

Immunreaktionen auf physiologisch nicht benötigte Metalle

Kurt E. Müller

Die Exposition gegenüber im Organismus nicht physiologisch verwendete Metallen erfolgt durch Hautkontakt, Nahrung und Inhalation sowie durch Metalle, die aus unterschiedlicher (zahn)medizinischer Indikation eingebracht wurden. In selteneren Fällen gelangen die Metalle durch Verletzung mit Metallgegenständen oder Schussverletzungen in den Körper. Das klinische Bild der Sensibilisierung der Haut gegenüber Metallen ist durch Kontaktekzeme gekennzeichnet, die anamnestisch und klinisch meist gut einer Verursachung zugeordnet und in der Regel durch Epikutantestung hinreichend zuverlässig diagnostiziert werden können. Die anderweitigen Inkorporationen nicht physiologischer Metalle verursachen abhängig von der ausgelösten Immunreaktion sehr unterschiedliche klinische Symptome. Neben den toxischen Effekten bei hoher Exposition werden bei chronischer Belastung im Bereich niedriger Dosis sehr viel häufiger spezifische und unspezifische T-Zell Reaktionen, Typ III-Allergien, Autoimmunität und in seltenen Fällen auch Typ I-Allergien ausgelöst. Die systemischen Effekte können durch Epikutantestung nicht geklärt werden. Für die Diagnostik müssen immunologische Verfahren genutzt werden, die systemische Reaktionen des Immunsystems nachweisen können. Hierzu zählen die Bestimmung von zirkulierenden Immunkomplexen, von Komplement und die Messung von Effektorzytokinen. Für die Untersuchung systemischer T-Zell Reaktionen ist der Lymphozytentransformationstest (LTT) die Methode der Wahl.

Schlüsselwörter: Nicht physiologische Metalle, Kontaktekzem, systemische Immunreaktionen, Allergien, Inflammation

Einleitung

Eine Vielzahl struktureller, biochemischer und physiologischer Eigenschaften des Organismus hängen von der Verwendung von Metallen sowie der Regulation ihres Transports im Körper ab. Entwicklungsgeschichtlich wurden solche Metalle integriert, die ubiquitär vorkommen und bei denen kein Mangel besteht. Sie werden als essentielle Metalle bezeichnet. Die Übergangsmetalle Eisen, Kobalt, Zink, Selen, Molybdän, Magnesium, Chrom, Mangan und Kupfer zählen hierzu. Das seltene Vorkommen der Edelmetalle Gold und Platin bedingt, dass sie im menschlichen Organismus keine physiologische Bedeutung erlangt haben. Dies gilt auch für Nickel, Palladium, Silber und vor allem für Quecksilber. Der Gebrauch von Metallen für Gegenstände des

täglichen Bedarfs, für Schmuck, als Waffen zur Jagd und zur kriegerischen Auseinandersetzung, sowie bereits frühzeitig für technische und medizinische Zwecke, war für die Entwicklung der Menschheit unverzichtbar. Man beschäftigte sich bereits frühzeitig mit den unterschiedlichen Materialeigenschaften und den dadurch bedingten unterschiedlichen Möglichkeiten ihrer Verwendung. Um den wachsenden Bedarf zu decken, wurden Methoden der Gewinnung und der Bearbeitung entwickelt, es entstanden Manufakturen und Handel. Regionen mit besonderem Metallvorkommen entwickelten sich lange Zeit bevorzugt. Selten vorkommende edle Metalle wurden Zahlungsmittel und Gegenstand wirtschaftlicher Prosperität, waren aber auch der Grund kriegerischer Auseinandersetzungen.

Abstract**Immune responses to metals not physiologically required**

Contact of the skin, food, inhalation and medical and dental use are main sources of exposure to metals not physiologically needed in the human organism. In rare cases injuries by bullets and other causes can be a source of unphysiological exposure. Metal exposure of the skin causes contact dermatitis and eczema which can be correlated to the relevant metal exposure by anamnesis and tested by patch methods. Incorporated metals may induce many symptoms. High metal exposure within short time causes toxic effects, which can be detected by toxicological methods. In contrast long term low dose exposure of metals causes several immune reactions: specific and unspecific T cell reactions, type III allergies, autoimmunity and in rare cases type I allergies. Those systemic effects cannot be clarified by patch testing, whereas diagnostic methods must be used capable to document systemic effects. For this purpose measurement of circulating immune complexes, complement and effector cytokines are needed. The method for the examination of T cell mediated type IV allergies after systemic exposure is the lymphocyte transformation test.

Key words: Unphysiological metals, contact dermatitis, systemic immune reactions, allergies, inflammation.

