

**20. Februar 2013**

**Allergie auf Metalle und Kunststoffe**

-

**Pathogenese, systemische Auswirkungen und  
Diagnostik**

**Referent: Dr. Volker von Baehr**

# Unverträglichkeit von Metallen und Acrylaten

## Toxische Belastungen



Dosisabhängigkeit und geringe Individualkomponente



Belastung durch Materialien  
Multielementanalyse oder Acrylatnachweis im Speichel

Endogene Belastung  
Für Metalle DMPS-Test oder Urinalysen möglich

## Immunologische (individuelle) Überempfindlichkeiten



### allergisch bedingte

Typ IV-Allergien  
möglich auf Metalle und Acrylate

Lymphozytentransformationstest (LTT)

Typ I-Allergien  
möglich auf Acrylate

Pricktest  
Basophilen-Degranulationstest (BDT)

### nicht allergisch bedingte

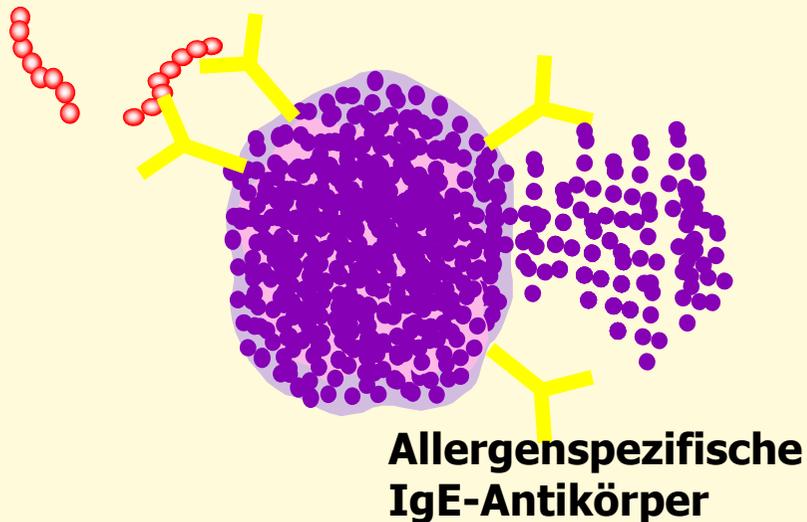
Partikelinduzierte Entzündung  
v.a. bei erhöhter Entzündungsneigung  
Titan-Überempfindlichkeit

Aktivierung von Endothelzellen und Makrophagen durch Fremdstoffeinwirkung u.a. via oxidativem Stress  
Keine Laboranalytik

# Metallallergien sind immer und Acrylat-Allergien in 90 % zellulär bedingte Typ IV-Allergien

## IgE-vermittelte Typ-I-Sensibilisierungen

Allergen (z.B. Pollen)

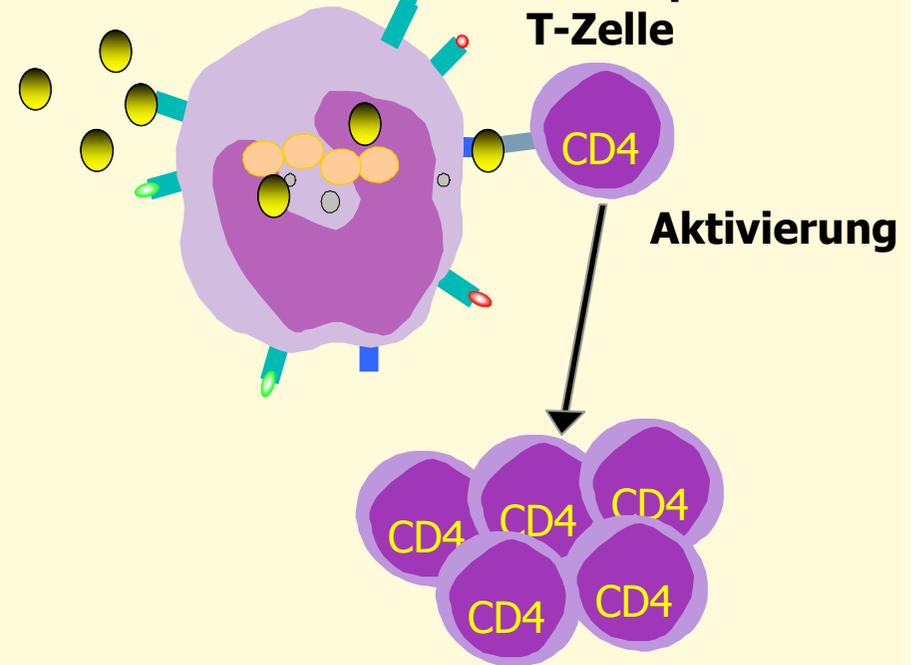


Ausschüttung vasoaktiver Mediatoren (z.B. Histamin) innerhalb von Sekunden bis Minuten

## Zellulär vermittelte Sensibilisierungen (Typ IV)

Haptene (z.B. Nickel)

Nickelspezifische T-Zelle



Proliferation Zytokinsekretion  
Lokale und systemische Entzündung nach Stunden bis Tagen

## Die Klinik bei Typ I- und Typ IV-Allergien

### Typ I-Allergie (Sofortreaktion) - Histamineffekte

- Husten, Niesreiz, Schnupfen oder verstopfte Nase
- verschleimte Atemwege, akute Atemnot
- gerötete, juckende bis tränende Augen
- Haut – Flush, Quaddeln, Erytheme

### Spätmanifestation der Typ I-Allergie - Leukotrieneffekte

- Juckreiz, Hautekzeme
- vermehrte Müdigkeit, Antriebsarmut, verminderte Konzentrationsfähigkeit

### Typ IV-Allergie (chronifizierte Reaktion):

- Hautekzeme bei (Haut)-Kontaktallergien
- Entzündung der Schleimhäute bei intestinalem Kontakt
- systemische Symptome einer Immunaktivierung (IFN $\gamma$ -Effekte)  
(Kopfschmerzen, diffuse Schmerzen in Gelenken und Weichteilen, vermehrte Müdigkeit, Antriebsarmut .... )
- Infekthäufung (v.a. bei dauerhafter Belastung
- .....

# Typ IV-Allergien können lokale und/oder systemische Symptome verursachen

## 1. Kontaktallergien (der Haut)

- die Subkutis im Kontaktbereich ist unmittelbar betroffen
- Schleimhäute sind weniger reaktiv

Metalle: Schmuck, Berufsallergien etc.

Kunststoffe: Pflaster-, Klebstoff – oder Farbenallergien, Berufsallergien

## 2. Systemische Sensibilisierung

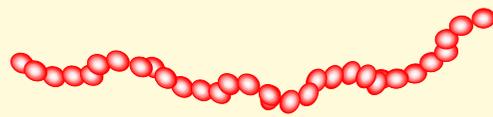
### **Aufnahme in den Organismus erfolgt:**

- über Schleimhäute (Mundschleimhaut, Gastrointestinaltrakt):  
Dentallegierungen, Dentalkunststoffe, Metalle in der Nahrung
- durch endogene Exposition:  
Implantatmaterial, Zemente, Stents, Spirale u.a.

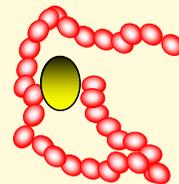
Was passiert bei der Typ IV-Allergie ?

# Metalle und Acrylate sind Haptene (Halbantigene)

normales körpereigenes Protein



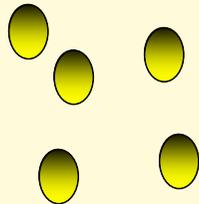
Bindung von Haptenen an diese Proteine



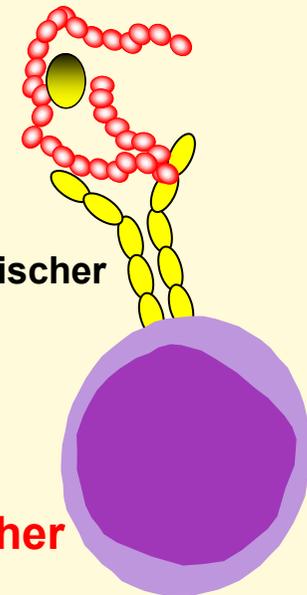
Immunologisch „NEUES Protein“, da neue Struktur

Dieses wird u.U. vom Immunsystem als fremd erkannt.

