm
EU	Europäische Union
ESCD	European Society of Contact Dermatitis
GE	Gegenelektrode
Gew. %	Gewichtsprozent
HEMA	Di-Hydroxyethylmethacrylat
HNO	Hals- Nasen- Ohrenheilkunde
HWS	Halswirbelsäule
ICDRG	International Contact Dermatitis Research Group
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukine
IMAK	Interdisziplinär Manuell Analytisch Kausal
ISO	Internationale Organisation für Normung
l	Liter
LC MS	liquid chromatography mass spectrometry
lt	laut
LTT	Lymphozyten Transformationstest
LWS	Lendenwirbelsäule

MA	Methacrylsäure
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MCS	Mini Cell System
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MMA	Methylmethacrylat
MRT	Magnetresonanztomographie
NEIS	Neuroendokrinoimmunsystem
NEM	Nichtedelmetall
NHE	Normalwasserstoffelektrode
µg	Microgramm
µm	Mycrometer
µmol	Mycromol
nm	Nanometer
OK	Oberkiefer
OPG	Orthopantomographie
PEEK	Polyetheretherketon
ph	pondus Hydrogenii
pm	Picometer
PMMA	Polymethylmethacrylat
RE	Referenzelektrode
RKI	Robert-Koch-Institut
SI	Stimulationsindex
Tab.	Tabelle
TCP	Tricresylphosphat
TEGDMA	Triethylen glycol dimethacrylat
TGF	Transforming Growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
UDMA	Urethandimethacrylat
UK	Unterkiefer
UMP	Umweltmedizinische Praxis
UV	Ultraviolettstrahlung
V	Volt
Vol. %	Volumenprozent
ZAP	Zahnarztpraxis
z.B.	zum Beispiel

Abstrakt

Zwei Methoden stehen zur Verfügung, die Wirkung von Dentalwerkstoffen auf den menschlichen Organismus zu testen. Zum einen der bisher von vielen favorisierte Epikutantest als in vivo Methode und der modernere, validierte und standardisierte Lymphozyten-Transformations-Test (LTT) der ein in vitro Laborverfahren darstellt.

Die Notwendigkeit entsprechende Tests durchzuführen, ergibt sich aus der Tatsache, dass jedes Dentalmaterial mehr oder weniger Degradationsprodukte freigibt.

Die beiden Testmethoden werden im Hinblick auf Ihre Wertigkeit und Aussagefähigkeit untersucht. In erster Linie geht es darum, die Vor- und Nachteile beider Verfahren herauszuarbeiten, detailliert zu erläutern und gegenüber zu stellen.

Um das herauszufinden, wurde eine Literaturanalyse sowie eine retrospektive Analyse von Patientendaten aus zwei verschiedenen Praxen mit einem Umfang von 65 Patienten durchgeführt.

Die Literaturanalyse diente dazu, festzustellen, ob bereits Untersuchungen zum Vergleich beider Methoden erfolgt waren und wenn ja, wie viele. Diese konnten dann in Beziehung zu den Daten der retrospektiven Patientenstudie gesetzt werden.

Ein weiterer Fokus lag auf den möglichen lokalen und/oder systemischen Veränderungen des Gesundheitszustandes durch freigesetzte und analysierte Degradationsprodukte. Die gefundenen Ergebnisse wurden in tabellarischer Form zusammengefasst.

Im Ergebnis zeigt sich, dass es 29 publizierte Studien zum Vergleich gibt, denen zufolge der Epikutantest bevorzugt wird. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der retrospektiven Patientenstudie, in der der LTT zu 100 % aussagekräftiger war. Hierbei war von besonderem Interesse, dass eine iatrogene Sensibilisierung wie sie beim Epikutantest stattfinden kann, mit dem LTT völlig ausgeschlossen wird. Durch Allergene, die über die Schleimhäute aufgenommen werden und eine systemische Sensibilisierung darstellen, ist der LTT sensitiver. Infolge der Analyse über Blutzellen spielt die Hautbeschaffenheit keine Rolle. Da Haut und Schleimhaut unterschiedlich aufgebaut sind, erfordert die daraus resultierende veränderte Sensibilität einen Test, der diese Tatsachen berücksichtigt.

Die Sensitivität des LTT liegt derzeit in Abhängigkeit vom Testallergen bei 90 – 95 %, wobei durch entsprechende Etablierung und Validierung falsch positive Ergebnisse auf ein Minimum reduziert werden können.

Voraussetzung sind nach DIN 15189 akkreditierte Fachlabore, um die hohe Qualität der Ergebnisse zu gewährleisten.

Mit Hilfe der Labordiagnostik können in vitro umfangreiche und sicher verifizierte Analysen durchgeführt werden, ohne den Patienten iatrogen zu sensibilisieren.

Abstract

Two methods for assessing the effect of dental materials are examined with regard to their value. The epicutaneous test, previously favoured by many as an in vivo method, and the more modern, validatable LTT (lymphocyte transformation test) is an in vitro laboratory procedure. The primary aim is to work out and explain in detail the advantages and disadvantages of both methods. The necessity to carry out corresponding tests results from the fact that every dental material releases more or less degradation products. Whether and what effects the released and analysed material components have on the human organism is determined and summarised on the basis of literature and practical data.

Although the epicutaneous test for the detection of type IV sensitisation to allergens and haptens is still the most commonly used method (11), experienced examiners are needed to evaluate the test. In addition, skin and mucosa have different structures, which results in altered sensitivity. Therefore, no toxic or carcinogenic substances should be tested via the skin. A possible iatrogenic sensitisation, which would not be detected in the epicutaneous test in question, can thus be excluded (51). Moreover, sensitisation would only be detectable with a second epicutaneous test 10-14 days later. This second contact often corresponds to the introduction of the dental material into the organism, so that prophylactic testing by means of an epicutaneous test is not advisable. The LTT is a validated, standardised in vitro method and is considered the method of choice today. Testing does not lead to a possible iatrogenic sensitisation, but is possible even if the exposure does not take place via the skin but inside the organism. It has been demonstrated that the LTT has sufficient specificity and sensitivity for the detection of type IV sensitisation as far as metals are concerned. With allergens, e.g. from medicines or dental prostheses, which are absorbed through the mucous membranes and represent a systemic sensitisation, the LTT is more sensitive because it is carried out on blood cells. It is therefore independent of the skin condition. The sensitivity of the LTT is currently 90 - 95 % depending on the test allergen, whereby false positive results can be reduced to a minimum through appropriate establishment and validation. The prerequisite is specialised laboratories accredited according to DIN 15189 in order to guarantee the high quality of results.

Einleitung

Aufgrund der ständig steigenden Zahl an Patienten mit Verdacht auf Materialunverträglichkeiten ist es wichtig, herauszufinden, ob Zahnmaterialien in welcher Form auch immer den menschlichen Organismus beeinflussen.

Bei der Verwendung von entsprechenden Werkstoffen wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass sie als Medizinprodukte keine Nebenwirkungen hervorrufen und sich somit bioinert verhalten. Auf dem Gebiet der Medizin und Zahnmedizin werden täglich körperfremde Materialien direkt in den Organismus eingebracht, ohne dass darauf geachtet wird, wie und ob das jeweilige Individuum auf derartige Substanzen reagiert. Obwohl sich jeder Eingriff in das menschliche System auf den gesamten Körper auswirkt, verlassen sich Behandler und Patienten, auf allgemeingültige Aussagen bzw. Angaben der Hersteller bezüglich der Biokompatibilität.

Aus diesem Grund ist eine Differenzierung der Dentalmaterialien entsprechend ihrer Zusammensetzung, der daraus resultierenden möglichen Degradation und den eventuell damit verbundenen lokalen und systemischen Gesundheitsveränderungen von großer Bedeutung. Nur so können die Auswirkungen von sich oft potenzierenden exogenen und endogenen Ursachen so gering wie möglich gehalten oder sogar verhindert werden.

Zum Nachweis einer Belastung gibt es die unterschiedlichsten Verfahren, die in der Literatur kontrovers diskutiert werden. In der Zahnmedizin kommen hauptsächlich zwei Nachweismethoden zur Anwendung – der seit Jahren etablierte Epikutantest als in vivo Verfahren und der aktuellere Lymphozyten-Transformations-Test als in vitro Testmethode.

Bezüglich der Wertigkeit beider Verfahren gibt es unterschiedliche Auffassungen, die es näher zu betrachten gilt.

Ebenso ist eine klare Bewertung der Wirkung von Dentalwerkstoffen aufgrund ihres Degradationsverhaltens und der damit verbundenen Wirkung auf den Organismus von enormer Wichtigkeit. Vor allen Dingen geht es darum abzuklären, ob es zusätzlich zu lokalen auch zu systemischen Veränderungen des Gesamtsystems kommen kann.

1 Problemstellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll erörtert werden, ob es wichtig und sinnvoll ist, im Vorfeld einer zahnmedizinischen Therapie, egal in welchem Umfang, die zum Einsatz kommenden Materialien zu testen und wenn ja, weshalb und womit. Welche Bedeutung haben Zahnmaterialien im Rahmen der Versorgung von Patienten mit Fremdmaterial. Im Hinblick auf eventuell notwendige Behandlungen durch andere Fachrichtungen stellt sich die Frage, ob Dentalwerkstoffe mit anderen Materialien z.B. denen von Hüftgelenkprothesen oder aus der Nahrung zu einer Potenzierung von Belastungen im menschlichen Körper führen.

Kommt es möglicherweise in Abhängigkeit von der individuellen Disposition zum Auslösen von Materialbestandteilen aus dentalen Werkstoffen mit lokalen oder aber auch systemischen Wirkungen auf den Organismus.

Was gibt es derzeit für Möglichkeiten, um herauszufinden welche Belastungen in welchem Umfang vorliegen bzw. bei Eingliederung eines entsprechenden Materials zu berücksichtigen sind. Ist dabei der bisher favorisierte Epikutantest als in vivo Test noch up to date oder ist eher den in vitro Verfahren wie dem LTT der Vorzug zu geben?

Ein Wertigkeitsvergleich beider Methoden soll diesen Sachverhalt detailliert klären.

1.1 Ziel

Ziel der Arbeit ist es, eine klare Aussage darüber zu geben, welchem Test in der zahnmedizinischen Praxis der Vorzug gebührt. Ist es der bisher verwendete Epikutantest oder der LTT, der die Besonderheiten der oralen Schleimhaut aufgreift und keine iatrogene Sensibilisierung durch auf die äußere Haut applizierte Dentalmaterialien erwarten lässt.

Grundlage für die Auswertungen bilden Literaturrecherchen und Praxisdatenanalysen aus 2 Praxen (eine Zahnarztpraxis und eine Umweltmedizinische Praxis) mit deren Hilfe die Vor- und Nachteile beider Tests für die Zahnmedizin dargestellt werden.

Zusätzlich erfolgt eine Auflistung möglicher Degradationsprodukte von Dentalmaterialien hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Organismus. Es stellt sich die Frage, ob herausgelöste Materialbestandteile zu lokalen und/oder systemischen Veränderungen des Gesundheitszustandes führen.

Gleichzeitig werden die Angaben aus der Literatur mit denen der beiden Praxen verglichen, um Richtlinien für ein praxisrelevantes Vorgehen zu ermitteln.

1.2 Fragestellung

1. Welchem Testverfahren ist in der Zahnmedizin der Vorzug zu geben (Epikutantest versus LTT)
2. Werden aus Dentalwerkstoffen Bestandteile ausgelöst und wenn ja, welche?
3. Wie wirken die einzelnen Degradationsprodukte auf den Organismus?
4. Gibt es lokale und/oder systemische Veränderungen des Gesundheitszustandes?
5. Welche Konsequenz ergibt sich daraus für die Praxis?

2 Literaturübersicht

In Deutschland leiden derzeit ca. 30 Millionen Menschen an Allergien, wobei die Tendenz steigend ist (45). Aus diesem Grund sollte geklärt werden, ob und in welchem Maß die Zahnmedizin durch das Einbringen von Fremdmaterialien in den menschlichen Körper an der Entstehung von Allergien maßgeblich beteiligt ist. Weiterführend stellt sich dann die Frage, nach Möglichkeiten, derartige Probleme frühzeitig zu erkennen und zu erfassen.

2.1 Allergietypen

Als Allergie wird eine Überempfindlichkeitsreaktion des Organismus gegenüber einem Stoff aus der Umwelt, infolge einer Störung im Immunsystem beschrieben.

Der Körper ist nicht in der Lage eine Toleranz gegenüber dem Fremdkörper zu entwickeln, sondern bildet Abwehrstoffe gegen den vermeintlichen Angreifer. Im Gegensatz zu jeglichen Formen der Unverträglichkeit sind bei einer Allergie Teile des spezifischen Immunsystems, als Träger des immunologischen Gedächtnisses, beteiligt.

Stoffe, die Allergien auslösen, werden dabei als Allergene bezeichnet. Gegen diese bildet der Körper sofort (Typ I-Allergie) oder verzögert (Typ IV- Allergie) Abwehrstoffe.

Entsprechend dem Reaktionsmechanismus und der Zeitspanne zwischen dem Erstkontakt mit dem Allergen und dem Auftreten von ersten Symptomen werden Allergien entsprechend den Vorgaben von Coombs und Gell seit 1963 in 4 Typen unterschieden, die in Tabelle 1 aufgeführt sind (44).

Tabelle 1: Allergietypen in Anlehnung an Coombs und Gell (44, 85)

Typ	Pathomechanismus	Diagnostik	Klinische Beispiele
Typ I	Spezifische IgE-Antikörper, Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen (Sofortreaktion), Leukotriensynthese (Spätreaktion)	Prick-Test Spez. IgE im CAP-Test ggf. Basophilen-Degranulationstest (BDT)	Allergische Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma, Urtikaria, Anaphylaxie, Larynxödem, Typ I-Allergie auf Acrylate
Typ II	IgG/IgM-Antikörper-vermittelte zytotoxische Reaktion	Blutbildveränderungen	Autoimmunhämolytische Anämien, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Agranulozytose
Typ III	IgG-Antikörper gegen lösliche Antigene und Allergene, Immunkomplexbildung und Komplementaktivierung	Spez. IgG im CAP-Test	Allergische Alveolitis (z.B. Vogelhalterlunge, Farmerlunge) Neutropenie, Immunkomplexvaskulitis Autoimmunerkrankungen
Typ IV	T-Zell-vermittelte Antikörper-unabhängige Reaktion (Spätreaktion), entzündliche Infiltrate	Patch-Test, Lymphozyten Transformationstest (LTT)	Typ IV-Allergien auf Metalle, Acrylate, Medikamente, Umweltschadstoffe

2.1.1 Typ I-Allergie

Durch einen symptomlosen Erstkontakt mit einem Allergen gebildete allergenspezifische IgE-Antikörper binden sich an die Oberfläche von Mastzellen.

Erst beim Zweitkontakt reagiert der Körper innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten. Fälschlicherweise erkennt das Immunsystem die freien gelösten Moleküle (Antigene) als Bedrohung. Durch Bindung des Antigens kommt es über eine Kreuzvernetzung zweier oder mehrerer allergenspezifischer IgE-Antikörper zur Mastzell- und Basophilenaktivierung und zu deren Degranulierung. Im Anschluss werden wie in Abbildung 1 dargestellt, Entzündungsmediatoren wie Histamin und später Leukotriene und Prostaglandine sowie proallergische Zytokine, wie IL-4 und IL-5 gebildet bzw. freigesetzt (50).

Histamin ist in diesem Fall für die Sofortreaktionen, wie allergische Rhinitis, Konjunktivitis, Bronchospasmus, Anaphylaxie und Juckreiz verantwortlich.

Die chronischen Beschwerden wie Ekzeme, Asthma oder Verstopfung der Nase werden von Leukotrienen und Prostaglandinen verursacht (50).

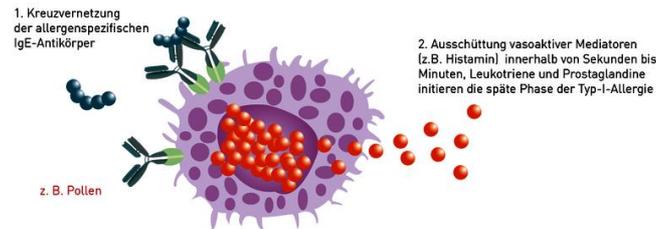


Abbildung 1: Auf einer Mastzelle oder auf Basophilen Granulozyten sind oft 30000 bis 50000 IgE-Antikörper unterschiedlicher Spezifität gebunden. Das „Cross linking“ von zwei Antikörpern führt zur Aktivierung und augenblicklichen Freisetzung von Histamin (49)

In der Zahnmedizin können acrylhaltige Kompositmaterialien sowie andere nicht metallische Werkstoffe als Auslöser fungieren. Metalle als Auslöser sind eher unwahrscheinlich (85).

Typische Typ I Allergien werden von Pollen, Insektengiften, Hausstaubmilben und Tierallergenen verursacht.

2.1.2 Typ II-Allergie

Bei einer Typ II- Allergie handelt es sich um eine IgG Antikörper vermittelte zytotoxische Reaktion von Antigenen auf der Zelloberfläche, durch Aktivierung des Komplementsystems und Phagozytosemechanismen. Die Antigene können Zellkomponenten, Basalmembranbestandteile als auch körperfremde Stoffe sein.

Als Beispiel seien hier die Rhesus D induzierte Hämolyse, idiopathische Thrombozytopenie und Agranulozytose genannt. Metalle als Auslöser sind bisher nicht bekannt (84).

2.1.3 Typ III-Allergie

Ebenfalls IgG Antikörper induziert stehen hier lösliche Antigene und Allergene im Vordergrund. Die innerhalb von Stunden gebildeten Immunkomplexe aus Allergenen und allergen spezifischen Antikörpern (IgA, IgM, IgG) werden auf Zellen (Neutropenie) oder in Gefäßen (Immunkomplexvaskulitis) deponiert (85) und bewirken eine Aktivierung des Komplementsystems. Durch Leukozyten ausgelöste Phagozytose kommt es in Folge zur Freisetzung von zytotoxischen Enzymen.

Als Beispiel gelten allergische Vaskulitiden, die allergische Alveolitis, aber auch durch Metallexposition verursachte systemische und Organ bezogene Autoimmunerkrankungen (Polyarthralgie, Amyotrophe Lateralsklerose und Glomerulonephritis) (84).

2.1.4 Typ IV-Allergie

Eine Typ IV-Allergie entspricht einer zellulär vermittelten Spättypallergie, die ausschließlich von allergen-spezifischen T-Lymphozyten hervorgerufen wird.

Beim Erstkontakt mit einem Allergen bilden sich allergenspezifische T-Lymphozyten, die als T-memory Lymphozyten vorwiegend in der Milz und den Lymphknoten auf einen Zweitkontakt mit dem Allergen warten. Durch einen erneuten Kontakt kommt es innerhalb von 48 – 72 Stunden zu einer klonalen Aktivierung und Vermehrung der entsprechenden Lymphozyten im Gebiet des Allergenkontaktes (50). Durch antigenpräsentierende dendritische Zellen, Monozyten und Makrophagen erfolgt eine Zytokinfreisetzung und Einwanderung von Entzündungszellen mit Entstehung einer allergischen Entzündung. In Abbildung 2 wird dieser Prozess schematisch dargestellt (89).

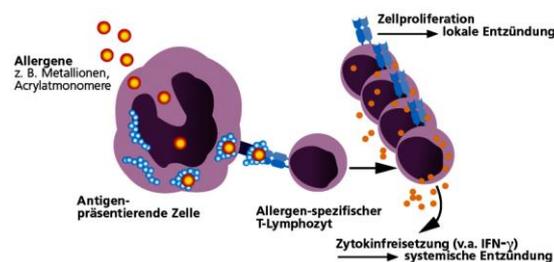


Abbildung 2: Metalle, Acrylatmonomere und viele andere in der Zahnmedizin relevanten Materialbestandteile sind Haptene. Diese entfalten ihre Allergenität erst durch Bindung und Modifikation zelleigener Proteine (103).

Beispiele für eine Spättypallergie sind Reaktionen auf Metalle, Acrylate, Medikamente und Umweltschadstoffe. Dabei handelt es sich um potentielle Allergene bzw. **Haptene**. **Haptene** sind Halballergene (unvollständige Antigene (85), die sich an körpereigene Eiweiße (Vollantigene) (85) binden und diese strukturell so verändern, dass sie dem Immunsystem bei bestehender Sensibilisierung als fremd erscheinen und eine Immunantwort auslösen. Beispielsweise müssen Metalle an Proteine gebunden werden, um durch dendritische Zellen (Langerhans Zellen) von den T-Lymphozyten als Antigen erkannt zu werden (85).

Bei Kontaktekzemen werden z.B. Metalle (Nickel, Kobalt, Chrom und Palladium) über die Haut bei systemischen Reaktionen (chronische Multisystemerkrankungen) durch systemische Aufnahme zur auslösenden Noxe (85).

2.2 Allergietests

Zum Nachweis einer Unverträglichkeit haben sich zwei unterschiedliche Testmethoden etabliert. Zum einen der ältere Epikutantest, der über eine Testung der äußeren Haut, also in vivo erfolgt und der neuere LTT, der über einen Bluttest in einem entsprechend validierten Labor und demzufolge in vitro durchgeführt wird. Wann, welchem Test der Vorzug gegeben wird, ist zum einen abhängig vom Behandler, zum anderen von dem zu testenden Material und der entsprechenden Fragestellung (Kontaktekzem der Haut, Reaktionen der Schleimhaut bzw. systemische Erkrankungen).

2.2.1 Epikutantest

Seit Mitte des 19. Jahrhunderts wird der Epikutantest zum Nachweis einer Kontaktallergie eingesetzt.

Laut Stellungnahme des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner ist der Epikutantest zum Nachweis einer Typ IV Sensibilisierung der Haut und/oder der hautnahen Schleimhäute gegenüber einem Antigen oder Hapten auch heute noch der am Häufigsten verwendete Test (12, 83). Die Test Reaktion entspricht einer T-Zell vermittelten Allergie vom verzögerten bzw. Spät - Typ.

Zum Zeitpunkt der Testung soll die akute Phase bereits abgeklungen sein. In der Regel werden die Standardreihen bzw. „Spezialblöcke“ bestimmter Berufs- oder Materialgruppen bevorzugt, welche sich in ihrer Zusammenstellung nach den Angaben der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG), der European Society of Contact Dermatitis (ESCD) und der International Contact Dermatitis Research Group (ICGRG) orientieren.

Beim Epikutantest werden entsprechend vorgefertigte Testpflaster so auf den Rücken aufgeklebt, dass sie 2-4 cm neben der Medianlinie mit dem Allergen fest auf der Haut liegen, um zu erreichen, dass eine ausreichende Menge der Testsubstanz in Kontakt mit der Epidermis kommt. Dabei einwandernde allergenspezifische T-Lymphozyten rufen im Falle einer Unverträglichkeit sichtbare und teilweise auch wahrnehmbare Hautreaktion hervor.

Die Allergenexposition erfolgt über 24 oder 48 Stunden, wobei die Zeitabstände keinen qualitativen Unterschied darstellen. Während der Applikationsphase der Pflaster bis zur Entfernung darf der Patient nicht duschen oder baden. Gleichzeitig sollten vermehrtes Schwitzen, erhöhte Sonneneinstrahlung und Kratzen des beklebten Rückenareals vermieden werden.

Die erste Testablesung erfolgt 30 Minuten nach Entfernung der Testpflaster.

Die zweite Ablesung erfolgt nach 72 Stunden obligatorisch.

Bei unklaren Befunden, wenn keine zuverlässige Unterscheidung zwischen irritativer und allergischer Reaktion möglich ist, kann eine zusätzliche Ablesung nach 96 Stunden oder aber als nachfolgende Spätablesung erfolgen.

In der Regel nimmt die irritative Reaktion nach der Entfernung des Testpflasters ab (Descendotyp).

Bei einer Kontaktallergie bleibt die Reaktion bis zur 2. Ablesung konstant oder nimmt zu (Crescendotyp).

Morphologisch werden bei irritativen Effekten eine scharfe Begrenzung, folliculäre Veränderungen, Vesikel, Blasen, Petechien bis hin zu Nekrosen sichtbar.

Für den Einsatz des Epikutantests an der Schleimhaut muss die Konzentration der Stoffe um das 6-12fache erhöht werden und das Testmaterial flächig der Schleimhaut aufliegen, um konstant einzuwirken.

Die Beurteilung der Testergebnisse erfolgt entsprechend den Vorgaben der ICDRG und ist in Tabelle 2 und Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 2: Beurteilung von Epikutantestreaktionen nach Empfehlungen der ICDRG

Symbol	Morphe	Bedeutung
?	nur Erythem, kein Infiltrat	fraglich positive allergische Reaktion
+	Erythem, Infiltrat, evtl. diskrete Papeln	einfach positive allergische Reaktion
++	Erythem, Infiltrat, Papeln, Vesikel	zweifach positive allergische Reaktion
+++	Erythem, Infiltrat, konfluierende Vesikel	dreifach positive allergische Reaktion
ir	verschiedene Veränderungen (Seifeneffekt, Vesikel, Blasen, Nekrosen)	irritativ
nt	-	in einem Testblock enthaltenes, aber nicht getestetes Allergen

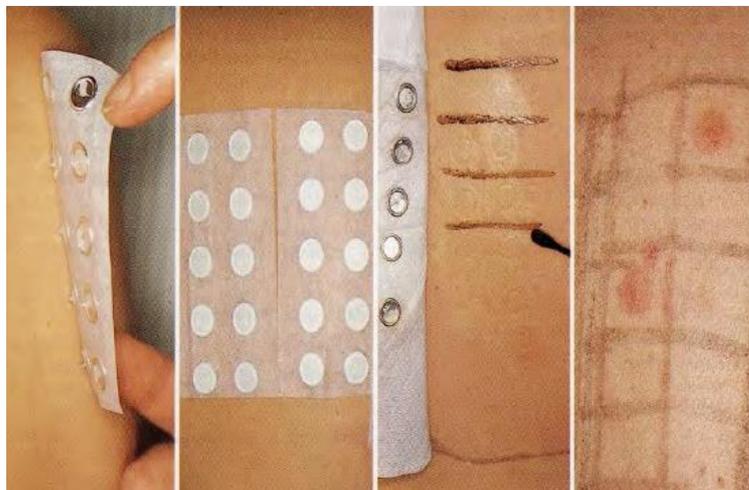


Abbildung 3: Epikutantest (86)

Bartram, Höhne, von Baehr und Müller (12,83) weisen darauf hin, dass bei einer positiven Testreaktion zwischen allergischer und irritativer Reaktion unterschieden werden muss, um falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse auszuschließen.

Des Weiteren spielen die Penetrierbarkeit und die immunologische Reaktion der unterschiedlichen Hauttypen eine entscheidende Rolle.

In den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Kontaktallergiegruppe zur Durchführung des Epikutantests wird entgegen den üblichen Indikationsstellungen in der Praxis darauf hingewiesen, dass der Epikutantest nicht zur Abklärung von Symptomen geeignet ist, die sich als unspezifische Befindlichkeitsstörungen manifestieren. Er dient lediglich zur Abklärung von Symptomen, die sich an der Haut äußern (64).

Besonderheiten von Haut und Schleimhaut

In seiner Arbeit über die Permeabilität der oralen Mucosa von 1991 beschreibt **Squier** die Besonderheiten der Mundschleimhaut in Abhängigkeit von der Lokalisation (132).

Während die äußere Haut als Barriere zwischen Organismus und Umwelt fungiert, sowie mehrschichtig und keratinisiert ist, wird die Mundhöhle mit ihrem mehrschichtigen Epithel in drei verschiedene Typen entsprechend der Regionen, die sie auskleidet, unterteilt.

Die mastikatorische Schleimhaut kleidet die Gingiva und den harten Gaumen aus und dient als Schutz vor mechanischen Kräften beim Kauen durch Abrasion und Scherwirkung. Sie besteht aus einem keratinisierten Epithel, ist in ihrer Struktur ähnlich dem Epithel der äußeren Haut und meist fest mit dem darunterliegenden Bindegewebe verbunden.

Die restlichen Regionen, wie die dorsale Zungenoberfläche, bestehen aus mehrschichtiger, squamöser, elastischer, nicht keratinisierter Schleimhaut, um Bewegungen, wie beim Sprechen und Kauen zu ermöglichen.

Die dritte spezielle Schleimhaut besteht aus keratinisierter und nicht keratinisierter Schleimhaut und ist fest mit dem Zungenmuskel am Zungenrücken verbunden.

Nach **Collins** und **Dawes** besteht die Mundschleimhaut zu 25 % aus mastikatorischer, zu 15 % aus der speziellen Schleimhaut am Zungenrücken und zu 60 % aus nicht keratinisierter auskleidender Schleimhaut (23).

Für die Permeabilität der Mundschleimhaut sind Struktur und Region der unterschiedlichen Schleimhauttypen entscheidend.

Walton und **Lacy** zeigten, dass einige Verbindungen sublingual appliziert genau so effektiv sind, wie subkutan injiziert (155).

Beckett und **Triggs** beschrieben bereits 1967 den buccalen Absorptionstest mit dessen Hilfe Rückschlüsse auf die Absorption der Mundschleimhaut im Allgemeinen, aber nicht auf die Region, in welcher die Absorption stattfindet, möglich waren (16).

Pimlott and **Ady** führten Studien in Abhängigkeit von der Region (buccale Mucosa, harter Gaumen und sublingual) an menschlichen Probanden mittels Flüssiggaschromatographie durch und fanden höhere Plasmawerte bei sublingualer als bei buccaler Applikation der Messtabletten (101).

Obwohl in vivo Messungen der Schleimhautpermeabilität viele Fehlerquellen aufzeigen, konnte dennoch bewiesen werden, dass die physikalischen und chemischen Eigenschaften für die Permeabilität eine bedeutende Rolle spielen. Gleichzeitig dringen Moleküle schneller ein als Ionen und kleine Moleküle wiederum schneller als große in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Löslichkeit (lipid- bzw. wasserlöslich). Schnell lösliche Substanzen in beiden Lösungen gelangen rasch durch die Mucosa hindurch, während Substanzen, die vorwiegend lipidlöslich sind, eine maximale Penetration aufweisen.

Bei einer Messung der Permeabilität von Wasser durch die äußere Haut und die orale Mucosa wurden je nach Region unterschiedliche Permeabilitätswerte gemessen. Im Verhältnis zur äußeren Haut (44 Kp = Permeabilitätskonstante) war der Wert am Gaumen 10-fach höher (470 Kp), an der buccalen Mucosa 13-fach (579 Kp), am Zungenrand 17-fach und im Mundboden 22-fach erhöht. Gleichzeitig zeigen in vitro Untersuchungen 2 – 10-fach höhere Permeabilitätswerte als in vivo Untersuchungen (132).

Nach Untersuchungen von **Squier** (131) sind alle Verbindungen in der Lage die Schleimhaut zu durchdringen. Die Menge ist allerdings abhängig von der Größe, der chemischen Zusammensetzung und dem zu durchdringenden Gewebe.

Die unterschiedlichen Wege laufen transzellular oder intrazellular ab, indem sie die Zellmembran passieren und in die Zelle eindringen. Andere passieren den interzellulären Weg und gelangen so ins Bindegewebe.

Entsprechend der Gewebestruktur hat die keratinisierte mastikatorische Schleimhaut des harten Gaumens eine geringere Permeabilität als die übrige Schleimhaut. Wobei die buccale Schleimhaut wiederum eine geringere und der Mundboden die höchste Permeabilität aufweist.

Alkoholhaltige Lösungen, wie z.B. in Mundspüllösungen verbessern die Permeabilität von Substanzen (131).

Michalek und **Childers** wiesen auf die besondere Bedeutung der oralen Mucosa im Zusammenhang mit dem mucosalen Immunsystem hin (75).

Tolo und **Jonsen** führten Untersuchungen zur Permeabilität der Haut und der Mundschleimhaut des Menschen durch (144).

Squier (132) konnte anhand seiner Permeabilitätsstudien zeigen, dass die Haut geringere Permeabilitätswerte als die orale Schleimhaut aufweist. Gleichzeitig wurde damit die Möglichkeit aufgezeigt, dass bestimmte Antigene in der Lage sind die Mundschleimhaut zu passieren, entsprechende Immunreaktionen zu aktivieren und unterschiedliche Schleimhauterkrankungen auszulösen. So können z.B. chemische Irritationen durch zahnärztliche Restaurationen zu Akanthosen und Hyperkeratosen führen. Diese epidermalen Läsionen bedingen wiederum eine erhöhte Permeabilität im Vergleich zur normalen Haut. Hyperplasien manifestieren sich klinisch an der oralen

Mucosa als weiße Läsionen im Sinne einer Leukoplakie, die in 4 % der Fälle maligne entarten kann.

Nach **Kaabers** (53) führt eine Entzündung zur Reduktion der Keratinisierung und damit zur Veränderung der Permeabilitätsschranke. Die daraus resultierende Permeabilität ist der von nicht keratinisierter Mucosa gleich zu setzen.

Kaaber (53) konnte feststellen, dass entzündete palatinale Schleimhaut unter Prothesen nicht keratinisiert ist und eine dreimal höhere Permeabilität als gesunde palatinale Schleimhaut und eine zweimal höhere Permeabilität als normale nicht keratinisierte buccale Mucosa aufweist. Ein Drittel der untersuchten Personen zeigte eine Reduktion der Barrierefunktion, die wiederum mit der Entstehung von Schleimhautentzündungen korrelierte. Dabei zeigte das Epithel einmal einen geringeren Entzündungsgrad welcher die Proliferation anregte und andererseits einen höheren Entzündungsgrad, der die Proliferation unterdrückte. Normale Mundschleimhaut mit nicht keratinisiertem Epithel ist mehr als doppelt so durchlässig, wie die keratinisierten Regionen.

Weiterhin wurde bei älteren Menschen mit atrophierter Mundschleimhaut eine dünnere Epidermis vorgefunden.

Scardina und **Messina** (119) beschäftigten sich mit der Rolle der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut. Nach ihren Untersuchungen stehen die Dicke und der Typ des Epithels sowie die eventuell vorhandene oder nicht vorhandene Keratinisierung in direktem Zusammenhang mit dem Grad der Durchblutung und der Länge der Kapillaren..

Laut **Bartram** weisen orale Mucosa und Epidermis unterschiedliche immunologische Besonderheiten auf, wie:

- unterschiedliche Lipidzusammensetzungen von Mucosa und Epidermis
- schnellerer Abtransport von Allergenen aufgrund der stärkeren Durchblutung des Stratum reticulare der oralen Mucosa
- durch 400 Bakterienarten im Mundraum beeinflusste primäre Immunantwort
- die für die initiale lokale Entzündungsreaktion verantwortlichen Langerhans-Zellen der Mucosa exprimieren vermehrt den Fc epsilon RI-Rezeptor und besitzen die Fähigkeit zu einer allogenen T-Zell-Stimulation in vitro
- die notwendigen Allergenkonzentrationen zum Auslösen einer Schleimhautreaktion sind 5-12mal höher als bei der Haut
- entscheidend für eine allergische Schleimhautreaktion ist, ob der Primärkontakt über die Schleimhaut, die Haut oder das Interstitium stattgefunden hat
- Unterdrückung der Reaktivität der Mucosa durch vorherige intestinale Allergenexposition

Sensibilisierung

1967 publizierte **Agrup** (2) seine Untersuchungen über die Sensibilisierung von Patienten durch den Epikutantest. Er führte an 370 Patienten zwei Epikutantests im Abstand von 6 Monaten durch. Beim zweiten Test fand er eine Zunahme der positiven Reaktionen auf Nickel um das 0,6-fache und Kobalt um das 5,2-fache und führte dies auf eine iatrogene Sensibilisierung zurück. Bisher wurde davon ausgegangen, dass eine iatrogene Sensibilisierung sehr selten vorkommt.

Agrup (2) kommt zu dem Schluss, dass ein Epikutantest, auch wenn er nicht offenkundig sensibilisiert häufiger eine subklinische Sensibilisierung verursacht. Diese führt dann bei erneuter natürlicher Exposition mit dem Allergen zu einem stärkeren Sensibilisierungsgrad mit klinischen Symptomen. Gleichzeitig gab es keine Reproduzierbarkeit der Testergebnisse zwischen dem ersten und zweiten Test, der nach 6-21 Monaten erfolgte. Unter den Allergenen waren Chrom, Kobaltchlorid und Nickelsulfat (2).

Bereits von **Lyzak, Moneret- Vautrin** und **Rietschel** wurden negative Testergebnisse bei bestehender klinisch gesicherter Sensibilisierung beschrieben (68, 79, 113). Eine von **Möller** (76, 77, 78) durchgeführte Studie befasste sich mit der Zunahme von Kontaktallergien auf Gold weltweit, die teilweise mit der vermehrten Verarbeitung von Gold in der Zahnmedizin zusammenhängt. Dieser Zusammenhang besteht nicht nur qualitative, sondern auch quantitativ. Je mehr Gold im Mund des Patienten verarbeitet wurde, umso höher ist das Risiko eine Kontaktallergie auf Gold zu entwickeln (4). In diesem Fall können erhöhte Blutspiegelwerte an Gold in Abhängigkeit von der Menge nachgewiesen werden (5). Gleichzeitig wurden kleine Goldmengen von der Haut während des Epikutantests absorbiert und im Blut angereichert. Aus diesem Grund stellte sich die Frage, wie sich andere Kontaktallergene verhalten und welche Auswirkungen sie haben.