Mit der Gewinnung und dem Gebrauch der Metalle traten auch Risiken durch die Exposition mit nicht physiologisch im Organismus verwendeten teils radioaktiven Metallen bei denen auf, die mit der Gewinnung befasst waren (Asbestose, Berylliose, Hartmetalllunge, Joachimstaler Lungenkrebs u.a.m.) oder die Belastungen aus alltäglichen Gebrauchsgegenständen (Blei-, Arsen- und Cadmiumvergiftung) erlitten hatten. Das bis in das 19. Jahrhundert verwendete Hartzinn enthielt beispielsweise immer nennenswerte Bleimengen. Manche Metalle, wie Arsen (As), Quecksilber (Hg) und Thallium (Th) waren von solcher Giftigkeit, dass sie gezielt als Rattengift, Beizmittel im Pflanzenschutz oder Fungizide, aber auch in krimineller Absicht für den Giftmord eingesetzt wurden. Für den medizinischen Gebrauch wurde Quecksilber, Silber, Zinn und kupferhaltiges Amalgam bereits Anfang des 19. Jahrhunderts in Paris eingesetzt. Bei der Behandlung der Syphilis spielte die organische Arsenverbindung Arsphenamin (Salvarsan®) lange Zeit eine bedeutende Rolle und war das erste antimikrobielle Arzneimittel. Quecksilber wurde in Bleichsalben eingesetzt und wird in der Dritten Welt bis heute zu diesem Zweck verwendet. Die Encephalitis disseminata (Encephalitis multiplex) wurde erstmals 1818 nach der Einführung des Amalgams in Paris beobachtet (BAASCH 1966). Kussmaul erkannte schon 1861 den Zusammenhang zwischen Quecksilberbelastung und der Entwicklung eines nephrotischen Syndroms (KUSSMAUL 1899). Sie wurde auch als Verursacher der Akrodynie (FANCONI & MURALT 1953, FEER 1935) und der Calomelkrankheit (FANCONI et al. 1947) beschrieben.

Das Gebiet der Toxikologie befasst sich mit den toxischen Effekten der Metalle. Sie haben eine hohe Bindungsaffinität an SH-, OH-, NH₂ und Cl-Gruppen von Proteinen, Enzymen, Koenzymen und Zellmembranen. In ionisierter Form erreichen Metalle besonders wasserlösliche Strukturen von Lipoproteinen der Membranen und der Erythrozyten, die besonders reich an SH-Gruppen sind und den Transport der Metalle besorgen (STEJSKAL et al. 2001). So wird beispielsweise Quecksilber leicht in das Gehirn transportiert, wo es durch Katalasen zu Hg⁺⁺ oxidiert wird und nur noch schlecht rückdiffundiert. Auf diese Weise kumuliert bereits die chronische Zufuhr von Hg im Niedrigdosisbereich im Gehirn außerordentlich stark (SCHÄFER 1997). Entsprechend wurde in Gehirnen von verstorbenen Amalgamträgern Hg in deutlich größerer Menge als bei Nicht-Amalgamträgern gefunden (DRASCH et al. 1992). Eine Tatsache, die alleine schon ein Amalgamverbot begründet, da Hg in Geweben wegen seiner hohen Affinität zu Schwefel (S) immer funktionelle Beeinträchtigungen verursacht. Erst in jüngerer Zeit beschäftigt man sich mit den immunologischen Reaktionen des menschlichen Körpers auf die chronische Zufuhr in der Regel niedriger Mengen im Organismus nicht physiologisch vorkommender Metalle. Während bei den toxischen Effekten die Giftigkeit des jeweiligen Metalls entscheidend ist, wird das Risiko, das durch immunologische Reaktionen ausgelöst wird, durch die individuelle Reagibilität des Immunsystems bestimmt. Das Erreichen der für die toxische Wirkung relevanten Dosis ist keine Voraussetzung der immunologischen Reaktion. Die Wahrscheinlichkeit der immunologischen Reaktionen wird alleine durch die Identifikation der Fremdartigkeit eines Metalls bestimmt. Ist die Fremdartigkeit immunologisch erkannt, führt selbst dies nicht zwangsläufig zu einer krankhaften Reaktion. Das Immunsystem hat die Möglichkeit zur Immuntoleranz und damit der Duldung des fremdartigen Metalls oder des immunologischen Einschreitens, was in der Regel mit der Schädigung eigener Strukturen verbunden ist. Bei den unterschiedlichen immunologischen Reaktionen haben Allergien bisher die meiste Beachtung gefunden.

Es gibt Hinweise, dass genetische Faktoren die grundsätzliche Bereitschaft zur allergischen Reaktion, den jeweiligen Allergietyp, aber auch Autoimmunreaktionen konditionieren können (ATEN et al. 1991). Auf die Bedeutung des Major Histocompatibility Complex II (MHC II) wurde in diesem Zusammenhang bei Sensibilisierungen auf Metalle hingewiesen (KERMAREC et al. 1995, SINIGAGLIA 1994).

Typ I-Allergien

Die Allergien vom Soforttyp spielen bei den Metallen nur eine untergeordnete Rolle. Kasuistiken mit der Auslösung von Asthma durch Metallstäube sind beschrieben und spielen insbesondere bei beruflichen Belastungen eine Rolle (O'HOLLAREN et al. 1992). Die American Dental Association führt in ihrem Newsletter im Januar 1991 50 Fälle einer Typ I-Allergie an, die nach dem Legen von Amalgamfüllungen aufgetreten waren. Bei den Patienten war es zu Exanthenen, Atemnot, Ödemen und Tachykardien gekommen (ADA 1991). Es dürfte allerdings wahrscheinlicher sein, dass es sich dabei um Pseudoallergien gehandelt hat. Wie inzwischen erkannt wurde, degranulieren Quecksilber und ande-