Metallionen  
Acrylatmonomere

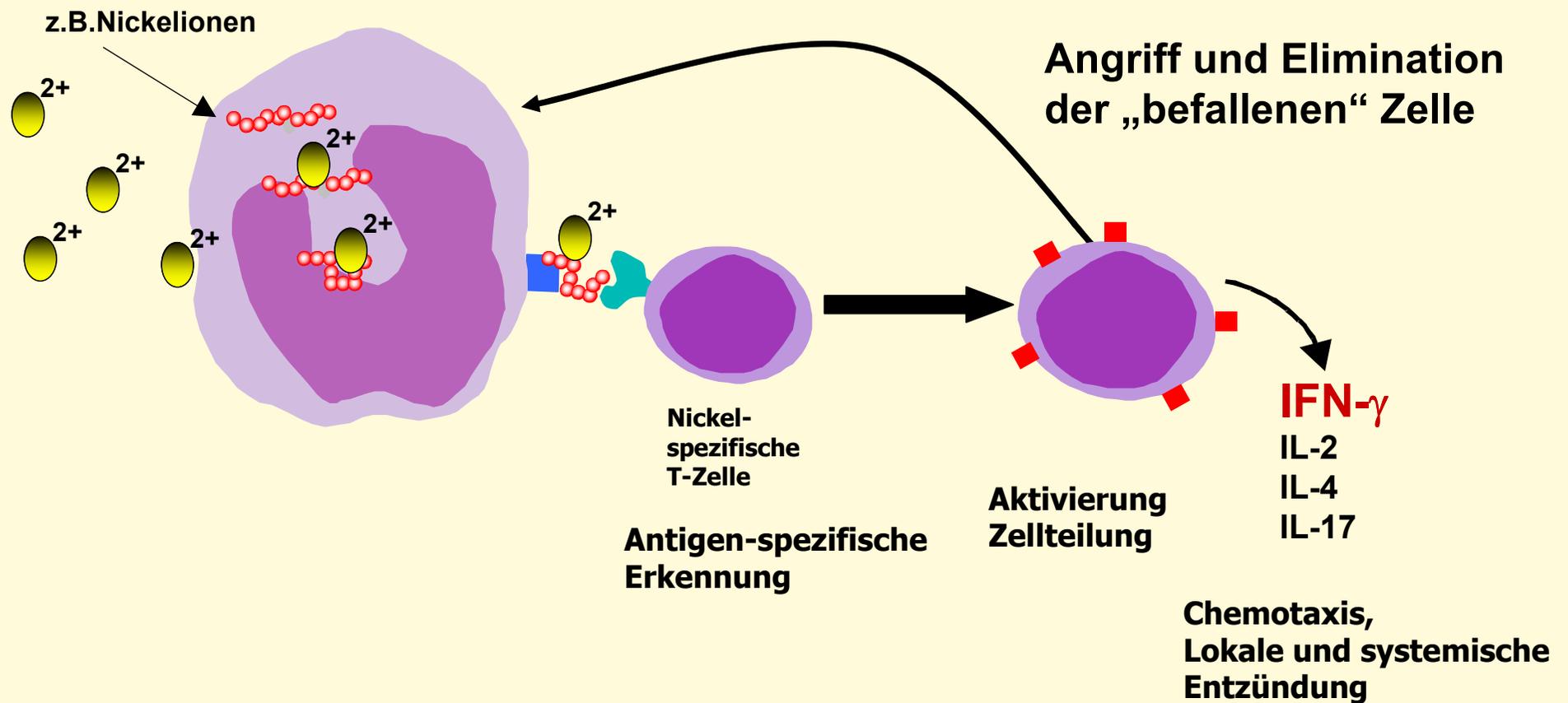


„Allergen“-spezifischer T-Zellrezeptor



Allergenspezifischer T-Lymphozyt

# Allergie bedeutet, dass der Patient TH1-Gedächtniszellen bildet, die das Allergen als fremd erkennen!



# Viele Symptome bei Multisystemerkrankungen werden durch Interferon-gamma vermittelt!

51 024 (Boehringer Ingelheim)

**Imukin®** Injektionslösung

Rp **FS**

**Zus.:** 1 Inj.-Fl. enth.: Interferon gamma-1b 100 µg (= 2 Mio. I.E.).  
5 Injektionsfl. (N2) ..... 857,67

**Anw.:** Verring. der Häufigkeit schwerwieg. Infekt. bei Pat. mit sept. Granulomatose u. bei Pat. mit schwerer, maligner Osteopetrose.

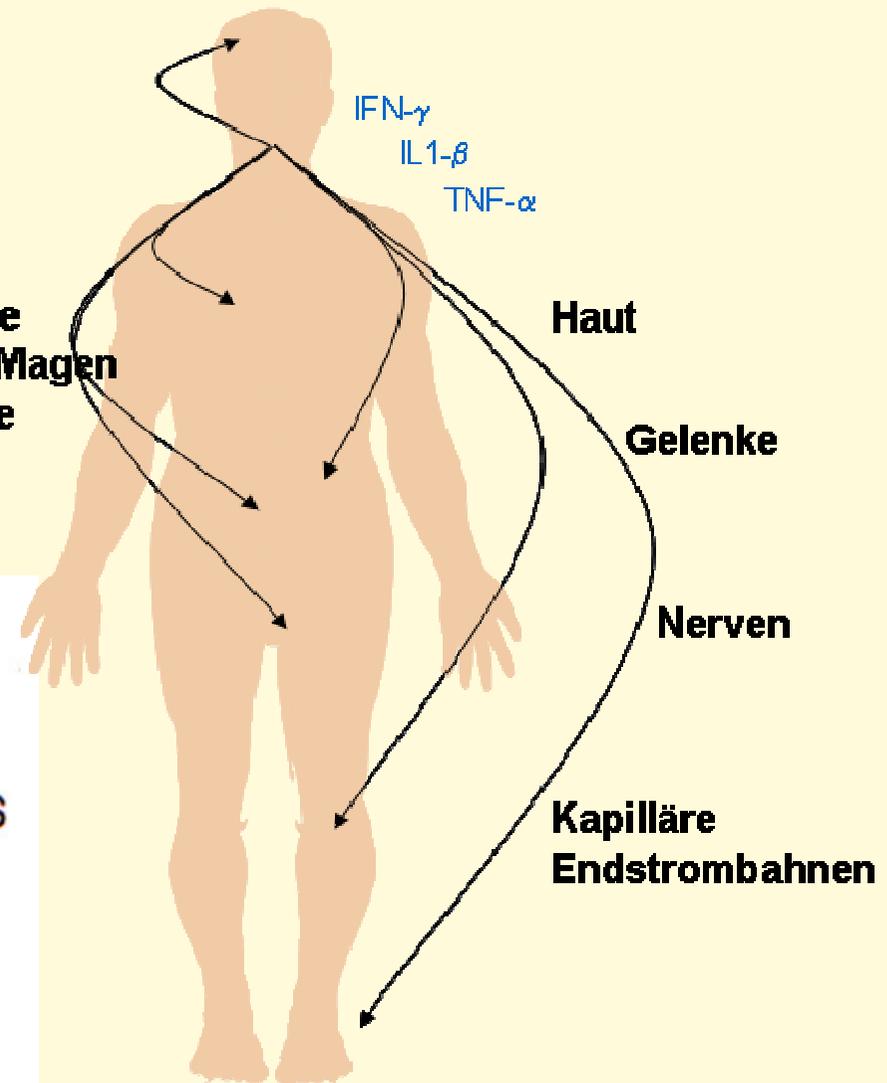
**Gegenanz.:** Überempfindlichk. ggü. eng verwandten Interferonen.

**Anw.-beschränk.:** Bei Pat. mit vorbesteh. Herzerkrank. kann bei Dosen v. 250 µg/m<sup>2</sup>/Tag od. höher, eine akute, selbst limitierte Exazerbation d. kardialen Zustandes auftreten. Pat. mit bek. Anfallsleiden u./od. beeinträchtigter Funkt. d. Zentralnervenssystems. Pat. mit

**Nebenw.:** Neutropenie, Thrombozytopenie, Verwirrung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Muskelschmerz, Gelenkschmerz, system. Lupus erythematodes, Proteinurie, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen an der Inj.-stelle, Müdigkeit, Bild. v. Autoantikörpern, AST- u. ALT-Anstieg.

## Zentrales Nervensystem

**Innere Organe**  
Herz, Leber, Magen  
Genitalorgane



## Percutaneous absorption of gold sodium thiosulfate used for patch testing

HALVOR MÖLLER<sup>1</sup>, ANDREJS SCHÜTZ<sup>2,\*</sup>, BERT BJÖRKNER<sup>1</sup> AND MAGNUS BRUZE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Occupational and Environmental Dermatology, Malmö University Hospital, Malmö, and

<sup>2</sup>Department of Occupational and Environmental Medicine, Lund University Hospital, Lund, Sweden

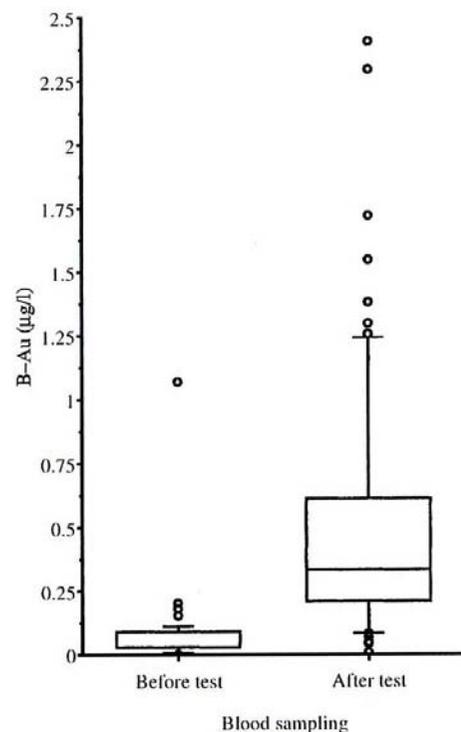


Fig. 1. Gold in whole blood (B-Au) in 66 patients before and after patch testing with gold sodium thiosulfate. The box is defined by the upper and lower quartiles and with the median marked by a subdivision of the box. The whiskers are the lines that extend from the top and bottom of the boxes to the lowest and highest observations, excluding outliers (circles).

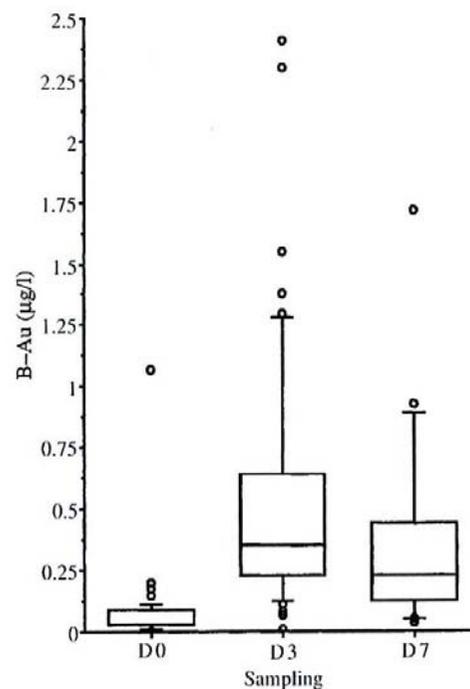


Fig. 2. Gold in whole blood (B-Au) in all the 66 patients sampled before patch testing [day 0 (D0)] ( $n = 66$ ) as well as in those sampled a 2nd time on day 3 (D3) ( $n = 50$ ) and those on day 7 (D7) ( $n = 16$ ). The box is defined by the upper and lower quartiles and with the median marked by a subdivision of the box. The whiskers are the lines that extend from the top and bottom of the boxes to the lowest and highest observations, excluding outliers (circles).

