

ITT® - CYRA®

Nachweis von Unverträglichkeitsreaktionen in der Zahnmedizin

Dipl. Biol. Wolfgang Mayer

In der zahnärztlichen Praxis kommen Patienten und Behandelnde mit einer Vielzahl von Substanzen in Kontakt, die potentiell Unverträglichkeitsreaktionen auslösen können. In erster Linie sind hier die verwendeten Zahnersatzmaterialien zu nennen, wie Metalle, Kunststoffe, Kleber, Zemente und Wurzelfüllmaterialien. Aber auch Medikamente wie Antibiotika, Analgetika und Lokalanästhetika oder Hilfsmittel wie latexhaltige Stoffe bergen das Risiko für Patienten-individuelle Unverträglichkeitsreaktionen. Neben der großen Menge an potentiell auslösenden Stoffen ist zudem ein breites Spektrum an Reaktionstypen möglich. Für Metalle und Kunststoffkomponenten werden in erster Linie Kontaktallergien mit dem Muster einer T-Zell-vermittelten TypIV-Sensibilisierungsreaktion beschrieben. Medikamente können von antikörpervermittelten Sofortreaktionen (TypI-Allergien) über antikörpervermittelte verzögerte Mechanismen (TypII- und TypIII-Allergien) ebenso T-Zell-vermittelte Spätreaktionen (TypIV-Allergien) oder pseudoallergische Reaktionen auslösen.

Neben der Testung von Sensibilisierungsreaktionen über die Haut haben sich wegen der bekannten Nachteile (u. a. Gefahr der initialen Sensibilisierung durch die Testung, subjektives Verfahren, systemische Sensibilisierungen sind nicht zwingend über die Haut erkennbar) in den letzten Jahren zunehmend labordiagnostische Verfahren etabliert.

Wertigkeit der Lymphozytenproliferationsmessung im LTT

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) zum Nachweis von TypIV-Sensibilisierungsreaktionen wird von vielen Laboratorien für die Fragestellung Dentalwerkstoffunverträglichkeit angeboten. Ein Grundproblem jeder LTT-Methode mit der Messung der Zellproliferation besteht in der unklaren klinischen Wertigkeit eines positiven LTT-Ergebnisses. Dabei kann es sich um eine klinisch stumme (latente) Sensibilisierungsreaktion ohne entzündliche

Charakteristik handeln oder um eine entzündungsauslösende und damit klinisch relevante Immunreaktion. Die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) resümiert dementsprechend in der aktuellen Leitlinie zur Allergiediagnostik: „Sensibilisierung bedeutet nicht Allergie! Eine erhöhte Lymphozytenstimulation kann auch als Ausdruck einer normalen Auseinandersetzung des Organismus mit einem Antigen interpretiert werden“ (Renz 2009). So konnte auch bei Personen ohne klinisch manifeste Nickel-Allergie ein proliferatives Potential gegenüber Nickel-Salzen in-vitro nachgewiesen werden, die Differenzierung zu Nickel-Allergikern war am besten über die Messung des Botenstoffmusters der Zellen möglich (Cavani 2003). Diese Botenstoffe von Immunzellen werden auch als Zytokine bezeichnet und sind z. B. im Bereich der Infektionsdiagnostik schon seit Jahren als spezifischer diagnostischer Read-Out in in-vitro Testsystemen etabliert.

ITT® - CYRA®

Die modernste und differenzierteste Variante der in-vitro Testung stellt demnach die Messung der Botenstoff (Zytokin)-Freisetzung der Zellen gegenüber der Testsubstanz in der Kurzzeitkultur dar (Jacobson 2002). Lange waren allerdings die technischen Methoden dazu im Verhältnis zum LTT sehr aufwändig und teuer und damit nicht für eine routinegängige Diagnostik geeignet. Technologische Fortschritte in der simultanen Bestimmung verschiedener Parameter (sogenannte Multiparametertechniken) erlauben heute den routinegängigen Einsatz der Zytokinanalytik für die Diagnostik von Unverträglichkeitsreaktionen zu vertretbaren Kosten. Diese als ITT® (Immuntoleranztest) oder CYRA® (Cytokine-Release-Assay) bezeichneten Verfahren haben gegenüber den LTT-Varianten entscheidende Vorteile: Zum einen die schnellere Testdurchführung (2-3 Tage gegenüber 7-8 Tage), zum anderen die differenziertere Aussage über die Art der vorliegenden Immunreaktion. Dabei ist die Aussage des LTT (Gedächtniszellnachweis)