re Metalle Mastzellen sehr gut und setzen damit die Mediatoren frei, die bei Allergien vom Soforttyp die entscheidende Rolle spielen (KEMPURAJ et al. 2010, MURDOCH & PEPYS 1986, PIETCH et al. 1989). Das klinische Bild der allergischen Typ I-Reaktion und der Pseudoallergie unterscheidet sich nicht wesentlich. Selbst anaphylaktoide Reaktionen sind bei Pseudoallergien möglich (MÜLLER 2004). Quecksilber ist darüber hinaus in der Lage, die Bildung von Gesamt-IgE und spezifischem IgE zu steigern und dadurch als Trigger anderweitiger spezifischer Immunreaktionen zu wirken (PROUVOST-DANON et al. 1981). Die Bedeutung der Schwermetallbelastung durch Dentalmetalle für die Manifestation der Neurodermitis und der Psoriasis sowie die daraus abzuleitenden therapeutischen Maßnahmen sind beschrieben (IONESCU et al. 1997). Angesichts der in den vergangenen 30 Jahren erheblich gestiegenen Atopieprävalenz in der Bevölkerung (ULRICH 2008), ist die weitere Verwendung des Amalgams alleine schon aus diesem Grund obsolet. Dies umso mehr, als Quecksilber die Plazenta leicht passiert (VIMY et al. 1990) und somit die Quecksilberbelastung bereits beim Ungeborenen aus Amalgamfüllungen der Mutter in Gang gesetzt wird (DRASCH et al. 1994).

Typ III-Allergien

Relevante Typ II-Allergien sind bei den Metallen nicht beschrieben. Hingegen sind Allergien vom Immunkomplex-Typ (Typ III-Allergien) keine Seltenheit (TOURNADE et al. 1991). Es kommt hierbei zu Deponierungen von Komplexen aus Allergenen und Allergen spezifischen Antikörpern (IgA, IgM oder IgG) auf Zellen (Neutropenie) oder in Gefäßen (Immunkomplexvaskulitis). Die Niere ist dabei als Zielorgan von besonderer Bedeutung (DRUET et al. 1977, 1978, ENNESTRÖM & HULTMANN 1984, PELLETIER et al. 1988, SAPIN et al. 1977). Bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts war, wie bereits erwähnt, das Auftreten von Proteinurie, Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom beschrieben worden (KUSSMAUL 1899).

Das Auftreten von Autoantikörpern bei Metallexposition wurde bei einer ganzen Reihe von systemischen und Organ bezogenen Autoimmunerkrankungen beschrieben: Raynaud-Syndrom, Polyarthralgien, Amyotrophe Lateralsklerose, Encephalitis disseminata, Polymyositis, gemischte Bindegewebserkrankung (Mixed Connective Tissue Disease MCTD; Sharp-Syndrom), fibrosierende Alveolitis und Glomerulonephritis (COSTABEL et al. 1985, DRUET et al. 1977, 1978, EVANS et al. 1987, GRIEM & GLEICHMANN 1995, MÜLLER 2004, PELLETIER et al. 1988, STEJSKAL et al. 2001). Für Quecksilber konnte gezeigt werden, dass es die Bildung von antinukleären Antikörpern (ANA) und von Fibrillamin erhöht (POLLARD 1997). Bei der Hälfte der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (sLE) reagierten die ANA auch mit Fibrillamin (STEJSKAL et al. 2001). Bei Versuchstieren und metallexponierten Arbeitern wurden Antikörper gegen neuronale Strukturproteine, Neurofilament und Myelin Basisches Protein (MBP) nachgewiesen (EL-FAWAL et al. 1996). Das generell erhöhte Vorkommen von Autoantikörpern bei Amalgamträgern ist berichtet (FRANK & BIEGER 1997, 2000).

Typ IV-Allergien

Metalle spielen eine bedeutende Rolle für die Verursachung von Kontaktallergien. Im Vordergrund stehen Nickel, Kobalt, Chrom und Palladium. Metalle müssen an Proteine gebunden werden, um Antigenität zu erlangen. Sie werden deshalb als Haptene (unvollständige Antigene) bezeichnet und gegenüber Proteinen abgegrenzt, die Vollantigene sind. Als Antigen werden sie durch Antigen präsentierende dendritische Zellen (APZ; Langerhans-Zellen) unter Beteiligung des Major Histocompatibility Complex II (MHC II) den T-Lymphozyten präsentiert. Die Sensibilisierung löst eine monoklonale Proliferation dieser Zellen hervor, bei der Interleukin-2 (IL-2), Nuklear Faktor kappaB (NF-κB) und Interferon-gamma (IFN-γ) eine wichtige Rolle spielen. Die Prävalenz von Kontaktekzemen der Allgemeinbevölkerung liegt bei Frauen mit 11 % mehr als doppelt so hoch als bei Männern, die zu 5 % betroffen sind. Die 1-Jahresprävalenz der Allgemeinbevölkerung liegt bei 7 % (MÜLLER 2011). Werden Metalle nicht über die Haut den dendritischen Zellen, sondern durch systemische Aufnahme systemisch den Lymphozyten präsentiert, entwickeln sich auch systemische Symptome, die den chronischen Multisystemerkrankungen zuzuordnen sind.