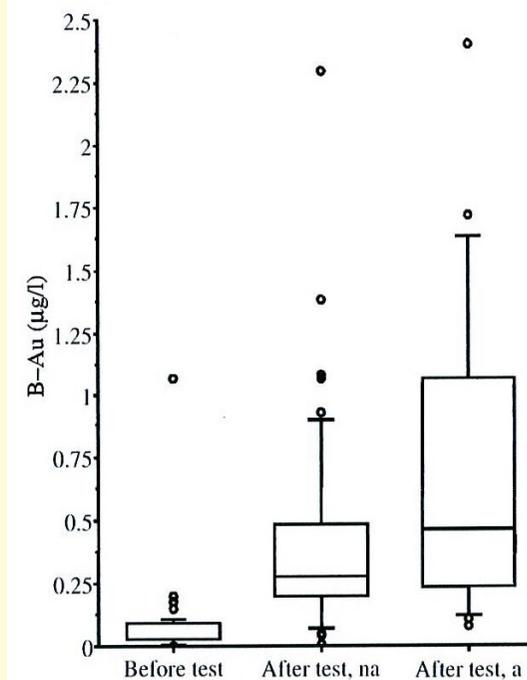


Fig. 3. Gold in whole blood (B-Au) in all the 66 patients sampled before patch testing ( $n = 66$ ) as well as in those not allergic (na,  $n = 46$ ) and those allergic (a,  $n = 20$ ) to gold at the 2nd sampling. The box is defined by the upper and lower quartiles and with the median marked by a subdivision of the box. The whiskers are the lines that extend from the top and bottom of the boxes to the lowest and highest observations, excluding outliers (circles).

# Clinical reactions to systemic provocation with gold sodium thiomalate in patients with contact allergy to gold

H.MÖLLER, B.BJÖRKNER AND M.BRUZE

Department of Dermatology, Malmö University Hospital, S-205 02 Malmö, Sweden

Patient number		Flare up of test reactions to					Flare up of eczema	Toxicoderma	Fever
		GSTM	GSTS	Auranofin	Standard	I.d.			
	IM								
1	P	–	–	–	NT	NT	–	+	–
2	P	–	–	–	–	NT	–	–	–
3	P	–	–	–	–	NT	–	–	–
4	P	+	–	–	NT	NT	–	–	–
5	G	+	+	–	NT	NT	–	–	+
6	G	+	+	–	NT	–	–	+	+
7	G	–	–	–	–	NT	–	+	+
8	G	+	+	–	NT	NT	–	–	–
9	G	+	+	+	NT	NT	–	+	+
10	P	–	–	–	–	NT	–	–	–
11	G	+	+	–	–	–	–	+	–
12	P	–	–	–	–	–	–	–	–
13	G	+	+	–	–	+	–	+	+
14	G	+	+	–	–	+	–	+	+
15	P	–	–	–	NT	NT	–	–	–
16	P	–	–	–	–	–	–	–	–
17	P	–	–	–	–	–	–	–	–
18	G	+	+	–	–	+	+	–	+
19	G	+	+	–	–	+	–	+	+
20	P	–	–	–	NT	NT	–	–	–

GSTM, gold sodium thiomalate; GSTS, gold sodium thiosulphate; I.d., prev not tested.

**Table 1** Results of intramuscular (i.m.) provocation with gold sodium thiomalate or placebo (G/P)

Bakterien

LPS

Pilze

Partikel  
(z.B. Titanoxid)

Immunkomplexe



TNF- $\alpha$   
IL-1  
IL-6  
IL-8  
CRP

Myelomonozytäre  
Entzündung

Viren

intrazellulär  
persistierende  
Bakterien

Xenobiotika  
(z.B. Metalle,  
Acrylate,  
Biozide usw.)

Allergene  
(bei Sensibilisierung)



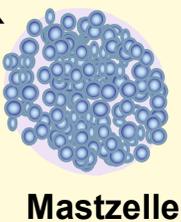
IFN- $\gamma$   
(IP-10)  
IL-17  
IL-4  
IL-10 u.a.

Lymphozytäre  
Entzündung  
(TH1-Immunaktivierung)

Bakterien

Pilze

Xenobiotika  
(z.B. Flammschutzmittel,  
Biozide usw.)



Histamin  
Leukotriene  
TGF- $\beta$   
Serotonin u.a.

Entzündung durch  
Mastzellaktivierung  
(Typ I)-allergische  
Entzündung

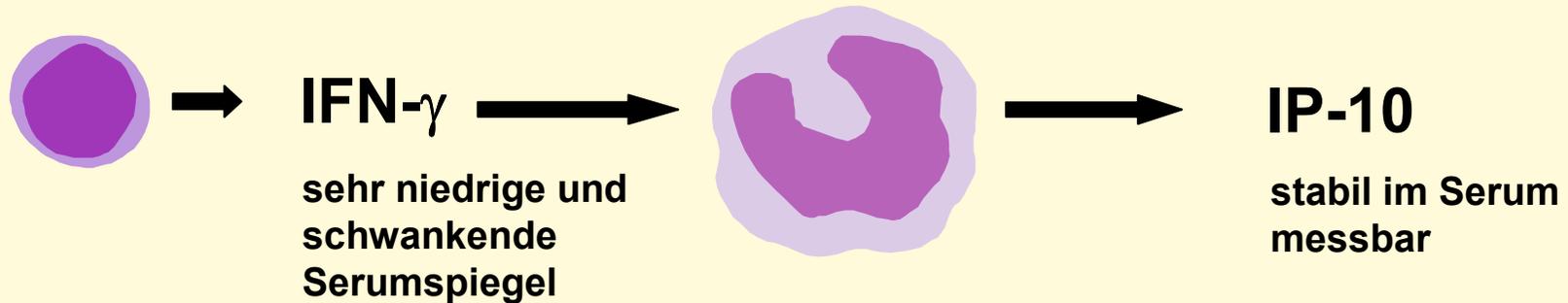
# TH1-dominante Entzündung

Aktivierung von TH1-Lymphozyten  $\Rightarrow$  IFN- $\gamma$   $\Rightarrow$  IP-10

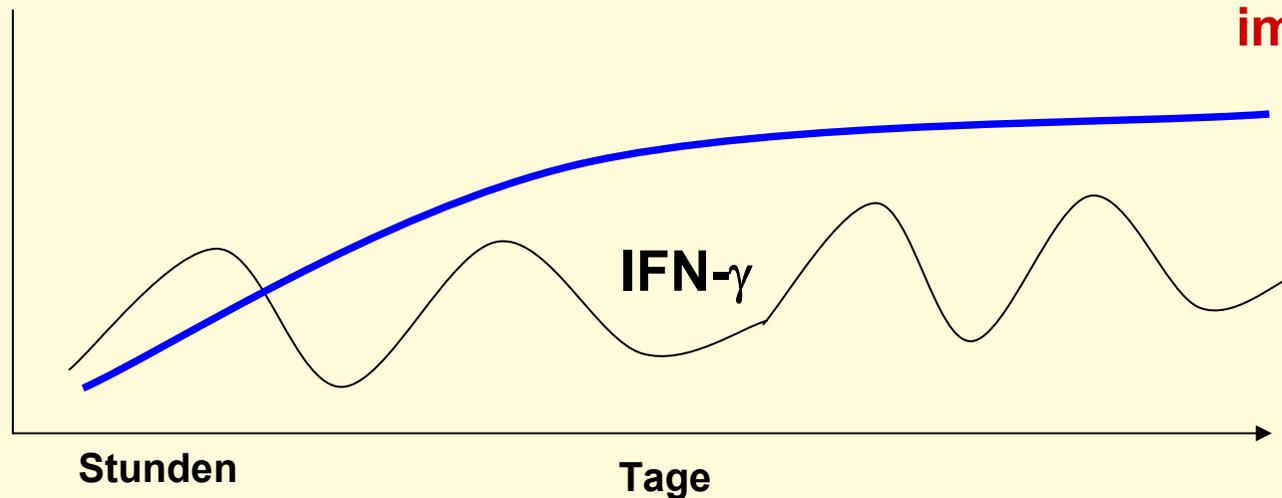
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S. (CLIA)	6.8	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum (PIA)	<b>1944</b>	pg/ml	< 1072
Deutlicher Hinweis auf TH1-Immunaktivierung (IP-10) ohne begleitende myelo-monozytäre Entzündung.			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	34.8	ng/ml	< 75
Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung			
ATP intrazellulär <sup>oo</sup> (CLIA)	2.44	$\mu$ M	> 2.0
ATP liegt im unteren Normbereich. Aktuell kein Hinweis auf eine primäre oder sekundäre Mitochondriopathie.			
MDA-LDL i.S. (EIA)	31.5	U/l	< 40.0
Normaler MDA-LDL-Spiegel. Der Befund spricht gegen eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.			
Freies 3-Nitrotyrosin i. EDTA-Pl. <sup>o</sup>	0.1	$\mu$ g/l	< 1
Kein Hinweis auf nitrosativen Stress			