Die von **Kanerva** (54, 55) durchgeführten Epikutantests auf Acrylate zeigten oft Irritationen, aber auch Sensibilisierungen. Eine aktive iatrogene Sensibilisierung trat dabei frühestens 10-14 bzw. 18 -21 Tage nach der Probenapplikation auf und waren sehr selten (0,167%). Eine wichtige Rolle spielte dabei wahrscheinlich auch die Konzentration und die Gesamtmenge der Methacrylate sowie eine eventuelle berufliche Exposition gegenüber dem zu testenden Material (z.B. Zahnärzte, Zahntechniker, Lackierer).

Reproduzierbarkeit

Meneghini und **Angelini** (72) bestätigten in ihrer Studie von 1972 – 1976 an Patienten mit Kontaktdermatitis die fehlende Reproduzierbarkeit und neu entstandene Sensibilisierung nach bereits erfolgter Testung bei Patienten mit negativer Erstreaktion im Epikutantest. Dabei wurden Patienten beider Geschlechter im Alter von 13 bis 75 Jahren untersucht und mit Substanzen der Standardreihe getestet. Eine Reproduzierbarkeit fehlte bei 24 % der untersuchten Patienten, wobei in der Literatur die Werte zwischen 10 % (Fisher 1958) bis 44 % (Morgan 1953) schwanken (72).

In 26 % der Fälle kam es zu neu entstandenen Sensibilisierungen.

Die Reproduzierbarkeit von Epikutantests wurde in einer Multicenter Studie an 11 Dermatologischen Zentren mit 11 Testallergenen (darunter auch Nickelsulfat, Kobaltchlorid) untersucht und verglichen (36). Dabei erfolgte die Testung auf dem Rücken links und rechts der Wirbelsäule an 1285 Patienten. Die Ergebnisse wurden Daten aus der Literatur gegenübergestellt. Dabei fanden **Gollhausen** (36) unter Verwendung der gleichen Testmethode eine fehlende Reproduzierbarkeit von 44 %.

Lindelöff (65) von nur 0,095% und die Multicenterstudie lag zwischen beiden Ergebnissen. Trotz dieser Ausführungen zum Epikutantest gilt er für **Reichl** (110) immer noch als Standardverfahren zum Nachweis einer allergischen Reaktion auf Zahnmaterial. Verarbeitete Prüfkörper finden bei diesem Test keine Verwendung, da eine Freisetzung von Bestandteilen der Komposit-Kunststoffe erst nach 3 Monaten erfolgt. Dennoch verweist er auf eine mögliche Triggerung von Allergien und Kreuzallergien durch den Epikutantest. Zur Testung werden von ihm die ausgelösten Inhaltsstoffe, sowie Reaktions- und Destruktionsprodukte getestet.

2.2.2 LTT

Der LymphozytenTransformationsTest (LTT) wurde 1960 erstmals beschrieben. Bis zum Jahr 2000 war der Test beim Nachweis der Typ IV-Allergie wegen seiner relativ geringeren Empfindlichkeit dem Hauttest gleichwertig, wenn nicht sogar unterlegen.

Bereits 2002 wurde vom **RKI** eine entsprechende Empfehlung bezüglich des LTT für Fälle ausgesprochen, bei denen die Exposition mit dem Allergen bzw. die Sensibilisierung im Körper stattfindet (z.B. Medikamente, Metallimplantate) (114). Seitdem wurde der LTT für Chrom, Nickel, Kobalt, Gold, Palladium, Quecksilber, Titan, Beryllium, Blei, Cadmium, Duftstoffe, Pollen, Milben und Tierhaare eingesetzt.

Die höchste Treffsicherheit liegt bei ca. 4-8 Wochen nach der klinischen Reaktion (akute Arzneimittelhyperreaktivität). Messungen in der aktiven Phase der immunologischen Reaktion können zum Kaschieren einer spezifischen Reaktion durch Spontanproliferation führen. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Nichtentdeckung, wenn die spezifisch sensibilisierten Zellen noch nicht aus dem Manifestationsorgan in die Peripherie gewandert sind. Nach mehr als 12 Wochen verringert sich die Effektivitätsstärke, da sich die sensibilisierten Zellen in die Lymphknoten zurückziehen. Dennoch gibt es auch nach Jahren noch positive Befunde (114). Der Transport der Blutproben sollte innerhalb von 24 Stunden erfolgen, da es sonst zu einem Vitalitätsverlust der Lymphozyten kommt. Aufgrund der Löslichkeit des Allergens ist es einfacher, wenn der chemische Stoff in reiner Form vorliegt und gut löslich ist. Bei Metallen wird die Löslichkeit durch Zugabe von Lösungsmitteln erreicht, was wiederum zur Beeinflussung der Messergebnisse führen kann. Zu

beachten ist weiterhin die Möglichkeit, dass nicht nur die Ausgangssubstanz, sondern auch deren Metabolite zu klinischen Reaktionen führen können. Eine alleinige Testung der Ausgangssubstanz hätte ein eventuell negatives Ergebnis zur Folge. Testansätze sind nur dann auswertbar, wenn ein entsprechend hoher SI in der Positivkontrolle vorhanden ist, um anzuzeigen, dass die Lymphozyten vital sind und der Test in Ordnung ist.

Im Gegensatz zum Epikutantest, welcher dermale Effekte zeigt, bestimmt der LTT die systemischen Lymphozyten und ist in seiner Auswertung weniger subjektiv.

Durch die Weiterentwicklung der Zellkulturtechnik, die Qualität der verwendeten Antigene und verbesserte Messmethoden konnten die Sensitivität und Spezifität ständig verbessert werden. Je nach Labor werden verschiedene Serumzusätze verwendet. Um eine bessere Stimulierung zu erreichen, gilt autologes Eigenplasma als Mittel der Wahl (31). Zur Erhöhung der Signalstärke, können dem Stimulationsansatz bestimmte Zytokine zugeführt werden.

Beim LTT sind bei der Durchführung genormte Grundregeln einzuhalten. Im Vorfeld sollte abgeklärt werden, ob der Patient zuvor höher dosierte Kortikosteroide eingenommen hat. Zur Blutabnahme muss er nicht nüchtern erscheinen, da ein vorheriges Fasten zu einer schlechteren Zellqualität bei längerer Probenlagerung führt (140). Gleichzeitig wird eine entsprechende Frischblutmenge benötigt, um die notwendigen Kontrollansätze zu ermöglichen. Diese muss bei Raumtemperatur gelagert und innerhalb von 24 Stunden zum Labor transportiert werden. Zusätzlich erfordert der Test entsprechende Standardisierungen, die nur in entsprechend ausgestatteten Laboren möglich sind. Nur so kann die hohe Treffsicherheit der Ergebnisse gewährleistet werden.

Aus dem peripheren Patientenblut werden mit Hilfe der Dichtegradientenzentrifugation mononuklearen Zellen wie Monozyten und Lymphozyten gewonnen. Dabei wird das verdünnte heparinisierte Blut auf das Dichtemedium geschichtet. In der nachfolgenden Zentrifugation sammeln sich die T-Lymphozyten, Monozyten/ Makrophagen und B-Zellen in einer Zwischenschicht über dem Gradienten. Die Erythrozyten lagern sich am Boden des Gefäßes als Pellets ab.

Nach mehreren Waschschrritten werden die Zellen auf eine sterile Zellkulturplatte aufgebracht und mit dem zu testenden Allergen beschickt. Die Allergene sollten zusätzlich im Zellmedium löslich sein, da es durch Verwendung zusätzlicher Lösungsmittel zu verfälschten Ergebnissen kommen kann (140). Nach einer Inkubation der Kultur für 5 Tage bei 37° Grad Celsius und 5 % CO₂ kommt es zur klonalen Proliferation spezifischer T-Lymphozyten. Am 5. Tag wird radioaktives Thymidin für weitere 12 Stunden zugeführt, welches dann bei proliferierenden Zellen in die neu synthetisierte DNA eingebaut wird. Nach diesem Schritt erfolgt die Messung der antigeninduzierten DNA-Neusynthese durch Bestimmung des Einbaus an radioaktivem Thymidin im Beta Counter, wie in Abbildung 4 verständlich dargestellt (149). Abschließend erfolgt die Berechnung des Stimulationsindex (SI). Dieser gilt als Verhältnis der antigeninduzierten Einbaurrate zur unsti

mulierten Probe (Parallelansatz mit Zellen nur im Medium). Ein Stimulationsindex (SI) zwischen 2 gilt als fraglich und > 3 als positiv. Das heißt, es liegt eine Sensibilisierung gegenüber dem Allergen vor, da allergenspezifische Memory- Zellen vorhanden sind und entsprechend proliferieren. Um eine Allergie zu verifizieren bedarf es allerdings zusätzlich der klinischen Merkmale (103, 140)



Abbildung 4: Durchführung des LTT nach von Baehr, V. (149)

2.3 Dentalwerkstoffe

Als Dentalwerkstoffe werden alle Stoffe bzw. Materialien bezeichnet, die im Bereich der Zahnmedizin zur Ver- und Bearbeitung von zahnärztlichen Werkstoffen benötigt und in den Mund eingebracht werden. Damit gehören sie zur Gruppe der **Biomaterialien**. Diese unterliegen einer entsprechenden Gesetzgebung (Medizinprodukte-Gesetz seit 01.01.1995 ständig überarbeitet und aktualisiert) und werden besonders gekennzeichnet (CE-Kennzeichnung). Biomaterialien sind nicht lebensfähige Materialien, bei denen eine Wechselwirkung mit biologischen Systemen im oder am menschlichen Körper beabsichtigt ist (118). Sie werden für die Verwendung im Körper entwickelt, um erkrankte oder zerstörte Strukturen zu reparieren oder zu ersetzen (157). Wichtig für die Inkorporation eines Biomaterials ist dessen **Biokompatibilität**. Alle in den menschlichen Körper eingebrachten Materialien bewirken eine Interaktion mit dem umgebenden Gewebe und eine Veränderung von beidem, dem Organismus und dem eingebrachten Material. Ein Material wird dann als biokompatibel bezeichnet, wenn es keine schädlichen oder toxischen Reaktionen im umgebenden Gewebe und keine systemischen Reaktionen durch Materialbestandteile, Ionen bzw. organische Verbindungen hervorruft (157).

Die Biokompatibilität wird beeinflusst durch

- die chemische Zusammensetzung
- die Struktur des eingebrachten Materials
- die Löslichkeit des eingebrachten Materials
- die Expositionsdauer der Materialien im Mund (z.B. temporäre oder definitive Versorgungen, Abdruckmaterialien, Instrumente, Watterollen usw.)
- die Funktion der Materialien z.B. Abrieb durch Gegenzähne
- die Applikationsart bzw. den Applikationsort (z.B. bei Implantaten)
- die Oberflächenadhäsion eines Materials – ob und in welcher Form Bakterien, Zellen oder biologisch aktive Moleküle an die Oberfläche gebunden werden (z.B. Kunststoffen kommt es zur vermehrten Bakterienanlagerung).
- die Umgebungsbedingungen in der Mundhöhle, wie bakterieller Stoffwechsel
Speichel pH-Wert,
Enzyme in der Mundhöhle

Kaukräfte bis zu 3000 N Feuchtigkeit 100 % Schwankungen im pH von: 2-11



Wechselnde Temperaturen 0-75°C Änderung in der Zusammensetzung der biologischen Umgebung: Cl⁻ - Ionen-Konzentration, Peptide, Enzyme

Abbildung 5: biologische Umgebung im Patientenmund nach W-D Müller (93)

In Abbildung 5 beschreibt Müller (93) anschaulich, die ständig wechselnden Kräfte im individuell feuchten Mundmilieu, wie

- pH-Wert Schwankungen zwischen 1 und 11, die
- Temperaturunterschiede zwischen 0 und 75°
- permanent vorhandene aggressive Ionen, wie z.B. Chlorid- Ionen
- unterschiedlich wirkende Enzyme (93).

Von Seiten der Werkstoffe sind entsprechende Besonderheiten zu berücksichtigen, wie:

- die geringen Dimensionen von dentalen Konstruktionen
- die Kronenwandstärken von ca. 400 µm
- die Verbinderquerschnitte von wenigen mm²
- die Kombination mit anderen Werkstoffen (z.B. mit Keramiken und Kunststoffen)
- mögliche verarbeitungsbedingte mechanische Spannungen an den Grenzflächen
- die Zeit der Verweildauer im Mund
- Verarbeitungsfehler und dadurch bedingte Veränderungen in der Zusammensetzung der Legierung

All diese Herausforderungen gilt es in der Zahnmedizin zu berücksichtigen, um entsprechende Korrosionen im Mundraum und deren Folgen für den Organismus zu minimieren bzw. zu vermeiden.

Korrosion erfolgt im Sinne einer elektrochemischen Redoxreaktion, also einer Oxidations- und einer Reduktionsreaktion, wie in Abb. 6 schematisch zusammengestellt.

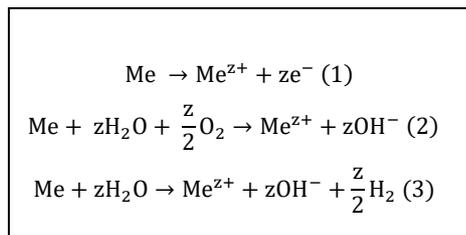


Abbildung 6: mögliche Reaktionsgleichgewichte für den Ablauf von Korrosionsprozessen, unterteilt in Oxidation und zwei Reduktionsreaktionswege, der Sauerstoffreduktion (2) bzw. der Wasserstoffbildung (3) (93)

Bedingt durch die elektrische Leitfähigkeit der Metalle bzw. Legierungen wird die Trennung der Teilreaktionen, Oxidation und Reduktion ermöglicht.

Beispielsweise entstehen bei der Reduktionsreaktion mit Anionen aus dem Wasser OH⁻ Ionen bzw. bei Vorhandensein auch Chlorid-Ionen. Über die Bildung von Metallhydroxid entsteht das Oxid, was bei entsprechender Stabilität zur Bildung einer Passivschicht führt. Diese schützt das Metall vor weiterer Oxidation und damit Korrosion (93). Bei mechanischer Zerstörung der Oxidschicht erfolgt die Reparatur dieser Stelle durch Bildung einer neuen Passivschicht. Die abgetragenen Oxide können jetzt aber z.B. im Magen durch Säuren in wasserlösliche Metallionen überführt werden (93).

Bei Anwesenheit von Chlorid-Ionen bilden sich im Sinne einer Konkurrenzreaktion Metallhydroxide und/oder Metallchlorid. Metallchloride sind meist in wässrigen Elektrolyten sehr gut löslich.

Die an der Oberfläche von metallischen Konstruktionen gebildeten Chloride werden über einen Verdünnungsprozess von der Oberfläche abtransportiert und gelangen so in den Körper. Durch ihre Größe von 70-200pm (Picometer = 0,001 Nanometer) sind Metallionen in der Lage durch Gewebeschichten und Zellmembranen hindurch zu diffundieren (93).

Die Stellung der Elemente in der elektrochemischen Spannungsreihe, wie in Abbildung 7 dargestellt, beeinflusst die chemische Stabilität von Oxidschichten und damit die Möglichkeit der Bildung löslicher Verbindungen (92, 93, 95).

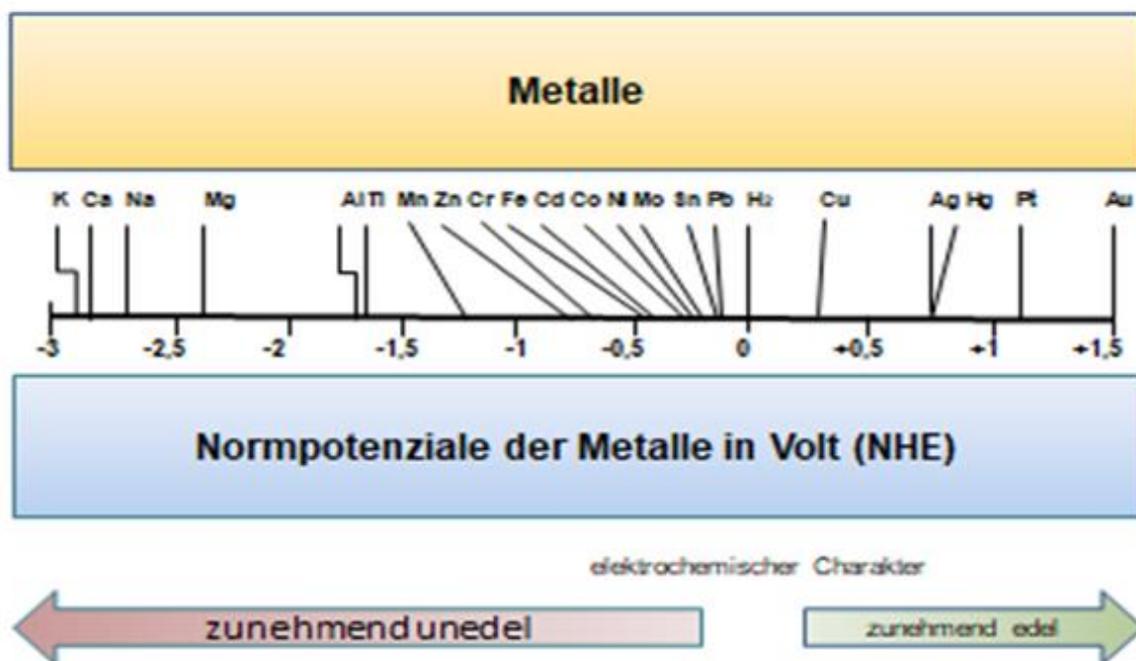


Abbildung 7: Metalle und ihr elektrochemischer Charakter in Anlehnung an Niedermeier (95)

Die drei wichtigsten Formen der Korrosion sind nach Wirz (158) die

- gleichmäßige Korrosion
- die galvanische Korrosion
- die lokale Korrosion, wie Lochfraß- und Spaltkorrosion

Die Bewertung der Korrosionsfestigkeit von Dentallegierungen erfolgt entsprechend der ISO EN DIN 10271 (DIN 2011) mittels Immersionstest bzw. elektrochemischen Messverfahren. Entsprechend darf die Höhe der Korrosionsrate einer Dentallegierung nicht über einen Wert von 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ steigen (13).

Bei einer **Spaltkorrosion** kommt es durch Einreißen der oberflächlichen Gefügestruktur einer Legierung und dem gleichzeitigen Kontakt der Konstruktionsaußenfläche mit frischem Speichel zu einer Verknüpfung der Oxidationsreaktion und der Reduktionsreaktion 2. Im inneren des Spaltes bzw. Lunkers bildet sich eine Oxidschicht, so dass der pH-Wert auf 1 absinkt. Infolgedessen

nimmt die Stabilität der Oxidschicht ab und die Passivschicht wird aufgelöst. Im Spalt kommt es durch Anreicherung von Salzen zu einem chemischen Verdünnungsprozess, bei dem Wasser aus der Umgebung in den Spalt diffundiert und gelöste Metallionen herausgeschwemmt werden. Bei direktem Kontakt mit der Schleimhaut entsteht eine lokale Anreicherung mit Rötung und möglichen allergischen Reaktionen auf die freigesetzten Metallionen (93).

Wasserstoffkorrosion tritt bei Verbindungen von Nichtelegierungsmetall- mit Edelmetalllegierungen auf, wobei es zu einer deutlich höheren Löslichkeit von Cu-Ionen aus den Edelmetalllegierungen kommt. Aufgrund der mechanischen Beanspruchung werden diese immer wieder aktiviert.

Entscheidend für das Korrosionsverhalten von Dentallegierungen sind die Verhältnisse von Atomprozenten zu Gewichtsprozenten, da die elektrochemischen Reaktionen über atomare Kontakte ablaufen (93,13).

Sauerstoffkorrosion entsteht an Nichtelegierungsmetalloberflächen, wenn beispielsweise durch Prothesenreinigungsmittel aktiver Sauerstoff freigesetzt wird. Dabei werden ganze Körner fast aus der Struktur durch Korngrenzkorrosion herausgelöst (93).

Ein **Galvanisches Element** entsteht durch die Verbindung von Edelmetall- und Nichtelegierungsmetalllegierung und führt zur Freisetzung von Metallionen und damit zur Zerstörung des Metallgefüges. Das bedeutet, dass bei 5 mm³ aufgelöstem Metall bei einer Dichte von 8,5 g/cm³ ca. 42,5 mg herausgelöst wurden, die dann wiederum über die Schleimhaut in den Körper gelangen können (93).

Infolge der Korrosion verlieren die Materialien bzw. Legierungen ihre Materialeigenschaften, wie Festigkeit und mechanische Beanspruchung. Die daraus resultierenden Korrosionsprodukte (**Degradationsprodukte**), werden in das umgebende Gewebe abgegeben und aufgenommen. Deshalb ist eine Belastung des gesamten Organismus möglich, wodurch wiederum pathologische Reaktionen, resultieren können, wie:

- lokale Entzündungen der Weichgewebe
- mechanische Schädigungen der Weich- und Hartgewebe
- systemische Intoxikation und Sensibilisierungen des gesamten Organismus

Besonders toxische Legierungsanteile sind dabei Ni, Co, Cd, Cu, Be, V (140). Aber auch Kunststoffe und Keramiken können Sensibilisierungen bzw. toxische Reaktionen, durch z.B. nicht polymerisierte freigesetzte Restmonomere auslösen.

Entsprechend der Verwendung unterscheiden wir temporäre oder definitive Versorgungsmaterialien im direkten Kontakt mit der Schleimhaut und/oder dem Knochen.

Temporäre Materialien können provisorische Kleber, Wurzelfüllmaterialien und Kronen, aber auch resorbierbare Membranen, Knochenersatzmaterialien oder temporäre Implantate bzw. kieferorthopädische Drähte sein.

Bei provisorischen Materialien stellt sich die Situation weniger problematisch dar, da entsprechend auftretende Symptome nach Materialentfernung wieder verschwinden können.

Als **definitive Materialien** gelten alle Materialien, die für immer bzw. längere Zeit im Körper verbleiben.

Wir unterscheiden Dentalwerkstoffe im Bereich der:

Prophylaxe	wie Lacke, Spüllösung und Reinigungsmaterialien
Zahnerhaltung	wie Unterfüllmaterialien, provisorische Füllmaterialien, Kunststoffe, Keramiken (gepresst oder gefräst) und Metalllegierungen im Mund aushärtend (z.B. Amalgam) und feste vergossene Materialien (z.B. Inlays)
Zahnersatz	zahn- bzw. schleimhautgetragen, wie Kronen, Brücken und Prothesen implantatgetragen (Titan und/oder Keramik) mit Knochenersatz und Membranen aus synthetischen, porcinen, bovinen oder humanen Materialien
Kieferorthopädie	temporäre herausnehmbare und/oder festsitzende Apparaturen (z.B. Drähte bzw. Retainer enthalten oft Nickel)

Zahnmaterialien können in drei große Gruppen unterteilt werden:

1. Metalle und deren Legierungen
2. Kunststoffe
3. Keramiken

2.3.1 Metalle

In der Zahnmedizin werden Metalle in Form von Legierungen verarbeitet, von denen sich derzeit mehr als 1000 auf dem deutschen Markt befinden (93).

Für die Zusammensetzung und damit die Qualität einer Legierung, die einem Gemisch aus zwei oder mehreren Metallen oder Nicht-Metallen (Elementen) entspricht, sind mehrere Faktoren entscheidend, die unterschiedlich interpretiert werden können.

So sind die Atomprozent (At. %) für die biologischen Eigenschaften einer Dentallegierung entscheidender als die Gewichtsprozent (Gew. %), da diese die Anzahl der freigesetzten Atome angeben, welche wiederum den Körper beeinflussen können.

Weiterhin sind die Phasen einer Legierung (Einphasen und Mehrphasen Legierungen) für deren Zusammensetzung von Bedeutung.

Eine Einphasenlegierung weist eine weitestgehend ähnliche Zusammensetzung über die gesamte Struktur auf während die Mehrphasenlegierungen nicht homogen sind und unterschiedliche Morphologien der verschiedenen Phasen aufweisen. Diese verschiedenen Phasenstrukturen bestimmen die Korrosionseigenschaften und die Biokompatibilität einer Dentallegierung. Phasenstruktur und biologisches Milieu sind verantwortlich dafür, welche Legierungselemente ausgelöst werden (119).

Bei der Elementfreisetzung im Sinn einer vorwiegend elektrochemischen Korrosion einer Legierung kommt es zur Bildung von Metallionen, die in das umgebende Milieu abwandern und damit lokale oder systemische Veränderungen, wie Toxizität, Allergisierung oder Mutagenität des Systems bedingen können. Gleichzeitig nimmt die Korrosion in Abhängigkeit von der Expositionsdauer der Legierungen langsam, aber stetig zu, so dass es zu einer Potenzierung von schädlichen Belastungen bei entsprechenden Vorerkrankungen kommen kann.

Eine Elementfreisetzung ist abhängig von

- der Elektronenstruktur
- den noch anwesenden Metallen
- der Phasenstruktur
- der Oberflächenbeschaffenheit (Rauigkeit)
- dem Auftreten von Oxiden
- dem umgebenden Milieu (niedriger pH-Wert erhöht Freisetzung)
- der Wärmebehandlung z.B. bei Aufbrennlegierungen oder löten

2.3.2 Kunststoffe

Kunststoffe finden in allen Bereichen der modernen Zahnmedizin auf Grund ihrer hervorragenden Farbgestaltung Verwendung. Allerdings werden zur Verbesserung der Hafteigenschaften Zusatzstoffe benötigt, was zur Beeinträchtigung der Biokompatibilität führen kann.

Je nach Aushärtungsverfahren wird nach Heiß-, Kalt- und Autopolymerisaten unterschieden. Heißpolymerisate härten dabei unter Zufuhr von Wärme aus, während Kaltpolymerisate durch Zugabe eines Katalysators chemisch aushärten.

Komposite bestehen aus mehreren Komponenten:

- anorganische Füllstoffe
- organische Matrix-Kunststoffe mit zugehörigem Katalysator-System
- Verbundstoffe zwischen Füller und Matrix-Kunststoff

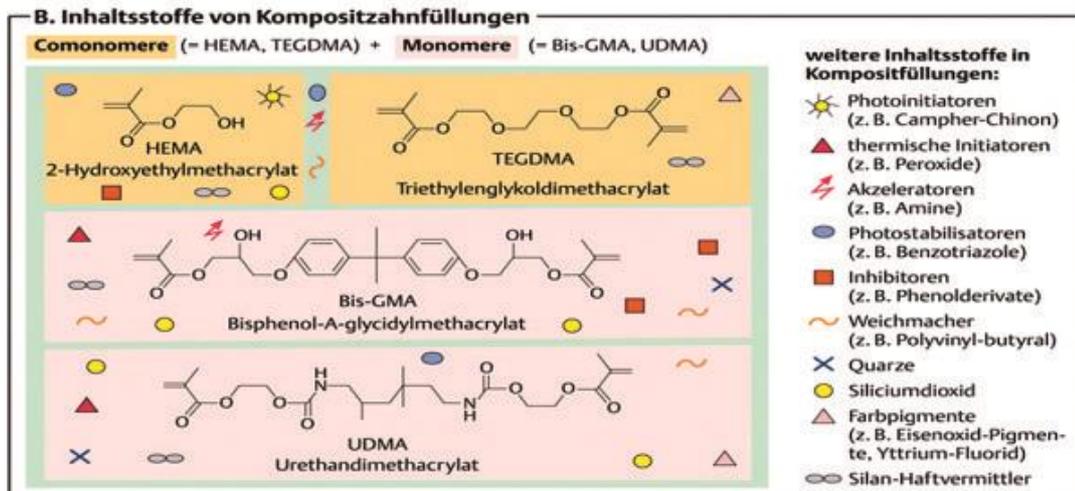


Abbildung 8: Zusammensetzung von Kompositkunststoffen nach Reichl (110)

In Abbildung 8 hat Reichl (110) die Zusammensetzung von Kunststoffen dargestellt.

Als **Füller** finden fein gemahlene Oxide, wie Quarz, Bor- und Aluminiumoxid, aber auch Silikate, wie Aluminiumsilikat und Lithium-Aluminium-Silikat-Gläser durch Zugabe von Oxiden Verwendung. Entsprechend der Partikelgröße erfolgt die Einteilung in:

- Nanofiller bis 5 nm
- Mikrofiller über 0,04 μm
- Makrofiller von 8-12 μm .

Die vorwiegend verwendeten Hybridkomposite (Gemische) besitzen eine Partikelgröße von 0,6-1 μm und werden durch Zugabe von Nano- und Mikrofillern zu Feinpartikelhybriden. Der Fülleranteil beträgt in der Regel 55-75 Vol. % oder 70-85 Gew. %. Um den Kompositen ihre Radioopazität zu verleihen, werden Gläser, wie Barium, Strontium oder Zink beigemischt. Auch die Zugabe von Fluorid auf der Basis von YbF_3 ist möglich. Durch Reduktion des Fülleranteils erhöht sich das Fließverhalten, wodurch flowable, fließfähigere Komposite erzeugt werden.

Die organische Matrix besteht aus einem Gemisch verschiedener Monomere (BisGMA, UDMA), Comonomere (HEMA, EGDMA, DEGDMA, TEGDMA, Bis-DMA) und Additive.

Als **Additive** werden Fotoinitiatoren (Campherchinon), Koinitiatoren (DMABEE, DEAEMA), Inhibitoren (BHT), UV-Absorber, Fotostabilisatoren und Pigmente zugesetzt.

TEGDMA verringert dabei deutlich die Viskosität, so dass der Füllergehalt erhöht werden kann (109). Eine Reduktion der Plaqueakkumulation wird durch Zugabe antibakterieller, fluoridhaltiger Monomere erreicht. Bei Ormoceren werden Methacrylatmonomere chemisch an ein Si-O-Gerüst gebunden, um so die Polymerisationsschrumpfung kontrollieren zu können, was durch den

Einsatz von Oxiranen und Siloranen, die einer Kombination aus Siloxanen und Oxiranen entsprechen (119), erreicht werden kann.

Eine weitere Bedeutung kommt den Hilfsstoffen zu. Dazu zählen Säuren, Dentinadhäsive, Primer und Photoinitiatoren.

Dentinadhäsive bestehen beispielsweise aus Methacrylaten, wie HEMA, Dimethacrylaten, TEG-DMA, Acrylamiden, Aldehyden (Glutaraldehyd) und organischen Säuren (120).

Entscheidend für die Biokompatibilität von Kunststoffen ist die Abbindereaktion. Während der Polymerisation der Matrix-Monomere, die chemisch oder fotochemisch eingeleitet wird, entstehen geöffnete Doppelbindungen. In Abhängigkeit von der Anzahl kommt es zur Freisetzung von Restmonomeren aus den Kunststoffen. Die Konversionsrate liegt in der Regel zwischen 30 und 75 % (28) und ist lt. Schmalz (120) abhängig von der Art, Dauer und Temperatur der Polymerisation sowie der Oberflächenstruktur und deren Bearbeitung.

So wird aus Autopolymerisat insbesondere in den ersten Tagen nach Inkorporation mehr MMA freigesetzt als aus Heißpolymerisat. Das bei der Autopolymerisation entstehende Formaldehyd wurde aus Heißpolymerisaten gar nicht abgegeben, dafür aber Dibutyl-Phtalate. Bei Verwendung von Dibenzoylperoxid als Initiator bilden sich Biphenyl und Phenylbenzoat als Abbauprodukte (120).

2.3.3 Keramiken

Dentalkeramiken gelten in der modernen Zahnheilkunde als Mittel der Wahl. Sie sind vorwiegend bioinert und bestehen aus nicht metallischen anorganischen Materialien, die durch Sintern, Gießen, Pressen, Fräsen oder Sonoerosion geformt werden (120).

Für deren Befestigung an der Zahnoberfläche muss auf andere Werkstoffe (Zemente, Kunststoffe) zurückgegriffen werden, wodurch wiederum Einfluss auf die Biokompatibilität von Keramiken genommen wird.

2.4 Degradationsprodukte

Durch das Einbringen von körperfremden Materialien in den menschlichen Organismus können sich unter bestimmten Voraussetzungen einzelne Bestandteile aus diesen Materialverbindungen lösen. Aus diesem Grund kommt der Materialstabilität eine sehr große Bedeutung zu.

Schon kleine Veränderungen in der Legierungszusammensetzung können zu erheblichen Unterschieden in der Elementfreisetzung führen. So bedingt ein verringerter Edelmetallgehalt in einer Legierung eine erhöhte Elementfreisetzung. Gleichzeitig setzen Mehrphasenlegierungen auch bei höherem Goldgehalt mehr Elemente frei als Einphasenlegierungen.

Elementfreisetzung von Dentallegierungen nach Schmalz (120):

- Titan und hochgoldhaltige Legierung besitzen die höchste Korrosionsresistenz
- die Korrosionsrate von Titan wird durch konzentrierte Fluoridlösung (15 %) bei niedrigem pH-Wert erhöht
- Palladium-Silber-Legierungen sind korrosionsstabiler als Palladium-Kupfer-Legierungen
- Kobalt-Chrom-Legierungen sind korrosionsstabiler als Nickellegierungen
- Mehrphasenlegierungen setzen mehr Elemente frei als Einphasenlegierungen
- Kupfer, Cadmium, Zink, Nickel besitzen eine hohe Korrosionsneigung
- Silber hat eine geringe Korrosionsneigung
- Gold, Palladium und Platin besitzen die geringste Korrosionsneigung
- Palladium kann die Korrosionsneigung von Kupfer in einer Gold-Basis-Legierung reduzieren
- ein saurer pH-Wert begünstigt die Freisetzung von Elementen aus Dentallegierungen
- Zähneputzen führt zur vermehrten Freisetzung von Metallionen vorwiegend aus Nickel-Basis-Legierungen, die nicht mehr verwendet werden sollten
- Proteine aus dem Speichel führen zur Bildung eines Metall-Protein-Komplexes auf der Legierung, wobei sich die Korrosion von Nickel-Titan Legierungen erhöht

Metallionen können den Zellstoffwechsel beeinflussen und bei ausreichend hohen Konzentrationen zum Zelltod führen (120). Als Beispiel sei die Wirkung von Silberionen auf die Enzymaktivität der Mitochondrien genannt. Bei einer Konzentration unter 2,0 $\mu\text{mol/l}$ ist die Mitochondrienaktivität normal und sinkt bei mehr als 10 $\mu\text{mol/l}$ auf 0. Das Beispiel Silber gilt als Beispiel für fast alle Metallionen, wobei jedes einzelne seinen eigenen Schwellenwert besitzt.

Die **Toxizität** der Metallionen wird dabei als diejenige Konzentration angegeben, bei der die zelluläre Aktivität auf 50 % gesenkt oder der Organismus um 50 % geschädigt wird (TC^{50} – Wert). Das bedeutet, je länger Metallionen im Kontakt mit den Zellen sind, umso weniger Metallionen sind notwendig, um zelluläre Probleme auszulösen. Gleichzeitig können sich verschiedene Metalle in Ihrem toxischen Verhalten beeinflussen, indem es zu einer Steigerung oder Verringerung der Zytotoxizität kommt. Chrom, Nickel und Kobalt sind in der Lage Apoptosen auszulösen in Konzentrationen, die unterhalb der Konzentration liegen, die Zellnekrosen auslösen (120). Metallionen sind in der Lage, die Osteoklastenfunktion, die Funktion der zellulären Mitochondrien, die Zytokinfreisetzung, die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und die Glutathionsynthese zu beeinflussen (120).

Entsprechende Werkstoffe können Metalle, wie Nickel, Kobalt, Chrom, Palladium, Molybdän, Aluminium, Gold, Platin, Quecksilber, Kupfer, Silber, Cadmium, Zinn und Ethylquecksilber, Silber,

Gallium, Indium, Iridium, Rhodium, Tantal, Ruthenium, organische Quecksilberverbindungen, Phenylquecksilber, Methylquecksilber sein.

In Kunststoffen spielen Methylmethacrylat (MMA/PMMA), TEGDMA, BISGMA, HEMA, Diurethandimethacrylat, Ethylenglycoldimethacrylat, Buthandiol-1-4-methacrylat, N-Dimethyl-4-toluidin, Benzoylperoxid, Hydrochinon, Campherchinon, Phthalate und Formaldehyd eine Rolle.

Bei Verwendung von Kunststoffen werden lt. Reichl (110) selbst bei optimaler Belichtung nur etwa 50% der (Ko)Monomere polymerisiert, so dass die verbleibenden Restmonomere freigesetzt werden und in den Organismus gelangen können. Dennoch bestimmt die Belichtungszeit die Konversionsrate und sollte immer entsprechend der Vorgabe des Herstellers erfolgen, damit sich weniger Bestandteile aus Kunststoffen herauslösen.

Bei Sauerstoffzufuhr während der Polymerisation kommt es an der Oberfläche von Acrylat-Kunststoffen zu einer Polymerisationshemmung im Sinne einer Sauerstoffinhibition mit Konversionsraten von 25 %.

Zusätzlich zu den erwähnten Reaktionen ist die Polymerisationsschrumpfung entscheidend für eine Randspaltbildung, durch die wiederum Bakterien eindringen, aber auch Bestandteile herausgelöst werden können.

Je nach Kunststoffzusammensetzung werden unterschiedliche Substanzen freigegeben. In der Regel werden freigesetzte (Ko)Monomere aus Kunststoffen verschluckt und vollständig resorbiert, um dann im Körper zu Kohlendioxid abgebaut zu werden (93). Die dabei entstehenden Intermediate besitzen eine stark toxische Wirkung, wie z.B. das in den Lebermikrosomen gebildete Epoxy Intermediat, was kanzerogen und mutagen wirkt (94). Mit dem COMET-Assay System konnten durch **Kleinasser** die Mutagenität und Kanzerogenität von TEGDMA, HEMA, BisGMA und UDMA nachgewiesen werden (58).