Der bereits 1847 von dem Göttinger Chemiker Stadler erstmals angewendete Epikutantest (ET) gilt als Methode der Wahl (BANDMANN & DOHN 1967, BANDMANN & FREGERT 1982). Der Methode wird Relevanz bescheinigt, wenn die Aufnahme der Antigene durch die Haut erfolgt ist. Erfolgt die Aufnahme durch Schleimhäute oder werden Metalle durch medizinische Maßnahmen in den Körper eingebracht, wird dem ET die Validität abgesprochen (MÜLLER 2011, NIELSEN & KLASCHKA 1971). In diesen Fällen ist der Lymphozytententransformationstest (LTT) diagnostisch (BARTRAM et al. 2006, VALENTINE-THON et al. 2005).

Typ V-Allergien

Granulomatöse Intoleranzreaktionen werden mitunter den Typ IV-Allergien zugeordnet oder als Typ V-Allergien bezeichnet. Auch in diesen Fällen kommt es zu einer Sensibilisierung von T-Lymphozyten nach Antigenpräsentation, wie es bei der Typ IV-Allergie beschrieben ist. Die Granulombildung stellt allerdings ein eigenständiges morphologisches Substrat dar, so dass es sinnvoll ist, diese Reaktion als eigenständige allergische Reaktion und somit als Typ V-Allergie abzugrenzen. Die Berylliose ist das klassische Beispiel einer solchen Immunreaktion (REEVES 1987), bei der der LTT allgemein akzeptiert als diagnostisch angesehen wird. Bei eigenen, bisher nicht publizierten Fällen, konnten Sensibilisierungen auf Aluminium beim Melkersohn-Rosenthal Syndrom nachgewiesen werden, das histologisch ebenfalls durch granulomatöse Strukturen geprägt ist.

Möglichkeiten und Grenzen der Allergiediagnostik

Im praktischen Alltag wird der Epikutantest (ET) nach wie vor als Methode der Wahl zur generellen Abklärung einer Sensibilisierung auf Metalle angesehen, auch wenn die Exposition nicht über die Haut, sondern durch endogene Aufnahme von Metallionen

erfolgte. Dies überrascht insofern, als die Testmethode nur für den Fall validiert ist, dass die Antigenaufnahme durch die Haut erfolgt und dort die Antigenpräsentation durch dendritische Zellen und schließlich die Sensibilisierung von T-Lymphozyten erfolgt ist. Damit eignet sich die Methode zur Abklärung eines Kontaktekzems. Bei Reaktionen an der Mundschleimhaut konnte keine Korrelation zum ET hergestellt werden. Der Versuch, das Verfahren an Schleimhäuten anzuwenden, scheiterte (NIELSEN & KLASCHKA 1971, SCHÖPF et al. 1970). Zur Abklärung endogener Reaktionen mit systemischen Symptomen eignet sich die Methode nicht. Erstaunlicherweise wird bis heute zur Bestätigung der klinischen Relevanz einer systemischen T-Zell Reaktion die Präsenz eines Ekzems gefordert. Fehlt sie, wird von einer klinisch irrelevanten Immunreaktion ausgegangen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass das klinische Bild sich dort entwickelt, wo der Schwerpunkt der Immunreaktion liegt. Die systemische T-Zell Reaktion verursacht entsprechend Müdigkeit, Erschöpfung, Antriebsarmut und Niedergeschlagenheit infolge der Expression von proinflammatorischen Zytokinen und der Funktionsstörung des Neuroendokrinoimmunsystems (NEIS) (MÜLLER 2004, 2010). Der Nachweis gelingt in diesen Fällen nur durch den LTT, da nur er den systemischen Effekt darstellen kann. Verschiedene Autoren (STEJSKAL et al. 1999, VALENTINE-THON et al. 2003, 2005) konnten zeigen, dass das Testergebnis klinisch relevant ist und dass bei Beendigung der Exposition eine Normalisierung der Reaktion erreicht wird. Das Verfahren besitzt zudem den Vorteil *in vitro* durchgeführt zu werden und vermeidet somit das Risiko, selbst zu sensibilisieren, wie es beim ET möglich ist.

Entzündliche Intoleranzreaktionen

Systemische entzündliche Intoleranzreaktionen auf Metalle können ebenfalls nicht durch Epikutantestung geklärt werden. Die *in vitro* Messung der Expression von proinflammatorischen Zytokinen ist Methode der Wahl. So konnte nachgewiesen werden, dass durch Titanimplantate, -endoprothesen und -stents insbesondere die Expression von Interleukin 1beta (IL-1 β) ausgelöst werden kann (VON BAEHR 2009). Dieses Zytokin besitzt komplexe (de)regulierende Funktionen im Immunsystem (DINARELLO 2011). Von besonderer Bedeutung ist, dass das die Blut-Hirnschranke nicht passierende IL-1 β durch Induktion eines Signals im Nervus sympathicus die Produktion von IL-1 β im Zentralnervensystem (ZNS) auslösen und so die Inflammation dorthin transportieren kann, ohne dass der ursprüngliche Auslöser im ZNS präsent ist (BESEDOVSKY & DEL RAY 2006). Titan wird partikulär freigesetzt und löst Reaktionen der Monozyten und Makrophagen aus. Die ursprüngliche Vorstellung, dass Titan inert sei, trifft nicht zu. Da die Einwirkung von freien Sauerstoffradikalen in Lysosomen grundsätzlich in der Lage ist, Titanmoleküle freizusetzen, stellt sich die Frage, ob nicht auch T-Zell vermittelte Sensibilisierungen in der Folge möglich sind, wie sie bereits früher berichtet wurden (MÜLLER & VALENTINE-THON 2006).