# IP-10 - idealer Serummarker für die TH1- Immunaktivierung (IP-10 = IFN- $\gamma$ -inducible protein 10)

aktivierte  
TH1-CD4-Zelle



pg/ml im Serum



**IP-10-Spiegel  
im Blut**

**IFN- $\gamma$   $\uparrow$   $\rightarrow$  IDO-Aktivität  $\uparrow$   $\rightarrow$  Tryptophan  $\downarrow$   $\rightarrow$  Serotonin  $\downarrow$   
 $\rightarrow$  Kynurenine  $\uparrow$   $\Rightarrow$  Depression**

## Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
Eingang	<b>21.07.11</b>	Ausgang	<b>27.07.11</b>	

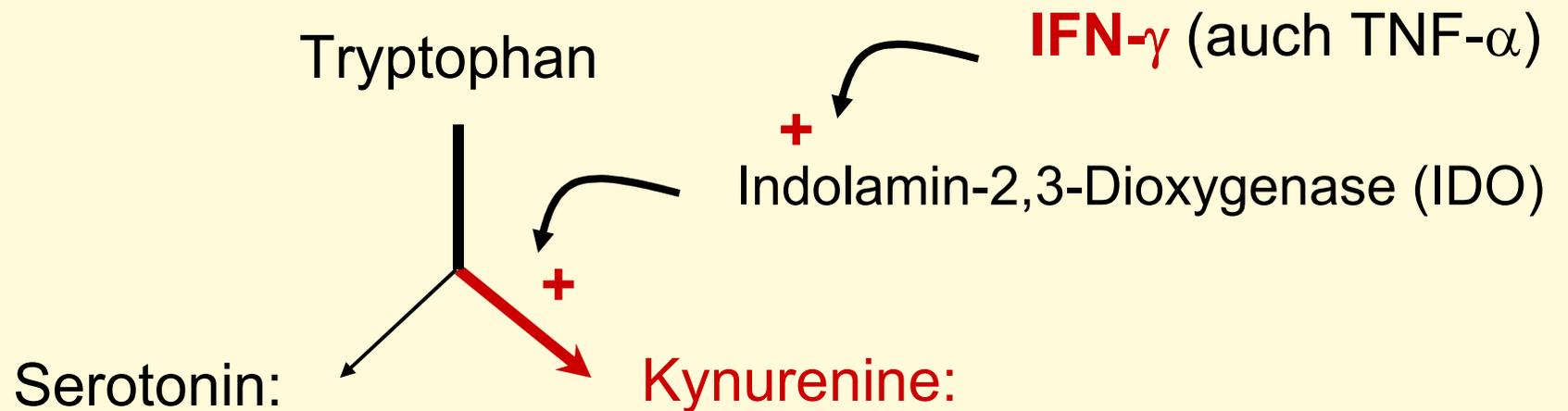
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TNF-alpha i.S.</b>	<b>15.8</b>	pg/ml	< 8.1
<b>IP-10 i.S.</b>	<b>1347</b>	pg/ml	< 1072
<b>Tryptophan i.S./EDTA-Pl.</b>	<b>0.46</b>	mg/dl	0.93 - 1.70
<b>IDO-Aktivität</b>			
Tryptophan (basal)	3.28	$\mu$ g/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	0.35	$\mu$ g/ml	
Ratio basal / aktiviert	<b>9.4</b>		1.8 - 5.6

Bei erhöhter IDO-Aktivität wird Tryptophan beschleunigt abgebaut. Dies kann die Serotonin-Synthese im ZNS beeinträchtigen. Die Metabolite des Tryptophan-Abbaus (Kynurenine) können eine depressive Symptomatik zusätzlich verstärken.

Eine mögliche Ursache der erhöhten IDO-Aktivität ist die erhöhte Freisetzung proentzündlicher Zytokine (Entzündungsursache? Anti-entzündliche Therapie?). Erhöhte Spiegel von TNF-alpha und IP-10 zeigen eine Beteiligung des gesamten Immunsystems an.

Eine mögliche Tryptophan- bzw. 5HTP-Supplementierung sollte nach Normalisierung der IDO-Aktivität bzw. unter sorgfältiger Kontrolle des Tryptophan-Spiegels erfolgen, um eine Akkumulation von Kynureninen zu vermeiden.

# IFN- $\gamma$ aktivierte die IDO-Aktivität und hemmt damit den Tryptophan-Serotoninweg im ZNS



- Stimmung
- Schlaf
- Appetit
- Sexualverhalten

- Neurotoxische Wirkung
- Glutamat-Rezeptor-Wirkung
- Hemmung des Tryptophan-Transports über die Blut-Hirn-Schranke

**depressive  
Symptomatik**

## Die Klinik bei Typ I- und Typ IV-Allergien

### Typ I-Allergie (Sofortreaktion) - Histamineffekte

- Husten, Niesreiz, Schnupfen oder verstopfte Nase
- verschleimte Atemwege, akute Atemnot
- gerötete, juckende bis tränende Augen
- Haut – Flush, Quaddeln, Erytheme

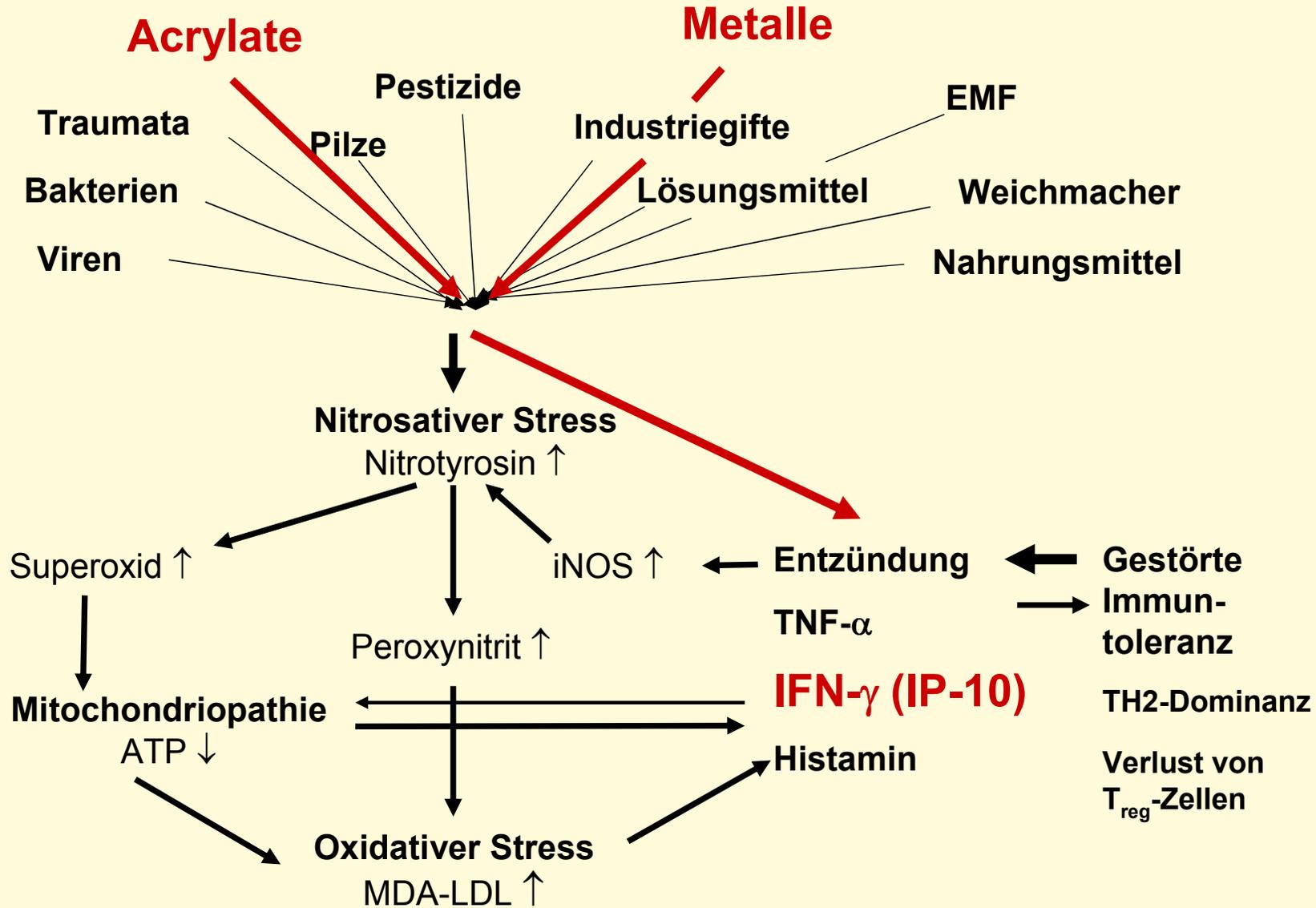
### Spätmanifestation der Typ I-Allergie - Leukotrieneffekte

- Juckreiz, Hautekzeme
- vermehrte Müdigkeit, Antriebsarmut, verminderte Konzentrationsfähigkeit

### Typ IV-Allergie (chronifizierte Reaktion):

- Hautekzeme bei (Haut)-Kontaktallergien
- Entzündung der Schleimhäute bei intestinalem Kontakt
- **systemische Symptome einer Immunaktivierung (IFN- $\gamma$ -Effekte)  
(Kopfschmerzen, diffuse Schmerzen in Gelenken und Weichteilen, vermehrte Müdigkeit, Antriebsarmut ...)**
- Infekthäufung (v.a. bei dauerhafter Belastung)
- .....