Schwengberg wies in seinen Untersuchungen die Teratogenität dieser Substanzen nach (108). Tests von **Reichl** (110) fanden eine höhere Reaktivität von TEGDMA gegenüber HEMA. Eine synergistische Zunahme der Toxizität entsteht, wenn TEGDMA und Peroxid in subtoxischen Konzentrationen kombiniert werden (110). Diese Tatsache ist beim Bleaching von Zähnen von großer Bedeutung.

In Abhängigkeit von der Art der Füller werden in Wasser Silicium, Bor, Natrium und Barium freigesetzt. Dabei setzen Quarzfüllstoffe weniger Substanzen frei als Füllstoffe aus bariumhaltigen Gläsern.

So wird beispielsweise Formaldehyd als Oxydationsprodukt von ungesättigten Methacrylatgruppen bei der Polymerisation freigesetzt beziehungsweise, wenn die oberflächliche sauerstoffinhibierte Schicht auf dem Kunststoff nicht entfernt wird (120).

Weiterhin werden aus Fissurenversiegeln TEGDMA und Bis-GMA eluiert.

Dentinadhäsive degradieren durch Hydrolyse, welche bei All-in-one Adhäsiven aufgrund des enthaltenen Wassers als Lösungsmittel besonders ausgeprägt ist.

BisDMA wird im Speichel zu Bisphenol A abgebaut, welches eine östrogene Wirkung haben soll. Weiterhin kann es Adipositas bei Kindern und Jugendlichen fördern sowie das Prostatakrebsrisiko erhöhen und bei pränataler Exposition die Lungenfunktion schwächen. Allerdings sind diese Wirkungen bis heute, wegen der sehr niedrigen Konzentrationen nicht belegt (28).

Eine im Speichel mittels LCMS Kunststoffprofil diagnostizierte Acrylatbelastung gilt als indirekter Hinweis auf die Bildung von Methacrylsäure (MA) und 2,3-Epoxy-MA (138), wie in Abbildung 9 dargestellt.

Methacrylsäure (MA) ist Abbauprodukt verschiedener Acrylate

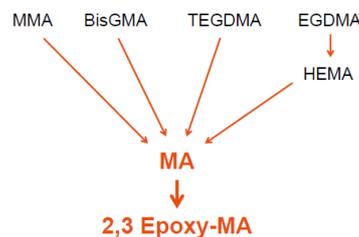


Abbildung 9: Methacrylsäure als Abbauprodukt von Acrylaten (138)

Im Falle von Keramiken handelt es sich um Bestandteile, wie Vanadium, Aluminium, Titan, Kobalt, Chrom, Barium, Silicium, Cer, Bor, Mangan, Antimon (49,95).

Obwohl Dentalkeramiken kaum löslich sind, findet eine Degradation in Abhängigkeit von:

- der Dauerbelastung
- dem pH-Wert des umgebenden Milieus (je alkalischer, umso höher die Löslichkeit)
- der chemischen und/oder mechanischen Beanspruchung
- der Zusammensetzung
- der Struktur
- der Porosität der Werkstoffe
- der Oberflächenbearbeitung (Glanzbrand bei hochschmelzenden bzw. Politur bei niederschmelzenden Keramiken) statt.

Unter physiologischen Bedingungen und bei leicht erniedrigtem pH- Wert wird Lithium in einer Menge von 30 µg/Tag freigesetzt.

Saure Fluoridpräparate führen zur vermehrten Degradation und damit zur Aufräuhung der Oberfläche von Siliciumoxid-Keramik. Allerdings trifft das nicht auf fluoridhaltige Zahnpasten zu.

Unter physiologischen Bedingungen werden auch aus Aluminiumoxid-Keramik geringe Mengen an Ionen, wie Aluminium, Silicium, Calcium und Lanthan freigesetzt.

Zirkonoxid besitzt eine geringe Löslichkeit.

Aus Calciumphosphat- Keramik wird Calcium und Phosphat freigesetzt.

Hydroxylapatit und Fluorapatit sind weniger löslich als TCP.

Wurzelfüllmaterialbestandteile, wie Rohguttapercha, Perubalsam, Eugenol, Polydimethylsiloxan, Silikonöl, Bismutoxid, Silber, Terpentinöl, Kolophonium, Triethanolamin, Erdnussöl, Paraformaldehyd, Bisphenol A, Epichlorydrin beeinflussen durch ihren direkten dauerhaften Kontakt mit dem Knochen den Kieferbereich, sowie über induzierte Immunreaktionen den gesamten Organismus. Durch Freisetzung von Mercaptanen und Thioether können lokale und systemische Veränderungen begünstigt werden. So ist beispielsweise eine lokale Verstärkung der Parodontitis möglich. Auch Zementeinzelbestandteilen werden niemals für die Zeit der Liegedauer im Mund stabil in Ihrer Zusammensetzung bleiben (z.B. Zinkoxidverbindungen).

2.5 Wirkung von Dentalwerkstoffen im Körper

Da Dentalwerkstoffen als komplexe Fremdstoffe gelten, können diese in der Summe als Entzündungsauslöser fungieren. Sie gehen Wechselwirkungen mit dem gesamten Organismus ein, da das Immunsystem ständig mit dem endokrinen und dem zentralen Nervensystem zusammenarbeitet. Grundlage bilden die genetische Prädisposition und die fortschreitende Dysregulation im immuno-neuro-endokrinen System. Die dabei entstehenden Entzündungen laufen akut bzw. chronisch ab. Wobei die akute Entzündung immunologisch gesehen sinnvoll ist. Während eine chronische Entzündung aufgrund der dauernden Überreaktion des Immunsystems, fast immer mit einer Erkrankung einhergeht.

Immer mehr Patienten leiden aber im Vorfeld einer Behandlung bereits an chronischen Erkrankungen, also einer gestörten Immuntoleranz. Durch zusätzliche endogene und exogene Umweltfaktoren kommt es in Abhängigkeit von der vorliegenden Belastung, den individuellen Reizschwellen und der genetischen Prädisposition zu Störungen des Regulationsmechanismus von Immunaktivierung, oxidativem- und nitrosativem Stress sowie der Mitochondrienfunktion, wie in Abbildung 10 dargestellt (103)

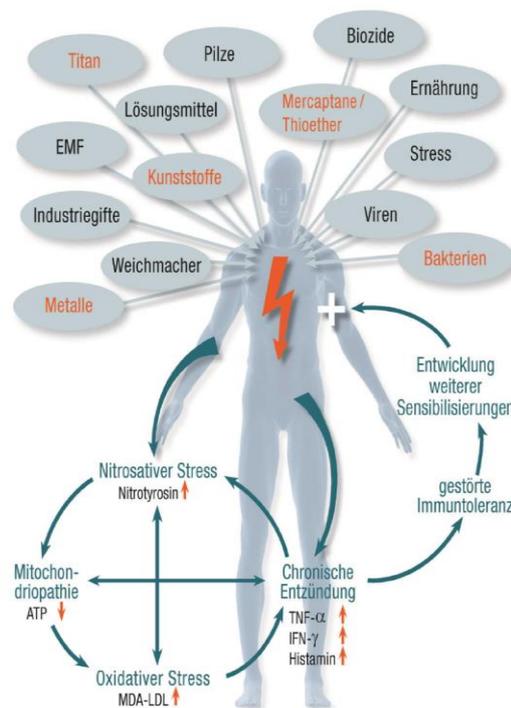


Abbildung 10: Regulationsmechanismus des Immunsystems in Anlehnung an Pall (103)

Da es sich bei den meisten Dentalmaterialien um nicht physiologische Stoffe handelt, die in ständigem Kontakt und Interaktion mit dem Körper stehen (24 Stunden täglich), erfolgt eine immunologische Identifizierung. Die körperfremden Stoffe und deren Bestandteile werden in körpereigene Zellen z.B. der Schleimhautmakrophagen oder Langerhans-Zellen der Haut aufgenommen. Dadurch kommt es zur Bindung der Fremdstoffe an zelleigene Eiweiße und zur Veränderung der Zellantwort. Immunologisch wird dabei nicht unterschieden, ob die Zelle metallbelastet oder virusinfiziert ist.

Abbildung 11 beschreibt toxische und immunologische Effekte in Zusammenhang mit Metallen im Körper.

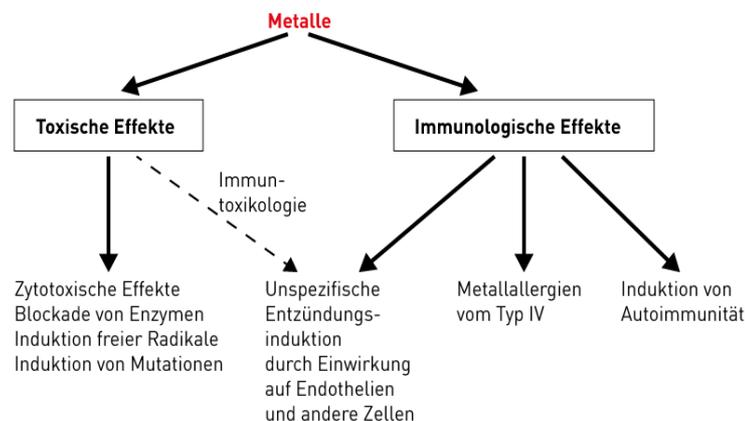


Abbildung 11: Toxische und immunologische Pathomechanismen als Co-Faktoren chron. Erkrankungen (103)

In Abhängigkeit von der Zusammensetzung, dem Zustand, der Lage, der Größe und der elektrochemischen Wechselwirkung durch Abrieb und Korrosion werden ständig Partikel, Ionen und Oxidverbindungen freigesetzt und in den Speichel sowie das umliegende Gewebe abgegeben. In Abbildung 11 ist die Korrosion durch Materialmix zwischen Stahlplatte aus einer NEM Legierung (Cr, Co Basis) und Sekundärkronen (Wegold eco-connect + Wegold Lot 1PF) innerhalb der Kunststoffbasis deutlich erkennbar.

Abbildung 12 zeigt zusätzlich eine auffällig grüne Verfärbung der Primärkronen im Oberkiefer aufgrund der unterschiedlichen Materialzusammensetzung im Mund. Im Oberkiefer die NEM Legierung aus Abbildung 13 mit Goldinlays aus einer Kupfer- und Palladiumhaltigen Legierung (Degulor M) im 3. Quadranten sowie die stark gerötete Zunge.



Abbildung 12: Verfärbung der Primärkronen im Oberkiefer durch Materialmix mit Goldinlays im Unterkiefer links



Abbildung 13: Korrosion durch Materialmix

Zusätzlich zum **Degradationsverhalten** spielt die Gewebeverträglichkeit also **Toxizität** eine entscheidende Rolle.

Diese ist abhängig von

- der Expositionsdauer der Materialien im Mund (z.B. temporäre oder definitive Versorgungen, Abdruckmaterialien, Instrumente, Watterollen usw.)
- der Funktion der Materialien z.B. Abrieb durch Gegenzähne
- der Applikationsart bzw. dem Applikationsort (z.B. bei Implantaten)
- der Oberflächenadhäsion eines Materials
- ob und in welcher Form Bakterien, Zellen oder biologisch aktive Moleküle an die Oberfläche gebunden werden (z.B. an Kunststoffen kommt es zur vermehrten Bakterienanlagerung)

Am Beispiel von Kupferionen ist der Einfluss der Expositionsdauer auf Zellen im Diagramm in Abbildung 14 dargestellt.

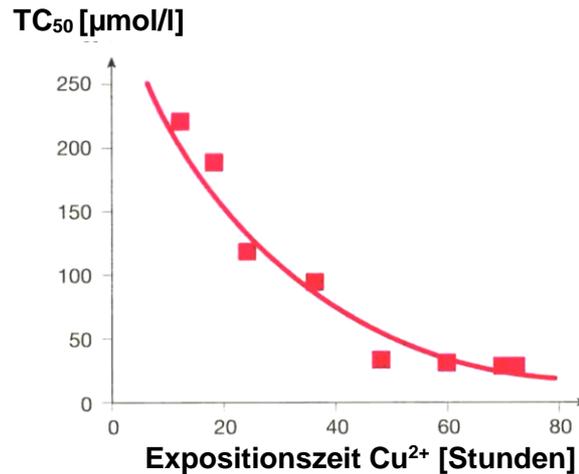


Abbildung 14: Einfluss der Expositionsdauer, um Zellen um 50 % zu hemmen am Beispiel von Cu²⁺-Ionen in Anlehnung an Schmalz (120)

In Abbildung 15 beschreibt Müller (94) die Sauerstoffkorrosion schematisch und Abbildung 16 zeigt ein Beispiel für die Korrosionsarten (94). Die Abbildung 17 lässt deutlich die Spaltbildung an einer Lötstelle erkennen (91) und Abbildung 18 erfasst die Abläufe einer Spaltkorrosion am Kronenrand schematisch (91)

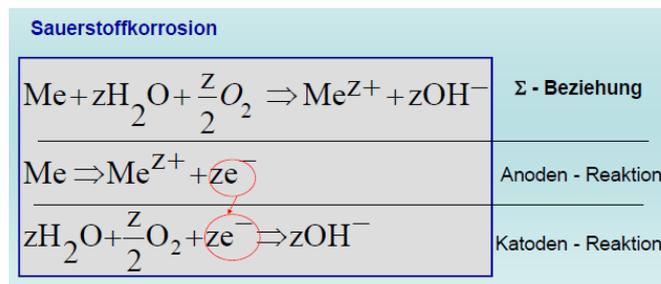


Abbildung 15: Sauerstoffkorrosion nach W-D Müller (94)

- Lochfrass
- Selektive Korrosion
- Korngrenzenkorrosion
- Kontaktkorrosion
- Spaltkorrosion



Abbildung 16: Korrosionsarten nach W-D Müller (91)

Abbildung 17: Spaltbildung an Lotstellen nach W-D Müller (94)

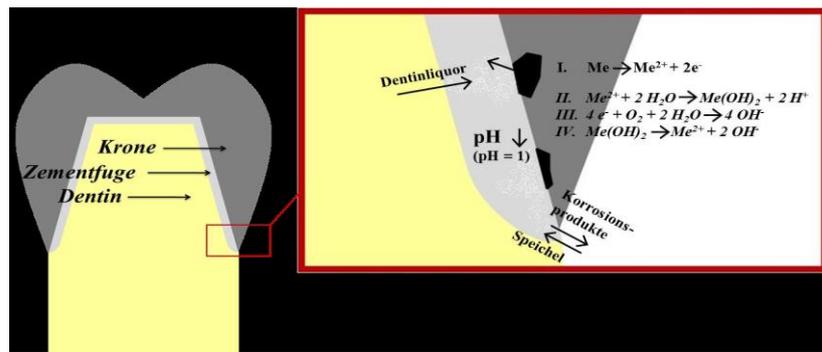


Abbildung 12: Spaltkorrosion am Kronenrand nach W-D Müller (91)

Freigesetzte Materialbestandteile müssen nicht zwangsläufig den Stoffwechselprozess beeinflussen. Sie können, wie in Abbildung 19 dargestellt, neben lokalen und generalisierten Entzündungen der oralen Schleimhaut auch zu Reizungen, Entzündungen und Veränderungen der gesamten Schleimhaut führen, indem sie durch Verschlucken in den Magen-Darm-Trakt gelangen und so nach der Passage des Gingiva-, des Lungen- bzw. Darmepithels ihre entsprechende Wirkung entfalten. Dadurch erhöht sich bei einer dauerhaften Belastung durch Zahnersatzmaterialien das Risiko für systemische Erkrankungen des Organismus in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten. Gleichzeitig bestimmt die Art der Aufnahme die Wirkung der Materialbestandteile. So werden nach Schmalz (120) bei oraler Passage größere Mengen toleriert, als bei intraperitonealer oder intravenöser Aufnahme (z.B. Palladiumionen) Adam Kumpf stellte bereits 1955 fest, dass das Schleimhautorgan als funktionelle Einheit zu sehen ist (21).

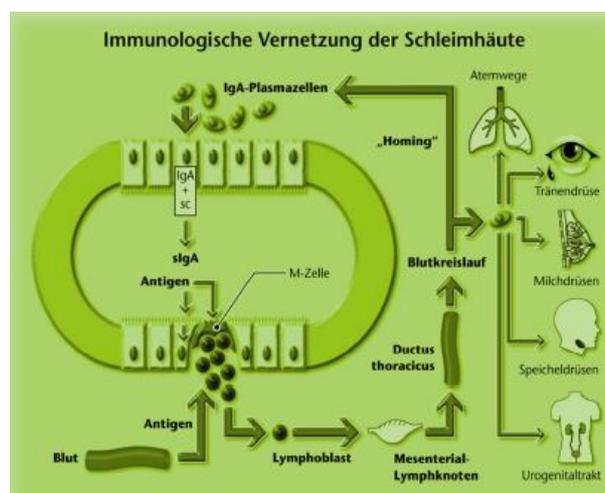


Abbildung 19: Immunologische Vernetzung der Schleimhäute (117)

Weiterhin spielt der Transportmechanismus eine wichtige Rolle, mit dem Materialbestandteile im Organismus verteilt werden, wie z.B. durch Diffusion im Gewebe und Transport durch Lymph-

und Blutgefäße oder durch Zellen, wie Makrophagen, die Bestandteile aufnehmen und selbst durch die Lymph- und Blutbahnen transportiert werden (120).

Schlussendlich können Materialien in den unterschiedlichsten Geweben und Organen gespeichert werden. Dabei ist die Verteilung auf die entsprechenden Gewebe und Organe, die Resorptionsmenge, sowie die Eliminationsrate charakteristisch für die einzelnen Materialbestandteile bzw. deren chemische Form.

Oxidationsstufen und chemische Form beeinflussen die:

- Resorption
- Verteilung
- Halbwertszeit
- Ausscheidung (vorwiegend über Galle, Darm, Urin, Lunge)

Im Falle von Metallen erfolgt die mögliche Auswirkung auf den Organismus bei sehr geringen Belastungen und bestehender individueller Sensibilisierung im Sinne einer Typ-IV Immunreaktion aber auch als toxikologische Reaktion. Diese kann durch Potenzierung einzelner Metalle z.B. aus der Nahrung, dem Zahnersatz und dem Trinkwasser erfolgen und auch dann auftreten, wenn keine allergische Sensibilisierung vorliegt. In Tabelle 3 sind Metalle aufgeführt, die in Dentallegerungen enthalten sein können, aber auch gleichzeitig mit der Nahrung aufgenommen werden.

Tabelle 3: täglich durch die Nahrung aufgenommene Elemente, die in Dental-Legierungen vorhanden sind (in µg geschätzt) nach Schmalz (120)

ELEMENT	die Nahrung in µg
Chrom	240
Eisen	23350
Gold	< 7
Kadmium	50
Kobalt	250
Kupfer	3110
Molybdän	400
Nickel	400
Silber	25
Titan	750
Zink	14250

So kann bei einem negativen LTT eine toxische Belastung vorliegen. Ebenfalls ist bei einem positiven LTT eine gleichzeitige toxische Belastung möglich. Die daraus resultierenden direkten zytopathischen Effekte führen zur Zerstörung von Membranstrukturen bis hin zum Zelltod oder zur Verdrängung von Spurenelementen aus ihren Bindungsstellen in Enzymen und funktionell

wichtigen Proteinen und damit zu funktionellen Defiziten im Zellstoffwechsel, wie in Abbildung 20 dargestellt ist.

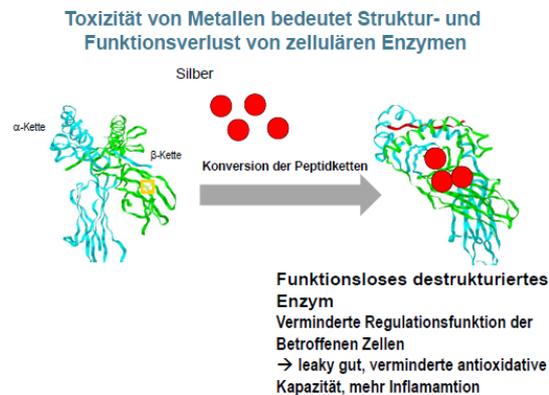


Abbildung 13: Wirkung der Metalltoxizität (150)

Im antioxidativen Stoffwechsel betrifft das die Glutathionperoxidase (Selen), die Superoxiddismutase (Kupfer, Mangan, Zink), die Lipoxygenase (Eisen), die Xanthinoxidase (Molybdän, Eisen) und in der mitochondrialen Atmungskette die Cytochrom-c-Oxidase (Kupfer, Eisen). Teilweise werden Enzyme blockiert, die für die Entgiftung unumgänglich sind. Anorganisches Quecksilber verdrängt z.B. Kupfer und Zink aus den Bindungsstellen in der Superoxiddismutase, wobei sekundär die Entgiftung in der Leber gestört wird. Das wiederum führt zu einer Verstärkung der toxischen Belastung. Durch Cadmium wird die Häufigkeit von Zellmutationen erhöht, welches Zink in Reparaturenzymen der DNA verdrängt. Zelluläre Strukturen werden durch die Induktion von freien Radikalen und den oxidativen Angriff auf Proteine, Lipide und die DNA geschädigt. Als Beispiel sei Aluminium genannt, was die Lipidperoxidation fördert.

Abbildung 21 zeigt diesen Einfluss toxischer Metalle in einfacher Form.

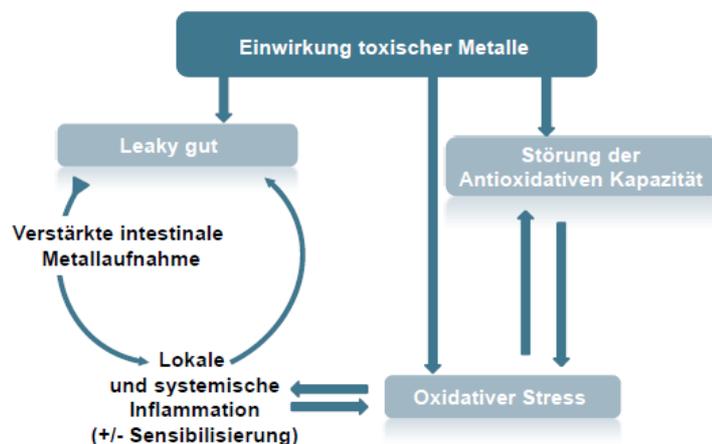


Abbildung14: Wirkung toxischer Metalle (150)

In Tabelle 18 des Tabellenverzeichnisses sind die derzeit gebräuchlichsten Bestandteile von Dentalmaterialien zusammengestellt. Zusätzlich erfolgt ein Hinweis auf Vorkommen der Materialien zusätzlich zur Zahnmedizin, sowie deren mögliche Wirkung auf den menschlichen Organismus. Die Metalle treten dabei in Form von Ionen in Erscheinung.

2.5.1 Lokale Veränderungen des Gesundheitszustandes

Da die orale Schleimhaut immunologisch wenig reaktiv ist, sind nicht in jedem Fall morphologische Veränderungen in Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik festzustellen (z.B. beim Zungenbrennen oder Kiefer- und Zahnschmerzen).

Dennoch finden wir sichtbare lokale Veränderungen, wie in Tabelle 4 prozentual zusammengefasst.

Tabelle 4: subjektive lokale Symptome in Anlehnung an Garhammer und Schmalz (120)

Beschwerden	Häufigkeit %
Mundbrennen	72
Metallgeschmack	56
Trockener Mund	40
Geschmacksirritation	37
Gingivabluten	31
Gingivitis	28
Blasen	24
Parästhesien	20
Zahnschmerzen	20
rote Zunge	16
erhöhter Speichelfluss	13
roter Gaumen	9
Gelenkschmerzen	8

Diese können sich in Form von ödematösen, quaddelartigen Schleimhautreaktionen, Lichen ruber planus, Lingua geographica (bei ca. 7 % - 16 % der Beschwerden in Zusammenhang mit Dentalmaterialien), Stomatitiden, Gingivitiden, Gingivahyperplasien, Gingivaverfärbungen im Bereich von Füllungs- bzw. Kronenrändern oder Parodontitiden äußern. In Abbildung 22 bis 26 sind einige der möglichen lokalen Veränderungen zu sehen, die im Zusammenhang mit Dentalmaterialien auftreten können.



Abbildung 22: Lokale Veränderung im Bereich der Wangenschleimhaut (Leukoplakie) durch Edelmetallkronen im OK und Modellgussprothese im UK mit Potentialdifferenzen von 240-360 mV (95)

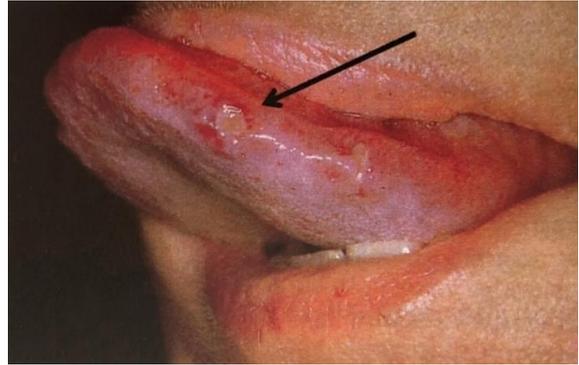


Abbildung 23: lokale Veränderung im Bereich der Zunge (26)



Abbildung 24: Lokale Veränderung (Leukoplakie) im Bereich des Mundbodens (96)



Abbildung 25: Schleimhautveränderungen durch Metallionen im Bereich der Kronenränder (27)



Abbildung 26: Lokale Veränderungen (erosiver Lichen ruber) im Bereich der Wangenschleimhaut (95)

Nachgewiesenermaßen weist die Gingiva im Kontaktbereich (Kontaktallergie) zu einer Kunststofffüllung einen höheren Entzündungsgrad auf, als an intakten Schmelzoberflächen. Gleichzeitig werden durch die lokale Entzündung und dem damit entstehenden oxidativen Stress der Gewebeabbau und die Kariesentstehung begünstigt (138)

Am häufigsten finden sich Mundbrennen (z.B. bei Polymethylmethacrylat-Kunststoffen) und Metallgeschmack. Wobei Mundbrennen als multicausales Geschehen zu sehen ist, weil es auch einen neuropathischen bzw. psychiatrischen Hintergrund haben kann. Auch vereinzelte Medikamente sind in der Lage, Mundbrennen auszulösen.

Metallgeschmack ist in der Regel auf einen Kontakt zwischen edlen und unedlen Metalllegierungen zurückzuführen, die dann als galvanisches Element fungieren und zum oralen Galvanismus führen.

Bei Keramiken werden in der Regel kaum lokale Veränderungen registriert, obwohl Studien ergeben haben, dass Siliciumoxid-Keramik stärkere Zellschäden im Sinne einer Nekrose bewirken kann als Aluminiumoxid-Keramik. Zirkonoxid hingegen wird weitestgehend als nicht toxisch eingestuft und zeigt eine sehr gute Osseointegration (120).

Calciumphosphat-Keramik (Hydroxylapatit) gilt ebenfalls als nicht toxisch und unterstützt das Zellwachstum und den Zellmetabolismus von Gingivafibroblasten (120).

2.5.2 Systemische Veränderungen des Gesundheitszustandes

Die Mundschleimhaut gilt als Bestandteil des Schleimhautimmunnetzwerkes, dem sogenannten „MALT“ (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Darüber sind die verschiedenen Schleimhäute (der Atemwege, des Urogenitaltraktes und des Verdauungssystems) funktionell miteinander verbunden (34).

Durch den systemischen Charakter einer Immunreaktion kommt es bei der Typ IV-Allergie nicht nur zu lokalen, sondern auch systemischen Reaktionen des Körpers.

Dabei handelt es sich um unspezifische Entzündungssymptome wie Abgeschlagenheit, Erschöpfungszustände, Bluthochdruck, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Muskelschmerzen, Arthralgien (Fibromyalgie), Parästhesien, Kopfschmerzen, Migräne Neuralgien, neurologische Störungen und nicht zuletzt Autoimmunreaktionen.

In Abbildung 27 werden die drei möglichen Entzündungsmechanismen schematisch dargestellt.

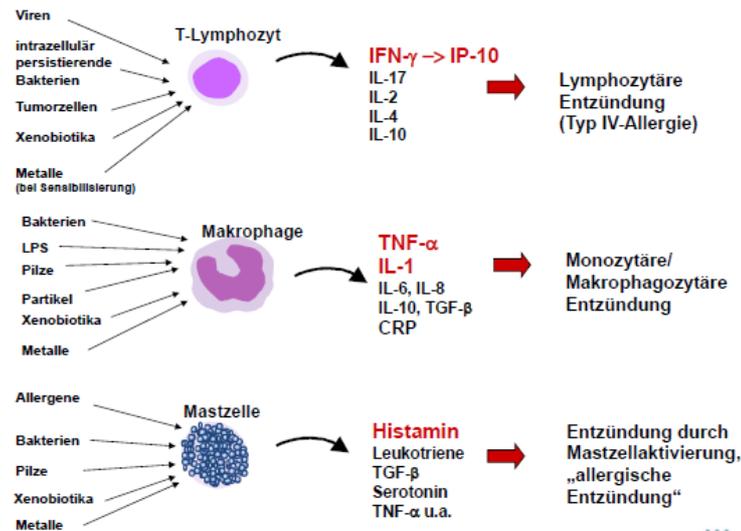


Abbildung 27: 3 Entzündungsmechanismen (150)

Ca. 2-5 % der Bevölkerung weisen einen angeborenen bzw. erworbenen DAO Mangel auf und haben dadurch einen dauerhaft erhöhten Histaminspiegel.

Durch Bindung an Histaminrezeptoren verschiedener Organe wie beispielsweise Haut, Herz und Magen können auch allergieuntypische Beschwerden verursacht werden.

Ständige Wechselwirkungen durch Dentalwerkstoffe mit dem Organismus können die Entstehung chronisch entzündlicher Erkrankungen begünstigen. Dabei ist die Schädigung eines Organs abhängig von seiner Fähigkeit, ein Element aufzunehmen, zu speichern und in den Stoffwechsel abzugeben. So werden z.B. Quecksilber und Cadmium in der Niere angereichert.

Wasserlösliche Substanzen aus Kunststoffen bzw. Dentinadhäsiven, wie HEMA und TEGDMA, werden vom Organismus fast vollständig resorbiert und über die Lunge in Form von CO₂ ausgeschieden. Gleichzeitig weisen Basismonomere und Comonomere eine geringe toxische Wirkung auf (150). Bisphenol-A, Bis-GMA und Bis-DMA bedingen östrogene Wirkungen, die aber im Vergleich zu mit der Nahrung täglich aufgenommenen östrogenen Substanzen keinen östrogenen Effekt bedingen (150).

Seitens der Patienten werden systemische Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Kunststoffen gebracht, die denen von Amalgam, Dentallegierungen aber auch Chemikalien ähnlich sind. Oft gelten diese Symptome als psychisch bedingt und führen nicht zu therapeutischen Konsequenzen. In Tabelle 5 sind diese systemischen Beschwerden erfasst worden.

Tabelle 5: Systemische Beschwerden, die im Zusammenhang mit Dentalmaterialien stehen können

Systemische Beschwerden, Zusammenhang mit Dentalmaterialien		
Amenorrhoe	Konzentrationsstörungen	Polyarthritis
Basaliome	Kopfschmerzen	Rheuma
Bronchitis	Koxarthritis	Schlaflosigkeit
Chronische Sinusitis	Leistungsschwäche	Tenesmen
Depressionen	Migräne	Tinnitus
Gelenkerkrankungen	Müdigkeit	Urethrozystitis
Herzrhythmusstörungen	Nephritis	Vaginitis
Hypertonie	Neurodermitis	Zystitis
Iridozyklitis		

Kunststoffe reagieren im nicht abgebundenen Zustand und kurz nach der Aushärtung zytotoxisch. Wichtig ist die Konversionsrate, die in Abhängigkeit von der Polymerisationszeit abnimmt. Methacrylat-basierte Kunststoffe sind zytotoxischer als Ormocer-basierte. Entsprechend der Höhe des Fülleranteils sind fließfähigere Kunststoffe zytotoxischer als diejenigen, mit einem höheren Fülleranteil. Dentinadhäsive besitzen eine ausgeprägte Zytotoxizität, wobei sich diese in Abhängigkeit vom pH-Wert ändert. So nimmt die Zytotoxizität z.B. bei selbstätzenden Adhäsiven mit geringerem pH-Wert ab (150).

In Untersuchungen von **Kanerva** (54) konnte die hoch sensibilisierende Wirkung von Methacrylaten nachgewiesen werden, die zu Kreuzallergien führen kann.

Durner (29) charakterisierte und quantifizierte in seinen Untersuchungen eluierbare Substanzen aus Methacrylaten wie TEGDMA und fand Allergene (Reaktionsprodukt des Photoinitiators Campherquinon), die erst bei der Polymerisation entstehen. Aber nicht nur Reaktions- und Destruktionsprodukte wurden gefunden, sondern auch unvernetzte Bestandteile.

Keramiken besitzen ein vergleichsweise geringes, toxisches und allergenes Potential im Verhältnis zu allen anderen Dentalwerkstoffen. In diesem Zusammenhang erscheinen die Hilfsstoffe, mit denen Dentalkeramik bearbeitet bzw. am Zahn befestigt wird von größerer Bedeutung. Abbildung 28 zeigt die mögliche Entstehung einer lokalen bzw. systemischen Entzündung aufgrund einer Typ IV-Sensibilisierung.

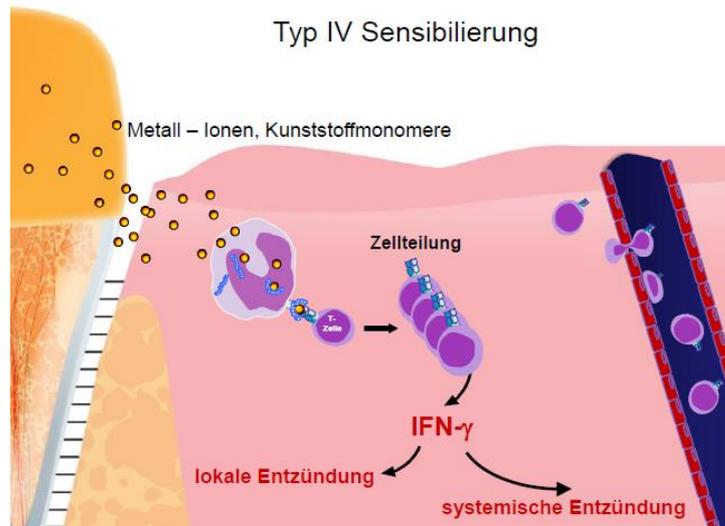


Abbildung 28: lokale bzw. systemische Entzündung bei einer Typ IV-Sensibilisierung (44)

2.6 Diagnostik

Zur Diagnostik von Reaktionen auf Dentalmaterialien ist eine komplexe Vorgehensweise unumgänglich. Dafür sind speziell erstellte Fragebögen sehr hilfreich.

Neben der Allgemeinanamnese, die nicht nur Fragen zur Zahn- und Mundgesundheit betreffen sollte und erste Hinweise auf eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Stoffen liefern kann, dient die spezielle Anamnese der Erfassung von eventuellen exogenen Belastungen.

Die anschließende klinische Untersuchung kann schon entsprechende Hinweise auf mögliche Unverträglichkeiten liefern.

Zusätzlich können weitere diagnostische Verfahren eine dentogene Ursache bzw. Mitbeteiligungen bei systemischen Störungen sichern. Dazu gehören bildgebende Verfahren, wie das OPG, Dental CT bzw. DVT. Auch Laboruntersuchungen, wie der LTT, die Effektorzelltypisierung, der BDT oder die Multielementanalyse liefern Hinweise auf vorliegende Belastungen durch Dentalmaterialien. Diese Untersuchungsmethoden zählen zu den *in vitro* Untersuchungen, da sie nicht direkt im Kontakt mit dem Organismus, sondern im Labor über Blut- bzw. Speichelanalyse erfolgen.

Zu den *in vivo* Testverfahren zählen der Prick Test zur Verifizierung der Typ I-Allergie (Soforttypallergie) und der Epikutantest mit dem vorwiegend Typ-IV Allergien (Spättypallergien) nachgewiesen werden können.

2.6.1 Anamnese

Anamnestisch gesehen stellt ein Patient mit einer Dentalmaterialbelastung eine Herausforderung für jeden praktisch tätigen Zahnarzt dar. Aus diesem Grund sollte eine umfangreiche Anamnese erfolgen, die nicht nur den Zahn- und Kieferbereich umfasst.

Ausgehend von einer allgemeinen Anamnese, welche die Wohn-, Privat- und Arbeitssituation erfasst, erfolgt eine Auflistung aller Materialien, die eventuelle Unverträglichkeiten auslösen bzw. ausgelöst haben. Weiterhin sind alle inkorporierten Materialien, wie Gelenkimplantate, Metallplatten, Piercings oder Tattoos von Bedeutung. Auch eine Liste aller ständig einzunehmenden Medikamente und eventuell durchgeführten Epikutan-, Blut- und anderen Tests sind hilfreich. Oft besitzen Patienten bereits einen Allergiepass, der Hinweise auf Unverträglichkeiten enthält. Auch wenn sie nicht immer den Dentalbereich betreffen, liefern diese dennoch einen Hinweis auf eine Sensibilisierung des Immunsystems.

2.6.2 Klinik

Bei der klinischen Untersuchung ist es wichtig, alle Bereiche die Beschwerden machen zu erfassen, auch wenn sie nicht den zahnmedizinischen Bereich betreffen.