Die chronische Expression von proentzündlichen Zytokinen wie Interferon-gamma (IFN- γ), Interleukin-1 β (IL-1 β) oder Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) wirkt sich auf das Neurotransmitterprofil aus (VON BAEHR 2011). Serotonin ist davon besonders betroffen, da es zu einer Aktivierung der Indolamin-

Dioxygenase kommt. Hierdurch wird aus L-Tryptophan statt 5-Hydroxytryptophan und Serotonin überwiegend Kynurenin gebildet, so dass es zu einer deutlichen Reduktion von Serotonin kommen kann (CAVANAGH & MATHIAS 2008, MÜLLER & SCHWARTZ 2007, SCHWARTZ & MÜLLER 2009). Klinisch kommt es zu Lustlosigkeit, Antriebsarmut und depressiver Verstimmtheit. In der Regel treten Schlafstörungen auf, da auch die Metabolisierung von Melatonin aus Serotonin vermindert ist. Wird zudem die Kynurenin-Aminotransferase aktiviert, ist auch die Manifestation von Psychosen möglich (MÜLLER 2010).

Wirkungen von Metallen auf das Endothel

Obwohl inzwischen Konsens darüber besteht, dass es sich bei der Atherosklerose nicht um eine metabolische, sondern um eine entzündliche Erkrankung handelt (KOENIG et al. 2003), wird im klinischen Alltag bis heute die Rolle der chronischen Exposition gegenüber Metallionen als Auslöser der Entzündung und der dadurch bedingten Schädigung des Endothels unterschätzt. Es konnte gezeigt werden, dass die Korrosion im Körper befindlicher Metalle die Bildung von Zelladhäsionsmolekülen (CAMs; cell adhesion molecules) auslöst, wenn die Ionen in den Blutstrom gelangen (KLEIN et al. 1994). Bereits sehr niedrige Konzentrationen von Metallionen in Höhe von 1×10^{-9} M, die keinen toxischen Effekt hatten und keine morphologischen Veränderungen der Zellen verursachten, lösten die Expression der CAMs aus, deren Präsenz erst die Plaque-Bildung induziert. Die guten Möglichkeiten einer Chelattherapie zur Prävention und für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen werden bis heute nicht genutzt. Diese Behandlungsweise zeichnet sich nicht nur durch ihren guten Effekt aus, sondern ist gemessen an den gegenwärtig überwiegend praktizierten Methoden äußerst preiswert (JENNRICH 2009). Zudem wäre es möglich, auf dem Boden dieser Kenntnisse effiziente Prävention zu betreiben.

Autoimmunerkrankungen und weitere Krankheiten

In der Diskussion um die Immunpathogenität von Metallen wird in der Regel davon ausgegangen, dass ein Metall, das mit einer bestimmten Erkrankung in Verbindung gebracht wird, immer bei solchen Fällen nachweisbar ist. Diese Vorstellung ist wissenschaftlich nicht zu begründen. Metalle sind in der Lage eine Vielzahl immunologischer Reaktionen auszulösen. Verschiedene Metalle können gleiche Reaktionen bedingen. Andere Umweltnoxen sind ebenfalls dazu in der Lage. Das bedeutet, dass Metalle nur ein auslösender Faktor unter vielen sind. Da Metallexpositionen ungewollt durch Umwelteinflüsse bzw. durch technischen und medizinischen Gebrauch bedingt häufig vorkommen, sind Metalle allerdings häufige Auslöser unerwünschter Immunreaktionen. Auf die Koinzidenz der Erstbeschreibung einer Multiplen Sklerose (MS) und dem Amalgamgebrauch wurde bereits hingewiesen (BAASCH 1966). Weitere Autoren bestätigten den Zusammenhang (CLAUSEN 1993, SIBLERUD & KIENHOLZ 1994). Epidemiologische Studien haben ein erhöhtes Auftreten von MS aber auch von Myasthenia gravis nach hohen Belastungen mit Schwermetallen

gefunden (INGALLS 1986, 1989). Im Blut von MS-Patienten wurden spezifische Lymphozyten gegen Myelin basisches Protein (MBP) gefunden. Zudem wurde die Bildung von Antikörpern gegen neuronale und gliale Proteine sowie glial fibrillary acidic protein (GFAP) beschrieben (El FAWAL et al. 1996). Belastungen insbesondere mit Metallen durch die Umwelt und den Beruf werden auch mit der Entwicklung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) in Verbindung gebracht (MITCHELL 1987, PROVINCIALI & GIOVAGNOLI 1990). Metalle wurden in degenerativ veränderten Hirnregionen von ALS Patienten vermehrt nachgewiesen (YASE 1984). Die Auslösung eines Guillain-Barré-Syndroms (BGS) nach Quecksilberexposition ging mit einem Positiven LTT auf das Metall einher (MÜLLER 2003). Die Möglichkeit der Induktion von T-Zell Lymphomen wird weiterhin nicht beachtet. Prof. Kerl (ehemals Ordinarius für Dermatologie an der Universität Graz) stellte in einer Diskussion bei einer Jahrestagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in den 1990er-Jahren fest, dass es sich bei den T-Zell Lymphomen um maligne proliferierende T-Zell Lymphome handeln könnte. Dieser Gedanke wurde in einer Publikation bestätigt, in der die Sensibilisierung der Lymphozyten auf Chrom bei einem Galvaniseur mit einem Non-Hodgkin T-Zell Lymphom nachgewiesen wurde. Der Chromgehalt war in der erkrankten Haut wesentlich höher als in der nicht erkrankten (MÜLLER 2001). Die Bedeutung der Quecksilberbelastung aus Amalgam wurde in einer Übersichtsarbeit dargestellt (MUTTER et al. 2007). Bei Frauen, die an Brustkrebs erkrankten, wurde eine Assoziation zur Belastung mit Übergangsmetallen beschrieben (IONESCU et al. 2006).