# Metalle und Acrylate sind bei bestehender Typ IV-Allergie Triggerfaktor von Multisystemerkrankungen !



# Mitochondriopathie und Oxidativer Stress können Folge einer Typ IV-Allergie sein !

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S. (CLIA)	<b>17.8</b>	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum (PIA)	<b>1555</b>	pg/ml	< 1072
Hinweis auf systemische Entzündung (TNF-a) und auch TH1-Immunktivierung (IP-10).			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	11.5	ng/ml	< 75
Kein Hinweis auf Mastzell-assoziierte Entzündung			
ATP intrazellulär <sup>oo</sup> (CLIA)	<b>1.44</b>	µM	> 2.0
Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine sekundäre Mitochondriopathie.			
MDA-LDL i.S. (EIA)	<b>144</b>	U/l	< 40.0
Ein erhöhtes MDA-modifiziertes LDL spricht für eine gesteigerte Lipidperoxidation bei oxidativem Stress.			
Freies 3-Nitrotyrosin i. EDTA-Pl. <sup>o</sup>	<0.1	µg/l	< 1
Kein Hinweis auf nitrosativen Stress			

**Labordiagnostik der Typ IV-Allergie ?**

# Der Lymphozytentransformationstest (LTT)

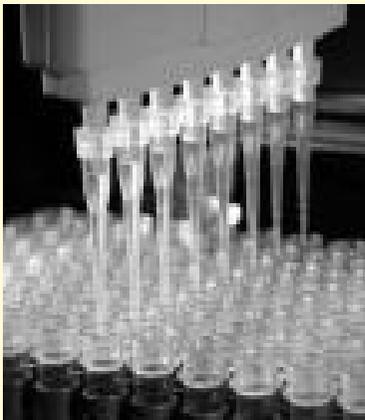
**Gewinnung der Lymphozyten und Monozyten aus Heparinblut durch Dichtegradientenzentrifugation**



**Überführung von  $1,2 \times 10^6$ /ml vitalen Zellen in eine Zellkulturplatte (3-fach)**



**Zugabe von Testantigen (Allergen)**

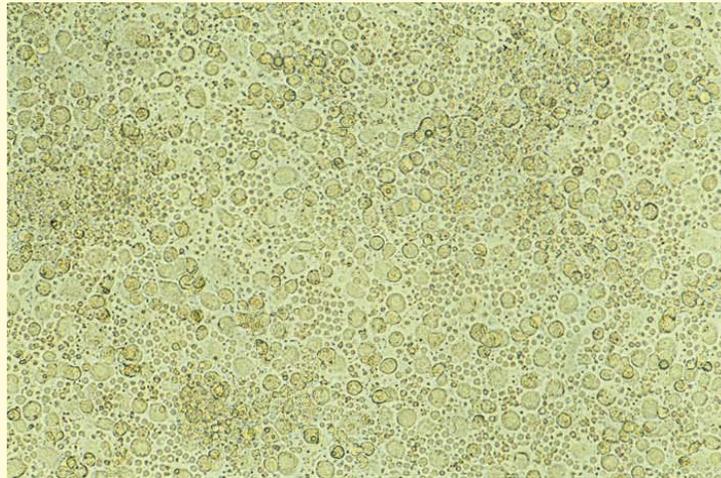


**Inkubation für 6 Tage, 37°C, 5 % CO<sub>2</sub>**

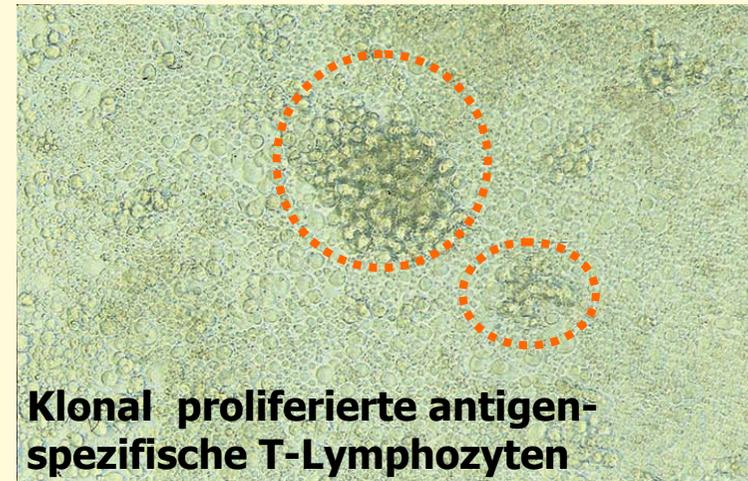


# Ergebnis nach 6 Tagen Zellkultur

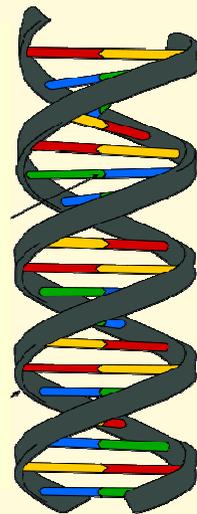
## Keine Sensibilisierung



## Sensibilisierung



Quantifizierung der DNA-Neusynthese durch Bestimmung des  $^3\text{H}$ -Thymidin-Einbaus



DNA  
Desoxyribonucleinsäure



Messung der DNA-Neusynthese im Beta-Counter



## **Voraussetzung für zelluläre Diagnostik ist ein Zellkulturlabor und Zellkulturerfahrung**



**Zellkultur ist „Handarbeit“. Die Ergebnisse sind abhängig von:**

- Testetablierung (Akkreditierung nach DIN 15189)**
- Sorgfalt & Ausbildung der Mitarbeiter**
- technischer Ausstattung des Labors**

# Sensibilisierungen auf Kobalt und Nickel sind häufig

## Ärztlicher Befundbericht

Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Berlin Nicolaistraße 22, 12247 Berlin Tel. (030) 77001-220, Fax. (030) 77001-236
	2587656		
Eingang	28.04.10	Ausgang	04.05.10

### Lymphozytentransformationstest Metalle

	SI		SI
Chrom	1,0	Ethyl-quecksilber	1,0
Gold	1,2	Aluminium	1,0
Kobalt	13,2	Molybdän	1,0
Nickel	13,6	Zinn	1,0
Palladium	1,0	Platin	1,0
Quecksilber	1,0	Kupfer	1,0
Silber	1,0	Cadmium	1,0

Leerwert (Negativkontrolle)	1099	Normalwert < 3000 cpm
Antigenkontrolle	42338 cpm	38,5
Mitogenkontrolle (PWM)	61314 cpm	55,8

Hinweis: Die in Amalgam enthaltenen Legierungsmetalle sind Quecksilber, Silber, Kupfer und Zinn. Diese wurden im Profil einzeln getestet (siehe oben).

Ergebnisse von >3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/CMV/Influenza) und > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

#### Befund:

Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV- Immunreaktion gegenüber Kobalt und Nickel.

Bei der Expositionsvermeidung muss vor allem auch an Modeschmuck (auch Piercingmaterialien !) gedacht werden. Gegenüber den weiterhin getesteten Metallen und Metallverbindungen liegt kein Hinweis auf eine immunologisch bedingte Unverträglichkeitsreaktion vom Typ IV vor.

# Sensibilisierungen auf Aluminium nehmen zu !

Ärztlicher Befundbericht				
Patient	Geburtsdatum	Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
Eingang	10.09.2012	Ausgang	17.09.2012	Versicherung IGeL Kennz. OI/II/III

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Metalle** ( Heparinblut )

	SI		SI
Chrom	1,0	Quecksilber	3,5
Kobalt	1,0	Gold	1,0
Palladium	1,1	Nickel	1,0
Silber	1,0	Cadmium	1,0
Aluminium	12,4	Ethylquecksilber	1,0
Zinn	1,1	Molybdän	1,0
Kupfer	1,0	Platin	1,0

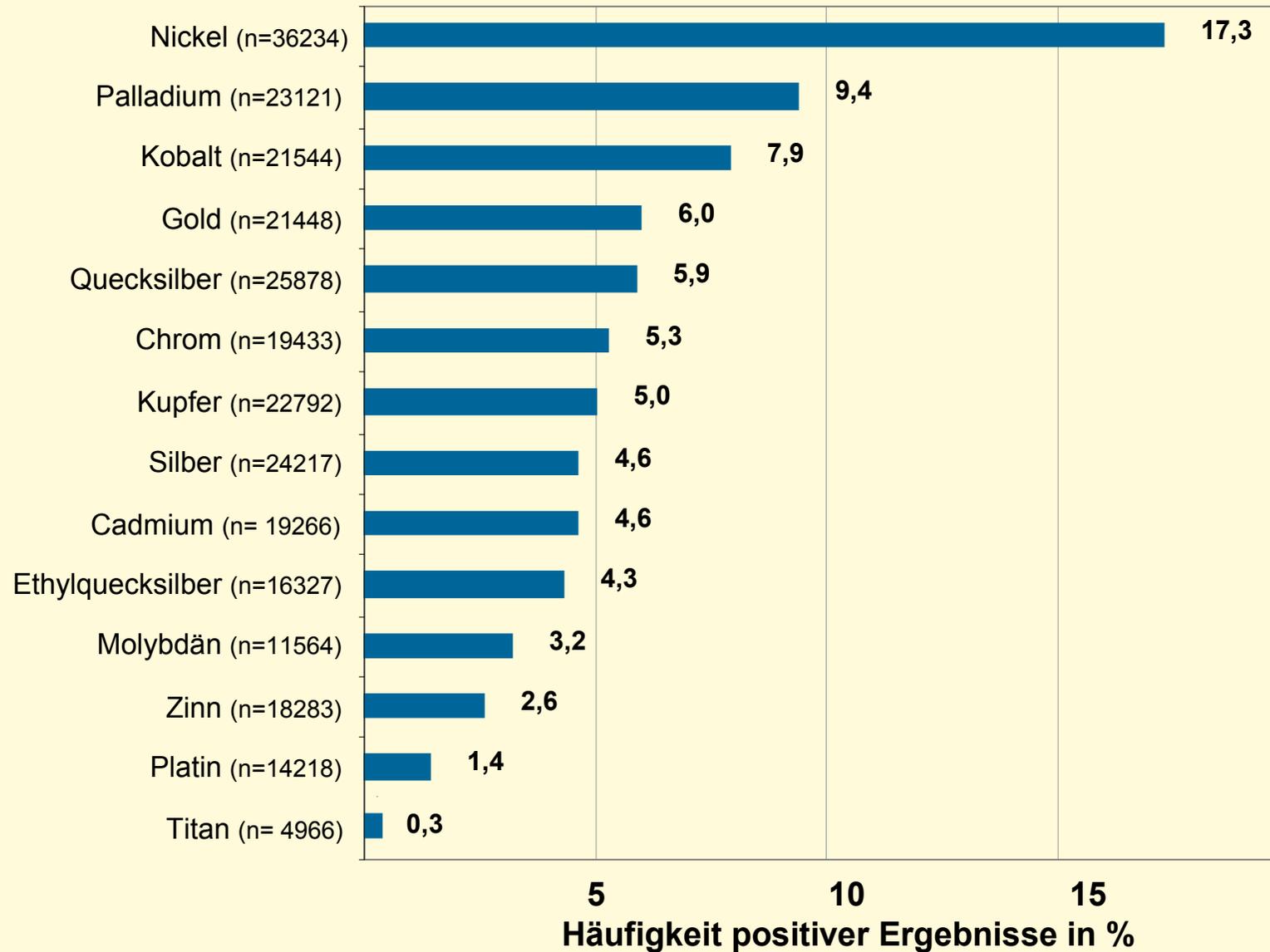
Leerwert (Negativkontrolle)	2170	( Normalwert < 4000 cpm)
Positivkontrolle (Antigen)	83587 cpm	38,5
Mitogenkontrolle (PWM)	101999 cpm	47,0