Im speziellen Fall macht es auch Sinn, diese Voruntersuchung zusammen mit einem Spezialisten (HNO, Hausarzt, Kieferchirurgen) abzuklären, um sicher zu sein, dass keine anderen Ursachen in Frage kommen.

Anschließend an diese allgemeine Anamnese erfolgt die spezielle Anamnese, welche sich mit allen zahnmedizinischen Fragen auseinandersetzt. Wichtig ist die Erfassung aller Materialien mit Zeitpunkt wann und wo, von wem was eingegliedert wurde und welche Symptome wann, wie auftraten.

Hilfreich sind Implantatpässe und Konformitätserklärungen der Dentallabore, die die entsprechenden Arbeiten angefertigt haben. Sollte kein Nachweis vorhanden sein, können Nativmaterialien analysiert werden.

Bereits in diesem Moment werden entsprechende lokale und systemische Veränderungen erfasst, um weitere diagnostische Maßnahmen einzuleiten.

Lokale Veränderungen, wie Rubor und/oder Ulcus lassen sich sehr gut anhand einer Fotodokumentation erfassen. Symptome, wie Mundtrockenheit, bitterer Geschmack bzw. Mund- und/oder Zungenbrennen sind eher subjektive Beschwerden, die den individuell unterschiedlichen Empfindungen unterliegen.

Tabelle 6 erfasst die 20 häufigsten Allgemeinsymptome und Tabelle 7 die lokalen und systemischen Reaktionen in Zusammenhang mit Dentallegierungen. Dabei wird sofort ersichtlich, dass es sich auch um Symptome handelt, die durchaus mit Medikamenten Nebenwirkungen oder anderen Krankheitsbildern zusammenhängen können.

Tabelle 6: 20 häufigsten Allgemeinsymptome in Zusammenhang mit Dentallegierungen

Symptome	Legierungen (%)	Au-Basis (%)	Pd-Basis (%)
Blutdruck ↓	44	47	40
Depression	58	49	62
Durchfall	42	45	37
Energielosigkeit	73	66	76
Ermüdung	74	67	78
Frösteln	48	50	52
Gelenkschmerzen	69	62	80
Herzrhythmus ↓	48	43	54
Konzentration ↓	70	70	75
Kopfschmerzen	71	62	77
Muskelschmerzen	67	55	77
Nervosität	72	72	74
Reizbarkeit	61	59	63
Schlaflosigkeit	58	55	57
Schwäche allgemein	77	74	81
Schwindel	64	65	61
Sehstörung	64	63	69
Stimmung ↓	58	57	57
Unentschlossenheit	43	41	45

Tabelle 7: Klinik lokaler und systemischer Immunreaktionen

Lokal	Systemisch
Amalgamtätowierung	Abgeschlagenheit
Aphten	Allergien/Unverträglichkeiten
Gingivitis	Brechreiz/Übelkeit
Glossitis	Darmstörungen
Kontaktstomatitis	Depression
Lichenoide Reaktion	Fibromyalgie
Matallosen	Gelenkschmerzen
Parodontitis	Kopfschmerzen
Rötung	Leistungsminderung
Stomatitis	Migräne
Xerostomie	Müdigkeit
	Muskelschmerzen
	Neuralgien
	Schlaflosigkeit
	Stoffwechselstörungen

2.6.3 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren können zusätzlich zur ausführlichen Anamnese einen Hinweis auf eventuell vorliegende Belastungen im Zahn- und Kieferbereich geben. Abbildung 29 enthält den klinischen Hinweis auf einen Metallrest und in den beiden Darstellungen der Abbildung 30 und 31 kann dieser genauer lokalisiert werden.



Abbildung 29: Metallrest Regio 35 (27)

Die Einzelzahnaufnahme gibt Hinweise auf versprengte Materialanteile (z.B. Amalgamreste, abgebrochene Wurzelstifte oder Kanalinstrumente), überfüllte Wurzelfüllmaterialien und evtl. daraus resultierende Aufhellungen oder Verschattungen.

Das OPG reicht genauso, wie der Zahnfilm nicht aus, um eine chronisch entzündliche Veränderung im Zahn- und Kieferbereich genau zu diagnostizieren. Infolge einer nur zweidimensionalen Darstellung können Fremdkörper und andere angrenzende Strukturen nur unzureichend abgebildet werden. Aus diesem Grund ergibt sich die Notwendigkeit nach Spezialaufnahmen.

Das MRT ist in der Lage Struktur und Funktion von Weichgewebesituationen und Organen darzustellen.

Das Dental-CT, wie in Abbildung 30 und 31 dargestellt, bietet den Vorteil, dass Ober- und Unterkiefer mit hoher Auflösung dreidimensional abgebildet werden. Eine detaillierte Beurteilung anatomischer Strukturen in verschiedenen Schichten ist so gegeben. Dabei ist es möglich, Veränderungen noch in einer Größe von 1 mm nachzuweisen. Zusätzlich kann die Knochendichte nach Hounsfield gemessen werden, welche das Auffinden chronischer Prozesse im Knochen ermöglicht. Derartige Aufnahmetechniken fordern spezielle Qualitätsmerkmale und entsprechend geschulte Röntgenfachärzte. Als Nachteil bleibt eine verhältnismäßig hohe Strahlenbelastung.

Das DVT ist zwar eine dreidimensionale Aufnahme aller knöchernen Strukturen, bietet aber nicht die Möglichkeit der Knochendichtemessung, wie ein Dental-CT.



Abbildung 30: Metallrest Regio 35 (27)



Abbildung 31: Metallrest Regio 35 (27)

2.6.4 Labordiagnostik (in vitro Testverfahren)

Mit Hilfe der Labordiagnostik werden entsprechende Körperflüssigkeiten wie Blut oder Speichel zur Analyse herangezogen und beurteilt. Wichtig ist dabei ein entsprechendes Speziallabor, welches standardisierte und reproduzierbare Methoden nach entsprechenden validierten Standards verwendet.

LTT

Der LTT dient, wie bereits unter Punkt 2.3. beschrieben, zum Nachweis einer Typ IV Sensibilisierung.

Abbildung 32 zeigt die Auswertung eines positiven LTT Tests auf Metalle. Dabei sind deutlich die erhöhten Werte von Palladium und Nickel zu erkennen.

Arztlicher Befundbericht			
Patient	Tagebuch-Nr. 0326247586	Geburtsdatum 22.06.1958	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaisstraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel.: 030 770 01-220 Fax: 030 770 01-238
Eingang 15.09.2014	Ausgang 22.09.2014		
Untersuchung / Material : Lymphozytentransformationstest Metalle (Heparinblut)			
Chrom	SI	Quecksilber	SI
Kobalt	1,1	Gold	1,0
Palladium	5,4	Nickel	15,9
Silber	1,4	Cadmium	1,0
Aluminium	1,0	Ethylquecksilber	1,0
Zinn	1,3	Molybdän	1,3
Kupfer	1,1	Platin	1,0
Leerwert (Negativkontrolle)	1585 (Normalwert < 4000 cpm)	Hinweis: Die in Amalgam enthaltenen Legierungsmetalle sind Quecksilber, Silber, Kupfer und Zinn. Diese wurden im Profil einzeln getestet (siehe oben).	
Positivkontrolle (Antigen)	34573 cpm		
Mitogenkontrolle (PWM)	53536 cpm		
Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.			
Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV-Immunreaktion gegenüber Nickel und Palladium. Gegenüber den weiterhin getesteten Metallen liegt keine Sensibilisierung vor.			
Bei der Expositionsvermeidung gegenüber Palladium muss vor allem auch an Goldschmuck gedacht werden, der sehr häufig Palladiumanteile enthält! Weiterhin ist Palladium wie Nickel häufig in Piercingmaterialien und Modeschmuck enthalten.			

Abbildung 32: Beispiel eines LTT Metalle (81)

Abbildung 33 veranschaulicht den positiven LTT Test auf Kunststoffe mit erhöhten Werten für TEGDMA, HEMA und Methylmethacrylat, was einer Typ IV Sensibilisierung entspricht.

Arztlicher Befundbericht			
Patient	Tagebuch-Nr. 0326147596	Geburtsdatum 27.03.1961	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaisstraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel.: 030 770 01-220 Fax: 030 770 01-238
Eingang 22.09.2014	Ausgang 29.09.2014		
Untersuchung / Material : Lymphozytentransformationstest Kunststoffe (Heparinblut)			
TEGDMA	SI	N,N-D4T	SI
BISGMA	1,1	Benzoylperoxid	1,7
HEMA	0,2	Hydrochinon	1,0
BDMMA	1,2	Campherchinon	1,0
Methylmethacrylat	0,3	Formaldehyd	1,2
EGDMA	1,3	Phthalate	1,5
DUDMC	1,0		
Leerwert (Negativkontrolle)	2403 (Normalwert < 4000 cpm)	Erläuterung der Abkürzungen: TEGDMA: Triethylenglycol-dimethacrylat EGDMA: Ethylenglycol-dimethacrylat BDMMA: Butylendiol-1,4-Methacrylat BISGMA: 2,2-Bis[4-(2-Hydroxy-2-propylphenyl)propan]propan Methylmethacrylat (L-MAA/PMAA)	
Positivkontrolle (Antigen)	67460 cpm	DUDMC: Diurethandimethacrylat HEMA: 2-Hydroxyethylmethacrylat N,N-D4T: N,N-Dimethyl-4-toluoldiämin	
Mitogenkontrolle (PWM)	80257 cpm		
Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.			
Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung gegenüber TEG-DMA, HEMA sowie auch Methylmethacrylat (MMA). Insbesondere bei zahnärztlich verwendeten Kompositen und Klebern sollte darauf geachtet werden, dass keine auf der Basis von TEG-DMA oder HEMA hergestellten Produkte verwendet werden.			
Bei Prothesenkunststoffen sollte beachtet werden, dass MMA nicht verwendet wird. Medikamenten mit Methylmethacrylat-haltigen Kapseln und MMA-haltige Pflaster sollten gemieden werden.			

Abbildung 33: Beispiel eines LTT Kunststoffe (81)

In der nachfolgenden Übersicht sind die wichtigsten LTT Profile erfasst

LTT-Metalle	Gold, Nickel, Palladium, Chrom, Kobalt, Molybdän, Aluminium, Platin, Cadmium, Quecksilber, Kupfer, Silber, Zinn, Ethylquecksilber
LTT-Kunststoffe	Methylmethacrylat (MMA/PMMA), TEGDMA, BISGMA, BISDMA, HEMA, Diurethandimethacrylat, Ethylenglycol-dimethacrylat, Buthandiol-1-4-methacrylat, N, N-Dimethyl-4-toluidin, Benzoylperoxid, Hydrochinon, Campherchinon, Phthalate, Formaldehyd
LTT-Kombi-Profil (Dentalcheck)	Gold, Nickel, Palladium, Chrom, Kobalt, Platin, Quecksilber, Kupfer, Silber, Zinn, Methylmethacrylat (MMA/PMMA), HEMA, TEGDMA, BISGMA
LTT-Goldlegierungen	Gold, Silber, Platin, Kupfer, Palladium, Zinn, Gallium, Indium, Iridium, Rhodium, Tantal, Ruthenium
LTT-Amalgam	Amalgambestandteile und organische Quecksilberverbindungen: Quecksilber, Kupfer, Silber, Zinn (Amalgam), Ethylquecksilber, Phenylquecksilber, Methylquecksilber
LTT-Wurzelfüllmaterialien	Rohguttapercha, Perubalsam, Eugenol, Polydimethylsiloxan, Silikonöl, Bismutoxid, Silber, Terpentinöl, Kolophonium, Triethanolamin, Erdnussöl, Paraformaldehyd, Bisphenol A, Epichlorhydrin
LTT-Keramik + Zemente	Vanadium, Aluminium, Titan, Kobalt, Chrom, Barium, Silicium, Cer, Bor, Mangan, Antimon, Phosphatzement (Harvard), Glasionomerezement (Ketac-Bond)
LTT-Nativmaterial	Untersuchung auf selektiv ausgewählte Materialien, die auch mit ins Labor geschickt werden können.

Eine prozentuale Übersicht der positiv getesteten Kunststoffbestandteile am IMD Berlin-Potsdam findet sich in Abbildung 34

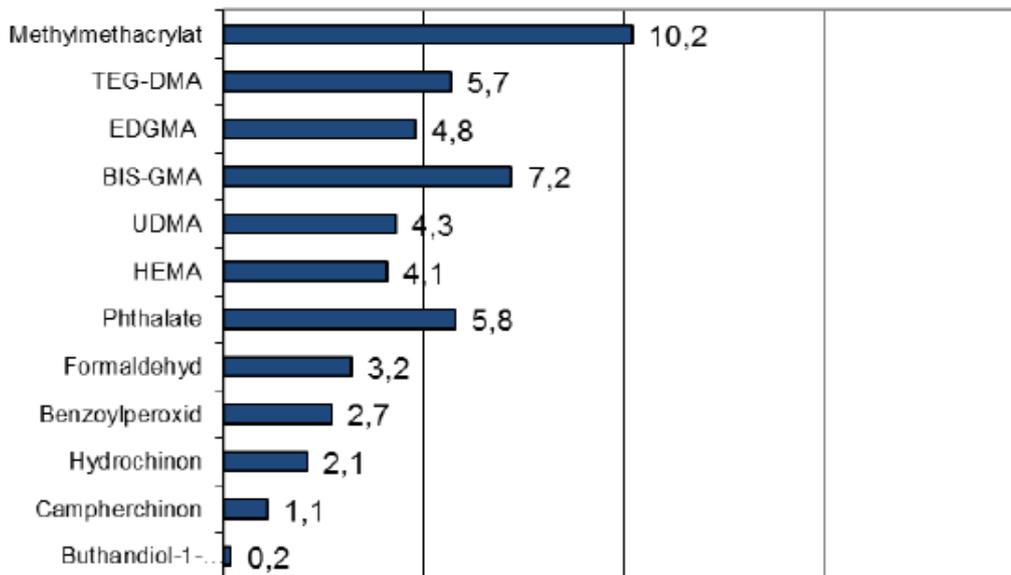


Abbildung 34: positive Ergebnisse LTT-Kunststoffe am IMD Berlin Potsdam - alle Einsendungen in % im Zeitraum 01.01.2011 – 15.08.2017

LTT-Dentalcheck

Der LTT Dentalcheck stellt ein kostengünstiges Kombinationsprofil aller am Häufigsten getesteten zahnmedizinischen Metallen und Acrylate dar, auf die eine mögliche Sensibilisierung bestehen kann.

Goldlegierungen (Au, Pt, Pd, Ag, Cu, Sn)

NEM-Legierungen (Cr, Co, Ni)

Amalgam (Hg, Ag, Sn, Cu)

Acrylhaltige Komposite und Zemente (HEMA, TEGDMA, BISGMA)

Prothesenkunststoffe (MMA)

Kombiprofil Metalle beinhaltet Gold, Silber, Palladium, Nickel, Zinn, Chrom, Kobalt, Kupfer, Platin und Quecksilber

Kombiprofil Acrylate beinhaltet HEMA (Hydroxyethylmethacrylat), MMA (Methylmethacrylat), TEGDMA (Triethylenglycoldimethacrylat), BISGMA

Ein positives Testergebnis auf eines oder mehrere getestete Kontaktallergene, wie in Abbildung 35 graphisch dargestellt, gibt einen Hinweis auf die Bestandteile bzw. Materialien, die nicht in den Organismus inkorporiert werden dürfen. Abbildung 35 dient als Beispiel eines LTT Dentalchecks.

Arztlicher Befundbericht			
Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaisstraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel.: 030 770 01-220 Fax: 030 770 01-236
Eingang 22.09.2014	Ausgang 29.09.2014	0326177594	05.04.1968
Lymphozytentransformationstest Zahnersatzmaterial (Dentalcheck IGeL) (Heparinblut)			
	SI		SI
Gold	10,5	Kupfer	1,0
Silber	1,0	Platin	1,0
Palladium	1,0	Quecksilber	5,6
Nickel	1,0	HEMA	1,0
Zinn	1,0	TEGDMA	1,0
Chrom	1,0	Methylmethacrylat	6,5
Kobalt	1,0	BISGMA	1,2
Leerwert (Negativkontrolle)	1717 (Normalwert < 4000 cpm)	HEMA: 2-Hydroxyethylmethacrylat, TEGDMA: Triethylenglycoldimethacrylat, Methylmethacrylat (=MMA/PMMA), BISGMA: Bisphenol-A-Derivat	
Positivkontrolle (Antigen)	29921 cpm	Hinweis: Die in Amalgam enthaltenen potentiell allergenen Legierungsmetalle sind Quecksilber, Silber, Kupfer und Zinn. Diese wurden im Profil einzeln getestet (siehe oben).	
Mitogenkontrolle (PWM)	98436 cpm	Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.	
<p>Im LTT Nachweis einer allergischen Sensibilisierung gegenüber Gold, Quecksilber und auch Methylmethacrylat. Bei der Expositionsvermeidung gegenüber Gold ist neben Dentalliegierungen vor allem an Schmuck, Ziervergoldungen (z.B. Brillengestelle, Gläser u.ä.), Gold-haltige Haarfärbemittel und Medikamente zu denken. Eine Quecksilbersensibilisierung kann Ursache einer allergisch bedingten Amalgamüberempfindlichkeit sein (zu ca. 50% enthalten).</p> <p>Zu weiteren Expositionsquellen, siehe beiliegende Patienteninformation. Bei Prothesenkunststoffen muss darauf geachtet werden, dass diese nicht auf MMA-Basis hergestellt sind.</p>			

Abbildung 35: Beispiel eines LTT Dentalcheck (103)

LTT-Nativmaterial

Für komplexe und/oder bereits eingegliederte Materialien eignet sich der LTT Nativmaterial am besten.

Dabei werden speziell am Patienten gewonnene Materialien mit den Blutproben ins Labor gesendet. Zu beachten ist, dass die im Mund vorhandenen Materialien mit entsprechenden metallfreien Bohrern entnommen werden, um keine Bohrer-späne als Verunreinigung zu hinterlassen. Die so entnommenen Materialspäne werden auf einen Träger (Tesa-streifen) aufgebracht.

Natürlich können auch verarbeitete Materialien, wie Zemente, Komposite, Prothesenmaterialien (Zähne, Gusslegierung, Basiskunststoffe), Wurzelstifte, Wurzelfüll- und Knochenersatzmaterialien im Vorfeld einer zahnmedizinischen Versorgung zum Test eingeschickt werden. Bei einem positiven LTT Ergebnis dürfen diese Materialien nicht in den Mund des Patienten eingegliedert werden, da auf mindestens einen Materialbestandteil eine Typ IV Sensibilisierung vorliegt. Bei einem negativen LTT ist eine Sensibilisierung auf alle in der Probe enthaltenen Bestandteile zum gegenwärtigen Zeitpunkt ausgeschlossen.

Effektorzelltypisierung

Bei der Effektorzelltypisierung wird nicht, wie beim LTT, die Zellvermehrung, sondern die von den spezifischen Lymphozyten (TH1-Effektorzellen) produzierten Lymphokine, wie IFN-Gamma gemessen. Diese IFN-Gamma-produzierenden Effektor T-Zellen sind für die Entzündungsauslösung verantwortlich.

Die Effektorzelltypisierung dient als Ergänzungsuntersuchung zum LTT, der eine Sensibilisierung auf ein Allergen sicherstellt. Die Effektorzelltypisierung beweist zusätzlich den Zusammenhang zu den bestehenden Beschwerden des Patienten, wobei für die Bestimmung der aktuellen Entzündungstendenz das Verhältnis von TH1-Effektorzellen und Treg-Zellen von Bedeutung ist.

Da sich das TH1 und Treg Verhältnis im Laufe des Lebens ändert ist es für eine präventive Testung nicht aussagekräftig genug. Für diese Zwecke ist der LTT das Mittel der Wahl.

Der Test erfolgt über eine Stimulierung der Immunzellen mit dem entsprechenden Allergen bzw. Hapten. Sobald im Falle einer entsprechenden Sensibilisierung T-Zellen vorhanden sind, werden diese aktiviert, produzieren Zytokine und beginnen sich zu teilen. Diese Zellteilung wird im LTT gemessen und bei der Effektorzelltypisierung bereits nach 24 Stunden gestoppt. Danach werden in der Zellkultur mit Hilfe des ELISA die gebildeten Zytokine analysiert. In einer parallelen unstimulierten Basalkultur sollten keine Zytokine messbar sein, um nachzuweisen, dass die gemessenen Zytokinmengen mit dem Kontakt der Immunzellen und dem verantwortlichen Antigen zusammenhängen.

Parameter sind: INF-Gamma als Marker der allergenspezifischen TH1-Zytokine IL-10 als Marker der allergenspezifischen regulatorischen T-Zellen
zusätzlich: IL-2 und TNF-Alpha, die durch TH0 und TH2-Zellen freigesetzt werden

Die Sensitivität der Effektorzelltypisierung allein genügt nicht, um eine latente allergische Sensibilisierung zu beurteilen. In diesem Fall werden zu wenig T-Lymphozyten aktiviert, um einen messbaren Zytokinüberschuss zu produzieren.

Für eine Anschlussdiagnostik an den LTT reicht es aus, als Zytokine IFN-Gamma und IL-10 zu bestimmen. Dafür werden 5 ml Heparin Blut pro Allergen bzw. Hapten benötigt.

Die abschließende Auswertung lässt folgende Schlussfolgerungen zu:

IFN-Gamma positiv / IL-10 negativ:	proentzündliche Effektorzellantwort
IFN-Gamma positiv / IL-10 positiv:	Intermediärtyp, beide Zelltypen beteiligt Klinik ist abhängig von der Höhe der Zytokinwerte IFN-Gamma positiv erklärt die Beteiligung von proentzündlichen Effektorzellen
IFN-Gamma negativ / IL-10 positiv:	nur suppressorische Treg-Zellen nachweisbar ohne proentzündliche Effektorzellantwort latente Sensibilisierung
IFN-Gamma negativ / IL-10 negativ:	keine Sensibilisierung oder nur TH2-Zellen nachweisbar

BDT

Der BDT auch Basophiler-Degranulationstest wird zum Nachweis von Typ 1 allergischen Sensibilisierungen und Pseudoallergien angewendet. Da dieser Test, auch als Leukotrien-Release-Test, Basophiler-Aktivierungstest oder CAST-Test bekannt, ein in-vitro-Verfahren darstellt, kann er problemlos zum Nachweis von Standardallergenen, wie z.B. Acrylatmonomeren oder Nativmaterialien eingesetzt werden.

Diese Nativmaterialien, wie beispielsweise unbekannte Materialproben aus Prothesenmaterial oder in situ mit einem Spezialbohrer gewonnene Kunststoffspäne, werden vor der Testung im Labor entsprechend aufbereitet. Wichtig bei einer Präventivtestung ist die Testung der Materialien in dem Zustand, wie sie beim Patienten im Mund eingegliedert werden, also im bereits verarbeiteten Zustand und keine Einzelmaterialien (z.B. Kunststoff mit entsprechendem Bonding ausgehärtet oder fertig polymerisierter Prothesenkunststoff bzw. ausgehärtete Zementproben und Wurzelfüllmaterialien)

Bei der Testung erfolgt zu Beginn eine Anreicherung der Basophilen aus dem Patientenblut (2 ml EDTA-Blut oder Heparinblut pro Allergen bzw. Nativmaterial) mittels der Dichtegradientenzentrifugation. Anschließend wird Interleukin-3 zur Erhöhung der Testempfindlichkeit zugeführt. Nach 10 Minuten kann das Testallergen den Patientenzellen beigemischt werden und nach weiteren 40 Minuten ist es möglich, nach Zentrifugation die Leukotriene im Überstand zu bestimmen. Die Ergebnisse werden abschließend mit Positiv- und Negativkontrollen ins Verhältnis gesetzt. Bei Werten > 200 pg/ml ist eine Sensibilisierung vom Typ I (Soforttyp) gesichert.

Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität ist der BDT den anderen in-vitro Tests (Histamin-Freisetzungstest oder CD63-Test) eindeutig überlegen (94).

Das Standard-Acrylat-Profil umfasst:

Methylmethacrylat (MMA)

Di-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA)

Triethylenglycoldimethacrylat (TEGDMA)

Diurethandimethacrylat (DUDMA)

Multielementanalyse

Die Multielementanalyse wird angewendet, wenn bei einer nachgewiesenen Sensibilisierung auf ein bestimmtes Metall das weitere therapeutische Vorgehen bei entsprechender Belastung im vorhandenen Zahnersatz festgelegt werden soll, wie in Abbildung 36 beschrieben.

Die Analyse erfolgt mittels ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometry)

Dabei wird die Speichelprobe in feinste Tröpfchen zerstäubt. Durch 8000°C heißes Argongas-Plasma zerfallen diese in ihre Elementbestandteile und können anschließend im Massenspektrometer bis in einen Konzentrationsbereich von ng/l analysiert werden.

Im Falle einer Typ IV Sensibilisierung sind bereits leichte Erhöhungen von Bedeutung, während bei einer toxikologischen Bewertung nur deutlich erhöhte Metallspiegel im Speichel als klinische Belastung gelten (24).

Zur Analyse erfolgt eine gleichzeitige Messung mehrerer Metalle in einer kleinen Speichelprobe.

In Abhängigkeit von der Indikation erfolgt die entsprechende Speichelprobenentnahme.

Bei Korrosion werden während der Nacht durch die verminderte Speichelsekretion freigesetzte Ionen angereichert. Dadurch ist deren Konzentration im Morgenspeichel höher als tagsüber. Kurz nach dem Erwachen werden vor dem Frühstück und dem Zähneputzen 3-5 ml Speichel in entsprechenden Speichelnährchen gesammelt. Bei Bruxismuspatienten, liegt unabhängig von der Korrosion ein hoher Metallspiegel im Morgenspeichel vor. Auch der pH-Wert in der Mundhöhle, Rückstände aus Zahnpasten, wie Titan und Zinn oder auch aus Lebensmitteln und Getränken, wie Barium aus dem Trinkwasser beeinflussen zusätzlich den Morgenspeichel. Um den mechanischen Abrieb aus Zahnersatz zu bestimmen, wird die Speichelprobe nach 10-minütigem Kaugummikauen abgegeben, da der Speichel dadurch stimuliert wird. Diese beiden Fragestellungen sind schematisch in Abbildung 36 erfasst.

Zur Bestimmung der Gesamtbelastung durch Korrosion und Abrieb werden Morgenspeichel und Kaugummispeichel zu gleichen Teilen in einem Röhrchen als kombinierter Speichel gesammelt, wie in Abbildung 37 dargestellt. Zu beachten sind aber auch die physiologischen Speichелеlektrolyte, wie Zink, Kupfer und Mangan, die bei der Speichelanalyse berücksichtigt werden müssen.

Kaugummispeichel oder Morgenspeichel ?

Was ist sensitiver ?

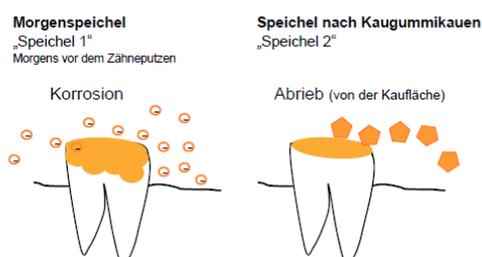


Abbildung 36: Korrosion und Abrieb aus Zahnersatz

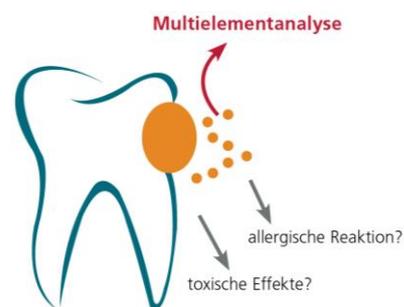


Abbildung 37: Multielementanalyse (103)

Ein Beispiel der Multielementanalyse mit entsprechender Erklärung zeigt Abbildung 38

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Multielementanalyse (MEA) kombiniert			
Die Analyse des Profils Legierungsmetalle erfolgte im kombinierten Morgen- und Kaugummispeichel mittels ICP-MS			
Analyt	Ergebnis	Referenzbereich	
Gold	23,8 µg/l	< 2,0	
Palladium	< 0,2 µg/l	< 1,2	
Platin	5,2 µg/l	< 0,2	
Gallium	< 0,2 µg/l	< 0,2	
Indium	< 0,2 µg/l	< 0,2	
Iridium	< 0,2 µg/l	< 0,2	
Kupfer	73,5 µg/l	< 17,0	
Silber	17,3 µg/l	< 0,2	
Zinn	43,2 µg/l	< 2,0	
Quecksilber	31,0 µg/l	< 1,5	
Cer	< 0,02 µg/l	< 0,02	
Chrom	0,4 µg/l	< 0,5	
Kobalt	< 0,2 µg/l	< 0,3	
Mangan	0,6 µg/l	< 4,0	
Molybdän	< 0,2 µg/l	< 0,8	
Nickel	< 0,2 µg/l	< 1,2	
Vanadium	< 0,2 µg/l	< 0,3	
Aluminium	84,3 µg/l	< 50,0	
Antimon	< 0,2 µg/l	< 0,2	
Barium	10,7 µg/l	< 11,5	
Strontium	34,6 µg/l	< 94,0	
Zink	59,7 µg/l	< 145	
Zirkonium	< 2,0 µg/l	< 2,0	
Cadmium	< 0,2 µg/l	< 0,2	
Titan	25,4 µg/l	< 44,0	
Befund:			
Erhöhte Konzentrationen an Gold und Platin (Freisetzung aus Edelmetalllegierungen?), Kupfer, Silber, Zinn und Quecksilber (Amalgam?) sowie Aluminium (Dentalzemente?, -keramik?).			
Bitte beachten Sie, dass Kupfer als physiologischer Speichелеlektrolyt vorhanden ist und daher erhöhte Werte im Speichel auch auf eine Verschiebung des Elektrolythaushaltes zurückzuführen sein können.			
Da Aluminium in unserer Umwelt ubiquitär vorhanden ist, stammt im Speichel nachgewiesenes Aluminium i.d.R. nicht allein aus dem Zahnersatz, sondern auch aus anderen Quellen, wie z.B. aus Atemluft, Getränken und Medikamenten. Ferner ist zu beachten, dass Aluminium aus Dentalkeramiken nicht in ionischer Form sondern als toxisch und immunologisch weniger relevantes Aluminiumoxid freigesetzt wird.			
Die freigesetzten Metallkonzentrationen hängen von Menge und Zustand der verarbeiteten Materialien ab (Abrieb, Korrosion?), sowie vom Milieu in der Mundhöhle (pH-Wert!).			

Abbildung 38: Ergebnisanalyse der Multielementanalyse (103)

LC-MS

Die liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) ermöglicht die Messung von Acrylaten im Morgen- oder Basalspeichel. Der Basalspeichel entspricht dem Speichel, der tagsüber ohne Kaugummikauen abgegeben wird, um eine Signalüberlagerung aus Kaugummiinhaltsstoffen zu vermeiden.

Je nachdem, ob eine Belastung mit Kunststoffen oder eine Sensibilisierung vorliegt, sind unterschiedliche Tests, wie in Abbildung 39 schematisch dargestellt, sinnvoll.

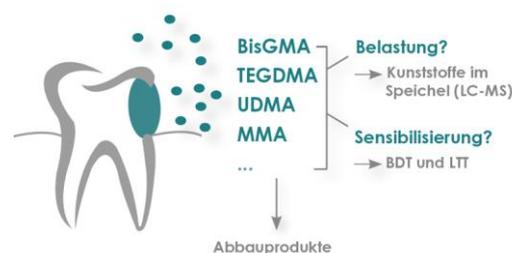


Abbildung 39: Dentalkunststoffe als Quelle von Acrylatbelastungen (103)

Dabei werden 2ml Speichel hinsichtlich der Stabilität der untersuchten Monomere überprüft, indem ein Teil des Patientenspeichels mit den Acrylat-Reinsubstanzen beschickt wird. Verschwindet daraufhin das zugesetzte Kunststoffmonomer bedeutet das einen schnellen Abbau im Speichel. So dass daraus geschlussfolgert werden kann, dass aus dem Zahnersatz freigesetzte Monomere auch im Mund des Patienten instabil sind. Ein solches Kunststoffprofil zeigt Abbildung 40.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Profil Kunststoffe i. Speichel LC-MS			
UDMA	5.7	µg/l	<1.0
TEGDMA	2.6	µg/l	<1.0
BisGMA	10.2	µg/l	<0.2
BPA	<1.0	µg/l	<1.0
MMA	59.1	µg/l	<50.0
Vielfachbelastung des Speichels mit Acrylaten. Bisphenol A nicht nachweisbar.			

Abbildung 40: Kunststoffprofil LC-MS (103)

MINI-Cell System (MCS)

Beim MINI-Cell System handelt es sich um eine elektrochemische Analysemethode, um das Korrosionsverhalten metallischer Biomaterialien verlässlich zu bewerten (79).

Im Gegensatz zum Immersionstest, bei dem die Größe und die Herstellung der verwendeten Prüfkörper keinen Bezug zur Praxis im Labor haben, bietet das MCS den Vorteil, dass Messungen an Oberflächen realer Konstruktionen mit kleinen Strömen und hoher Polarisationsgeschwindigkeit ermöglicht werden können (91).

Beim MCS handelt es sich um ein 3-Elektroden-System bestehend aus

- Referenzelektrode (RE)
- Gegenelektrode (GE)
- Arbeitselektrode (AE)

Abbildung 41 zeigt den schematischen Aufbau des Mini-Cell-Systems.

Zwischen AE und RE wird eine Potentialeinstellung definiert und ein sich einstellender Strom zwischen AE und GE gemessen.

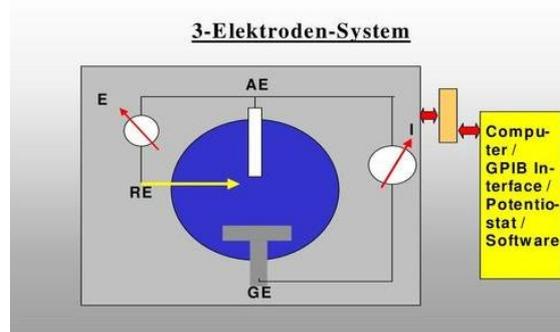


Abbildung 41: Schematische Darstellung der Funktionsweise des Mini-Cell-Systems nach Müller (91)

2.6.5 In-vivo Testverfahren

Spezielle In-vivo Testverfahren sind der Epikutantest zum Ausschluss einer zellulär vermittelten Spättypallergie (Typ IV-Allergie) und der Pricktest zur Abklärung einer IgE vermittelten Soforttypallergie (Typ I-Allergie).

Epikutantest

Der Epikutantest gilt heute noch unter Allergologen als Mittel der Wahl zum Ausschluss einer Typ IV Sensibilisierung und wurde bereits im Kapitel 2.2.1 ausführlich beschrieben. Dieser Test ist nur für den transdermalen Kontakt geeignet und empfiehlt sich nicht für Schleimhautkontakt bzw. verschluckte Materialien, wie sie in der Zahnmedizin vorkommen.

Prick-Test

Der Pricktest zählt zu den am häufigsten durchgeführten Allergietest bei Allergien vom Soforttyp (Typ I-Allergie), da ca. 90 % der Allergien Typ I-Allergien sind.

Der Standardtest mit 15-20 verschiedenen Testlösungen enthält die häufigsten Allergene, wie Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze, Nahrungsmittel, Tierallergene, Insektengifte

Beim Pricktest werden entsprechende allergenhaltige Lösungen auf die Haut appliziert und mit Hilfe einer Prick-Lanzette oder Prick-Nadel durch Ritzen oder Stechen in die Haut eingebracht. Dadurch kommt es zur Aktivierung des Immunsystems (siehe 2.1). Zur Beurteilung der Testergebnisse wird zusätzlich eine Negativ-Kontrolle mittels Kochsalzlösung und eine histaminhaltige Positiv-Kontrolle durchgeführt.

Nach ca. 15-20 Minuten erfolgt die Beurteilung der behandelten Hautareale im Hinblick auf die entstandene Reaktion. Dabei sollte die Positiv-Kontrolle immer eine Quaddel und die Negativ-Kontrolle keine Hautreaktion hervorrufen. Die Symptome machen sich nach einem Kontakt mit dem Allergen, sofern eine Sensibilisierung vorliegt, innerhalb von einigen Sekunden oder Minuten bemerkbar. Am entsprechenden Hautareal kommt es zu Rötung, Quaddelbildung aber auch zu

Juckreiz. Bei einer Rötung und Quaddelbildung wird zusätzlich noch der Durchmesser bestimmt, um die Stärke der allergischen Reaktion zu verifizieren.

Die Ergebnisse werden in ein Testprotokoll und den Allergiepass des Patienten eingetragen.

Gelegentlich kann es bei diesem Test zu sehr starken lokalen Reaktionen, allergischen Reaktionen vom Sofort-Typ bis hin zur Anaphylaxie kommen.

Eine Sensibilisierung durch den Prick-Test, wie in Abbildung 42 und 43 sichtbar, wird als gering beschrieben, ist aber möglich (62).