Schlussbemerkungen

Die chronische Exposition des Organismus mit physiologisch nicht benötigten Metallen stellt für das Immunsystem eine besondere Herausforderung dar. Diese Metalle können physiologische und chemische Eigenschaften besitzen, die denen der physiologisch gebrauchten sehr ähneln. Insbesondere durch ihre Bindung an Proteine ändern sie Funktionen und/oder Strukturen. Das Immunsystem muss zwischen immunologischer Toleranz und immunologischer Aggression abwägen. Die komplexen immunologischen Mechanismen wurden bereits 1995 umfassend dargestellt (GOYER & CHERIAN 1995). Die Wahrscheinlichkeit der immunologischen Strategie unterliegt genetischen und epigenetischen Einflüssen. Letztere werden durch Umwelteinflüsse wesentlich konditioniert (MÜLLER 2009). Toxikologische Grenzwerte sind für die Auslösung immunologischer Reaktionen irrelevant und schließen solche Effekte nicht aus. Da der Regelfall der Exposition durch die chronische Aufnahme geringer Mengen über lange Zeiträume geprägt ist, können nur immunologische Untersuchungen diese Zusammenhänge klären. Da die auslösbaren Immunmechanismen breit gefächert sein können, reicht die Allergiediagnostik alleine nicht aus. Quecksilber besitzt wegen seiner besonderen Eigenschaften das größte Risikopotenzial und wird im Amalgam millionenfach beim Menschen verwendet (MUTTER et al. 2005). Der Gebrauch von Amalgam ist angesichts des breit gefächerten Risikoprofils einschließlich der Verursachung von Volkskrankheiten obsolet. Vor anderweitiger langfristiger endoprothetischer Nutzung von Metallen im medizinischen und zahnmedizinischen Gebrauch

sollte das individuelle immunologische Risikoprofil der Patienten ermittelt werden. Es gibt keine immunologisch inerten nicht physiologischen Metalle. Allein die Toleranz des Immunsystems entscheidet, ob sich eine klinisch relevante Immunreaktion entwickelt oder nicht.

Kontakt:

Dr. Kurt E. Müller
Mozartstraße 16
87435 Kempten
Tel: 0831/ 5126729
Fax: 0831/ 5409294
E-Mail: kurt.mueller@preventamed.de

Nachweise

- ADA - AMERICAN DENTAL ASSOCIATION (1991): Newsletter January 1991.
- ATEN J, VENINGA A, DE HEER E, et al. (1991): Susceptibility to the induction of either autoimmunity or immunosuppression by mercuric chloride is related to the major histocompatibility complex class II haplotype. *Eur J Immunol* 21(3): 611-616.
- BAASCH E. (1966): Theoretische Überlegungen zur Ätiologie der Sclerosis multiplex. *Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 98(1): 1-19.
- BANDMANN HJ, DOHN W (1967): Die Epikutantestung. Bergmann, München.
- BANDMANN HJ, FREGERT S (1982): Epikutantestung. Springer, Berlin.
- BARTRAM F, DONATE HP, MÜLLER KE, et al. (2006): Bedeutung von Epikutantestung und Lymphozytentransformationstest für die Diagnostik von Typ IV-Sensibilisierungen. Stellungnahme des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner. *J Lab Med* 30(2): 101-106.
- BESEDOVSKY HO, DEL RAY A. (2006): Zytokine des Gehirns sind Integrationsfaktoren des neuroendokrinen-immunen Netzwerks. In: STRAUB RG (Hg): Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen. Bd. 1: Physiologische Grundlagen. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen: 171-182.
- CAVANAGH J, MATHIAS CH. (2008): Inflammation and its relevance to psychiatry. *Adv Psychat Treatment* 14: 248-255.
- CLAUSEN J. (1993): Mercury and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 87: 461-464.
- COSTABEL U, SCHMITZ-SCHUMANN M, GUZMAN J, et al. (1985): Gold induzierte fibrosierende Alveolitis. *Deut Med Wochenschr* 110: 1162-1160.
- DINARELLO CA. (2011): A clinical perspective of IL-1f as the gatekeeper of inflammation.
- DRASCH G, SCHUPP I, RIEDL G, GÜNTHER G. (1992): Einfluss von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen. *Dtsch Zahnärztl Z* 47: 490-496.
- DRASCH G, SCHUPP I, RIEDL G, GÜNTHER G. (1994): Mercury burden of human fetal and infant tissues. *Eur J Ped* 153: 607-610.
- DRUET E, SAPIN C, GÜNTHER E, FEINGOLD N, DRUET P. (1977): Mercuric chloride induced anti glomerular basement membrane antibodies in the rat. *Genetic control. Eur J Immunol*: 7: 348-351.
- DRUET P, DRUET E, POTDEVIN F, SAPIN C. (1978): Immune type glomerulonephritis induced by HgCl₂ in the Brown Norway rat. *Ann Immunol (Inst Pasteur)* 129C: 777-792.
- EL-FAWAL HA, GONG Z, LITTLE AR. (1996): Exposure to methyl mercury results in serum autoantibodies to neurotypic and gliotypic proteins. *Neurotoxicology* 17: 267-276.
- ENNESTRÖM S, HULTMANN P. (1984): Immune-mediated-glomerulonephritis induced by mercuric chloride in mice. *Experientia* 40: 1234-1240.
- EVANS RB, ETTENSOHN DB, FAWAZ-ESTRUP F, et al. (1987): Gold lung: recent developments in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 16(3): 196-205.