Hinweis: Die in Amalgam enthaltenen Legierungsmetalle sind Quecksilber, Silber, Kupfer und Zinn. Diese wurden im Profil einzeln getestet (siehe oben).

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

**Befund:**  
 Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV-Immunreaktion gegenüber Aluminium und anorg. Quecksilber.  
 Sensibilisierungen auf Aluminium können Immunreaktionen auf Aluminiumhydroxid bedingen, welches in Injektionslösungen aber auch Deodorants enthalten sein kann.  
 Eine Quecksilbersensibilisierung kann Ursache einer allergisch bedingten Amalgamüberempfindlichkeit sein, da es in Amalgam zu ca. 50 % enthalten ist.

## Ergebnisse LTT-Metalle im Zeitraum 1.1.2007 – 31.1.2013 im Institut für Medizinische Diagnostik Berlin



# Kunststoffallergien beruhen zu 80 % auf Methylmethacrylat (MMA)-Sensibilisierungen

## Ärztlicher Befundbericht

Patient		Geburtsdatum		Tagesnummer	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
Eingang	<b>31.08.2010</b>	Ausgang	<b>06.09.2010</b>	Versicherung	<b>Privat</b>	Kennz. OI/II/III

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Kunststoffe** ( Heparinblut )

	SI		SI
TEGDMA	1,0	N,N-D4T	1,0
BISGMA	1,0	Benzoylperoxid	1,0
HEMA	1,0	Hydrochinon	1,0
BDMMA	1,0	Campherchinon	1,1
Methylmethacrylat	<b>9,5</b>	Formaldehyd	1,0
EGDMA	1,0	Phthalate	1,1
DUDMC	1,0		

### Erläuterung der Abkürzungen:

TEGDMA: Triethylenglycol-dimethacrylat, DUDMC: Diurethandimethacrylat  
 BISGMA: 2,2-Bis-(4-(2-Hydroxy-3-methacryloxypropoxy)-phenyl)propan  
 EGDMA: Etylenglycoldimethacrylat, HEMA: 2-Hydroxyethylmethacrylat  
 BDMMA: Butandiol-1-4-Methacrylat, N,N-D4T: N,N-Dimethyl-4-toluidin  
 4,4-IP-diphenol: 4,4-Isopropyliden-diphenol (Bisphenol A)  
 Methylmethacrylat (=MMA/PMMA)

Leerwert (Negativkontrolle)	1160	( Normalwert < 4000 cpm)
Positivkontrolle (Antigen)	15634 cpm	13,5
Mitogenkontrolle (PWM)	52445 cpm	45,2

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

# .... aber in 20 % sind andere Acrylate, Weichmacher oder Polymerisationsinitiatoren verantwortlich

## Lymphozytentransformationstest Kunststoffe

	SI		SI
TEGDMA	7,5	N,N-D4T	1,0
DUDMC	1,0	Hydrochinon	1,0
BISGMA	6,9	Benzoylperoxid	1,0
EGDMA	1,0	Campherchinon	1,0
HEMA	1,2	Formaldehyd	1,0
Methylmethacrylat	1,0	Pthalate	1,0
BD-1,4-MMA	7,2		

Leerwert (Negativkontrolle)	572	Normalwert < 3000 cpm
Antigenkontrolle	14972 cpm	26,2
Mitogenkontrolle (PWM)	41346 cpm	72,2

### Erläuterung der Abkürzungen:

TEGDMA: Triethylenglycol-dimethacrylat  
 DUDMC: Diurethandimethacrylat  
 BISGMA: 2,2-Bis-(4-(2-Hydroxy-3-metacryloxypropoxy)-phenyl)propan  
 EGDMA: Etylenglycoldimethacrylat  
 HEMA: 2-Hydroxyethylmethacrylat  
 BD-1,4-MMA: Butandiol-1,4-methacrylat  
 N,N-D4T: N,N-Dimethyl-4-toluidin

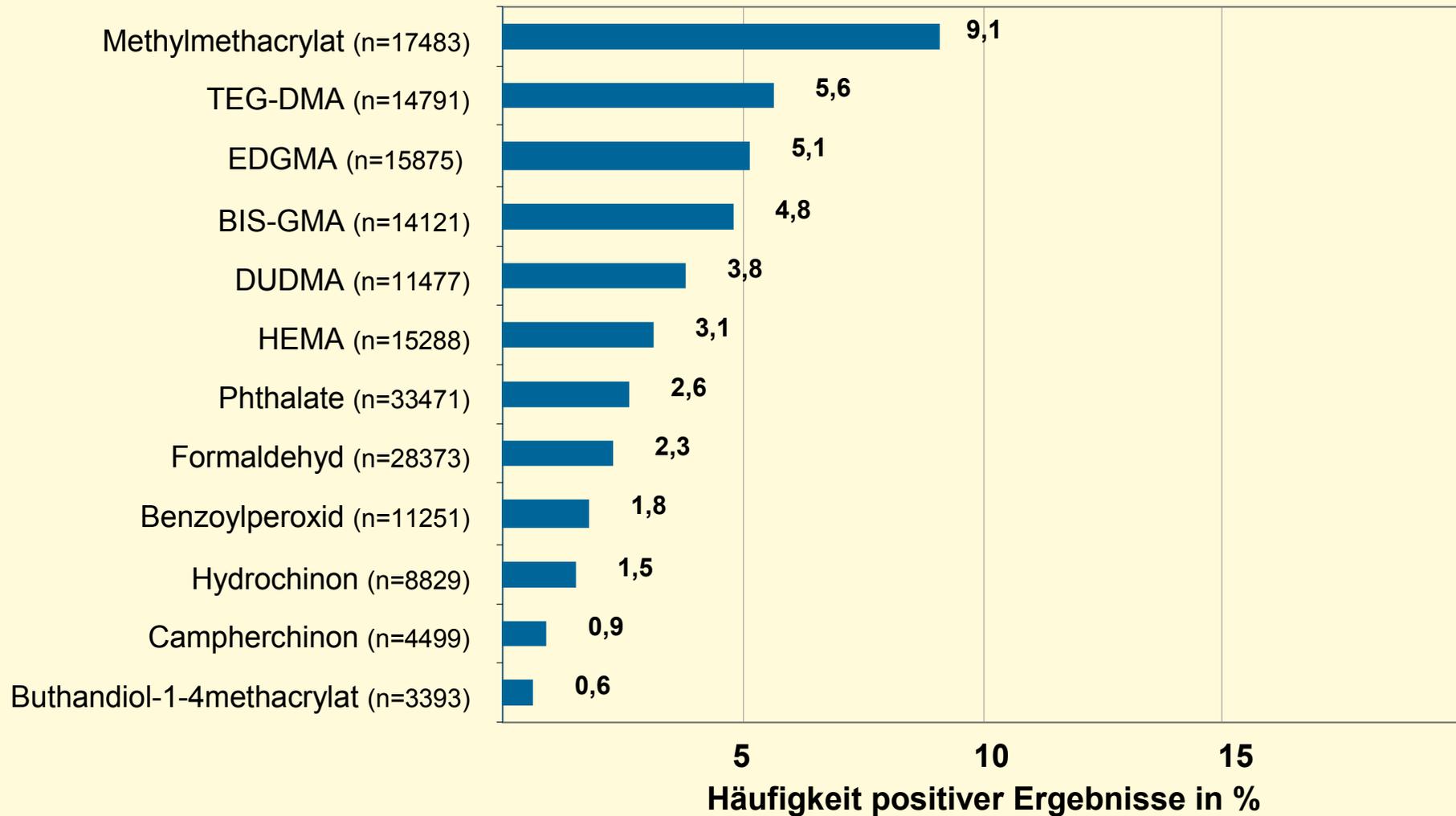
Ergebnisse von >3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/CMV/Influenza) und > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

### Befund:

Im LTT Nachweis einer seltenen Mehrfachsensibilisierung im Sinne einer Typ IV- Immunreaktion gegenüber den Kunststoffmonomeren TEG-DMA, BIS-GMA und auch Butandiol-1,4-methacrylat.