Abbildung 42: Prick-Test (86)

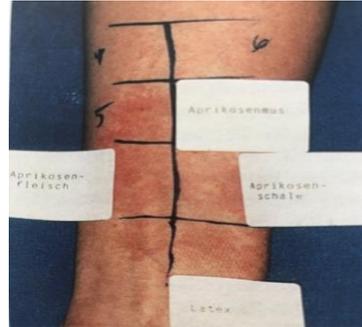


Abbildung 43: Prick-Test am Unterarm (120)

2.7 Manuelle Diagnostik

Als manuelles Diagnostikverfahren wird ein standardisiertes ganzheitsmedizinisches Vorgehen auf Grundlage der Applied Kinesiologie (AK Standard-IMAK, ICAK-A, DÄGAK), wie in Tabelle 8 angegeben, verstanden. Die Grundlage dieses Verfahrens bildet die Tatsache, dass jeder Mensch individuell physiologisch anders ist und demzufolge auch reagiert. Dabei wird im Vorfeld einer Behandlung das für jeden Patienten optimal verträgliche Zahnersatzmaterial über einen entsprechenden Testmuskel getestet bzw. ein bereits inkorporiertes unverträgliches Material identifiziert. Bei entsprechend geübten Behandlern stellt diese Methode in Abbildung 44 eine Möglichkeit dar, relativ schnell und ohne weitere Hilfsmittel die entsprechende Verträglichkeit von Materialien zu überprüfen, bevor sie dem Patienten definitiv eingegliedert werden.



Abbildung 44: Durchführung des Muskeltestes entsprechend der IMAK Richtlinien (112)

Tabelle 8: AK gestütztes, manualmedizinisches Behandlungskonzept zur Testung von bereits inkorporierten und neuen Dentalmaterialien in Anlehnung an Riedl-Hohenberger (112)

Diagnose/Behandlung	Erklärung
Umfassende zahnmedizinische/ medizinische Erstdiagnostik und Allgemeinanamnese	AK-gestützte Patientendiagnostik unter Einbeziehung aller Labor- und Bilddaten
interdisziplinäre Konzepte zur Optimierung des allgemeinen Gesundheitszustandes	Behandlung von strukturellen Dysfunktionen, Störfeldern, Herden, Belastungen durch vorhandene Fremdmaterialien
Testung auf bestehende zahnmedizinische Belastungen und deren Beseitigung, soweit möglich	Herstellung eines hohen Regulationsniveaus des Organismus
individuelle Materialtestung entsprechend der Therapieplanung	AK und Labortestung von geplanten Materialien Und Medikamenten
zahnmedizinische Behandlung	ausschließliche Verwendung von individuell verträglich getesteten Materialien, Medikamenten und Anästhetika
Kontrolle und Nachsorge	AK-Testung der therapierten Zähne und des Gesamtzustandes

In Abbildung 45 wird die hohe Übereinstimmung von fast 92 % gegenüber der Labortestung schematisch erfasst.

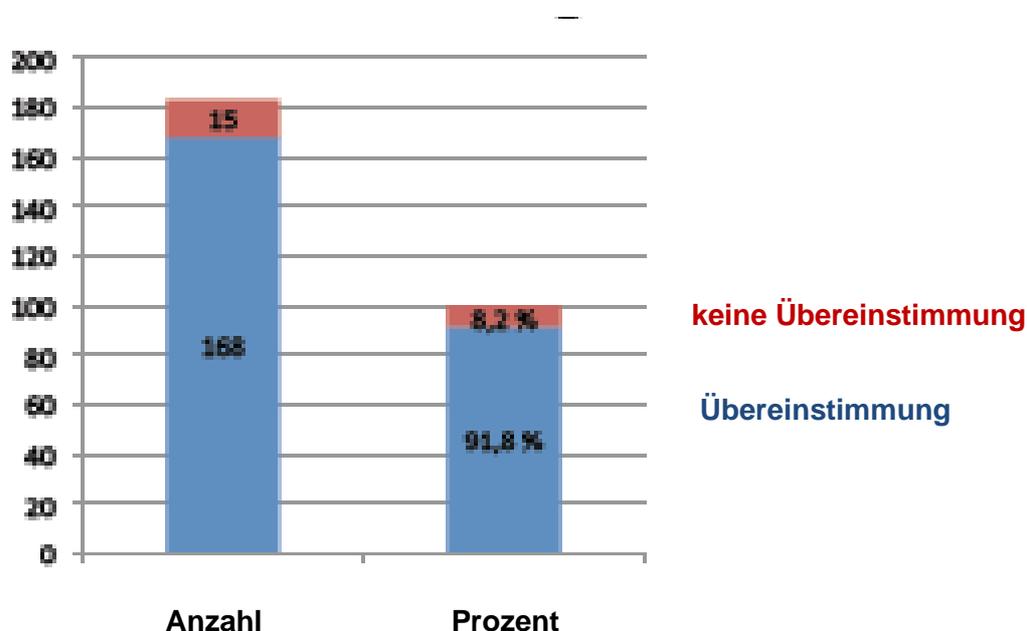


Abbildung 45: Übereinstimmung von AK-Test und Labor Untersuchung – ein Vergleich in Anlehnung an Riedl-Hohenberger (120)

3 Material und Methode

Als Grundlage dieser Arbeit dienen in erster Linie Daten aus der Literatur, die entsprechend der Fragestellung gesichtet und analysiert wurden.

Um einen Vergleich mit Daten aus verschiedenen Praxen zu ermöglichen, wurde ein Fragebogen ausgearbeitet und an zahnärztliche aber auch ärztliche Kollegen versendet, die auf dem Gebiet der Materialdiagnostik tätig sind.

3.1 Literaturanalyse

Anhand von Literaturdaten soll dargestellt werden, inwieweit die Unterschiede zwischen Epikutantest und LTT bereits untersucht und bewertet wurden. Für die ausgewertete Literatur dienen Publikationen aus Pub Med, Zeitschriften wie der umg, Vorträge im Rahmen der Fortbildungsreihen „Curriculum Integrative Zahnmedizin“ der Universität Mainz, „Curriculum Umweltzahnmedizin“ der DEGUZ, der Inflammatio Akademie des IMD Berlin-Potsdam, der Jahrestagungen der DEGUZ, des dbu und anhand von Lehrbüchern der Werkstoffkunde. Da auf diesem Gebiet erst seit dem Jahr 2000 verlässliche Ergebnisse bezüglich des LTT vorliegen, werden vorwiegend Daten der letzten 20 Jahre genutzt. Bezüglich des Epikutantests geht die Literaturlauswertung bis in die 80er Jahre und teils darüber hinaus zurück. Neben den beiden grundlegenden Testverfahren, soll herausgearbeitet werden, weshalb es überhaupt wichtig ist, solche Tests zu entwickeln und durchzuführen. Dabei spielen die Zusammensetzung und Stabilität der Dentalwerkstoffe eine entscheidende Rolle. Bezüglich der lokalen und systemischen Wirkung auf den menschlichen Organismus werden vorhandene Daten analysiert und bewertet. Anhand der unterschiedlichen Quellen wird eine Entscheidungshilfe bzw. Vorgehensweise erarbeitet, um entsprechende Therapiemöglichkeiten gegeneinander abzuwägen.

Epikutantest

Im Kapitel 2.2.1 wurde der Epikutantest als in vivo Testverfahren bereits ausführlich dargestellt.

LTT

Der LTT ist laut **Bartram** (11) das derzeit einzige umfangreich validierte in vitro Testverfahren, um spezifische zelluläre Sensibilisierungen nachzuweisen.

Mit Hilfe des LTT kann eine Typ IV Sensibilisierung auf ein Allergen und im Falle von Metallionen auf ein Hapten nachgewiesen werden, da der Organismus allergen-spezifische T-Lymphozyten beim Erstkontakt bildet.

Lediglich im Falle des Titans ist der LTT nicht angezeigt, da es wegen der hohen Sauerstoffaffinität nicht als Ion, sondern als Titanoxid vorkommt. Damit kann sich Titan auch nicht an körpereigenes Eiweiß binden und auch keine Haptenwirkung erzeugen.

Eine umfangreiche Beschreibung des LTT erfolgte im Kapitel 2.2.2.

Dentalwerkstoffe

Aufgrund der Elementfreisetzung aus den verschiedensten Dentalwerkstoffen, egal, ob aus Legierungen oder Komposit-Kunststoffen ist eine Kenntnis der Materialzusammensetzung unumgänglich. Immer sollte eine entsprechend Nutzen-Risiko-Einschätzung im Vordergrund stehen.

In Abbildung 46 ist ein Beispiel für inhomogene Dentallegierungen zu sehen. Die möglichen Schwankungen des Korrosionspotenzials, die dadurch entstehen zeigt Abbildung 47.

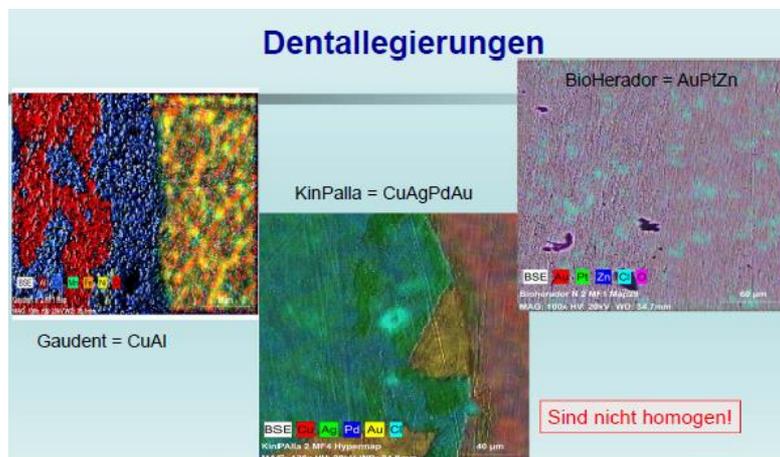


Abbildung 46: Zusammensetzung der Dentallegierungen nach W-D Müller (94)

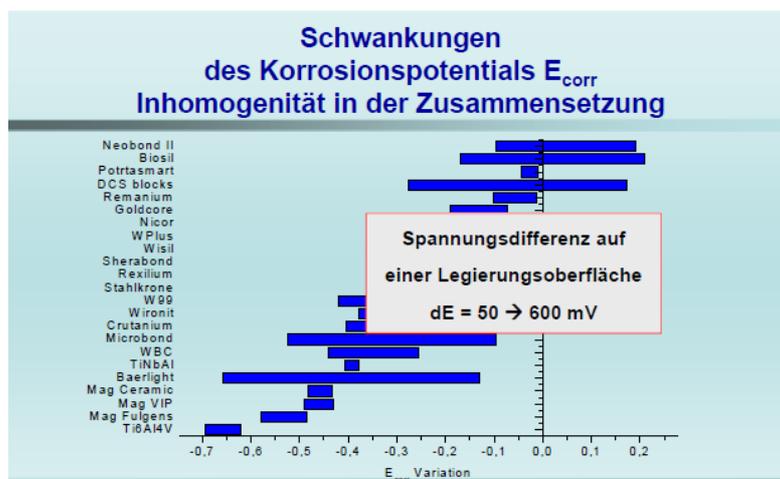


Abbildung 47: Schwankung des Korrosionspotenzials nach W-D Müller (94)

Degradationsprodukte und deren Wirkung auf den Körper

Belastungen des Organismus betreffen nach Meinung von **Pohl** laut Wiener Schule

zu 98 % den Zahn- und Kieferbereich

zu 75 % die Tonsillen

zu 38 % den NNH-Bereich

zu nur 4 % alle übrigen Regionen des Körpers.

Gleichzeitig verweist er auf die direkte Weiterleitung von Toxinen, Zytokinen, Bakterien und deren Bestandteile durch alle Hirnnerven ab dem N. trigeminus, was wiederum neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Parkinson aber auch Erkrankungen des vegetativen Nervensystems und des Immunsystems begünstigen kann.

Dämpfe aus Amalgamfüllungen stellen in Europa die größten menschlichen Belastungsquellen für Quecksilber dar (74). Aus diesem Grund wurden von der EU- Kommission Strategien zur strikten Vermeidung von Quecksilberkontakten erarbeitet.

Lokale Veränderungen des Gesundheitszustandes

Zwischenzeitig wurde nachgewiesen, dass aus wurzelgefüllten Zähnen ausgelöste Mercaptane die Fähigkeit besitzen aus Amalgam beständig freigesetztes Quecksilber lokal zu binden. Dadurch können lokale Entzündungen zusätzlich verstärkt und das Risiko einer immunologischen Reaktion erhöht werden (97).

Lichen ruber mucosae, Parodontitis und Periimplantitis um Titanimplantate werden durch IL-1Beta induziert. Über ein Sympathikussignal löst dieses Zytokin im ZNS die IL-1Beta Produktion aus, wodurch die Inflammation auf das ZNS übergreift (104). Damit wird aus einer lokalen eine systemische Veränderung. Speziell Kunststoffe können Gingivitiden, Ulzerationen, Ekzemen und Erythemen bedingen (106).

Systemische Veränderungen des Gesundheitszustandes

Entsprechend den Ausführungen des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner (dbu) e.V und des Arbeitskreises Zahnmedizin im dbu wird die systemische Wirkung nahezu jeder immunologischen Reaktion genau interpretiert. Dabei beschränken sich die klinischen Bilder nicht nur auf die Kontaktstelle (64). Als Beispiel sei das hämatogene Kontaktekzem genannt, bei dem ein lokal appliziertes Allergen eine generalisierte Immunantwort bedingt.

Störungen des Magen-Darm-Traktes durch verschluckte Metalle bzw. Metallionen führen zu pathologischen Veränderungen von Entzündungs- und oxidativen Stressmarkern. Zusätzlich kommt es zur Belastung der Niere, da nur Teile der verschluckten Metalle resorbiert werden.

Bei der systemischen Belastung des Organismus sind weitere Expositionsquellen, wie Nahrung (z.B. belasteter Fisch), Trinkwasser und Atemluft zu beachten.

Entsprechende Untersuchungen von **Straub** (136) haben ergeben, dass chronische Entzündungen zu einem Energiemangel infolge gesteigerter Gehirnaktivität und einem hochaktiven Immunsystem führen.

Die ausgelösten Symptome können sein:

- Tagesmüdigkeit
- Depressionen
- Appetitsverlust, Anorexie, Mangelernährung
- entzündungsinduzierte Anämie
- Muskelschwund
- Knochenschwund
- Insulinresistenz
- verminderte Fertilität und Libidoverlust
- Bluthochdruck
- erhöhte Gerinnungsneigung
- Atemwegserkrankungen
- Allergien

Gehirn und Immunsystem weisen einen ähnlichen Energiebedarf von ca. 2000 KJ/d auf (136).

Bei zusätzlichen psychomotorischen Aktivitäten steigt jedoch der zusätzliche Energiebedarf um ein Vielfaches an (z.B. bei akuten Schmerzen um ca. 60 %, bei chronischen Schmerzen um 15 %, bei psychischem Stress und Schlafstörungen um 30 % und bei Angst um 10 %). Kurzzeitige Energiemangelsituationen sind für den gesunden Organismus kein Problem.

Besteht aber langfristig eine Situation, bei der der Energiemangel nicht überwunden werden kann, kommt es zu Störungen, wie:

- Gebrechlichkeit
- Fettleibigkeit
- kardiovaskulären Erkrankungen
- kognitiven Funktionsstörungen
- neurodegenerativen Erkrankungen
- psychiatrischen Erkrankungen
- Risiko für einen frühzeitigen Tod
- Schmerzen
- Stoffwechselstörungen
- Tumoren

Laut **Müller** (85) konnte gezeigt werden, dass die chronisch lokale Expression proinflammatorischer Zytokine in Abhängigkeit von der immunologischen Toleranz des Organismus systemische Reaktionen auslösen kann.

Demnach bestimmt nicht das Material die Auswirkungen auf das Gesamtsystem, sondern die individuellen immunologischen, genetischen und epigenetischen Voraussetzungen des Patienten. Dabei wirken Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-8 (IL-8) und Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF-Alpha) proinflammatorisch sowie der Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL1RN) und Interleukin-10 (IL-10) antiinflammatorisch.

Gleichzeitig wurde nachgewiesen, dass aus wurzelgefüllten Zähnen ausgelöste Thioether mit Metallsalzen aus dentalen Metallen Additionsverbindungen eingehen. Diese wiederum führen zu einem unangenehmen schwefelig-fauligen Geruch und besitzen großes toxisches Potenzial mit entsprechenden Immunreaktionen.

Die chronische Abgabe von Metallen, Klebern, Pigmenten, Partikeln, Reaktionsbeschleunigern, Geschmacksstoffen und Kunststoffen können nach Untersuchungen von **Müller** und **v. Baehr** zu unterschiedlichen Immunreaktionen des Körpers führen. Bei einer Entzündung ohne T-Zell-Sensibilisierung kommt es zur Aktivierung von NF-kB und zur Abgabe von proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF-Alpha, IFN-Gamma, IL-1, IL-6 und IL-8. Partikel als Ursache führen zu einer Produktion von IL-17 und ab einer Partikelgröße von 14-21µm zur Phagozytose. Kleinere und größere Partikel werden im interstitiellen Raum abgelagert. Eine T-Zell vermittelte Sensibilisierung führt zur Bildung von IL-2 und Aktivierung von IFN-Gamma und TNF-Alpha (80). Faserige Strukturen, wie Beryllium, Kunststoff/Keramik-Gemische können granulomatöse Reaktionen verursachen.

Metalle können neben unspezifischen (ohne T-Zell-Proliferation) und spezifischen Entzündungen (mit T-Zell-Proliferation und IL-2 Ausschüttung) die Bildung von Zell-Adhäsionsmolekülen an Endothelien induzieren und damit das 1. Signal zu einer beginnenden Inflammation der Gefäßwand bilden. Dabei kommt es zur Adhäsion proinflammatorischer Zellen, einer Minderung der negativen Ladung der Gefäßwand und der Erhöhung der Wandpermeabilität. So können sich Arteriosklerose, Hypertonie und vaskuläre Erkrankungen entwickeln (80, 125).

Die entsprechenden Zytokine und deren Rezeptoren im Gehirn sind in Abbildung 48 dargestellt.

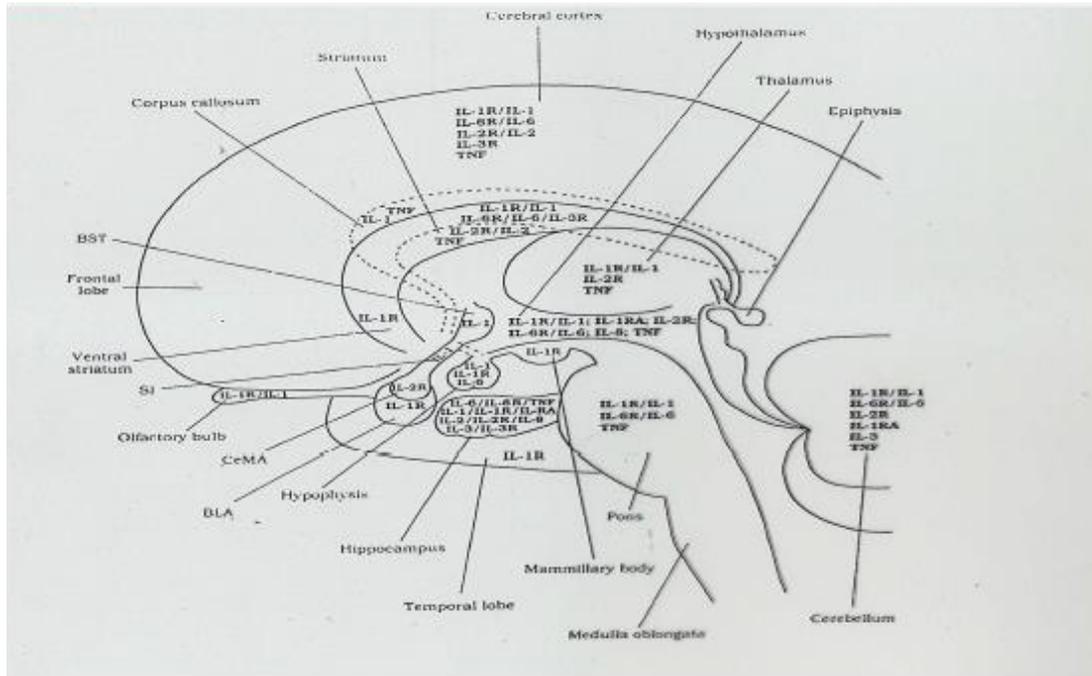


Abbildung 48: Zytokine und deren Rezeptoren im Gehirn (87)

Auch **Pohl** (102) berichtet über die mögliche Entstehung von

- Allergien
- Immunmodulation (Erhöhung der Silent Inflammation – TNF-alpha und IL1beta)
- therapieresistentem Bluthochdruck,
- chronische Kieferhöhlenprobleme,
- Venenschmerzen
- Gelenkproblemen
- Restless Leg Syndrom
- Hauttrockenheit
- Haar- und Nagelproblemen
- erhöhter Infektanfälligkeit
- psychische Störungen
- erhöhtes Frühgeburtenrisiko (z.B. bei Periodontitis Anstieg von 7% auf 24% = 20-30% aller Frühgeburten)

In Abbildung 49 ist die Entstehung einer chronischen Erkrankung und in Abbildung 50 der Zusammenhang zwischen Inflammation und Depression schematisch dargestellt.

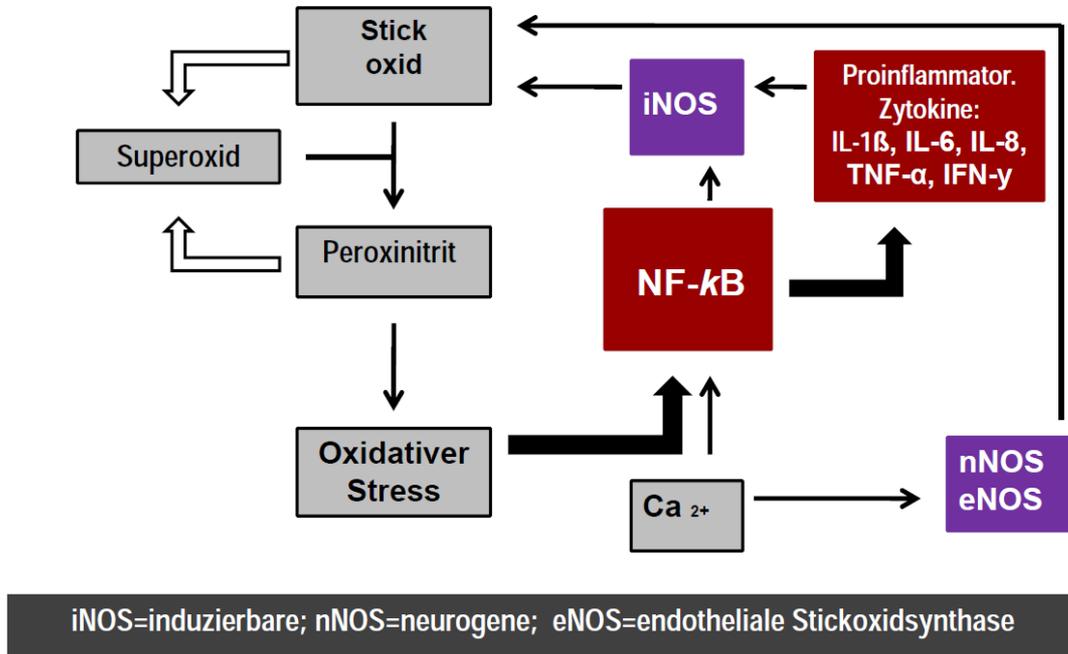


Abbildung 49: Circulus vitiosus der Chronizität nach M. Pall (88, 89, 90)

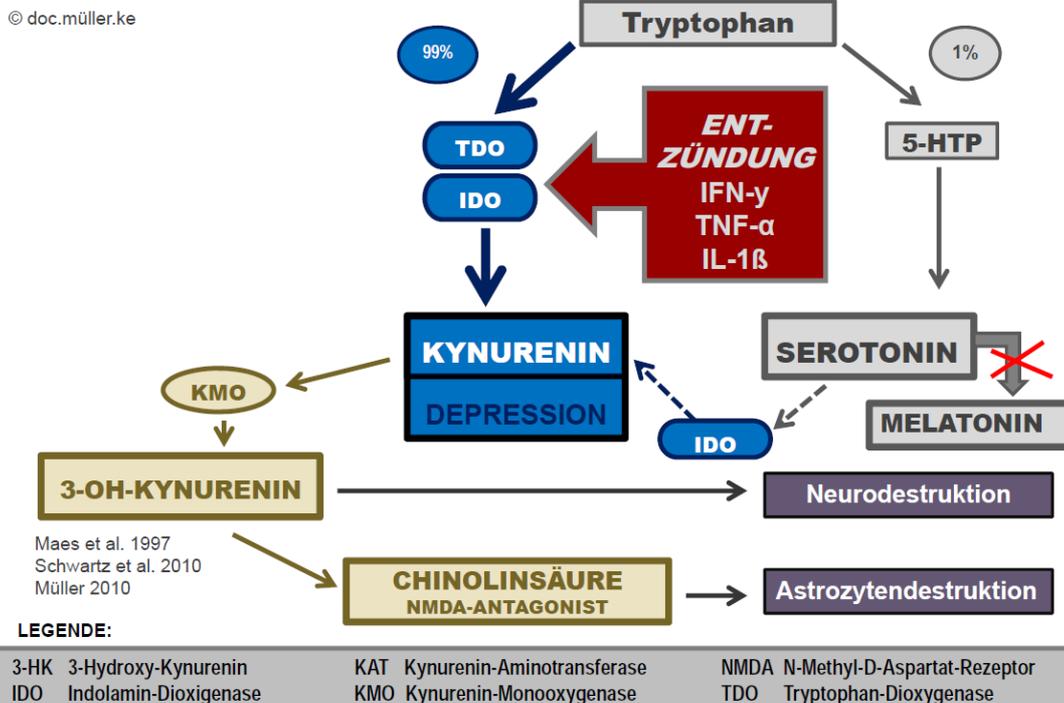


Abbildung 50: Inflammation und Depression (88)

Abbildung 51 zeigt den Zusammenhang zwischen Immunaktivierung und Energie- bzw. Leistungsverlust.

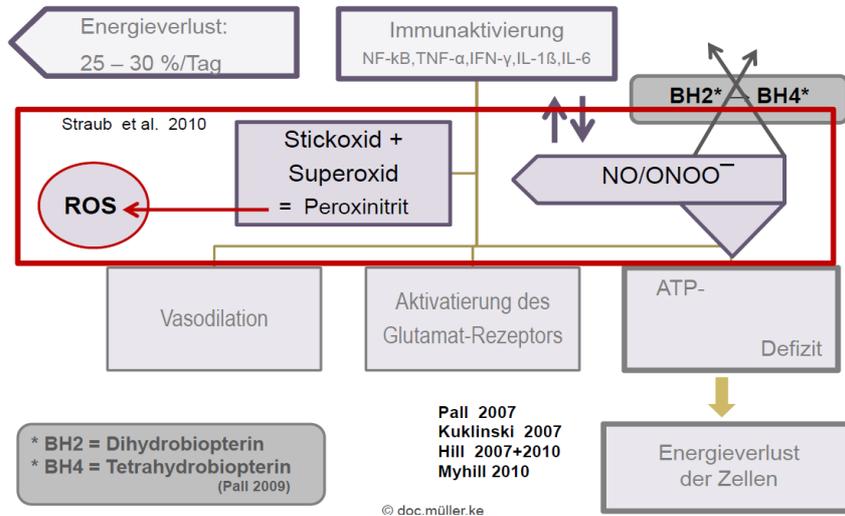


Abbildung 51: Immunaktivierung – Energie- und Leistungsverlust Reactive Oxygen Species (ROS) (88)

Die Funktion der Mitochondrien ist ausführlich in Abbildung 52 erklärt

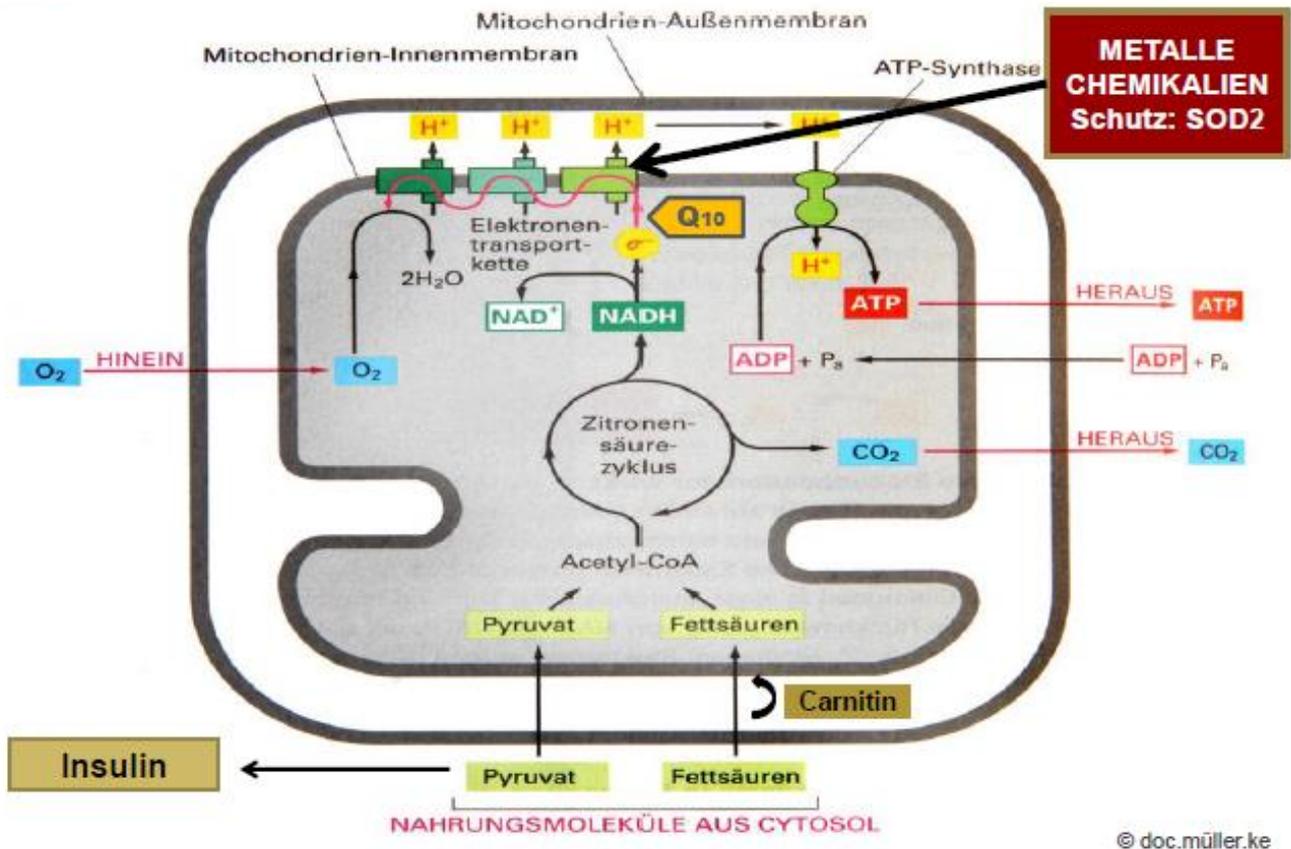


Abbildung 52: Funktion der Mitochondrien (90)

3.2 Datenerhebung aus der Praxis

Für die Erhebung der Praxisdaten wurden alle zahnärztlichen und ärztlichen Kollegen angeschriebenen, die auf dem Gebiet der Materialtestung arbeiten. Dabei handelte es sich um Kollegen, die als Umweltzahnmediziner und Umweltmediziner arbeiten. Um so viel wie möglich vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, erfolgte die Erfassung in einem entsprechenden Datenerhebungsbogen, der nachfolgend abgebildet ist.

Datenerhebungsbogen

1. Test im Vorfeld der Behandlung

Epikutantest ja____ nein____

LTT ja____ nein____

Bei zusätzlichem LTT zu Epikutantest – weshalb?

Im Zusammenhang mit Dentalmaterialien ja____ nein____

Im Zusammenhang mit anderen Problemen ja____ nein____

Wenn ja – welche?

2. Geschlecht weiblich____ männlich ____

Alter__

3. Anamnese

Symptomatik allgemein vor Behandlungsbeginn

Symptomatik spezifisch vor Behandlungsbeginn

bereits vorhandene Fremdmaterialien (Metalle, Kunststoffe, Tattoos usw.) im Körper

bereits vorhandene Laborwerte, Allergiepass bzw. Epikutantest – und/oder LTT Auswertung

Laborwerte, Epikutantest – und/oder LTT Auswertung nach Behandlungsabschluss

vorhandene Röntgenbilder, OPG, MRT, CT

4. Diagnose

5. Symptomatik nach Behandlungsabschluss

Aussagekraft der Datenerhebung

Die Erhebung von Praxisdaten war dahingehend eine Herausforderung, da die angeschriebenen Kollegen entweder nur den Epikutantest vorliegen hatten oder aber selbst den LTT verwendeten. Beide Tests waren in den seltensten Fällen durchgeführt worden, so dass eine entsprechende statistische Auswertung aufgrund fehlender Daten nur bedingt möglich war.

Eine Versuchsreihe mit beiden Testverfahren im Wertigkeitsvergleich ist aus ethischen Gründen nicht vertretbar und daher nicht in Betracht gezogen worden. Das gleiche gilt für Tierversuche.

Auswertung

Für eine aussagekräftige Analyse erfolgte die Auswertung der Patientendaten von 2 verschiedenen Praxen, da hier ausreichend vergleichbare Ergebnisse vorlagen.

Es wurden nur Daten von Patienten erfasst, bei denen in Zusammenhang mit zahnärztlichen Behandlungen ein LTT bzw. und/oder ein Epikutantest erfolgte.

Dabei handelt es sich um 1 Zahnarztpraxis und eine Umweltmedizinische Praxis.

Die Zahnarztpraxis arbeitet lediglich auf dem Gebiet der Diagnostik und Analyse (ZAP), so dass Daten nach abgeschlossener Therapie nur vereinzelt vorlagen.

In der Umweltmedizinischen Praxis (UMP) liegt das Hauptaugenmerk auf den verursachenden Noxen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, deshalb wurde der LTT in Zusammenhang mit anderen Testverfahren, wie z.B. der Vollblutanalyse verwendet.

Die vorhandenen Epikutantestergebnisse, hatte in jedem Fall der Vorbehandler in Auftrag gegeben, so dass keine Testergebnisse mittels Epikutantest nach Behandlungsabschluss vorliegen.

Patientengruppen

Insgesamt erfolgte die Auswertung von 65 Patientenakten aus den zwei genannten Praxen. Dabei handelt es sich insgesamt um 51 Frauen (78,46%) und 14 Männer (21,54%).

Von der ZAP waren es 55 mit 43 weiblichen und 12 männlichen Patienten. Von der UMP insgesamt 10 Behandlungsunterlagen von 8 Frauen und 2 Männern. Eine genaue Zusammenstellung der Altersstruktur und der entsprechenden Untersuchungen ist Tabelle 9 erfolgt.

Dabei wird deutlich, dass in der ZAP fast 4 x und in der UMP 4 x so viele Frauen mit entsprechenden Beschwerden einen Arzt bzw. Zahnarzt aufsuchten, wie Männer. Das bedeutet eine 3,6-fach höhere Belastung von Frauen im Gegensatz zu Männern. Eine Häufung ist zwischen dem 40. Und 60. Lebensjahr zu verzeichnen.

Tabelle 9: Altersstruktur

Alter	ZAP		UMP	
	Anzahl/%		Anzahl/%	
Jahre	Frauen	Männer	Frauen	Männer
20-30	1/ 1,54	0	0	0
30-40	0	2/ 3,08	1/ 1,54	0
40-50	11/16,92	1/ 1,54	3/ 4,61	1/ 1,54
50-60	18/27,69	5/ 7,69	2/ 3,08	1/ 1,54
50-70	8/12,31	3/ 4,61	2/ 3,08	0
70-80	5/ 7,69	1/ 1,54	0	0
	43/66,15	12/18,46	8/12,31	2/ 3,08
	55/84,61		10/15,38	
Gesamt	65/100			

Allgemeinsymptomatik

Aussagen zu bestimmten Symptomen, die dazu führten, dass die Patienten einen Arzt bzw. Zahnarzt aufsuchten sind in Tabelle 19 und 20 des Tabellenverzeichnisses zusammengestellt.

Die Einteilung der Symptome erfolgte entsprechend ihrem Vorkommen lokal bzw. systemisch und der Gruppierung nach Männern und Frauen entsprechend der Altersverteilung. Lokale Symptome betreffen dabei nur das orale System. Unter systemischen Symptomen werden alle Auffälligkeiten des Gesamtorganismus außer dem oralen System erfasst. Hier fällt wiederum eine Häufung verschiedenster Symptome zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf. Die Angaben für die ZAP sind schwarz und für die UMP rot gestaltet. Weiterhin ist der Unterschied zwischen der Symptomvielfalt von Männern und Frauen auffällig. Frauen zeigen vielmehr unterschiedliche Symptome im Gegensatz zu Männern. Das betrifft sowohl das orale als auch das gesamte System.

Zur Abklärung der verschiedenen Symptome erfolgte eine Anamnese, die klinische und röntgenologische Untersuchung, sowie die Analyse entsprechender Laborwerte und Tests. Bei den Tests wurde der LTT in der ZAP bei 3 Männern und 21 Frauen und in der UMP bei 2 Männern und 5 Frauen durchgeführt. Die Häufung lag bei den Frauen zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr und bei den Männern zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, wobei mehr Frauen als Männer betroffen waren.

Ergebnisse eines Epikutantests lagen in beiden Praxen von 8 Patienten vor. Die getesteten Patienten waren zwischen 40 und 70 Jahren alt.

Alle weiteren durchgeführten Tests sind in den Tabellen 10 und 11 ersichtlich.