im Ergebnis des CYRA® über die Messung des proliferationsauslösenden Botenstoffes Interleukin 2 enthalten. Die Zytokinbestimmung in der Zellkultur wird in einer Stellungnahme vom RKI zur differenzierten Diagnostik bei umweltmedizinischen Fragestellungen grundsätzlich befürwortet (RKI 2001/2004). Mit CYRA® können neben allen im Dentalbereich eingesetzten Metallen bzw. Legierungen auch Kunststoffe, Verbundmaterialien und Wurzelfüllmaterialien getestet werden. Zusätzlich ist die Austestung von Originalwerkstoffen möglich (Materialprobe). Materialverträglichkeiten können sowohl unter kurativen (bei bereits bestehendem Zahnersatz) als auch unter präventiven (vor Einbringung von Zahnersatzmaterial) Fragestellungen untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit zytokinbasierten Testsystemen wie dem ITT® oder CYRA® die derzeit empfindlichste, schnellste, differenzierteste und weitreichenste Aussage über eine immunologische Sensibilisierungsreaktion getroffen werden kann. Deshalb empfiehlt sich der CYRA® heute in erster Linie als labordiagnostisches Verfahren zur Feststellung einer Unverträglichkeitsreaktion gegenüber Dentalwerkstoffen. Zudem eröffnet die Methode wei-

tere Optionen in der Objektivierung von Immunreaktionen gegenüber Schadstoffen, Medikamenten oder Chemikalien. Durch die Auswahl geeigneter Botenstoffe kann zusätzlich eine umfassende Beurteilung der immunologischen Reaktionslage erfolgen, mit einer Testung können verschiedene Typen von aberranten Immunreaktionen sowie pseudoallergische Phänomene ohne Gedächtniszellbeteiligung erkannt werden.

Literatur

- Cavani et al.: Human CD25 Regulatory T Cells Maintain Immune Tolerance to Nickel in Healthy, Nonallergic Individuals. *The Journal of Immunology*, 2003, 171: 5760-5768
- Jacobson E, Masjedi K, Ahlborg N et al.: Cytokine Production in nickel-sensitized individuals analysed with enzyme-linked immunospot assay: possible implications for diagnosis. *Br J Dermatol* 2002, 147:442-449
- Renz H, Biedermann T, Bufe A, Eberlein B, Jappe U, Ollert M, Petersen A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel Th., Worm M. Leitlinie der DGAKI zur in-vitro Allergiediagnostik vom 29.4.2009
- Robert Koch Institut: Bedeutung von Zytokinbestimmungen in der umweltmedizinischen Praxis. *Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 2004, 47: 73-79

Untersuchungen

Derzeit ist die CYRA® -Methode in folgenden Varianten routiniegängig verfügbar:

CYRA®-Profile

- CYRA®-Metalle Gold, Palladium, Nickel, Silber, Chrom, Cobalt, Titan, Vanadium, Molybdän, Platin
- CYRA® Kombiprofil Metalle und Kunststoffe Quecksilber, Gold, Palladium, Nickel, Silber, Chrom, HEMA, TEGDMA, MMA, Cobalt
- CYRA® Amalgam Quecksilber, Silber, Zinn
- CYRA®-Goldlegierungen Gold, Silber, Platin, Palladium, Zinn, Indium, Iridium
- CYRA®-Implantatmetalle Titan, Vanadium, Aluminium, Chrom, Cobalt, Molybdän
- CYRA®-Kunststoffe/Kleber MMA, BisGMA, TEGDMA, Benzoylperoxid, 4,4-IPDP, Hydrochinon, Ethylenglycoldimethylat, HEMA
- CYRA®-Zemente Phosphatzement, Ketac Bond
- CYRA®-Titan

CYRA®-Individualproben

- CYRA®-Lokalanästhetika Lidocain, Procain, Ultracain, Xylonest
- CYRA®-Analgetika ASS, Diclophenac, Ibuprofen, Paracetamol, Metamizol
- CYRA®-Antibiotika Penizillin, Cephalosporin, Tetracyclin, Sulphamethoxazol

Für die Untersuchung wird Natriumheparin-Blut benötigt, welches nicht älter als 24h sein sollte (Kuriertransport!).