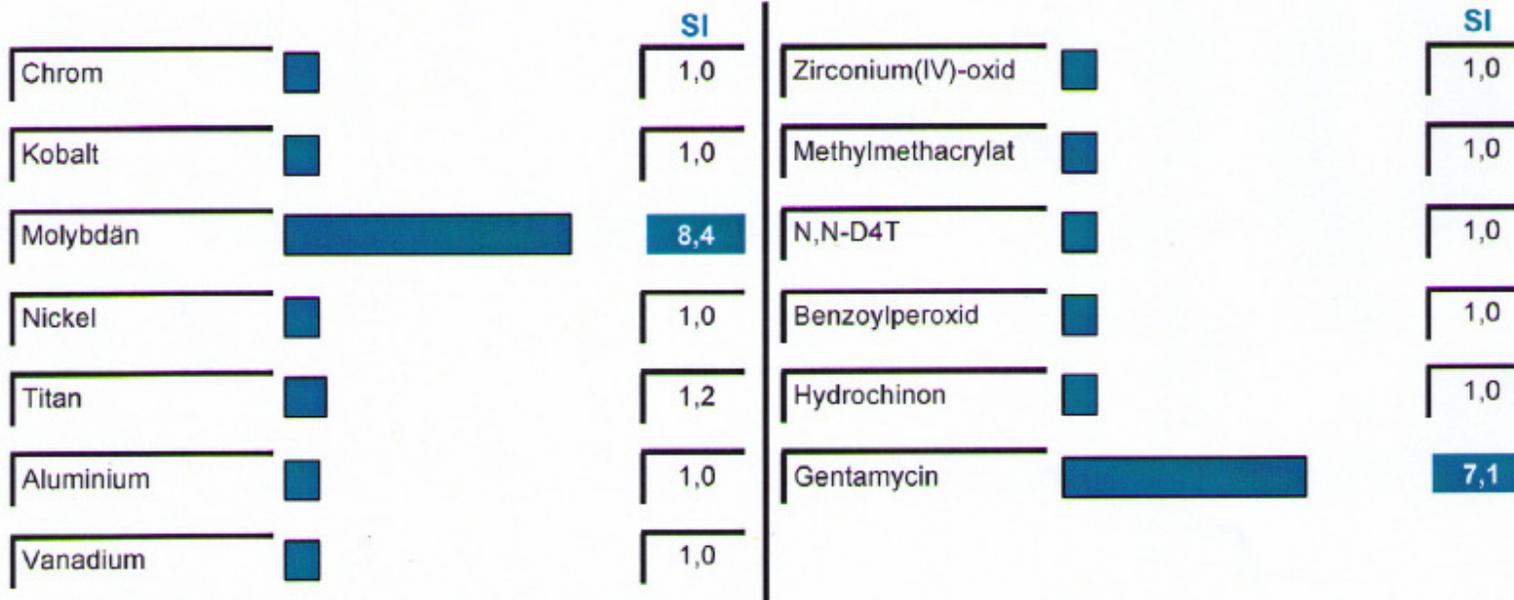
Gegenüber den Polymerisationsinitiatoren und anderen möglichen Inhaltsstoffen von Dentalkunststoffen (rechte Seite des Befundes) liegt keine Sensibilisierung vor.

## Ergebnisse LTT-Kunststoffe im Zeitraum 1.1.2007 – 31.1.2013 im Institut für Medizinische Diagnostik Berlin



# LTT-Implantatmaterial für die Orthopädie und Chirurgie

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Implantatmetalle** ( Heparinblut )



Leerwert (Negativkontrolle)	1369	( Normalwert < 4000 cpm)
Positivkontrolle (Antigen)	20220 cpm	14,8
Mitogenkontrolle (PWM)	117758 cpm	86,0

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Stimationsindizes (SI) für das jeweilige Allergen (Mittelwert). Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert von 3 isoliert untersuchten Stimationsansätzen. Dieser Wert ist zusätzlich als Balken dargestellt. Der Stimationsindex ist der Quotient aus der allergeninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden allergenspezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis, zelluläre Sensibilisierung). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollten.

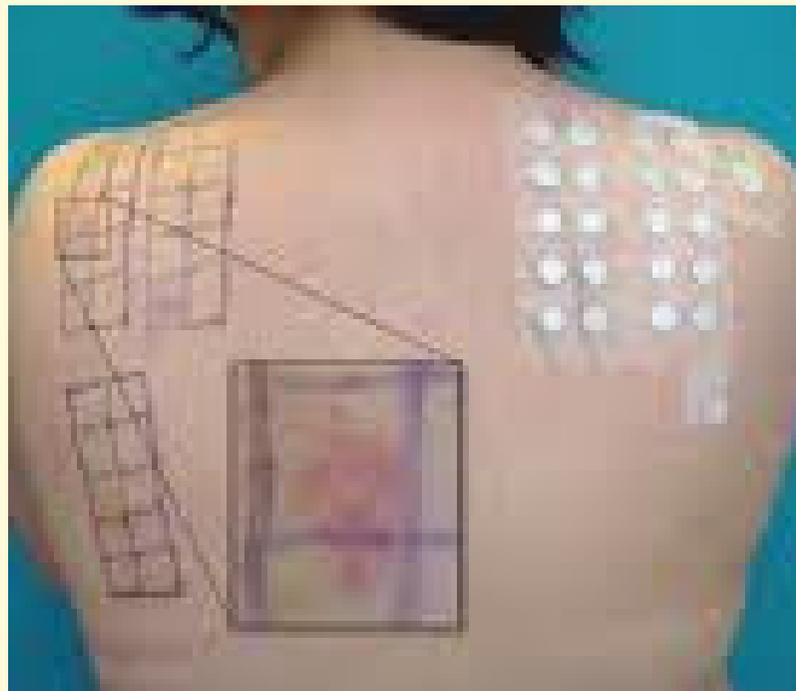
## Befund:

Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV- Immunreaktion gegenüber Molybdän sowie auch gegenüber Gentamycin.

Molybdän ist in Chrom-/Kobalt-/Molybdänlegierungen enthalten. Gentamycin ist häufig Bestandteil von Knochenzementen.

**Bis heute kontrovers diskutiert**

**LTT und/oder Epikutantest ?**



**Das Robert-Koch-Institut relativiert in seiner Neufassung der Stellungnahme Zum LTT als berufspolitisch „unabhängige“ Institution die unablässige Ablehnung von Konkurrenzmethoden des Hauttestes.**

Empfehlung des Robert Koch-Instituts

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -  
Gesundheitsschutz 2008 · 51  
DOI 10.1007/s00103-008-0641-3  
Online publiziert:  
© Springer Medizin Verlag 2008

**„Qualitätssicherung beim  
Lymphozytentransformations-  
test“ – Addendum zum LTT-Papier  
der RKI-Kommission „Methoden  
und Qualitätssicherung in der  
Umweltmedizin“**

Mitteilung der Kommission „Methoden und  
Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“

**LTT als Bestandteil der  
Allergiediagnostik**

tiv, oral). Wie der LTT misst auch der Epikutantest eine Sensibilisierung, aber mit dem Unterschied, dass der LTT eher die systemischen Lymphozyten erfasst und der Epikutantest überwiegend dermale Effekte anzeigt. Für verschiedene Stoffe ist

Bei Verdacht auf Hypersensibilisierung vom Typ 4 erscheint es in der Regel sinnvoll, zuerst einen Epikutantest durchzuführen, danach erst die Möglichkeit eines LTT in Erwägung zu ziehen, vor allem wenn bei dringendem klinischen Verdacht auf eine Kontaktallergie der Epikutantest ein negatives oder fraglich positives Ergebnis (unspezifische Hautreak-

### Vorteile des LTT im Vergleich zum Epikutantest

Der LTT bringt keine Risiken für den Patienten wie Induktion oder Verstärken einer Überempfindlichkeit, Induktion von Hauterscheinungen, Ulzeration, Keloidbildung, Verfärbung, anaphylaktische Reaktionen und ist auch nicht von der Hautbeschaffenheit abhängig. Die mit dem Epikutantest verbundenen Unannehmlichkeiten und der Zeitaufwand für den Patienten entfallen [53]. Es wird nicht die lokale, sondern die systemische Sensibilisierung getestet, was bei entsprechender Manifestation vorteilhaft sein kann. Ferner ist die Auswertung beim LTT weniger subjektiv [54].