Tabelle 10: Laboruntersuchungen der ZAP und der UMP in Abhängigkeit vom Alter bei Frauen

Laboruntersuchungen (w)	Alter						
	w	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Anzahl	82/18	1	3	13/3	31/7	28/5	9
Epikutantest	5/2			2/1	2	1/1	
LTT	21/5	1	1	2/1	8/2	5/1	5
Mercaptane/Thioether	8/2		1	2	1	5	1
RANTES	22/2			4	8/1	8/1	2
Titanstimulationstest	4				3	1	
Multielementanalyse	9/1			1	5/1	2	1
Vollblutanalyse	16/6		1	2/1	8/2	6/2	

Tabelle 11: Laboruntersuchungen der ZAP und der UMP in Abhängigkeit vom Alter bei Männern

	Laboruntersuchungen (m)		Alter					
	m		20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Anzahl	25/5			3/1	2/2	9	11/2	
Epikutantest	1				1			
LTT	3/2			2/1	1/1			
Mercaptane/Thioether	8		1			4	3	
RANTES	5					3	2	
Titanstimulationstest	2					2		
Multielementanalyse	2						2	
Genotyp	2				1		1	
Vollblutanalyse	3/2						3/2	

Dentalmaterialien

Bezüglich der Dentalmaterialien erfolgte die Auswertung zum einen allgemein, wie beispielsweise auf Dentallegierungen, Kunststoffe, Wurzelfüllmaterialien und Implantate, sowie im speziellen auf bestimmte Degradationsprodukte, die entsprechend in der Laboranalyse nachgewiesen werden konnten. Die Datenerfassung ist in den Tabellen 12 und 13 dargestellt und lässt wiederum eine Häufung im Alter von 40-80 bei Frauen und Männern zwischen 50 und 70 erkennen. Auch hier reagieren mehr Frauen auf Dentalmaterialien als Männer. Wobei weniger Frauen (50,72%) auf Dentallegierungen reagieren, als Männer (54,54%). Reaktionen auf Implantate zeigen sich bei Frauen in 21,31% der Fälle im Gegensatz zu Männern mit 9,08 %. Ebenso, wie Kunststoffe, bei denen 14,76 % der Frauen im Gegensatz zu 9,08% der Männer Reaktionen aufweisen. Auf Wurzelfüllmaterialien reagieren doppelt so viele Männer (27,27%) wie Frauen mit 13,12%.

Tabelle 12: Reaktionen auf Dentalmaterialien allgemein bei Frauen

	Reaktionen auf Dentalmaterialien (w)		Alter					
	w	%	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Anzahl	56/ 5	91,80/8,20	1	1/1	12/1	203	14	8
Dentallegierungen	29/1	47,54/3,28		1	6/1	101	7	5
Kunststoffe	6/3	9,84/4,92	1	1	3	1/2	1	
Wurzelfüllmaterial	8/0	13,12/0,00			1	6	1	
Implantate	13/0	21,31/0,00			2	3	5	3

Tabelle 13: Reaktionen auf Dentalmaterialien allgemein bei Männern

	Reaktionen auf Dentalmaterialien (m)		Alter			
	m	%	30-40	40-50	50-60	60-70
Anzahl	18/4	81,82/18,18	2	1/2	8/2	7
Dentallegierungen	11/1	50,00/ 4,54	2	1/1	4	4
Kunststoffe	1/1	4,54/ 4,54		1	1	
Wurzelfüllmaterial	6/0	27,27/ 0,00			3	3
Implantate	1/1	4,54/ 4,54			1	1
Knochenersatzmaterial	0/1	0,00/ 4,54			1	

Epikutantest

In den beiden Praxen wurden insgesamt 6 Ergebnisse von 4 Epikutantests ausgewertet. Wie den Tabellen 14 und 15 ersichtlich, waren es in der ZAP 4 Frauen und in der UMP 1 Frau und 1 Mann

Tabelle 14: Epikutantestergebnisse bei Frauen

Epikutantest (w)	Alter	
	40-50	50-60
Anzahl	2/1	2
Material		
Amalgam	1	
Cadmium		1
Formaldehyd	1	
Gold		1
Kobalt	1	
Kupfer		1
Nickel		2
Palladium		2
Perubalsam		1
Titan		1

Tabelle 15: Epikutantestergebnisse bei Männern

Epikutantest (m)	Alter
	40-50
Anzahl	1
Material	
Dihydroxyethyl MA	1
TEGDMA	1
Palladiumchlorid	1

LTT

Die ausgewerteten LTT erfolgten vorwiegend auf Anraten der beiden Behandler. Teilweise wurden die entsprechenden Ergebnisse aber auch vom Patienten zur Erstuntersuchung mitgebracht. Von den 39 durchgeführten LTT erfolgten in der ZAP 35 Tests (29 Frauen und 6 Männer) und in der UMP 4 Tests bei 3 Frauen und 1 Mann (Tabelle 21 des Tabellenverzeichnisses und Tabelle 16). Im LTT reagieren die Frauen vorwiegend auf Nickel und Quecksilber, im Gegensatz zu den Männern. Die zeigen ebenfalls bezüglich des Quecksilbers Auffälligkeiten, aber andererseits reagieren sie zusätzlich auf Palladium.

Tabelle 16: positive LTT Ergebnisse auf Dentalmaterialien bei 5 männlichen Patienten

LTT (m)	Alter				
	m	30-40	40-50	50-60	60-70
Anzahl	6/1	2	1	2/1	1
Material					
Bio Oss	1			1	
Cadmium	1			1	
Empress CAD	1			1	
Gold	2		1	1	
Guttapercha	1				1
MMA	1			1	
Nickel	2				2
Palladium	3			1	2
Platin	1			1	
Silber	1				1
Titan	1			1	
Quecksilber	4		2	2	

Degradationsprodukte

Spezielle Reaktionen auf Materialien im Sinne von nachgewiesenen Degradationsprodukten im Organismus sind in den Tabellen 22 des Tabellenverzeichnisses und der untenstehenden Tabelle 17 aufgelistet. Dabei fällt wiederum auf, dass Frauen zwischen 50 und 70 Jahren viel häufiger auf Dentalmaterialien reagieren als Männer, die vorwiegend zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr vermehrte Probleme angeben. Gleichzeitig reagieren Frauen auf eine viel größere Anzahl an unterschiedlichen Materialien als Männer, die am meisten auf Aluminium reagieren. Bei Frauen sind das in erster Linie Nickel, Silber, Quecksilber, Gold, Mangan und ebenfalls Aluminium.

Tabelle 17: nachgewiesene Degradationsprodukte bei Männern

Material	Degradationsprodukte (m)				Alter		
	Anzahl	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Aluminium	4/1			1/1		3	
Antimon	1					1	
Barium	1/1			1		1	
Blei	1			1			
Cer	1					1	
Chrom	2			1		1	
Gallium	1					1	
Gold	3			1		2	
Indium	1			1			
Kobalt	1					1	
Kupfer	2					2	
Mangan	1					1	
Molybdän	1/1			1	1		
Nickel	4			1		3	
Platin	2			1		1	
Quecksilber	1	1					
Titan	1/1			1	1		
Zinn	1			1			

Patientenfall

Fall 1 (freundlicherweise überlassen von Dr. Stefan Dietsche aus Köln)

Anamnese

Patientin 52 Jahre

Weiblich

Gesichtsschwellung nach Neuanfertigung einer OK/UK Prothese

Patientin musste aus beruflichen Gründen Zahnersatz tagsüber tragen

Hauttest auf Prothesenkunststoff beim Allergologen ohne Befund im Epikutantest

Befund

Epikutantest der Nativmaterialien der eingegliederten Prothese nach 48 und 72 Stunden ohne auffälligen Befund wie Abbildung 53 zeigt. In Abbildung 54 sind deutliche Reaktionen im LTT zu erkennen.

Die Abbildung 55 veranschaulicht die Auswirkung von unverträglichem Zahnersatz sehr deutlich.

mitgebrachte Stoffe vom Zahnarzt

1. Meropress Monomer	48h	72h
2. Meropress - Polymer	✓	✓
3. Pro Base Juvocer - Polymer		
4. Methylmethacrylat (enthält Stoff bei Pro Base Juvocer Monomer)		

Abbildung 53: LTT Nativmaterial

DIAGNOSTIK		Lymphozytentransformationstest			
Eingang	04.03.2016	Ausgang	10.03.2016	Tagesnummer	0326173737
				IPD Berlin-Posdam MVZ GbR Nuckelstraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-230, Fax: +49 30 77001-236	
				Versicherung	IGeL Kennz. CH/III
				SI	
Luxene					14,5
Mondial Zahn					1,1

Hinweise zur Untersuchungsmethode: Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Simulationsindizes (SI) für das jeweilige Allergen (Mittelwert). Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert von 3 Indizes.

Lymphozytentransformationstest		Lymphozytentransformationstest			
Eingang	29.01.2016	Ausgang	04.02.2016	Tagesnummer	0326997680
				IPD Berlin-Posdam MVZ GbR Nuckelstraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-230, Fax: +49 30 77001-236	
				Versicherung	IGeL Kennz. CH/III
TEGDMA		SI	1,0	N,N-DAT	1,0
BISGMA		SI	6,5	Benzoylperoxid	1,0
HEMA		SI	1,0	Hydrochinon	1,0
BDMMA		SI	1,1	Campherchinon	1,2
Methylmethacrylat		SI	1,0	Formaldehyd	10,2
EGDMA		SI	1,0	Phthalate	1,0
DUDMC		SI	1,0		

Erläuterung der Abkürzungen:
TEGDMA: Triethylenglyoldimethacrylat DUDMC: Durethandimethacrylat

Abbildung 54: LTT Kunststoffe



Abbildung 55: Ergebnisse

Fall 2 (Fall von Dr. Kurt Müller Kempten)

Anamnese

Patientin 15 Jahre

KFO-Behandlung mit festsitzender Apparatur, wegen Prognathie

Verdacht auf Nickelunverträglichkeit

6 Monate nach Eingliederung der Bänder:

Müdigkeit

Erschöpfung

Lustlosigkeit

deutliche Verschlechterung der sehr guten schulischen Leistungen

keine Reaktion auf nickelhaltigen Modeschmuck

Befund

LTT Metalle SI Nickel 39,5

Blut Zytokine IFN - γ und IL-2 stark erhöht

Therapie

Entfernung der festsitzenden KFO-Apparatur nach 2 Jahren

Chelat Therapie als Nachbehandlung

Normalisierung des Zustandes sowie der kognitiven Hirnleistung, wie in Abbildung 56

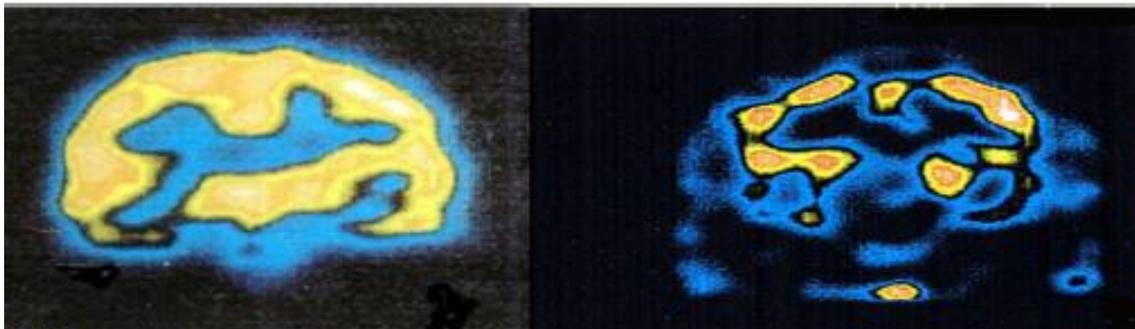


Abbildung 56: Veränderung der Hirnleistung (87)

4 Ergebnisse

Die ausgewerteten Daten der beiden Praxen zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern und in Abhängigkeit vom Alter des Patienten.

So ist eine vorrangige Belastung des weiblichen Geschlechts (78 %) gegenüber 22 % bei den Männern bezüglich der lokalen und allgemeinen Symptome festzustellen. Das entspricht einer 3,5-fach höheren Belastung der Frauen. Bezüglich der Altersstruktur ist bei beiden Geschlechtern eine Häufung der Gesamtsymptomatik zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auffällig. Wiederum weisen Frauen deutlich mehr unterschiedliche Symptome auf als Männer. Egal, ob es sich dabei um lokale oder allgemeine Symptome handelt.

Die vorwiegend durchgeführten Laboruntersuchungen, um lokale und systemische Faktoren zu erfassen, sind in den Tabellen 10 und 11 zusammengestellt, wobei die Altersgruppe zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr bei den Frauen und dem 30. und 70. Lebensjahr bei den Männern dominiert.

Auf Dentalmaterialien reagieren 3-mal mehr Frauen (75 %) als Männer (26 %). Die häufigsten Reaktionen auf Dentalmaterialien betreffen Dentallegierungen (55 % der Männer und 51 % der Frauen), gefolgt von Wurzelfüllmaterialien bei den Männern mit 27 % und den Frauen bei lediglich 13 %. Das sind doppelt so viele Reaktionen bei den Männern im Verhältnis zu den weiblichen Patienten. Frauen reagieren eher auf Implantate mit 21 % im Gegensatz zu 10 % bei den Männern. Auf Kunststoffe reagieren 15 mal mehr die Frauen (15 %) als die Männer (1 %). Eine Häufung ist zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr bei Frauen und dem 50. und 60. Lebensjahr bei den Männern zu erkennen.

Bewertung Epikutantest

Anhand der durchgeführten Datenerhebungen konnten insgesamt Daten von 5 Tests bei Frauen und 1 Mann erhoben werden, wobei das Alter der Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr und das des Mannes zwischen dem 40 und 50. Lebensjahr lag. Im Gegensatz zu Lindelöf (65), der keine geschlechterspezifische Verteilung der Ergebnisse fand, reagierten im Rahmen der ausgewerteten Praxisdaten 5mal mehr Frauen positiv im Epikutantest als Männer auf die für die Zahnmedizin üblichen Standardreihen. Die weiblichen Testpersonen zeigten positive Ergebnisse auf 10 unterschiedliche Materialien. Dabei waren Nickel und Palladium mit jeweils 20 % am häufigsten vertreten (Tabelle 14). Im Gegensatz dazu bestätigt Rustemeye (118) eine Sensitivität von 54 % bei gesicherter Nickelallergie.

Bei der männlichen Testperson kam es zu positiven Reaktionen auf 3 Materialien, wie 2 verschiedenen Kunststoffen und Palladiumchlorid (Tabelle 15).

Aufgrund der subjektiven Testbewertung und der zu geringen Sensitivität sollte der Epikutantest nur von versierten Allergologen durchgeführt werden.

Die Reproduzierbarkeit betreffend wurden in der Literatur unterschiedliche Werte von 92 % (17), 84 % (18), 56 % (36) sowie 4,2 bis 43,8 % (8) angegeben.

Ein Beispiel für einen durchgeführten Epikutantest zeigt Abbildung 57. Anhand dieses Ergebnisses wird deutlich, wie allgemein die Aussagekraft des Epikutantests ausfällt.

Das Bild zeigt ein komplexes Testprotokoll für einen Epikutantest. Es besteht aus mehreren Tabellen, die in Spalten unterteilt sind: 'Substanz', 'Konzentration', 'Reaktion', 'Bewertung' und 'Stunden'. Die Substanzen sind in verschiedene Kategorien unterteilt, wie 'Metallallergien', 'Zahnheilmittel', 'Plastik / Lack / Klebstoffe', 'Parfüm', 'Kosmetik', 'Nahrungsmittel', 'Medikation' und 'Allergien'. Die Reaktionen sind in '0' (keine Reaktion), '1' (schwach positiv), '2' (positiv), '3' (stark positiv) und '4' (stark negativ) unterteilt. Die Bewertungen sind in '0' (keine Reaktion), '1' (schwach positiv), '2' (positiv), '3' (stark positiv) und '4' (stark negativ) unterteilt. Die Stunden sind in '24', '48', '72' und '96' unterteilt. Die Tabelle ist sehr dicht mit Daten gefüllt und enthält viele chemische Namen und Konzentrationen.

Abbildung 57: Epikutantestergebnis eines Patienten der ZAP

Nachdem ältere Menschen mit atrophierter Mundschleimhaut eine dünnere Epidermis besitzen (53), erklärt sich eine erhöhte Sensibilisierung im Epikutantest in unsren Ergebnissen jenseits des 40. Lebensjahres von selbst.

Bartram bestätigte 2006 (11), dass eine klinisch relevante Sensibilisierung nicht in jedem Fall zu einer lokalen Reaktion führt, da orale Mucosa und Epidermis unterschiedliche immunologische Besonderheiten aufweisen.

Aus diesen Gründen führt ein positives Epikutantestergebnis nicht unweigerlich zu oralen Symptomen und umgekehrt sind nicht alle kontaktallergische Schleimhautreaktionen im Epikutantest sichtbar.

Weiterhin ist der Epikutantest nicht geeignet, um Allgemeinsymptome und Befindlichkeitsstörungen zu klären bzw. systemische Effekte zu erfassen (83, 2).

Im Falle des Titans handelt es sich vorwiegend um immunologische Überempfindlichkeiten und nicht um Allergien, so dass der Epikutantest aber auch der LTT in diesem Fall ungeeignet sind.

Außerdem manifestiert sich die Sensibilisierung in diesem Fall nicht an der Haut im Sinne einer Kontaktallergie. Anders ist es bei Titanlegierungen, da es dabei zu Verunreinigungen des Reintitans z.B. mit Nickel kommen kann.

Im Anschluss wurde eine bessere Standardisierung der Tests gefordert, da auch Unterschiede in Abhängigkeit von den Allergenen (z.B. Nickel), der getesteten Konzentration, dem Abstand der Testplättchen und der Verweildauer der Testproben auf der Haut zu verzeichnen waren. Eine Reaktion auf das verwendete Pflaster gab es ebenso wenig, wie eine geschlechterspezifische Verteilung der Ergebnisse.

Die grundsätzlichen Probleme des Epikutantests liegen nach Ansicht des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner (dbu) e.V. und des Arbeitskreises Zahnmedizin im dbu trotz der großen Fortschritte in:

- der Standardisierung der Testallergene (15)
- der subjektiven Testbewertung verschiedener Untersucher (RKI,15))
- der unterschiedlichen Hautbeschaffenheit der Testpersonen (RKI,15)
- der unzureichenden Sensitivität für Metalle
- der Möglichkeit von negativen Ergebnissen bei bestehender klinisch gesicherter Sensibilisierung (68, 79, 113)
- der mangelnden Reproduzierbarkeit (Ratio von 9 erfassten Studien im Jahr 2004 bei 4,2-43,8 %) (52)
- der Verwendung zu vieler Testsubstanzen
- der nicht leitlinienkonformen Durchführung der Epikutantests (ca. 25% der retrospektiv ausgewerteten Epikutantests)
- der iatrogenen Sensibilisierung (2, 73)
- der Reaktivierung systemischer Reaktionen (64)
- der problematischen Sensitivität (64)
- der Tatsache, dass nicht in jedem Fall ein positives Testergebnis im Epikutantest zu einer oralen Schleimhautreaktion führen muss und umgekehrt nicht jede kontaktallergische Reaktion zu einem positiven Epikutantest führt
- der Induktion und Verstärkung einer Überempfindlichkeit (RKI)
- der Induktion von Hauterscheinungen, Ulzeration, Keloidbildung, Verfärbung, anaphylaktische Reaktion (RKI)
- dem Zeitaufwand (RKI)
- der Testung der lokalen Sensibilisierung und nicht der systemischen (RKI)

Laut Reichl (110) sollten bei positiven Testreaktionen Materialien mit den entsprechenden Inhaltsstoffen nicht verwendet werden (unabhängig von der klinischen Symptomatik). Beim Vorliegen einer klinischen Symptomatik und positivem Epikutantest dürfen auf keinen Fall derartige Kunststoffe eingesetzt werden.

Bewertung LTT

Insgesamt wurden 31 LTT ausgewertet. Von den 26 Frauen (84 %) und 5 Männern (16 %), die in den beiden Praxen bezüglich der Materialunverträglichkeit in Zusammenhang mit lokalen und allgemeinen Symptomen untersucht wurden, kam es zu einer Häufung zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr bei weiblichen und zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr bei männlichen Patienten.

Frauen reagierten im LTT positiv auf 29 verschiedene Materialien. Vorwiegend handelt es sich um Kunststoffe (58 %), Metalllegierungen (42 %), Wurzelfüllmaterialbestandteile (11 %) und Zement (4 %). Speziell handelt es sich dabei um BISGMA (33 %), Bisphenol A (13 %), DUDMC (13 %), EDMA, HEMA und TEGDMA zu jeweils 7 %, Quecksilber (50 %), Ethylquecksilber (8 %), anorganisches (8 %) und organisches Quecksilber (4 %) sowie Nickel (54 %), Palladium (46 %), Gold (27 %) und Silber (15 %) (Tabelle 21).

Bei den Männern konnten positive Reaktionen auf 12 verschiedene Materialien, wie Legierungen (58 %), Kunststoffe, Titan, Keramik und Knochenersatz- und Wurzelfüllmaterial zu jeweils 8 % nachgewiesen werden. Speziell wurde positiv auf Quecksilber (57 %), Palladium (43 %), Nickel und Gold zu jeweils 28 % getestet (Tabelle 16).

Insgesamt war die Aussagekraft eines jeden LTT äußerst präzise, um eine Sensibilisierung vom Typ IV nachzuweisen.

Das 1 positive Ergebnis auf Titan ist genau, wie in der Literatur erwähnt (142), eher auf eine unspezifische sekundäre T-Zell- Aktivierung zurück zu führen (148). Ursache ist dabei die Anregung zur unspezifischen Lymphozytenproliferation durch TNF-Alpha. TNF-Alpha gilt zusammen mit IL-1 als unspezifischer Entzündungsmediator bei der primären Makrophagenaktivierung.

Everness (30) kam in seinen Untersuchungen mit Nickel Sulfat bereits 1989 zu dem Ergebnis, dass der LTT bezüglich der Nickel Sensitivität wirksamer als der Epikutantest ist. Vor allen Dingen, weil er in 90 % der Fälle falsch positive und negative Ergebnisse durch toxische oder mitogene Effekte ausschließt.

Summer (140) berichtete 2016 darüber, dass der LTT die höchste Treffsicherheit im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen ca. 6-8 Wochen nach der klinischen Reaktion zeigt. Diese nimmt dann mit zunehmender Zeit ab. Bei Metallallergien werden auch noch nach Jahren positive Befunde gefunden, da wahrscheinlich eine Stimulierung bei entsprechender Antigenexposition auch im täglichen Leben stattfindet.

Nach Meinung der Autoren kann eine sinnvolle Interpretation des LTT nur in Zusammenhang mit dem klinischen Befund erfolgen. Auch ist ein falsch positives bzw. falsch negatives Ergebnis aufgrund der biologischen Variabilität möglich. Für Beryllium und Nickel zeigt der LTT entsprechend gute Sensitivität und Sensibilität.

Eine Laboranalyse einer Patientin zum Nachweis einer Typ IV Sensibilisierung auf Palladium und Nickel ist in Abbildung 58 dargestellt.

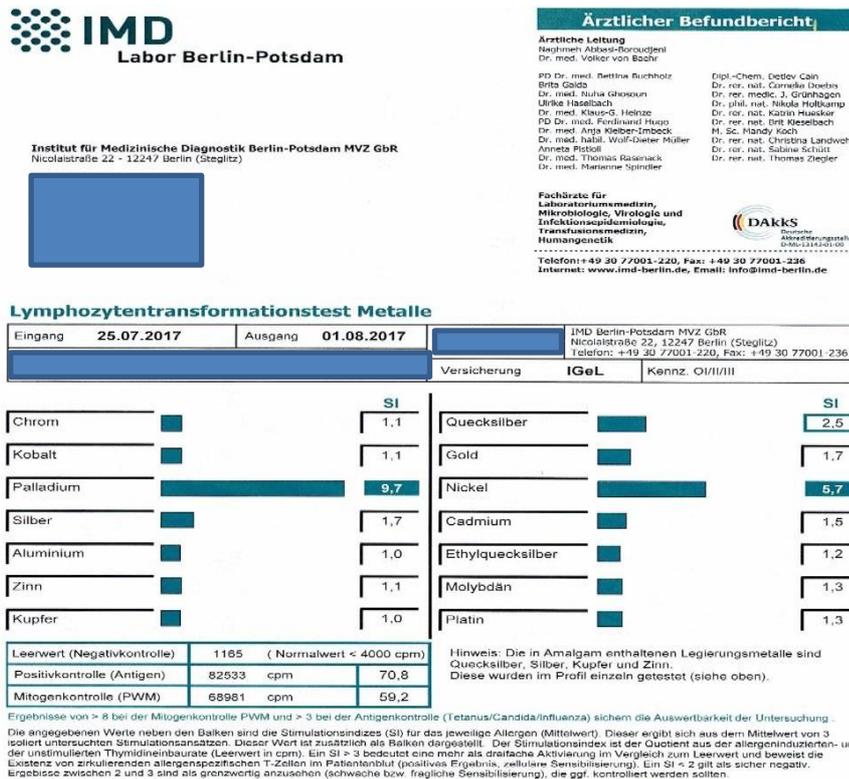


Abbildung 58: LTT Metalle einer Patientin der ZAP

Degradationsprodukte

Hauptsächlich wurden bei den vorliegenden Patientendaten Substanzen, wie Nickel, Aluminium, Quecksilber, Silber, Palladium, Platin, Mangan, Chrom, Kobalt, Molybdän, Titan und Methacrylate gefunden.

Bei den Frauen waren die meisten Degradationsprodukte zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr nachweisbar und bei den Männern zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

Von den 29 Materialien, die bei Frauen gefunden wurden handelt es sich um Aluminium (28%), Gold (17%), Mangan (17%), Nickel (38%), Palladium (21%), Platin (17%), Quecksilber (21%), Silber (24%) sowie Titan, Vanadium und Antimon mit jeweils 14% und Kunststoff zu 6%. Bei den

Männern wurden lediglich 18 Materialien gefunden, wobei es sich um Aluminium (28%), Gold (17%), Nickel (22%) sowie Chrom, Kupfer und Molybdän zu 11 % handelt. Weitere geringgradig vorkommende Degradationsprodukte sind in Tabelle 17 und 22 aufgeführt.

Entsprechend der Literaturangaben besitzen Kupfer, Cadmium, Zink und Nickel eine hohe Korrosionsneigung, Silber eine geringe und Gold, Palladium und Platin die geringste Korrosionsneigung. Durch einen sauren pH-Wert, wie im Bereich von oralen Entzündungen entsteht, wird die Elementfreisetzung aus Dentallegierungen begünstigt (120).

Lokale Veränderung des Gesundheitszustandes

Als lokale Veränderungen wurden Veränderungen der Mundschleimhaut, wie Metalltätowierungen, Rötungen im Sinne einer materialbedingten Gingivitis im Bereich von Kronen bzw. Inlayrändern, Lichen ruber im Bereich der Wangenschleimhaut, Gingivahyperplasien, verstärkte Blutungen an Füllungsändern egal, ob Metall, Kunststoff oder Zement, sowie brennende Schmerzen im Bereich der gesamten Mundhöhle bzw. der Zungenränder oder der gesamten Zunge diagnostiziert. Teilweise kam es auch zu Sensibilitätsstörungen im Bereich der Zungen- bzw. Wangenschleimhaut in Zusammenhang mit zahnärztlichen Versorgungen (Tabelle 7).

Allgemeine Kieferschmerzen (11 %), Kiefergelenkschmerzen (21 %), Kieferhöhlenprobleme (10 %) führten genauso zur Vorstellung der Patienten, wie Metallgeschmack (7 %), Zahnfleischentzündungen (21 %) oder Metalltätowierungen und Mundbrennen mit jeweils 4 %. Die Mehrzahl der 16 genannten Symptome traten wiederum bei Frauen zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr auf. Dabei kam es insgesamt zu 71 Reaktionen, da oft mehrere Symptome gleichzeitig angegeben wurden. Vergleichsweise gering war die Reaktion bei den Männern. Hier wurden nur 5 Symptome mit einer Häufung zwischen dem 30-40. Lebensjahr angegeben. Die Verteilung lag bei 15 % Metalltätowierungen, Mundbrennen, Kieferhöhlenproblemen und Lichen ruber sowie 40 % Zahnfleischentzündungen.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit den [Literaturdaten](#) konnten keine Übereinstimmungen gefunden werden. Kiefergelenksbeschwerden gaben 21 % der Patienten an wohingegen die Literaturwerte bei 8 % liegen (Tabelle 4). Beim Metallgeschmack (8 % zu 56 %), Zahnfleischentzündungen (16 % zu 28 %) und Mundbrennen (5 % zu 72 %) ist die Datenlage genau umgekehrt.

Entsprechend der Literaturrecherche können durch lokale Entzündungen sowie Atrophien und Nekrose zu Formen von Lichen ruber, Pemphigus, viralen Infektionen und allergischen Reaktionen führen, so dass äußere Zellstrukturen zerstört werden bzw. verloren gehen. Damit erhöht sich die Permeabilität der oralen Mucosa, was wiederum zur weiteren Zunahme der Durchlässigkeit führt (53). Ulzeriertes Gewebe ist für exogene Substanzen komplett durchlässig. Lediglich der oberflächliche Fibrinbelag bildet eine partielle Barriere (53). Nach Untersuchungen von **Scardina** und **Messina** (119) können biochemische und immunologische Veränderungen an den

unterschiedlich vaskularisierten Bereichen der oralen Mucosa zu entsprechenden akuten bzw. chronischen Prozessen im Organismus führen.

Systemische Veränderungen des Gesundheitszustandes

Bei den systemischen Veränderungen, die in Tabelle 19 und 20 des Tabellenverzeichnisses zusammengefasst sind, fällt wieder eine Häufung der weiblichen Patienten mit 54 verschiedenen Symptomen zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr auf. Vertreten sind dabei vorwiegend Allergien (11 %), Nahrungsmittelunverträglichkeiten (8 %), Muskelschmerzen und Stoffwechselprobleme (7 % zu 67 %), Depressionen, Energielosigkeit und Metallbelastungen bei 5 % zu 58 %, Dermatitis, Gelenk-, HWS- und LWS-Probleme, Kopfschmerzen, Infektanfälligkeit sowie Paresen mit 3 % zu 69 %, Ohrenscherzen und Haarausfall (2 % oft in Zusammenhang mit Amalgam kreisrund), Erschöpfungszustände (1 % zu 74 %).

Bei den Männern häufen sich die 28 allgemeinen Symptome zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Sie klagen vorwiegend über chronische Entzündungszustände, Erschöpfung, Gleichgewichtsstörung, Infektanfälligkeit, Muskelabbau, Muskelschmerzen, Nahrungsmittelunverträglichkeit und Schlafstörungen mit jeweils 5 %.

Die erhobenen Praxisdaten weichen genauso, wie bei den Daten der lokalen Symptome erheblich von denen der in der Literatur erhobenen Daten ab. Dabei variieren die Ergebnisse von 1 % bei den erhobenen Daten bis 77 % in der Literatur (Tabelle 6).

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wird klar festgestellt, dass Zahnmaterialien eine Auswirkung auf den menschlichen Organismus haben und zu lokalen, wie systemischen Veränderungen führen können.

Präventiv gesehen ist es deshalb von großer Bedeutung, welches Material dem Patienten, egal in welche Körperregion, eingegliedert werden kann. Außerdem ist es wichtig, bei vorhandenen Beschwerden auf ein bereits inkorporiertes Material, festzustellen, ob dieses eine lokale und/oder systemische Auswirkung auf den Organismus hat oder nicht.

Eine Zahnfleischentzündung verursacht durch Zahnmaterialien erhöht laut **Pohl** (102) das Risiko aller Krankheiten, die durch silent inflammation entstehen können. Das betrifft neben Gefäßproblemen, den rheumatischen Formenkreis ebenso wie hormonelle Störungen.

Aufgrund der Besonderheit der oralen Mucosa, die durch ihre Zusammensetzung viel sensibler reagiert als die äußere Haut, ist eine Materialtestung in vitro mit entsprechend validierten und reproduzierbaren Verfahren die sinnvollere Alternative.

Bartram (11) stellte fest, dass eine klinisch relevante Sensibilisierung nicht in jedem Fall mit einer oralen Symptomatik einhergeht. Entscheidend ist die unterschiedliche Haptenaufbereitung der oralen Mucosa und der Epidermis, aufgrund ihrer immunologischen Besonderheiten.

Von einigen Autoren (115, 35, 111) wird den in vitro Testverfahren der Vorzug gegeben, da diese soweit verbessert und validiert wurden, dass sie den in vivo Verfahren überlegen sind. In vivo Tests gelten als weniger aussagekräftig, methodisch anfälliger und müssen immer auf ihre klinische Relevanz geprüft werden.

Der LTT eignet sich dafür sehr gut, da er eine differenzierte Darstellung der Materialbestandteile ermöglicht.

5.1 Wertigkeitsvergleich von Epikutantest und LTT

Für Reichl (110) gilt der Epikutantest als Standardtest zum Nachweis einer allergischen Reaktion gegenüber Zahnmaterialien. Die Untersuchungen beziehen sich dabei vorwiegend auf Kunststoffe und Nickel- bzw. Palladium Allergien.

Bei Metallen, wie z.B. Titan wird eher dem LTT der Vorzug gegeben, da dieser nur über das Blut des Patienten und nicht über einen direkten Hautkontakt erfolgt.

Zusätzlich ist in der Zahnmedizin zu berücksichtigen, dass die Mundschleimhaut anders reagiert als die Haut.

Über die Haut können Kontaktallergien (Typ I) mit Hilfe des Epikutantests nachgewiesen werden.

Bei chronischen Entzündungen und systemischen Reaktionen des Körpers im Sinne einer Typ IV Sensibilisierung (Aufnahme über Schleimhäute oder durch endogene Exposition) ist der LTT sensitiver. Der LTT ist in Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik als Bestandteil der Diagnostik, hinsichtlich der Beurteilung einer Sensibilisierung zu sehen. Auf dem Gebiet der Zahnmedizin betrifft das vorwiegend die Typ IV Sensibilisierung auf entsprechende Dentalwerkstoffe. Wichtig ist dabei die Standardisierung der Messverfahren in speziellen medizinischen Laboren und Instituten, um gleiche Durchführungsbedingungen zu gewährleisten.

In den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Kontaktallergiegruppe zur Durchführung des Epikutantests wird eindeutig festgehalten, dass der Epikutantest zur Abklärung einer Kontaktallergie der Haut geeignet ist und nicht zur Abklärung von Symptomen dient, die sich nicht an der Haut manifestieren. Das betrifft z.B. eine durch T- Zellsensibilisierung hervorgerufenen Immunaktivierung in anderen Organen. Auch eine Aussage hinsichtlich eventueller Degradationsprodukte ist mit dem Epikutantest nicht möglich. Aufgrund der problematischen Sensitivität und Spezifität sowie der möglichen Gefahr einer iatrogenen Sensibilisierung ist zur Abklärung einer spezifischen Problematik der LTT das Mittel der Wahl (64).

Beim Epikutantest werden die in der Zahnmedizin üblichen Standardreihen getestet, die aber keinen Rückschluss auf Einzelbestandteile zulassen, wie im Falle des Amalgams.

Anhand der Literaturanalyse und den ausgewerteten Praxisdaten ist ein Epikutantest nach derzeitigem Erkenntnisstand für die Zahnmedizin nicht mehr zu empfehlen.

Jeder Zahnarzt bzw. Arzt, der weiterhin den Epikutantest zur Testung von Zahnmaterialien, die mit der Schleimhaut in Verbindung stehen in Auftrag gibt, handelt nicht entsprechend den neuesten Richtlinien und Erkenntnissen und kann damit eine iatrogene Sensibilisierung verursachen. Zwischenzeitlich haben sich in vitro Testverfahren durch ihre Reproduzierbarkeit und infolge ihrer Validierung weitestgehend etabliert.

Der LTT wird zwischenzeitlich in der Literatur für die Diagnostik von Arzneimittel-, Metall- und Methacrylatallergien dem Epikutantest in der Spezifität als gleichwertig und in der Sensitivität sogar als überlegen angesehen (66, 62, 38, 100, 73, 121). Diese Bewertung gilt nicht nur für Haptene sondern gleichfalls für Metalle, wie Nickel, Chrom, Kobalt und Beryllium (40), da diese im Vergleich zu Medikamenten nicht metabolisiert werden.

Der LTT ist in der Lage eine entsprechende Sensibilisierung und/oder eine aktuelle „immunologische Auseinandersetzung“ mit dem getesteten Antigen nachzuweisen. Allerdings lassen diese Messwerte keine Schlussfolgerung zu, ob die Sensibilisierung eine Erkrankung bedingt oder nicht, da nicht jede Sensibilisierung eine Allergie zur Folge hat.

In Abbildung 59 wurden von Müller entsprechende LTT Ergebnisse vor und nach der Entfernung von Dentalmaterialien in einer übersichtlichen Tabelle zusammengefasst. Dabei sind die positiven Veränderungen deutlich sichtbar. Derartige Aussagen sind mit dem Epikutantest nicht möglich. Schon aus diesem Grund sollte dem LTT der Vorrang gegeben werden.