- FANCONI G, BOTSZTEJN A, SCHLENKER P. (1947): Überempfindlichkeitsreaktionen auf Quecksilbermedikation im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der Calomelkrankheit. *Helv paediat Acta* 2(Suppl IV): 3-46.
- FANCONI G, MURALT G (1953): Die Feer-Krankheit (Akroynie), eine seltsame Krankheit. *Deut Med Wschr* 78(1): 20-23.
- FEER E. (1935): Die spezifische vegetative Neuropathie des Kleinkindes (kindliche Akroynie). *Schw Med Wschr* 65: 977-982.
- FRANK I, BIEGER WP. (1997): Autoimmunität bei Patienten mit zellulärer Sensibilisierung gegenüber Dentalmetallen. *Immun Inf* 2: 70-76.
- FRANK I, BIEGER WP. (2000): Immuntoxikologie chronischer Quecksilberbelastung. *Zs Umweltmed* 2: 94-100.
- GOYER RA, CHERIAN MG. (1995): *Toxicology of Metals*. Springer Verlag, Berlin.
- GRIEM P, GLEICHMANN E. (1995): Metal induced autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 7: 831-838.
- INGALLS T. (1986): Endemic clustering of multiple sclerosis in time and place 1934-1984. *Am J Forensic Med Pathol* 7: 3-8.
- INGALLS T. (1989): Clustering of multiple sclerosis in Galion Ohio 1982-1985. *Am J Forensic Med Pathol* 10: 213-215.
- IONESCU G. (1997): Schwermetallbelastung durch Dentallegierungen. Ausleitverfahren bei Neurodermitis- und Psoriasispatienten. *Z f Umweltmed* 5(3): 163-170.
- IONESCU JG, NOVOTNY J, STEJSKAL V, et al. (2006): Increased levels of transition metals in breast cancer tissue. *Neuro Endocrinol Lett*. 27(Suppl 1): 36-39.
- JENNRICH P. (2009): *Schwermetalle – Ursache für Zivilisationskrankheiten*. Edition Co Med.
- KEMPURAJ D, ASADI S, ZHANG B, et al. (2010): Mercury induces inflammatory mediator release from human mast cells. *J Neuroinflamm* 7(20): 7-20.
- KERMARREC N, BLANPIED C, PELLETIER L, et al. (1995): Genetic study of gold-salt-induced immune disorders in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 10(12): 2187-2191.
- KLEIN CL, NIEDER M, WAGNER M, et al. (1994): The role of metal corrosion in inflammatory processes: induction of adhesion molecules by heavy metal ions. *J Mat Sci* 5: 798-807.
- KOENIG W, HOFFMEISTER A, KHUSSEYINOVA N, IMHOF A. (2003): Atherosklerose als inflammatorischer Prozess: C-reaktives Protein und koronares Risiko. *Dtsch Arztebl* 100(3): A108 / B-108/ C105.
- KUSSMAUL A. (1899): *Jugenderinnerungen eines alten Arztes*. 3. Aufl., A. Benz und Co, Stuttgart.
- MITCHELL JD. (1987): Heavy metals and trace elements in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 5: 43-60.
- MÜLLER KE. (2001): Kutanes T-Zell-Non-Hodgkin Lymphom bei einem Galvaniseur. *Zs Umweltmed* 9(6):347-350.
- MÜLLER KE. (2003): Zwei Episoden eines Guillain-Barré-Syndrom nach Roxythromycin und Mercurius solubilis. *umg* 16(2): 101-102.
- MÜLLER KE. (2004): Immuntoxikologie der Metalle. *umg* 17(4): 299-301; *ZWR* 120(3):102-108.
- MÜLLER KE. (2009): Epigenetik und funktionelle Teratologie. *umg* 22(4):305-311.
- MÜLLER KE. (2010): Depression bei umweltmedizinischen Erkrankungen. *umg* 23(4): 294-308.
- MÜLLER KE. (2011): Der Epikutantest – Indikation, Methodik, Möglichkeiten und Grenzen. *umg* 24(2): 116-120.
- MÜLLER KE, VALENTINE-THON E. (2006): Hypersensitivity to titanium: Clinical and laboratory evidence. *Neuroendocrin Lett* 27(Suppl 1): 31-35.
- MÜLLER N, SCHWARTZ NJ. (2007): The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*. 12: 988-1000.
- MURDOCH RD, PEPYS J. (1986): Enhancement of antibody production by mercury and platinum group metallide salts. Kinetics of total and ovalbumin-specific IgE synthesis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 80: 405-411.
- MUTTER J, NAUMANN J, WALACH H, DASCHNER F. (2005): Amalgambelastung: Eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der neuen Literatur bis 2005. *Gesundheitswesen* 67: 204-216.