**„Ein negativer Hauttest schließt eine systemische Typ IV-Sensibilisierung nicht aus !“.**

**Hinweis auf Risiken der Hauttestung !**

**Hinweis auf Einfluss der Hautbeschaffenheit auf das Hauttestergebnis**

**„Vorteil des LTT ist die fehlende Subjektivität bei der Auswertung“**

## ... und es besteht die Gefahr der Sensibilisierung durch den Epikutantest selbst !

TABLE I.—*Persistence and Change of Test Reactions*

	Unchanged		Changed to	
	pos.	neg.	pos.	neg.
Potassium bichromate	21	350	8	0
Cobalt chloride	23	337	17	2
Nickel sulphate	35	341	2	1
Balsam of Peru	22	343	7	7
p-phenylenediamine	6	352	16	5
p-aminoazobenzene	7	335	35	2
Epoxy resins	0	370	1	2
Formaldehyde	18	351	3	7
Diethylstilbestrol	3	374	2	0
Cinnamon	0	367	3	3

Häufigkeit der  
Hauttest-  
induzierten  
Sensibilisierungen  
(nach 6 Monaten)

2,3 % bei Chrom

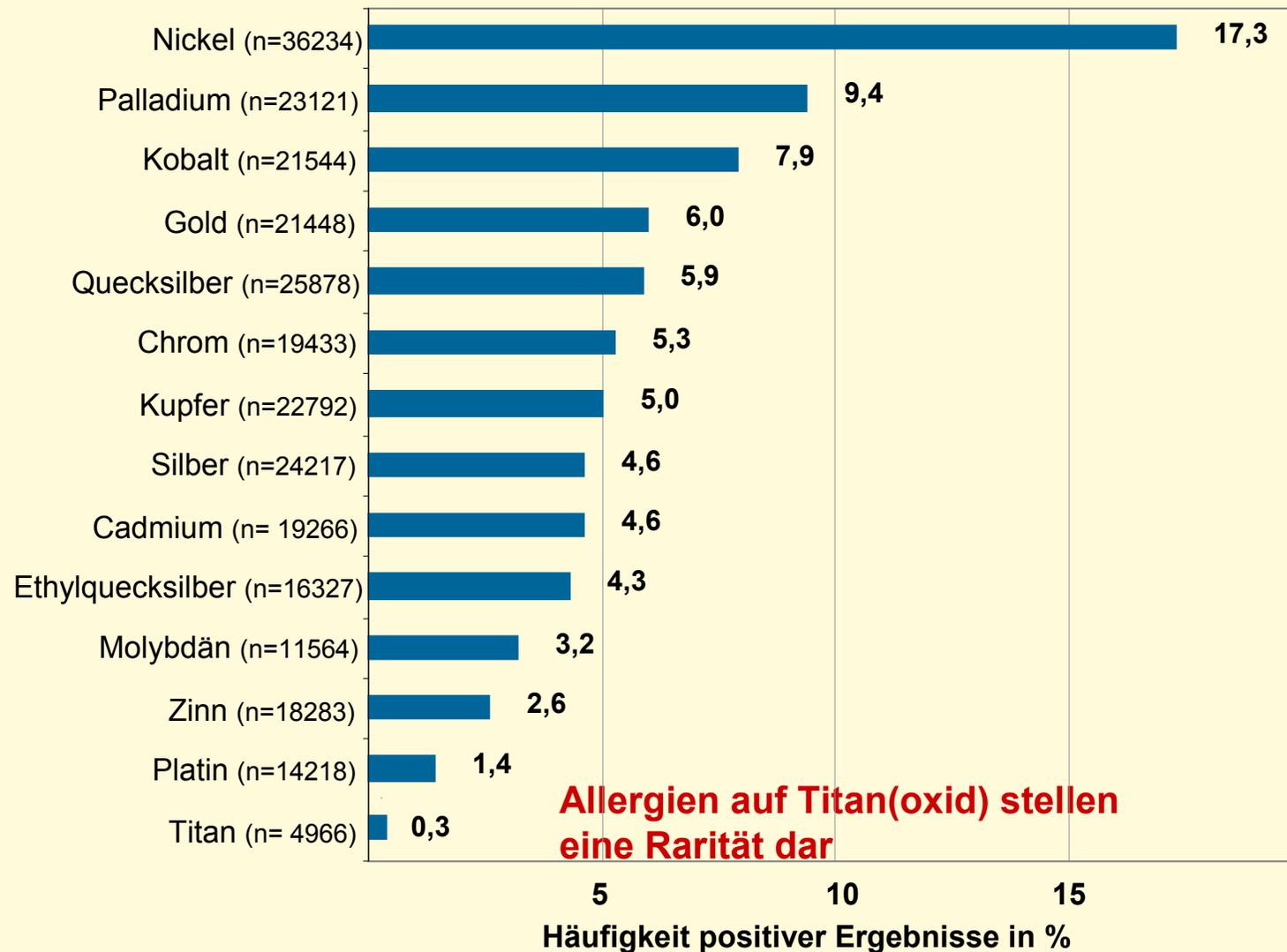
5,1 % bei Cobalt

0,6 % bei Nickel

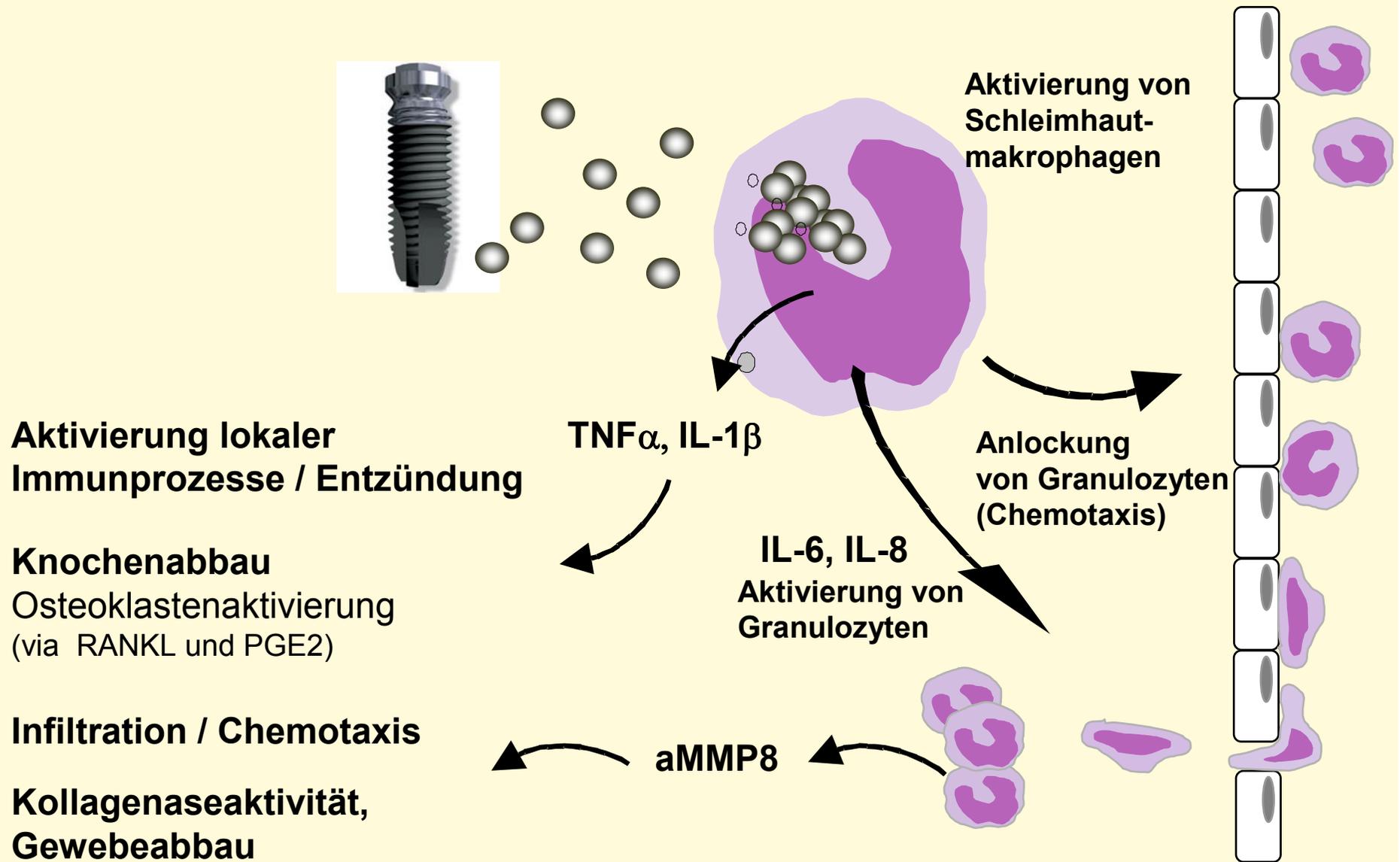
10,44 % bei  
p-Aminoazobenzen

# Die Titanunverträglichkeit ist keine Allergie

sondern eine verstärkte Reaktion der Gewebemakrophagen auf Titanoxidpartikel im Gewebe



# Periimplantitis und Perimukositis sind bedingt durch eine unspezifischen Entzündungsreaktion



# Was macht den Titan-“sensiblen“ Patienten aus?

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Titan-Stimulationstest</b>			
TNF-a stimuliert	<b>440.0</b>	pg/ml	< 20.0
IL1-b stimuliert	<b>77.0</b>	pg/ml	< 15.0

Erhöhte Freisetzung von IL1 und TNFa nach Stimulation von Makrophagen mit Titanoxid. Im Einklang damit liegt die Entzündungsneigung GRAD 4 vor.

Somit besteht eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanpartikel. Diese Befundkonstellation stellt eine Prädisposition für einen primären bzw. sekundären Titan-implantatverlust und/oder ein Titan assoziiertes Immungeschehen dar.

## Molekulardiagnostik/-Genetik

### Zytokinpolymorphismen Profil

**GRAD 4**

IL1A -889: Genotyp CT  
IL1B +3953: Genotyp CT  
IL1RA +2018: Genotyp CC  
TNFa -308: Genotyp GA

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNFa und IL1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten.

Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine sehr stark erhöhte Entzündungsaktivität (Grad 4).

## **Zusammenfassung**

**Metallionen, Acrylate und andere Kunststoffbestandteile sind potente Allergene (bzw. Haptene).**

**Auf Metalle gibt es nur, auf Kunststoffe überwiegend Typ IV-Allergien.**

**Es muss klinisch und diagnostisch unterschieden werden in:**

- 1. Kontaktallergien (der Haut)**
- 2. systemische Sensibilisierungen**

**Typ IV-Allergien können mit einer TH1-Entzündung einhergehen.**

**Die Symptome bei systemischer Sensibilisierung können denen eines grippalen Infektes ähnlich sein.**

**Zur Diagnostik ist bei systemischen Sensibilisierungen der LTT dem Epikutantest in jedem Fall vorzuziehen.**