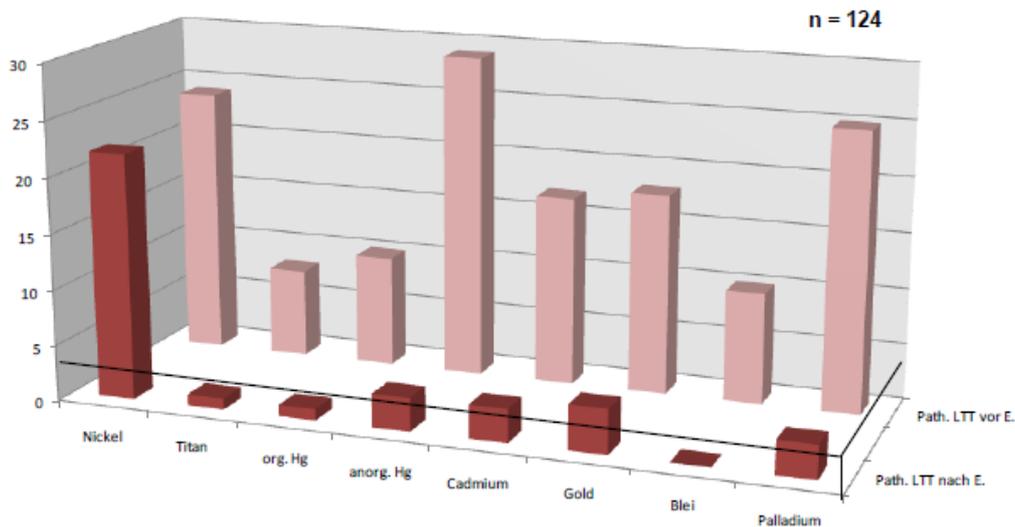


Abbildung 59: LTT Ergebnisse vor und nach Materialentfernung von Kurt E. Müller Kempten (87, 88)

Im Gegensatz zum Epikutantest, welcher dermale Effekte zeigt, bestimmt der LTT die systemischen Lymphozyten und ist in seiner Auswertung weniger subjektiv.

Nach Auffassung des RKI ist der LTT sehr personalintensiv, zeitaufwendig, störanfällig und teuer. Gleichzeitig erfordert er die Abnahme einer größeren Menge Blut in Abhängigkeit von der Zahl der Messparameter. Zusätzlich ist die qualitative Wertigkeit abhängig von der Validierung und der Qualität der entsprechenden Labore. Dabei müssen die Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) oder die Normen der DIN/EN/ISO 17025 oder 15189 eingehalten werden.

Als Voraussetzungen gelten:

- der Patient muss mit der Substanz in Kontakt gekommen sein
- zeitlicher Zusammenhang mit dem Auftreten der Symptome
- Beachtung von in-vivo-Hindernissen, wie Einnahme höher dosierter Kortikosteroide
- genügend große Frischblutmenge, für die notwendigen Kontrollansätze
- (20 ml heparinisiertes peripheres venöses Blut für den Nachweis der Reaktivität
- gegenüber einer Substanz und zusätzlich 5 ml für jede weitere Substanz)
- Patient sollte nicht nüchtern sein, da Fasten eine Verschlechterung der Zellqualität
- bei längerer Probenlagerung bewirkt
- Einsatz einer Konzentrationsreihe des zu testenden Allergens, da eine allergen-

-
- spezifische Proliferation nur in einem sehr engen, interindividuell unterschiedlichen Konzentrationsbereich erfolgt (eine zu hohe Konzentration kann zu einer unspezifischen Proliferation oder zur Proliferationshemmung durch toxische Effekte führen)
 - Durchführung von Mehrfachansätzen (z.B. 4-fach) für eine entsprechende Aussagekraft
 - Notwendigkeit einer unspezifischen (z.B. Phytohämagglutinin) und spezifischen (z.B. Tetanustoxoid) Positivkontrolle
 - Parallelansatz mit Zellen nur im Medium als Negativkontrolle, um eine eventuelle Spontanproliferation der Lymphozyten anzuzeigen
 - Gewinnung von Informationen von der im Blut vorhandenen Zahl an allergenspezifischen Zellen mittels Durchflusszytometrie (Verwendung von Carboxyfluorescein-Verbindungen)
 - hohe Qualitätsstandards und Validierung der ausführenden Labore
 - entsprechende Beurteilung der Untersuchungsergebnisse durch Fachpersonal

Abschließend kommt die Kommission zu dem Ergebnis, dass bei einer Typ IV Sensibilisierung zuerst ein Epikutantest durchgeführt werden sollte und im Anschluss daran, wenn der Epikutantest negativ oder fraglich positiv ausfällt ein LTT in Erwägung gezogen werden. Nur bei einer Kontaktallergie und potenziell stark sensibilisierenden oder karzinogenen Substanzen sollte dem LTT der Vorrang gegeben werden.

Entsprechend den Auswertungen der Patienten- und Literaturdaten kann diese Empfehlung des RKI nicht nachvollzogen und befürwortet werden. Sobald der geringste Verdacht besteht einem Patienten zu schaden, sollte von dieser Methode kein Gebrauch gemacht werden (Verdacht der iatrogenen Sensibilisierung).

Entsprechend dem RKI (114) werden 3 Indikationen unterschieden:

1. Indikation von Seiten des Allergens

- Arzneimittelunverträglichkeit
- Berylliose
- Kontaktallergie z.B. Nickel, Quecksilber

2. Indikation von Seiten des Patienten

- wenn Epikutantestung kein sicheres Ergebnis liefert, z.B. hoch dosiertes Steroid und Immunsuppressiva
- wenn Epikutantestung vor weniger als 12 Monaten
- bei Kindern unter 6 Jahren
- bei Schwangeren
- bei spezifischen Patientengruppen

3. Präventive Testung

- setzt hohe Maßstäbe an Sensitivität und Spezivität
- nur in begründeten Ausnahmefällen
- bei entsprechendem allergologischen Verdacht durch einen, Allergologen

Einstufung durch die RKI-Kommission

1. spezifischer LTT zum Nachweis einer medikamentös-allergischen Reaktion und einer Sensibilisierung gegenüber Beryllium

Kategorie I (uneingeschränkt empfohlen bei gegebener umweltmedizinischer Indikation)

2. spezifischer LTT zum Nachweis einer Kontaktallergie gegenüber Nickel:

Kategorie II (unter Vorbehalt empfohlen bei gegebener umweltmedizinischer Indikation)

3. spezifischer LTT zum Nachweis allergischer Reaktionen gegenüber anderen „Umweltstoffen“

Kategorie III (Empfehlung kann zu einer Maßnahme ausgesprochen werden, weil kein ausreichendes Untersuchungsmaterial vorliegt)

Der Epikutantest stellt ein diagnostisches Verfahren der Haut dar. Mit ihm lassen sich nur Typ IV Sensibilisierungen, die an der Haut und unter besonderen lokalen Gegebenheiten an der Schleimhaut (83) entstehen und sich dort klinisch manifestieren, nachweisen. Bei Kontaktallergien ist er zur Allergenidentifizierung sehr hilfreich. Ein derartiger Test sollte aber dem erfahrenen Untersucher vorbehalten bleiben, da es sich um eine subjektive Testbewertung handelt. Aus diesem Grund werden standardisierte in vitro Methoden gefordert, die auch für die Testung von potentiell sensibilisierenden toxischen und karzinogenen Substanzen gelten. Für umweltmedizinisch vorbelasteten Patienten sind zelluläre Verfahren sicherer.

Zusätzlich zur unterschiedlichen Hautbeschaffenheit des oralen Systems der Testpersonen muss in der Zahnmedizin noch die Problematik des Speichels mit seinem pH-Wert berücksichtigt werden. Diese Komponenten finden bei der Bewertung des Epikutantests keine Beachtung, so dass von einer zu geringen Sensitivität zur Beurteilung der Verträglichkeit von Zahnmaterialien ausgegangen werden kann.

Auch die Verwendung von verarbeiteten Materialien wird oft nicht berücksichtigt. Bei der Testung sollten immer die tatsächlich im Mund verarbeiteten Materialien mit all ihren Zusatzprodukten Verwendung finden und nicht die Reinsubstanzen. Gleichzeitig macht es Sinn die verarbeiteten Materialien im Mund zu testen und deren Reaktion auf den Körper im Vorfeld der Versorgung zu klären. Bereits von Lyzak (68), Moneret- Vautrin (79) und Rietschel (113) wurden negative Testergebnisse bei bestehender klinisch gesicherter Sensibilisierung beschrieben. Weiterhin ist der

Epikutantest nicht geeignet, um Allgemeinsymptome und Befindlichkeitsstörungen zu klären bzw. systemische Effekte zu erfassen (83).

5.2 Degradationsprodukte

Wirz (158) bezeichnet Ni, Co, Cd, Cu, Be, V als besonders toxische Legierungsanteile, deren Toxizitätsschwelle für das Gewebe unterhalb der mit unseren Mitteln möglichen Nachweisgrenze liegt. Aus diesem Grund fordert er für Zahnrestorationen hoch korrosionsresistente Materialien, die keine toxischen Metallionen frei geben.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse haben deutlich gemacht, dass alle Materialien, egal, wie bioinert sie sein mögen zu Wechselwirkungen im Organismus führen. Die Frage ist nur, wo liegt die jeweilige Grenze, eine Belastung zu tolerieren und wann wird aus einem lokalen Geschehen ein systemisches oder aber ist der Organismus schon so geschädigt, dass beides gleichzeitig auftritt.

Aus diesem Grund sollte in der modernen Zahnmedizin auf Materialien zurückgegriffen werden, die biokompatibel, korrosionsbeständig und getestet sind.

Auf keinen Fall sollten mehr Materialien als notwendig verwendet werden, um einen Materialmix und dabei entstehende Spannungszustände und letztendlich daraus resultierende Korrosion zu vermeiden.

Derzeit gibt es eine Vielzahl von Materialien (Keramiken, PEEK), welche entsprechende Voraussetzungen besitzen.

Selbst Implantate aus Keramik erfüllen diese Vorgaben und sind zwischenzeitlich nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen, den Titanimplantaten gleichwertig. Zusätzlich haben sie noch den Vorteil, dass keine Materialpartikel beim Eindrehen abgesprengt werden können. Bei Verwendung entsprechender Keramikaufbauten ist es damit möglich, einem Patienten so wenig, wie möglich, verschiedene Materialien einzusetzen.

In jedem Fall ist bei vorgeschädigten Patienten ein entsprechender Test das Mittel der Wahl.

Als Degradationsprodukte wurden im umliegenden Gewebe Titanpartikel nach Implantation, welches aus der Beschichtung der Reintitanimplantate stammt, gefunden. Dabei handelt es sich um Substanzen (z.B. Eisen, Aluminium), die beim Beschichtungsprozess in Verbindung mit Luft auf das Implantat gelangen.

Weiterhin geben Wurzelfüllmaterialien teils durch überstopfte Wurzelkanalfüllungen, aber auch bei *lega artis* durchgeführten Wurzelbehandlungen Stoffe, wie Eugenol, Kollophonium, Bisphenol A, Zink, Aluminium, Barium, Silber und Titan in den umliegenden Knochen und über das Blut in den gesamten Organismus ab.

Kunststoffe setzen Methacrylate nach ihrer Verarbeitung und Einbringung in den Organismus über Füllungen bzw. herausnehmbaren Zahnersatz oder Schienen bzw. kieferorthopädische Geräte frei.

Nach kieferorthopädischer Behandlung werden oft Retainer eingesetzt, die Nickel enthalten und durch ihre ständige Anwesenheit im Mund vom Speichel je nach pH-Wert angelöst und verschluckt werden können.

Der gleiche Effekt ist bei feststehendem und herausnehmbarem Zahnersatz zu finden, bei dem Metalle verwendet werden, die korrodieren und wiederum durch Verschlucken in den Verdauungstrakt gelangen können.

5.3 Wirkung von Dentalwerkstoffen

Aufgrund der Literaturrecherchen, aber auch anhand der Praxisdaten wurden die möglichen Wirkungen von Dentalwerkstoffen ausgiebig erörtert.

Laut **Ahlfors** (3) ist die allergische Schleimhautreaktion abhängig vom Ort des Primärkontaktes, der als prägender immunologischer Erkennungsprozess gilt. Durch primären intestinalen Allergenkontakt kann die Reaktivität der Mundschleimhaut unterdrückt werden.

Zwischenzeitlich erarbeitete die EU-Kommission, wegen der bekannten Belastung durch Quecksilberdämpfe aus Amalgamfüllungen, Strategien zur strikten Vermeidung von Quecksilberkontakten.

Quecksilber bewirkt eine Blockade der mitochondrialen Elektronentransportkette und führt damit zu einer mitochondrialen Schädigung. Als Folge kommt es zur Verringerung der ATP Produktion, was wiederum in einem Chronischen Müdigkeitssyndrom (CFS) enden kann (137). Dieses CFS, welches sich im Rahmen der Stressregulation entwickelt, führt gleichzeitig zu einer eingeschränkten Leistung des Verdauungsapparates, der ebenfalls müde und erschöpft ist.

Bereits 1997 wurden im Konsenspapier des Bundesministeriums für Gesundheit, des Gesundheitsinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, der Bundeszahnärztekammer, der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung und der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung Einschränkungen für die Verwendung von Amalgam erarbeitet (61). Diese betreffen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Schwangere, Kinder und Allergiker. Zusätzliche Einschränkungen gelten für umweltgeschädigte, schwerkranke Patienten und Patienten mit Sensibilisierungen. Für diese sollte eine zuvor getestete metall- und evtl. auch acrylatfreie Versorgung das Mittel der Wahl darstellen.

Auch andere Schwermetalle können die gleichen Störungen bewirken. Beispielsweise beeinträchtigen Aluminium, Blei und Cadmium die Calcium-Kanalfunktion und können so zu mitochondrialen Schädigungen führen.

Zusätzlich zu Keramikversorgungen besteht im Bereich der herausnehmbaren Prothetik die Möglichkeit metallfrei, mit Hilfe von Zirkon und PEEK zu arbeiten. Allerdings stellen derartige Arbeiten entsprechende Herausforderungen für Zahntechniker und Zahnärzte dar.

5.4 Lokale Veränderungen des Gesundheitszustandes

Anhand der vorliegenden Daten konnten die Erkenntnisse aus der Literatur bestätigt werden, wonach es zu lokalen Veränderungen des Gesundheitszustandes im Zusammenhang mit zahnärztlichen Versorgungen kommen kann (Vergleich Tabelle 4 und 7 mit Tabelle 19 und 20) **Pohl** ist der Meinung, dass eine Zahnfleischentzündung, welche durch Zahnmaterialien verursacht wird, das Risiko aller Krankheiten erhöht, die durch eine silent inflammation entstehen können. So ist der Zusammenhang zwischen Entzündungen im Mundraum und Gefäßproblemen, wie z.B. dem Herzinfarkt, dem rheumatischen Formenkreis und hormonellen Störungen erwiesen.

Durch PMMA-haltige Kunststoffe, werden am häufigsten Mundbrennen und Geschmacksirritationen angegeben.

Durch den dabei entstehenden oxidativen Stress kommt es zum Gewebeabbau, der wiederum die Kariesentstehung begünstigen kann.

7-16 % der Beschwerden führen in Zusammenhang mit Dentalmaterialien lt. Literaturangaben zu Schleimhautveränderungen.

Vorwiegend klagen die Patienten über durch Korrosion hervorgerufene Symptome, wie:

- Mundbrennen
- Metallgeschmack
- Zungenbrennen
- Metalltätowierungen
- Schleimhautveränderungen (Quaddeln, Ödeme, Gingivitiden, Parodontitiden, Stomatitiden)
- Lichen ruber
- Lingua geographica
- Leukoplakie
- Übelkeit
- Geschmacksstörungen
- Rötungen,
- Schwellungen
- Stromgefühl
- Kieferschmerzen
- Kieferhöhlenentzündungen
- vermehrte Candidainfektionen

Anhand der ausgewerteten Daten wurde Mundbrennen in 45 % der Fälle im Gegensatz zu 72 % entsprechend der Literaturangaben (120) festgestellt. Gingivitiden entsprechen mit 54 % den Angaben in der Literatur mit 59 % (120). Lediglich bei Geschmacksirritationen mit 37 % in der Literatur und 1 % bei den erhobenen Praxisdaten sowie dem Metallgeschmack bei 56 % in der Literatur und 7 % in den erhobenen Daten finden sich extreme Unterschiede.

Durch PMMA-haltige Kunststoffe, werden am häufigsten Mundbrennen und Geschmacksirritationen angegeben.

Anhand der ausgewerteten Daten konnten die gleichen lokalen Veränderungen des Gesundheitszustandes, wie in der Literatur angegeben festgestellt werden. Allerdings gibt es Abweichungen in den prozentualen Angaben. Dabei ist allerdings in der Literatur keine Aussage zu finden, in welchem Bezug die erfassten Daten stehen.

Aus diesem Grund kann nur ein allgemeiner Vergleich in diesem Zusammenhang erfolgen.

5.5 Systemische Veränderungen des Gesundheitszustandes

Systemische Veränderungen stellen den schwierigeren Teil der Diagnostik und Therapie dar, da sie oft mit Zeichen von internistischen Erkrankungen verwechselt werden können, wie z.B.

- chronische Müdigkeit - Schilddrüsenerkrankung
- erhöhter Blutdruck – Herz-Kreislauf-Erkrankung
- Hypersensitivität - Fibromyalgie,
- Nervosität - Schilddrüsenproblematik
- Durchfall – Darmerkrankungen,
- Übelkeit - Magenerkrankungen,
- Gelenkprobleme – Rheuma, Borreliose
- Konzentrationsschwäche – neurologisch degenerative Erkrankungen
- Haarausfall – Hauterkrankungen
- Statikprobleme – orthopädische Problematik, HNO-Erkrankungen

Entsprechend werden in erster Linie die jeweiligen Fachärzte aufgesucht. Je nach deren Spezialisierung wird dann irgendwann eine zahnmedizinische Ursache in Erwägung gezogen.

Pohl (102) hat nach eigenen Untersuchungen festgestellt, dass sich nach Beseitigung der störenden Substanzen ein therapieresistenter Bluthochdruck so verbessern kann, dass keine Medikamente mehr benötigt werden.

Da eine Belastung des Körpers, egal durch welche Substanzen, zu Stress im System führt, beschränken sich die Auswirkungen nicht nur auf den Ort des Geschehens, also den Mundraum, sondern haben Auswirkungen auf

- das hormonelle System
- den Mineral- und Vitamin Haushalt
- den Säure-Basen-Haushalt

Durch eine azidotische Stoffwechselsituation verändern sich bekanntermaßen alle Enzymaktivitäten im Körper. So beschreiben z.B. Vauth-Vergote und Meierhöfner (32) die Zusammenhänge zwischen Titan und der Entstehung einer Hashimotothyreoiditis.

Laut Klehmet und Huber (59) sind die meisten Metalle Nierengifte, da sie bei chronischer Exposition in verschiedenen Zellorganellen akkumulieren und zu einer Proteindenaturierung führen. Wichtig ist dabei, dass es sich um Metalllegierungen und deren Bestandteile (Metallionen) handelt, die in Lösung gehen, da Metalle allein nicht korrodieren.

Entsprechend finden sich durch Dentalmaterialien Nierenerkrankungen, wie:

- chronische Niereninsuffizienz durch Cadmium
- Glomerulonephritis durch Quecksilber und Gold
- Nephrolitiasis durch Cadmium
- nephrotisches Syndrom durch Quecksilber
- Polyurie durch Quecksilber
- Tubulo- interstitielle Nephropatie durch Cadmium, Quecksilber, Chrom, Gold

Allen gemeinsam ist der latent chronische unterschwellige Verlauf der Entzündung.

Akute Infekte, die nicht innerhalb von 2-3 Wochen ausheilen, können in eine Chronifizierung münden. Durch Aktivierung von Makrophagen bzw. Lymphozyten erhöhen sich dauerhaft proentzündliche Zytokine, wie IL-1, IL-8, IL-10, TNF-Alpha und IFN-Gamma. Im weiteren Verlauf kommt es zur Störung der Bluthirnschranke und einer direkten Wirkung der Zytokine auf das ZNS. Eine Aktivierung der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) bewirkt eine Störung des Tryptophan-/Serotoninstoffwechsels mit einem Mangel an Serotonin und Melatonin, was wiederum zu Fatigue und Depressionen führt.

Histamin als Indikator für eine Mastzellaktivierung kann im Körper über 4 verschiedene Rezeptoren wirken. Symptome finden sich dann in den Bronchien, der Haut, der Nebenniere, dem Magen, dem Nerven- und Immunsystem (8).

In der Literatur wurden bis zu 25 verschiedene systemische Erkrankungen im Zusammenhang mit Zahnmaterialien angegeben. Dabei wurde nicht auf eine alters – bzw. geschlechterspezifische

Häufung eingegangenen. Anhand der Praxisdaten wurden 54 unterschiedliche systemische Symptome vorwiegend von Frauen angegeben. Eine Häufung zeigte sich zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr (Tabelle 19 und 20).

Auf Grund der geringen Fallzahl der Studie sowie der unterschiedlichen Angaben in der Literatur ist eine umfassende Auswertung nur bedingt möglich. Dennoch wird aufgezeigt, dass die Kenntnis der Materialzusammensetzung jedes einzelnen Werkstoffes in der Zahnmedizin von enormer Bedeutung ist. Das wiederum stellt auch einen Anspruch an die Industrie alle Medizinprodukte dahingehend genau zu deklarieren und auf Anfrage sämtliche Inhaltsstoffe, auch die geringfügig vorhandenen zu nennen.

Letztendlich zeigen die Untersuchungen, dass alle Dentalwerkstoffe durch Ihre dauerhafte Wechselwirkung mit dem Organismus mehr oder weniger Degradationsprodukte freisetzen und diese zu lokalen und systemischen Veränderungen führen können. Gleichzeitig wird bestätigt, dass mit dem Lymphozyten Transformationstest eine sehr zuverlässige, reproduzierbare und validierbare in vitro Labormethode existiert, die dem bisher favorisierten Epikutantest in jedem Fall überlegen ist. Damit besteht im Vorfeld einer Behandlung immer die Möglichkeit eindeutig abzuklären, ob ein entsprechendes Material zur Schädigung des Organismus führen kann.

Eine entsprechende Spezialisierung im Sinne einer Allergiesprechstunde gibt es auf dem Gebiet der Zahnmedizin nicht, so dass sich eine genaue Datenerhebung äußerst schwierig gestaltet. Immer mehr Patienten kommen mit einem Allergiepass zum Zahnarzt, der keine speziell getesteten Dentalmaterialien aufweist. Da alle auf diesem Gebiet tätigen Zahnärzte den LTT aus genannten Gründen favorisieren, gibt es kaum Daten von Epikutantests im Vorfeld. Oft suchen Patienten entsprechende Zahnärzte auf, um Materialunverträglichkeiten auszuschließen. Aus ethischen Gründen war es nicht möglich entsprechende Testreihen durchzuführen, da die Gefahr einer iatrogenen Sensibilisierung beim Epikutantest immer gegeben und die mangelnde Reproduzierbarkeit entsprechend hoch ist.

Zur Bestimmung der Toxikologie und Biokompatibilität von Dentalmaterialien stehen verschiedene Testverfahren zur Bestimmung der Zytotoxizität, Mutagenität, Kanzerogenität, Embryotoxizität und Terratogenität zur Verfügung, um die Resorption, Distribution, die Elimination und den Metabolismus von Substanzen im Organismus zu bestimmen (91).

6 Schlussfolgerung

Aus all diesen Gründen ist es von enormer Bedeutung, weitere Studien bezüglich der Materialverträglichkeit von Dentalwerkstoffen durchzuführen. Hilfreich können dabei entsprechend genormten Untersuchungsabläufe mit entsprechenden Analysebögen sein, die bereits im Vorfeld einer Behandlung alle Risiken und anamnestischen Besonderheiten abklären und nach erfolgter Therapie bzw. zahnmedizinischen Versorgung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bzw. ihres Erfolges erneut bewertet werden. In weiteren Arbeiten können entsprechende Datenerhebungen statistisch relevant aufgearbeitet und verschiedene Praxen als Analysepraxen festgelegt werden, um genormte Auswertungen zu erhalten.

Gleichzeitig bedarf es geeigneter validierbarer Testmethoden um entsprechende Daten untereinander zu vergleichen und klar festzulegen, welche biokompatiblen und korrosionsbeständigen Dentalwerkstoffe in der modernen Zahnmedizin eingesetzt werden können.

Ein Testverfahren, was nur im geringsten Maß zur Schädigung des Organismus (iatrogene Sensibilisierung) führen kann, darf keinesfalls Anwendung finden, um Materialien zu testen, die mit einem besseren und sichereren Verfahren systemschonend und validiert (LTT) durchgeführt werden können.

Auf jeden Fall ist der Epikutantest nicht geeignet, um eine Materialverträglichkeit in der Zahnmedizin zu bewerten

Tabellen

Tabelle 18: Materialbestandteile von Dentalmaterialien mit Vorkommen und deren mögliche Auswirkung auf den menschlichen Organismus in Anlehnung an Klehmet und Huber (59) sowie Schmalz (120)

Auswirkungen der Einzelbestandteile von Dentalmaterialien		
Materialien/Form	Kopfschmerzen	Wirkung
Metalle/Metallionen		
Aluminium	Antacida	Enzephalopathie
Al ³⁺	Dentalkeramiken	Hemmung der ATP Synthese
	Dentalzemente	Lipidperoxidation, Lungenfibrose
	Durchfallmittel	Myopathie
	Impfstoffe	Osteopathie bei terminaler
	NEM Legierungen	Niereninsuffizienz
	Trinkwasser	Pneumokoniose
	Wurzelfüllmaterialien	Schädigung von Zellmembranen und Mitochondrien
		toxisch – verstärkt Toxizität von Quecksilber
		Verätzungen
Antimon	Dentalzemente	Induktion von oxidativem Stress
	Kosmetika	Störung von zellulären Stoffwechselwegen durch Interaktion mit
	Rückstände aus Luftverschmutzung und von Getränken aus PET Flaschen	Proteinstrukturen
Barium Ba ²⁺	Dentalkeramiken	Interaktion mit Kalium- und Kalziumkanälen auf Nervenzellen
	Dentalkunststoffe	
	Dentalzemente	
	Kontrastmittel	
	Rückstände aus Trinkwasser	
	Tattoo-Farben	
Beryllium Be ⁰ Be ²⁺	Dämpfe beim Gießen	
	Metallstaub	karzinogen
		karzinogen
Cadmium Cd ⁰ Cd ²⁺	Dentallot	toxisch
	E-Zigaretten	karzinogen
	Tattoo-Farben	karzinogen
	Rückstände von Zigarettenrauch	beeinträchtigt Calciumkanalfunktion wodurch mitochondriale Schäden

		entstehen
		Erhöhung des MDA-LDL
		akut: Gastroenteritis
		Leberschädigung
		Lungenödem
		chronisch: Emphysem
		Niereninsuffizienz
		Osteomalacie
		Rhinitis
Cer	NEM Legierungen	
Ce ³⁺	Wurzelfüllmaterialien	
Chrom	Besteck	allergisch
Cr ³⁺	Dentalot	nicht mutagen
Cr ⁶⁺	Dentalzemente	mutagen, karzinogen
	Endoprothese	Akkumulation im Gewebe
	Entwicklerfarbstoff	DNA-Veränderung
	Leder	hemmt die Selenresorption
	Müllverbrennung	neurotoxisch
	NEM-Legierungen	oxidativer Stress
	Rückstände aus Luft-	
	verschmutzung	Cr ³⁺ Co-Faktor der Insulin-Signalwei-
	Tatto-Farben	terleitung am KH-Stoffwechsel beteiligt
	Toner	Cr ³⁺ weniger reaktiv
		Cr ⁶⁺ hoch giftig
Gallium	Goldlegierungen	
Ga ³⁺	Palladiumlegierungen	
Gold	Arzneimittel	allergische Sensibilisierung
Au ³⁺	Dentalot	Blutbildveränderung
Au ⁺	Goldlegierungen	geringes Risiko, wegen geringer
	Palladiumlegierungen	Korrosion
	Silberlegierungen	Leber- und Nierenschäden
Indium	Dentalot	Mutagenität bzw. Karzinogenität
In ³⁺	Dentallegierungen	nicht bekannt
	Goldlegierungen	
	Palladiumlegierungen	
	Silberlegierungen	
Iridium	Dentalot	
Ir ³⁺	Dentalzement	
	Goldlegierungen	
	Palladiumlegierungen	

Silberlegierungen		
Kobalt	Dentallot	mutagen
Co ⁰	Endoprothesen	karzinogen
Co ²⁺	Goldlegierungen	allergisch
	NEM-Legierungen	neurotoxisch
	Palladiumlegierungen	oxidative DNA-Schädigung
	Rückstände aus Luftverschmutzung	systemische Entzündung und Entzündung des Endothels
	Tonerstaub	
Kupfer	Amalgam	zytotoxisch
Cu ¹⁺	Goldlegierungen	
Cu ²⁺	Rückstände aus Trinkwasser (Kupferleitungen)	Cu ²⁺ mutagen, aber nicht karzinogen
	Silberlegierungen	allergische Sensibilisierung
	Speichелеlektrolyt (physiologisch)	oxidative Schädigung von zellulären Strukturen
	Spirale (Intrauterin-pessar)	
Mangan	Dentallot	
Mn ²⁺	NEM-Legierung	
	Rückstände von Kaffee	
	Speichелеlektrolyt (physiologisch)	
Molybdän	Dentallot	allergisch
Mo ³⁺	Endoprothesen	Zellschädigung durch oxidativen Stress
	NEM-legierung	
Nickel	Dentallot	allergisch
Ni ⁰	Endoprothesen	Ni ⁰ möglicherweise karzinogen
Ni ₃ S ₂	Geschirr (Besteck, Töpfe)	Ni ₃ S ₂ karzinogen
NiCl ₂		NiCl ₂ und NiSO ₄ schwach mutagen
NiSO ₄	Industrieemission	DNA Schädigung durch Verdrängung von Magnesium aus dem Heterochromatin
	Kaffeemaschinen	
	KFO Draht/Retainer	
	Kosmetika	Modifikation der epigenetischen Prägung
	Methacrylate	
	Modeschmuck	Nickelsulfid besonders aktiv
	Nahrungsmittel (Bananen, Kaffee, Kakao)	
	Nüsse, Schokolade)	

	NEM Legierungen	
	Piercings	
	Rückstände aus Luft-	
	verschmutzung und	
	von Zigarettenrauch	
	Tattoo-Farben	
	Textilfarben	
Palladium	Farbstoffe	allergisch
Pd ²⁺	Goldlegierungen	möglicherweise mutagen
	Palladiumlegierungen	sehr geringe Korrosion
	Piercings	oxidativer Stress durch Glutathionver-
	Schmuck	brauch
	Silberlegierungen	
Platin	Dentallot	Karzinogenität nicht bekannt
Pt ²⁺	Goldlegierungen	sehr geringe Korrosion
	Palladiumlegierungen	allergisch
	Silberlegierungen	oxidative DNA-Schäden
Quecksilber	Amalgam	toxisch
Hg ²⁺	belastetes Fleisch	akut: Anurie, Colitis, Gastroenteritis
	und Gemüse	Stomatitis
	Energiesparlampen	chronisch: Anämie, Erethismus,
	Fische	Neurasthenie, neurotoxisch,
	Meeresfrüchte	Tremor
	Neonröhren	Triggerfaktor für Typ I Allergie
		neurotoxisches Syndrom (Angst,
		Gemütsschwankung, Konzentrations-
		schwäche, mitochondriale Schäden -
		CFS als Folge möglich
		Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Vergess-
		lichkeit, Wortfindungsstörung)
		erhöhtes Risiko für Alzheimer, Krebs
		und Herzinfarkt
Silber	Amalgam	wahrscheinlich nicht mutagen
Ag ¹⁺	Dentallot	reagiert mit Thiolgruppe und anderen
	Goldlegierungen	funktionellen Gruppen von Enzymen
	Palladiumlegierungen	und Proteinen
	Schmuck	zerstört Zellmembran
	Silberlegierungen	stört Mitochondrienstoffwechsel
	Wurzelfüllmaterial	allergisch
		zytotoxisch
Titan	Dentalimplantate	Reintitan nicht allergisch

Ti ²⁺	NEM-Legierungen	Titanlegierungen allergisch
	Rückstände von	Entzündungsreaktionen auf Titanoxid-
	Zahnpflegeprodukten	partikel
	Wurzelfüllmaterial	
Vanadium	Farbstoffherstellung	Aktivierung der Leukotrin-B4-Synthese
V ²⁺	NEM-Legierungen	in Granulozyten
		Schädigung von Mitochondrien
		allergisch
Zink	Dentallot	keine Mutagenität
Zn ²⁺	Dentalzemente	
	Goldlegierungen	
	Luftbelastung	
	Palladiumlegierungen	
	Speichelelektrolyt	
	(physiologisch)	
	Tonerstaub	
	Wurzelfüllmaterial	
Zinn	Amalgam	
Sn ²⁺	Dentallegierungen	
Sn ⁴⁺	E-Zigaretten	
	Goldlegierungen	
	Konservendosen	
	Meridol-Mundspül-	
	lösung	
	Modeschmuck	
	Palladiumlegierungen	
	Silberlegierungen	
	Tonerstaub	
Zirkonium	Dentalkeramiken	z.Z. keine bekannt
	Dentalkunststoffe	
	Deodorantien	
	Wurzelfüllmaterial	
	Zirkonimplantate	
Kunststoffe		
Acrylate	Brillenauflagen	allergisch
	Dentalprodukte	Angststörungen
	Haarspray	Depressionen
	Hörgeräte	Gedächtnisstörungen
	Kapseln (magensaft-	Gelenkschmerzen
	resistent)	Hautprobleme

	Kontaktlinsen	Migräne
	Kunstfingernägel	Nervosität
	Nagellack	Räuspfern zwanghaft
	Schuhe	Schlafprobleme
	Pflaster (braun/ weiss)	Stoffwechselstörungen
	Tapes	
Benzoylperoxid	Initiator	
Dibenzoylperoxid (DBP)		
BISGMA	Matrixmonomer	nicht mutagen
Campherchinon	Photoinitiator bei lichthärtendem Kunststoff	
Ethylenglycodimeth- acrylat (EGDMA)	Monomer Vernetzer	
Formaldehyd	Mundspülungen Oxidationsprodukt von MMA Zahnmaterialien	allergisch Atemwegserkrankungen kanzerogen Kopfschmerzen zytotoxisch
HEMA		
Hydrochinon	Stabilisator	
Methylmetacrylat	Monomer	embryonal-fetal toxisch Hemmung der Iliumperistaltik Inhibition der motorischen Magenfunk- tion Reizung der Augen, Haut und Atmungsorgane zytotoxisch (120)
N, N-Dimethoyl-4- toluidin	Akzelerator bei der Autoploymerisation	
Phtalate	Weichmacher	
Dibutyl-Phtalat		
Dicyclohexyl-Phtalat		

TEGDMA	Comonomer	Chromosomenschäden Deletion in DNA-Molekülen
Urethandimethacrylat (UDMA)	Matrixmonomer	nicht mutagen
Keramik		
Aluminiumoxid Al^{3+}	Aluminiumoxidkera- mik	kein Einfluss auf Fertilität nicht mutagen und terratogen Zellnekrosen
Aluminium Al^{3+}	Aufbrennkeramik Degradationsprodukt von Siliciumoxid-Ke- ramik	
Bor	Aufbrennkeramik Degradationsprodukt von Siliciumoxid-Ke- ramik	
Calcium Ca^{2+}	Aluminiumoxid-Kera- mik Calciumphosphat - Keramik (Hydroxylapatit)	biokompatibel nicht karzinogen nicht terratogen unterstützt Zellwachstum und Zellme- tabolismus
Kalium K^{+}	Aufbrennkeramik Degradationsprodukt von Siliciumoxid-Ke- ramik	
Lanthan La^{3+}	Aluminiumoxid-Kera- mik	gering toxisch
Lithium Li^{+}	Aluminiumoxid-Kara- mik Nahrung Psychopharmaka	Toxisch, aber erst oberhalb von 2000 μ g/Tag
Natrium Na^{+}	Aufbrennkeramik Degradationsprodukt von Siliciumoxid-Ke- ramik	

Phosphat	Calciumphosphat-Keramik	
Silicium	Aluminiumoxid-Keramik	
Siliciumoxid	Aufbrennkeramik	nicht toxisch
SiO ₂	Siliciumoxid-Keramik	Zellnekrosen
Zirkonoxid	Zirkonoxid-Keramik	geringe Radioaktivität
		gute Osseointegration
		nicht toxisch
Wurzelfüllmaterialien		
Bisphenol-A-diglycidyl ether (BADGE)	Flüssigkeit von AH26 Paste von AH Plus	Erytheme von Gesicht und Nacken Kontaktallergene
Epichloridin		
Eugenol	temporäres Füllmaterial Wurzelkanalfüllmaterial	allergisch antimikrobiell bakterizid
Erdnussöl		allergisch
Paraformaldehyd	Freisetzung bei Abbin- dreaktion bei AH26	karzinogen mutagen zytotoxisch
Perubalsam	Wurzelkanalfüllmittel	allergisch
Silber Ag ⁺	Amalgam Dentallot Goldlegierungen Palladiumlegierungen Silberlegierungen Wurzelfüllmaterial	wahrscheinlich nicht mutagen
Zinkoxid	Wurzelkanalfüllmittel	fördert Aspergillose
Zemente		
Aluminium Al ³⁺	Zinkphosphat-Zement	

Glasionomierzement	Füllungen	allergisch
	Wurzelfüllmaterial	zytotoxisch
Eugenol	Zinkoxid-Eugenol-Zement	allergisch
		mutagen
		Kreuzallergie zu Perubalsam
		zytotoxisch
Magnesiumoxid	Zinkphosphat-Zement	
Zinkphosphatzement	Befestigungszement	Abhängigkeit von der Abbindebedingung
	Unterfüllungszement	initial toxisch bis nicht toxisch
		nicht allergisch
Zinkoxid	Zinkphosphat-Zement	