- MUTTER J, NAUMANN J, SCHNEIDER R, WALACH H. (2007): Quecksilber und Alzheimer-Erkrankung. *Fortschr Neurol Psych* 75: 1-13.
- NIELSEN CH, KLASCHKA F. (1971): Teststudien an der Mundschleimhaut bei Ekzemallergikern. *Dt Zahn, Mund und Kieferheilk* 57: 201-218.
- O'HOLLAREN MI, BARDANA EJ, MONTANARO A. (1992): *Occupational Asthma*. Hanley and Belfus, Inc., Philadelphia, Pennsylvania.
- PELLETIER L, PASQUIER R, ROSSERT J, et al. (1988): Autoreactive T cells in mercury-induced autoimmune disease. *J Immunol* 140: 750-754.
- PIETSCH P, VOHR HW, DEGITZ K, GLEICHMANN E (1989): Immunopathological signs inducible by mercuric chloride compounds. II. HgCl₂ and gold sodium thiomalate enhance serum IgE and IgG concentration in susceptible mouse strains. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 90: 47-53.
- POLLARD KM. (1997): The autoimmunity inducing xenobiotic mercury interacts with autoantigen fibrillar and modifies its molecular structure and antigenic properties. *J Immunol* 158: 3521-3528.
- PROUVOST-DANON A, ABADIE A, SAPIN C, et al. (1981): Induction of IgE synthesis and potentiation of anti-ovalbumin IgE response by HgCl₂ in the rat. *J Immunol* 126: 699-702.
- PROVINCIALI L, GIOVAGNOLI A. (1990): Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis: do they influence clinical onset and progression? *Neuroepidemiology* 9: 255-262.
- REEVES AL. (1987): The immunotoxicity of beryllium. In: GIBSON CG, HUBARD R, PARK DV. (eds): *Immunotoxicology*. Academic, London: 261.
- SAPIN C, DRUET E, DRUET P. (1977): Immune complex type disease induced by HgCl₂ in the Brown-Norway rat. Genetic control of susceptibility. *Clin Exp Immunol* 48: 700-702.
- SCHÄFER SG. (1997): Quecksilber. In: MARQUARDT H, SCHÄFER SG. (Hrsg.): *Lehrbuch der Toxikologie*. Spectrum Akademischer Verlag, Heidelberg: 530-535.
- SCHÖPF E, WEX O, SCHULZ KH. (1970): Allergische Kontaktstomatitis mit spezifischer Lymphozytenstimulation durch Gold. *Hautarzt* 21: 422-424.
- SCHWARTZ MJ, MÜLLER N. (2009): Schizophrenie und Depression. *Immunsystem im therapeutischen Visier*. *NeuroTransmitter* 4: 51-55.
- SIBLERUD RL, KIENHOLZ E. (1994): Evidence that mercury from silver amalgam fillings may be an ethiological factor in multiple sclerosis. *Sci Total Environ* 142: 191-205.
- SINIGAGLIA F. (1994): The Molecular Basis of Metal Recognition by T Cells. *J Invest Derm* 102: 398-401.
- STEJSKAL J, STEJSKAL V, MÜLLER K. (2001): Die Bedeutung der Metalle für die Entwicklung der Autoimmunität und ihre Verbindung zum neuroendokrinen System. *Z f Umweltmed* 40(3): 165-172.
- STEJSKAL V, DANERSUND A, LINDVALL A, et al. (1999): Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuroendo Lett* 20: 221-228.
- TOURNADE H, GUÉRY JC, PASQUIER R, et al. (1991): Experimental gold-induced autoimmunity. *Nephrol Dial transplant* 6: 612-630.
- ULRICH J. (2008): *Wissensstand zu Allergien in der Allgemein-Bevölkerung Lübecks*. Dissertation, Institut für Sozialmedizin der Universität zu Lübeck.
- VALENTINE-THON E, SCHIWARA HW. (2003): Validity for metal sensitivity. *Neuroendocrinol Lett* 24(1-2): 57-64.
- VALENTINE-THON E, MÜLLER K, GUZZI G, HARTMANN T. (2005): Metallsensibilisierung: Nachweis und Verlaufskontrolle mittels Lymphozytentransformations-Test (LTT-MELISA®). *Zs f Orthomol Med* 1: 14-16.
- VIMY MJ, TAKAHASHI Y, LORSCHIEDER FL. (1990): Maternal-fetal distribution of mercury (203Hg) released from amalgam fillings. *Am J Physiol* 258: 939-945.
- VON BAEHR V. (2009): Immunologische Grundlagen der Implantatunverträglichkeit unter besonderer Beachtung des Titans. *umg* 22(1): 18-24.
- VON BAEHR V. (2011): *Das Verständnis der Entzündung in der Umwelt-ZahnMedizin*. *ZWR* 120(3): 72-79.
- YASE Y. (1984): Environmental contribution to amyotrophic lateral sclerosis process. In SERRATRICE GEA. (ed): *Neuromuscular Diseases*. Raven Press, New York: 335-339.