Tabelle 19: Lokale orale und allgemeine Symptome bei Frauen an Hand von Patientendaten der ZAP und UMP

Symptome (w)			Alter					
	Anzahl	%	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
lokal	65/6				16/1	25/2	14/2	10/1
Candida	1	1				1		
Geschmackssinn fehlt	1	1			1			
Kiefergelenkschmerz	12/3	21			2	4/2	3	3/1
Kieferhöhlenprobleme	7	10			1	4		2
Kieferschmerzen	8	11			2	4	1	1
Korrosion	6	8			1	1	2	2
Leukoplakie	1	1			1			
Lichen ruber	5	7				4	1	
Lupus	1	1			1			
Metallgeschmack	2/3	7			1/1		1/2	
Metalltätowierungen	3	5				2		1
Mundbrennen	3	5			1	1	1	
Stromgefühl	1	1					1	
Zahnfleischentzündg.	10	14			2	4	4	
Zähne knirschen	3	5			2			1
Zungenbrennen	1	1			1			
allgemein	121/30		1/1	13	45/9	44	25/7	6
Allergien	6/3	5		1	1/1	4	1	1
Angststörungen	2/1	2		1	1		1	
ATP gering	1	1		1				
Augenprobleme	3	2			1		2	
BWS Probleme	1	1				1		
CFS	3	2		1	1		1	
Depression	6/1	4			4	1	1/1	
Dermatitis	3/2	3		1	2	1	1	
Energielosigkeit	7	4			1	2	3	1
Entzündungen	2	1		1	1			
Epilepsie	4	2			1	2	1	
Erschöpfung körperlich	2	1		1	1			
Erschöpfung geistig	1	1		1				
Gangstörung	2	1			1		1	
Gefühllosigkeit	2	1			1		1	
Gelenkprobleme	5	3			2	1	2	
Geruchssinn weg	1	1			1			
Halskratzen	1	1				1		
Haarausfall	3	2			2	1		
Herzbeschwerden	2	1			1		1	
Histaminüberempfindl.	1	1	1	1				

Hormonprobleme	1	1	1				
Hörverlust	1	1			1		
Hüftprobleme	2	1				1	1
HWS Probleme	4	3			2	2	
Immunschwäche	2	1		1	1		
Infektanfälligkeit	4	2			1	3	
Konzentrationsstörung	3	2	1	1	1		
Kopfschmerzen	3/1	3			1/1	1	1
Kraftlosigkeit	2	1				1	1
leaky gut	1	1				1	
LWS Probleme	5	3			2	1	1 1
Magenprobleme	3	2			1	2	
MCS	1	1		1			
Metallbelastung	5/3	4			1/1	2	1/2 1
Milchunverträglichkeit	2	1				2	
Müdigkeit	1	1			1		
Muskelschmerzen	3	2				1	1 1
Nahrungsmittelunvert.	5	3				4	1
Neurodermitis	1	1			1		
Ohrenschmerzen	3	2			2	1	
Paresen	4	2			3		1
Parkinson	1	1					1
Polyneuropathie	2	1		1	1		
Pilzbefall	1	1			1		
Rosazea	1	1			1		
Schlafstörungen	1	1					1
Schwindel	2	1			1	1	
Schwitzen	2	1			1	1	
Schulter-Arm-Probl.	1	1					1
Stoffwechselprobleme	11	6			2	6	2 1
Tinnitus	1	1			1		
Wortfindungsstörung	1	1			1		
Zittern	1	1			1		

Tabelle 20: Lokale orale und allgemeine Symptome bei Männern an Hand von Patientendaten der ZAP und UMP

Symptome	Alter					
	Anzahl	%	30-40	40-50	50-60	60-70
lokal	4/1		3	1	1	1
Kieferhöhlenprobleme	1	20				1
Lichen ruber	1	20		1		
Metalltätowierungen	1	20	1			
Mundbrennen	1	20	1			
Zahnfleischentzündungen	1/1	40	1		1	
allgemein	24/16		6	3/8	11/8	4
Allgemeinzustand schlecht	3	7	1		1	1
Alkoholunverträglichkeit	1	3			1	
Augenprobleme	1	3			1	
CFS	1	3			1	
Darmprobleme	1	3			1	
Entzündungen chronisch	2	5		1	1	
Erschöpfung	1	3	1		1	
Gleichgewichtsstörung	2	5		1	1	
Glutenunverträglichkeit	1	3		1		
Herzprobleme	1	3			1	
Infektanfälligkeit	2	5		1	1	
Laktoseintoleranz	1	3		1		
Konzentrationsschwäche	1	3		1		
Kopfschmerzen	1	3			1	
Muskelabbau	2	5	1		1	
Muskelschmerzen	1/1	5	1		1	
Nahrungsmittelunverträglichkeit	2	5			2	
Parfümunverträglichkeit	1	3		1		
Prostatitis	1	3		1		
Radiosensitivität	1	3				1
Schlafapnoe	1	3			1	
Schlafstörungen	2	5		1	1	
Schwermetallbelastung	1	3	1			
Schweißausbrüche	1	3	1			
Schwindel	1	3		1		
Stoffwechselstörungen	1	3			1	
Taubheitsgefühl	1	3			1	
Tumor	1	3				1

Tabelle 21: Positive LTT Ergebnisse auf Dentalmaterialien bei 26 weiblichen Patienten

LTT (w)	Alter						
	w	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Anzahl	29/3	1		3/1	13/2	7	5
Material							
Aluminium	2				1	1	
BISGEMA	3/2	1		1	1/2		
Bisphenol A	2			1	1		
Cadmium	2				2		
Chrom	2			1	1		
DUDMC	1/1			1	1		
Ethylenglycol DMA	1				1		
Ethylquecksilber	2				1	1	
Formaldehyd	1				1		
Gold	7			1	4	2	
HEMA	1				1		
Kunststoff (nativ)	2/1	1		1	1		
Kupfer	3				1		2
Kobalt	1/1				1	1	
Lava Ultimate CAD/CAM	1				1		
Molybdän	1					1	
Nickel	13/1	1		1	8/1	2	1
Palladium	12	1		2	8	1	
Perubalsam	2	1					1
Platin	3				2	1	
Phosphatzement (nativ)	1				1		
Quecksilber	13	1		1	8	2	1
Quecksilber anorganisch	2			1	1		
Quecksilber organisch	1				1		
Silber	4			1	1	2	
TEGDMA	1				1		

Tabelle 22: nachgewiesene Degradationsprodukte bei Frauen

Degradationsprodukte (w)		Alter			
Material	Anzahl	40-50	50-60	60-70	70-80
Aluminium	4/1		3	1	1
Antimon	4		3	1	
Arsen	2			2	
Barium	2		1	1	
Blei	2			2	
BISGEMA	1	1			
Bisphenol A	1		1		
Cadmium	1			1	
Cäsium	1			1	
Cer	1		1		
Chrom	1			1	
Gadolinium	2/1			2/1	
Gold	4/1		3	1	1
Kobalt	2		1	1	
Kupfer	2/1		2	1	
Lava Ultimate CAD/CAM	1		1		
Mangan	4/1		3	1/1	
Nickel	9/2		5	4/2	
Palladium	6	1	3	2	
Perubalsam	2		1		1
Platin	5		4		1
Quecksilber	4/2		2	2/2	
Silber	5/2	1	3	1/2	
Strontium	1		1		
Thallium	1			1	
Titan	3/1		2	1/1	
Vanadium	4		4		
Zink	1			1	
Zinn	1		1		

Literaturverzeichnis

1. Abere W., Hausen BM., Active sensitization to elecampane by patch testing with a crude plant extract. *Contact Dermatitis* 1990; 22:53-55
2. Agrup,G.: Sensitization induced by patch testing *Br. J. Derm.* 1986; 80:631-634
3. Ahlfors, E., Czerkinsky, C. Suppression of delayed-type contact sensitivity in the murine oral mucosa by prior intragastric administration of hapten. *Scand J Immunol* 1997; 46:268-273
4. Ahlgren C., Ahnlinde I., Björkner B. Contact allergy to gold is correlated to dental gold. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:41-44
5. Ahnlide I., Bjorkner B., Bruze M., Moller H. Exposure to metallic gold in patients with contact allergy to gold sodium thiosulfate *Contact Dermatitis* 2000; 43:344-350
6. Allam JP., Novak N., Fuchs C., Asen S., Berge S., Appel T. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans´ cell type with high constitutive Fc epsilon RI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:141-148
7. Alanko K, Kanerva L, Jolanki R, Kannas L, Estlander T. Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis.* 1996; 34:263-267
8. Ale, S.I., Maibach H. Reproducibility of patch test results: a concurrent right-versus left study using TRUE Test™ *Contact Dermatitis* 2004; 50:304-312
9. Angermaier, U. Chronische Entzündung als Ursache für Erschöpfung und Müdigkeit *FMD Journal* 2019; 23:8-11
10. Asen S., Berge S., Appel T., Brasch J. Mundschleimhaut und Kontaktallergie. *Allergo. J* 2004; 13:191-197
11. Bartram, F., Donate, H. P., Müller, K. E., Bückendorf, C. H., Huber, W., Von Baehr, V. (2006): Bedeutung von Epikutantest und Lymphozytentransformationstest für die Diagnostik von Typ-IV Sensibilisierungen. Stellungnahme des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner. *J Lab Med* 2006; 30/2:101-106

12. Bartram, F., Höhne, L., von Baehr, V. Umweltmedizinischer Anamnese Pfad in der Zahnmedizin/Umwelt-Zahnmedizin. Empfehlungen des Arbeitskreises Zahnmedizin des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner e.V. Umwelt Medizin Gesellschaft 2007; 20:89-98
13. Bauer, R. Verarbeitung von Dentalmaterialien und deren Folgen. Curriculum Umwelt- Zahnmedizin 06./07.02.2015 Block 2 Umweltzahntechnik
14. Bauer, W. Magen-Darm-Probleme – nur Entzündung? umg 2015; 28/3:203-205
15. Baulig C. Klinisch-ökonomische Evaluation von Epikutantests bei putativer dentaler Werkstoffunverträglichkeit Allergologie 2006; 29:1-10
16. Beckett, A.H. and Triggs, E.F. Buccal absorption of basic drugs and its applications as an in vivo model of passive drug transfer through lipid membranes. J. Pharm. Pharmacol. Suppl. 1967; 19:31
17. Bourke, J.F., Batta, K., Prais, L, Abdullah, A., Foulds, I. The reproducibility of patch test Br J Dermatol 1999; 140:102-105
18. Brasch, J, Henseler, T, Aberer, W, Bauerle, G, Frosch, PJ, Fuchs, T. Reproducibility of patch tests. A multicenter study of synchronous left-versus right-sided patch tests by the German Contact Dermatitis Research Group. J Acad Dermatol 1994; 31:584-591
19. Brasch J. Mundschleimhaut und Kontaktallergie Allergo J 2004; 13:191-197
20. Brehler R., Becker D., Merk H., MELISA-In-vitro-Test zum Nachweis einer Kontaktallergie? Eine Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe. Hautarzt 1988; 49/5:418-419
21. Bückendorf, C-H. Einfluss von Dentalmaterialien auf die Schleimhaut und das Immunsystem
22. Cavani A., Nasorri F., Ottaviani C., Sebastiani S., De Pita O., Girolomoni G. Human CD25+ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. J Immun 2003; 171:5760-8
23. Collins, L.M.C., Dawes, C. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. J. Dent. Res. 1987; 66:130

24. Der Lymphozyten-Transformationstest (LTT) in der Diagnostik IMD Berlin- Potsdam
25. Direkte Kompositrestaurationen im Seitenzahnbereich – Indikation und Lebensdauer
Wissenschaftliche Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheil-
kunde DZZ 60 2005; 10:543-545
26. Dietsche, S. Umwelt-Zahn Medizin: ein Fallbeispiel aus der Kieferorthopädie
umg 2015; 28/3:199-202
27. Dietsche, S. Warum der Arzt den Zahnarzt braucht. 7. DEGUZ Jahrestagung 08.05.2015
28. Dietsche, S. Endokrin wirksame Substanzen aus Dentalmaterialien Vortrag 11. DEGUZ
Jahrestagung 10.05.2020
29. Durner, J., Walther, U.I., Zaspel, J., Hickel, R., Reichl, F.X. Metabolism of TEGDEMA and
HEMA in human cells. Biomaterials. 2010; 31:818-23
30. Everness, K.M., Gawkrödger, D.J., Botham, P.A., Hunter, J.A. The discrimination between
nickel-sensitive and non-nickel-sensitive subjects by an in vitro lymphocyte transformation
test. Br. J Dermatol 1990; 122:293-298
31. Farris G.M., Newman L.S., Frome E.L., Shou Y., Barker E., Habbersett R.C. (2000) Detection
of beryllium sensitivity using a flow cytometric lymphocyte proliferation test: The Immuno-Be-
LPT. Toxicology 143(2):125-140
32. Fauth-Vergote, S., Meierhöfer, R. Titan als Hashimoto-Auslöser? FMD Journal 2019; 23:15-
20
33. Fisher, A. Contact Dermatitis 1967. Philadelphia: Lea and Febiger
34. Gebbers J-O., Laissue J.A. Das Intestinale Immunsystem. Teil I: funktionelle Aspekte.
Med. Klein. 1984;79: 13-19
35. Grevers G., Röcken M. Taschenatlas der Allergologie. 2008; 28-37, 64-88

36. Gollhausen, R., Przybilla B., Ring J. Reproducibility of patch test results: comparison of TRUE Test and Finn Chamber test results. *J AM ACAD DERMATOL* 1989; 21:843-6
37. Goon AT, Isaksson M, Zimerson E, Goh CL, Bruze M. Contact allergy to (meth) acrylates in dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis*. 2006; 55: 219-226
38. Hagemann T., Schlutter-Bohmer B., Alan JP., Bieber T., Noak N., Positive lymphocyte transformation test in a patient with contact dermatitis of the scalp after short-term use of topical minoxidil solution. *Contact Dermatitis* 2005; 53:53-55
39. Hallab N.J., Anderson S., Stafford T., Glant T., Jacobs JJ. Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2005; 23:384-91
40. Hallab, N.J. Lymphocyte Transformation Testing for Quantifying Metal-Implant-Related Hypersensitivity Responses *Dermatitis*, Vol 15, (June), 2004: pp 82-90
41. Hamann, C.P., Rodgers, P.A., Sullivan, K.M. Occupational allergens in dentistry. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4:403-409
42. Hasseus, B., Jontell, M., Bergenholtz, G., Eklund, C., Dahlgren, UI. Langerhans cells from oral epithelium are more effective in stimulating allogeneic t-cells in vitro than Langerhans cells from skin epithelium. *J Dent Res* 1999; 78:751-758
43. Höhne, L. Entzündung – Epidemie der Moderne! Trigger Mundhöhle! Vortrag 12. Umweltmedizinische Jahrestagung Berlin 18.-19.10.2013
44. Höhne, L. Belastung des Gastrointestinaltrakts durch Zahnersatz, kieferorthopädische Materialien und lokale Entzündungsprozesse im Mund – Kieferbereich Vortrag 14. Umweltmedizinische Jahrestagung 13./14. November 2015 Berlin
45. Höhne, L. Heute Zahnersatz – morgen krank online Vortrag DEGUS 16.09.2020
46. Holländer, G. A. Immunologie. Urban und Fischer, München, Jena. 2006
47. Hornstein, O.P. Erkrankungen des Mundes Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart 1996

48. Huber, B. 100 Jahre Allergie: Clemens von Piquet – sein Allergiebegriff und das ihm zugrunde liegende Krankheitsverständnis. Wiener klinische Wochenschrift 2006; 118:573-579
49. Huesker, K, von Baehr, V. Metalle – Segen und Fluch für den menschlichen Organismus. CO.med 2014 Mai
50. Immunologie und Immunsystem Eine Einführung IMD Berlin 38-39
51. Inflammatio Fachbeitrag Allergiediagnostik IMD Berlin-Potsdam
52. Iris Ale S.: Reproducibility of patch results: a concurrent right-versus left Study using TRUE Test. Contact Dermatitis 2004; 50:304-312
53. Kaaber, S. The permeability and Barrier functions of the oral mucosa with respect to water and electrolytes, Acta Odontol. Scand., 1974;32:(suppl. 66), 26
54. Kanerva L., Estlander T., Jolanki R., Sensitization to patch test acrylates. Contact Dermatitis 1988; 18:10-5
55. Kanerva, L., Jolanki, R., Estlander, T. 10 years of patch testing with the (meth) Acrylate series. Contact Dermatitis 1997; 37:255-258
56. Kanny, G., Pichler, W., Morisset, M., Franck, P., Marie, B., Kohler, C. et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation test. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:175-185
57. Kapp F., Oppel E., Raap U., Thomas P., Summer B. (2016) Specificity and sensitivity of lymphocyte transformation test (LTT) to gold and palladium in patients with dental material intolerance reaction in comparison to patch test. Allergo J Int 2016; 25:32
58. Kleinsasser NH, Wallner BC, Harreus UA, Kleinjung T, Folwaczny M, Hickel R. Genotoxicit and cytotoxicity of dental materials in human lymphocytes as assessed by the single cell microgel electro-phoresis (comet) assay. J Dent. 2004; 32:229-34
59. Klehmet, M., Huber, W. Chroniker und Metallbelastung in der Mundhöhle umg 2020; 33/2:39-48

60. Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ (2008)
„Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest“ – Addendum zum LTT-Papier der
RKI Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umwelt-Medizin“
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008; 51/9:1070-1076
61. Konsenspapier „Restaurationsmaterialien in der Zahnheilkunde“ Ein Konsens-Papier des
Bundesministeriums für Gesundheit, Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte
der Bundeszahnärztekammer, Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung, Deutschen Gesell-
schaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung und
des Bundesverbandes der naturheilkundlich tätigen Zahnärzte Deutschlands. Vom
01.07.1997:1093
62. Korting, H.C., Sterry, W. Diagnostische Verfahren in der Dermatologie.
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin 1997
63. Le Coz CJ., El Bakali A., Untereiner F., Grosshans E., Active sensitization to budesonide and
paraphenylenediamine from patch testing. Contact Dermatitis 1998; 39:153-155
64. LETTER TO THE EDITOR Kommentar des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmedizi-
ner (dbu) e.V. und des Arbeitskreises Zahnmedizin im dbu zum Artikel „Klinisch-ökonomische
Evaluation von Epikutantests bei putativer dentaler Werkstoffunverträglichkeit“ von C. Baulig
Allergologie 2006; 29:1-10
65. Lindelöf B. A left-versus right-side comparative study of Finn Chamber patch tests in 220
consecutive patients. Contact Dermatitis 1990; 22:288-9
66. Lindemann M., Bohmer J., Zabel M., Grosse-Wilde H. ELI Spot: a new tool for the Detection
of nickel sensitization. Clin Exp Allergy 2003; 33:992-8
67. Lindstrom, M., Alanko, K., Kekinen, H., Kanerva, L. Dentist`s occupational Asthma, rhinocon-
junctivitis, and allergic contact dermatitis from methacrylates. Allergy. 2002; 57:543-545
68. Lyzak, W., Flaitz CM, Mc Guckin RS, Eichmillr, F., Brown RS Diagnosis and treatment of an
oral base-metal contact lesion following negative dermatological patch test. Ann Allergy 1994;
73:161-543.

69. Marquardt W, Seiss M, Hickel R, Reichl FX. Volatile methacrylates in dental Practices. J Adhes Dent. 2009; 11:101-107
70. Marxkors, R., Meiners, H. Taschenbuch der zahnärztlichen Werkstoffkunde Deutscher Zahnärzterverlag Köln 2001
71. Massone L., Anonide A., Borghi S., Usiglio D. Sensitization to para-tertiary-butyl-Phenolformaldehyde resin. Int J Dermatol 1996; 35:177-80
72. Meneghini, C.L., Angelini, G. Behavior of contact allergy and new sensitivities on subsequent patch tests Contact Derm.1977; 3:138-142
73. Merk, H.F. Diagnosis of drug hypersensitivity: lymphocyte transformation test and Cytokines. Toxicology 2005; 209:217-220
74. Merk, K.H. Allergische Berufsdermatosen, Stellungnahme zur In vitro-Diagnostik Hausarzt 2004; 55:31-34
75. Michalek, S.M.; Childers, N.K. Development and outlook for a caries vaccine, Crit. Rev. Oral Biol. Med., 1990; 1:37
76. Möller H., Bjorkner R., Bruze M. Clinical reactions to systemic provocation with gold sodium thiomalate in patients with contact allergy to gold. Br J Dermatol 1996; 135:423-427
77. Möller H., Larsson A., Bjorkner R., Bruze M., Hagstam A. Flare-up at contact allergy sites in a gold-treated rheumatic patient. Acta Derm Venereol 1996; 76:55-8
78. Möller, H. The flare-up reactions after systemic provocation in contact allergy to nickel and gold. Contact Dermatitis 1999; 40:200-204
79. Moneret-Vautrin, D.A. Allergy to nickel in dental alloys. Europ Annals of Allergy and Clin Immunol 2004; 36:311-2
80. Müller, K.E. Immuntoxikologie der Metalle. umg 2004; 17:299-301
81. Müller, K.E. Epigenetik und funktionelle Teratologie. umg 2009; 22(4):9-15.

82. Müller, K.E. Depression bei umweltmedizinischen Erkrankungen. umg 2010; 23/4:294-308
83. Müller, K.E. Der Epikutantest – Indikation, Methodik, Möglichkeiten und Grenzen. umg 2011;24/2:116-120
84. Müller, K.E. Verursachung psychischer Symptome durch chronisch entzündliche dentale Erkrankungen. ZWR 2012; 121/12:572-579
85. Müller, K.E. Immunreaktion auf physiologisch nicht benötigte Metalle. umg 2013;26/4:257-262
86. Müller, K.E. Dermatitis und Urtikaria – welche Rolle spielen endogene und exogene Umweltfaktoren? 12. UMZ Jahrestagung 18.10.2013
87. Müller, K.E. Was geschieht, wenn der Stoffwechsel entgleist? 07. DEGUZ Jahrestagung 08.05.2015
88. Müller, K.E. Reizvermeidung, antiinflammatorische Therapiemaßnahmen und Stressregulation als Basistherapie bei systemischen Entzündungserkrankungen 14. UMZ Jahrestagung 14.10.2015
89. Müller, K.E. Chronisch systemische Erkrankungen durch Knochenerstazmaterialien? 09. DEGUZ Jahrestagung 19.05.2017
90. Müller, K.E. Die Bedeutung oraler Entzündungsprozesse für systemische Entzündungen und oxidativen Stress 16. UMZ Jahrestagung 18.11.2017
91. Müller, W.-D. Elektrochemische Charakterisierung metallischer Biomaterialien mit Hilfe des Mini-Cell-Systems, Habilitationsschrift. Charité Universitätsmedizin Berlin; 2008.
92. Müller, W.-D. Korrosion als Folge einer falschen Verarbeitung, Vortrag, 5. Jahrestagung der DEGUZ, 08./09.06.2013. Frankenthal 2013
93. Müller, W.-D. Zum Stellenwert der Korrosion bei metallhaltigem Zahnersatz umg 2013; 26: 252-256

94. Müller, W.-D., Höhne, L. Untersuchungen zur Korrosionsfestigkeit von KFO Apparaturen
Vortrag 7. Jahrestagung der DEGUZ 08./09.05.2015 2015; umg 2015; 28/3:179-184
95. Niedermeier, W. Oraler Galvanismus - Ursache und Konsequenz umg 2015; 28/3:190-191
96. Niedermeier, W. Oraler Galvanismus 07. DEGUZ Jahrestagung 08.05.2015
97. Nielsen, C., Klaschka, F. Test studies on the mouth mucosa in allergic eczema.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl 1971; 57:201-18
98. O´Brian, W. J., Dental Materials and Their Selection. Quintessence Publishing Co, Inc 2002h
99. Peters, K., Unger, R.E., Gatti, A.M., Sabbioni, E., Tsaryk, R., Kirkpatrick, C. J.: Metallic nono-
particles exhibit paradoxical effects on oxidative stress and pro-inflammatory response in en-
dothelial cells in vitro. Int J Immunopathol Pharmacol, 2007, 20: 685-95
100. Pichler W.J. et al. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensiti-
vity. Allergy 2004; 59:809-820
101. Pimlott, S.J., Addy, M. A study into the mucosal absorption of isosorbide dinitrate at different
intraoral sites. Oral Surg. 1985; 59:145
102. Pohl, J. Störfelder im Kieferbereich FMD Journal 2019; 23:21-25
103. Präventive und kurative medizinische Labordiagnostik IMD Berlin
104. Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R. Biochemie 2. Auflage Stuttgart: Thieme Verlag
2008; 161-178
105. Reichl, F.X., Durner, J., Hickel, R., Spahl, W., Kehe, K., Walther, U., Gempel, K., Liebl, B.,
Kunzelmann, K.H., Hume, W. Uptake, clearance and metabolism of TEGDMA in
guinea pigs. Dent Mater 2002; 18: 581-9
106. Reichl, F.X., Durner, J., Manhart, J., Spahl, W., Gempel, K., Kehe, K., Liebl, B., Walther, U.I.
Hume, W.R., Hickel, R. Biological clearance of HEMA in guinea Pigs. Biomaterials 2002; 23:
2135-2141

107. Reichl, F.X., Esters, M., Simon, S., Seiss, M., Kehe, K., Kleinsasser, N., Cell death effects of resin-based dental material compounds and mercurialis in human gingival fibroblasts. Arch Toxicol. 2006; 80:370-7
108. Reichl, F.X., Seiss, M., Marquardt, W., Kleinsasser, N., Schweikl, H., Kehe, K., Toxicity Toxicity potentation by H₂O₂ with components of dental restorativ materials on human oral cells. Arch Toxicol. 2008b; 82:21-8
109. Reichl, F.X., Seiss, M., Kleinsasser, N., Kehe, K., Kunzelmann, K.H.; Thomas, P. Distribution and excretion of Bis GMA in guinea pigs. J Dent Res. 2008; 87:387-80
110. Reichl, F.X. Neue Forschung zur Komposit-Toxikologie ZM 101, Nr. 10 A,16.05.2011, (1426-1430)
111. Renz, H., Becker, W.M., Bufe, A., Kleine –Tebbe, J., Raulf-Heimsoth, M., Saloga, J In vitro-Allergiediagnostik. Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG. J Dtsch Dermatol Ges 2006; 4/1:72-85
112. Riedl-Hohenberger, M. A., Kraler, Ch. Verträglichkeit von Zahnwerkstoffen in der Personalisierten Medizin – Zwei Diagnosemethoden im Vergleich. Eine explorative Praxisstudie: „Applied Kinesiologie (AK)- und Immundiagnostik im Labor MJAK 2012;16/3:5-17
113. Rietschel, R.L. Practical aspects of patch testing. In: Rietschel, R.L., Fowler, J.F. Fisher´s contact dermatitis, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001; 9-26
114. RKI Empfehlung, Diagnostische Relevanz des Lymphozytentransformationstests in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl- Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2002; 45:745-749
115. Robrecht R., Charakteristika von Patienten mit Metallimplantatallergie. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München 2013
116. Rokadia, H., Agarwal, S. Serum heavy metals and obstructive lung disease: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. Chest, 2013; 143:388-97.

117. Ruffer, A. Der Darm als Biotop. 07. DEGUZ Jahrestagung 08.05.2015
118. Rustemeyer T. Analysis of effector and regulatory immune reactivity to nickel.
Clin Exp Allergy 2004; 34:1458-66
119. Scardina GA., Messina P. Study of the microcirculation of oral mucosa in healthy subjects.
Ital J Anat Embryol 2003; 108:39-48
120. Schmalz, G., Ahrenholt-Bindslev, D. Biokompatibilität zahnärztlicher Werkstoffe.
Elsevier GmbH Urban und Fischer Verlag München 2005
121. Schnuch, A., Aberer, W., Agathos, M., Brasch, J., Frosch, P. J., Fuchs, T. H., Richter, G.
(2001): Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) 10.1:864-866
122. Schnuch, A. (2007): Durchführung des Epikutantests mit Kontakt-Allergenen.
AWMF-Leitlinienregister Nr. 013/01840. 44.
123. Schröder C., John SM., Sensibilisierung durch Epikutantest. Dermatosen.
Derm Beruf Umwelt 2002; 49:269-72
124. Schröder, C.M., Swen, M.J., Schwanitz, H.J. Iatrogene Sensibilisierung durch Epikutantestung
Dermatol. Beruf Umwelt / Occup. Environ. Dermatol. 2001; 49:269-272
125. Schwarz M.J., Müller N. Immunsystem im therapeutischen Visier.
Neurotransmitter 2009; 4:51-54
126. Schwengberg S, Bohlen H, Kleinsasser N, Kehe S, Seiss M, Walther UI. In vitro
embryotoxicity assessment with dental restorative materials. J Dent. 2005; 33:49-55
127. Schnakenberg, E. Nanopartikel – Kleine Teile, große Wirkung umg 2015; 28/3:236-237
128. Seiss M, Nitz S, Kleinsasser N, Buters JT, Behrendt H, Hickel R.
Identification of 2,3-epoxymethacrylic acid as an intermediate in the metabolism
of dental materials in human liver microsomes. Dent Mater. 2007; 23:9-16

129. Sieben, S., Hertl, M., Al Massoudi, T., Merk, F.H., Blomeke, B. Characterization of T cell responses to fragrances. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 172:172-178
130. Soomar, J.N., Svensson, M.K., Skerfving, S., Bergdahl, I.A. End-stage renal disease and lowlevel exposure to lead, cadmium and mercury; a population-based,prospective nested case-referent study in Sweden. *Environ Health*, 2013, Jan 23; 12: 9
131. Squier C.A., Cox P., Hall P.K. Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J. Oral Pathol.* 986; 15:276
132. Squier C.A. The permeability of oral mucosa. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2:13-32
133. Ständer S., Thomas P., Rueff F., Summer B., (2014) Comparative assesement of nickel sensitization based on medical history, patch test and lymphocyte transformation test. *Allergo J Int* 23:1
134. Stange A. W., Furmann F. J., Hilmas D. E. The beryllium lymphocyte proliferation test: relevant issues in beryllium health surveillance. *Am J. Ind Med.* 2004; 46:453-462
135. Sterner, T., Schütze, N. Saxler, G., Jakob, F. Rader, C.P. Effects of clinically relevant alumina ceramic, zirkonia ceramic and titanium particles of different sizes and concentrations on TNF-alpha release in human macrophage cell line, *Biomed Tech.* 2004; 49:340-344
136. Straub R.H. Der Egoismus von Gehirn und Immunsystem provoziert im Alter und bei chronischen Entzündungen eine Energiemangelsituation. *umg* 2018; 31/2;12-15
137. Stossier, H. Orthomolekulare Aspekte des chronischen Müdigkeitssyndroms *FMD Journal* 20019; 23:12-14
138. Sütel, M., Huesker, K. Nachweis von Kunststoffen im Speichel 11. DEGUZ Jahrestagung 10.05.2019
139. Sugawara S., Uehara A., Tamai R., Takada H. Innate immune responses in oral mucosa. *J Endotoxine Res* 2002; 8:465-8

140. Summer, B., Ständer, S., Kapp, F., Thoma, P. Rolle des Lymphozytentransformationstests zur Beurteilung einer Metallsensibilisierung *Hautarzt* 2016; 67:380-384
141. Tanaka, A., Kaneto, H., Miyatsuka, T., Yamamoto, K., Yoshiuchi, K., Yamasaki, Y., Shimomura, I., Matsuoka, T.A., Matsuhisa, M. Role of Copper ion in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr J* 2009; 56: 699-706
142. Temesvari, E., Racz, I. Nickel sensitivity from dental prosthesis. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 50-51
143. Thomas P., Bandl WD., Maier S., Summer B., Przybilla B. 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; 55:199-202
144. Tolo, K., Jonson, J. In vitro penetration of tritiated dextrans through rabbit and oral mucosa. *Arch Oral Biol.* 1975; 20:419
145. Thomas P, Ständer S, Stauner K, Schraml A, Bank IJ, Gollwitzer H. (2013) Arthroplasty patients and nickel sensitization: What do patch test and lymphocyte transformation test tell us. *Sem Arthroplast* 2013; 24/4:261-264
146. Ulfing, N. *Kurzlehrbuch Histologie* Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003
147. Urcan E, Scherthan H, Styllou M, Haertel U, Hickel R, Reichl FX, Induction of DNA double-strand breaks in primary gingival fibroblasts by exposure to dental resin composites. *Biomaterials.* 2010; 31:2010-4
148. Von Baehr V. Immunologische Grundlagen der Implantatunverträglichkeit unter besonderer Beachtung des Titans *umg* 2009; 22/1:18-24
149. Von Baehr, V. Curriculum Umwelt-Zahn Medizin 16./17.01.2015
150. Von Baehr, V. Der Darm als Entzündungsquelle 07.DEGUZ Jahrestagung 08.05.2015
151. Von Baehr, V. Labormarker zur Statusbestimmung und zum Monitoring immunmodulierender Therapiemaßnahmen *umg* 2015; 28/1:10-14

152. Von Baehr, V., Huesker, K. Allergologie und Toxikologie kieferorthopädischer Materialien umg 2015; 23/3:192-198
153. Von Baehr V., Mayer W., Liebenthal C., von Baehr R., Bieger W., Volk H.D.,
Improving the in vitro antigen specific T cell proliferation assay: the use of interferon-alpha to elicit antigen specific stimulation and decrease bystander Proliferation.
J Immunol Methods 2001; 251(1-2):63-71
154. Vreeburg, K.J., de Groot, K., van Hoogstraten, I.M., von Blomberg, B.M., Scheper, R.J.
Successful induction of allergic contact dermatitis to mercury and chromium in mice.
Int Arch Allergy Appl Immunol 1991; 96:179-83
155. Walton, R.P., Lacy, C.F. Absorption of drugs through the oral mucosa
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1935; 54:63
156. Warkentin, M., Behrend, D. Kunststoffe: Von jedem benutzt - von wenigen gekannt umg 2015; 28/3:185-189
157. William, J., O`Brian, J. Dental Materials and Their Selection Third Edition
Quintessence Publishing Co, Inc Chicago 2002
158. Wirz, J. Klinische Material- und Werkstoffkunde Quintessenzverlag Berlin 1993
159. Yu RC., Macfarlane AW., King CM. An unusual delayd patch test reaction to para-tertiary-butylcatechol. Contact Dermatitis 1990; 22:110-1.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mehnert, Barbara Rita, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wertigkeitsvergleich von Epikutan- und Lymphozyten-Transformations-Test zur Beurteilung der Wirkung von Dentalwerkstoffen und daraus freigesetzten und analysierten Degradationsprodukten auf die lokale und systemische Veränderung des Gesundheitszustandes der Patienten, eine retrospektive Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich sehr herzlich und anerkennend bei Prof. (UH) Dr. rer. nat. habil. W.-D. Müller für die Überlassung des Themas und die umfassende fachliche Beratung und Betreuung. Die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik haben mein wissenschaftliches Denken nachhaltig geprägt und zur kontinuierlichen Motivation beigetragen.

Des Weiteren danke ich Dr. med. Volker von Baehr und den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam MVZ GbR für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Literaturrecherche, Versendung der Patientendatenblätter und der fachlichen Beratung.

Frau Christiane Schöpf danke ich für die hilfsbereite und sehr freundliche Betreuung bei der umfangreichen Literaturrecherche.

Zudem danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen der DEGUZ, insbesondere Herrn Dr. med. dent. Knut Hansen vom zplus Karlsruhe für die freundliche Überlassung seiner sehr umfangreichen Patientenkartei, Herrn Ralf Hartmann aus Heimenkirch für das interessante Gespräch und die Überlassung der Patientenanalysen, Prof. Dr. med. Huber aus Heidelberg für seine Mithilfe bei der Erfassung der Patientendaten, Herrn Dr. med. dent. Stefan Dietsche aus Köln für den sehr interessanten Patientenfall, Frau DDr. Margit A. Riedl-Hohenberger aus Innsbruck für ihren Artikel über Zahnwerkstoffe und Herrn Dubrow von der DEGUZ für seine Mithilfe bei der Literaturrecherche.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. dent. Wilhelm Niedermeier aus Köln für die Überlassung seiner Abbildungen und die sehr konstruktiven Hinweise bei der Erstellung der Dissertation. Herrn Dr. med. Kurt Müller aus Kempten dafür danken, dass ich die Möglichkeit erhielt seine sehr ausführlichen Untersuchungen und Abbildungen zu nutzen, sowie Herrn Prof. Dr. med. dent. Dr. rer. nat. Reichl von der LMU München, Herrn Lutz Höhne und Herrn Dr. med. vet. Ruffer von der Firma „enterosan“ für die Freigabe der Abbildungen.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich bei meinem beruflichen Werdegang immer unterstützt hat. Besonderer Dank gilt dabei meinem lieben Sohn André, der mir durch sein Studium und seine Mitarbeit an der Charité Universitätsmedizin in Berlin den Kontakt zu Professor Müller vermittelte. Ganz herzlich danke ich auch meinen lieben Freunden Dr. phil. Grit Schwarzkopf und Prof. Dr. phil. Gunnar Hindrichs für das Korrekturlesen, sowie Dr. Elke Sonnabend die umfangreiche Hilfe bei der Formatierung und Durchsicht meiner Arbeit. Letztendlich möchte ich mich noch bei meiner lieben Freundin Gabriele Aida Lief Küpper recht herzlich für die Initiation zu diesem Schritt und die ständige Motivation und Unterstützung bedanken. Auch meinen Freunden und Mitarbeitern danke ich für Ihre Geduld, Rücksichtnahme und ihr Verständnis.