

Immunsystemdysfunktionen durch Zahnmetalle: Low dose – long time



Dr. med. dent. Johanna Graf

Die Integration metallischer Werkstoffe in der Zahn- und Humanmedizin ist allgegenwärtig geworden, jedoch deuten zunehmende Evidenzen darauf hin, dass eine chronische Exposition gegenüber diesen Materialien die Immunsystemfunktion signifikant beeinträchtigen und zur Pathogenese verschiedener chronischer Erkrankungen beitragen kann. Diese Übersichtsarbeit untersucht die immunotoxikologischen Mechanismen, durch die Zahnmetalle die systemische Gesundheit beeinflussen, mit besonderem Fokus auf chronische Niedrigdosis-Expositionsmuster und deren klinische Manifestationen.

Einleitung

Metalle erfüllen essenzielle wichtige Funktionen als Kofaktoren enzymatischer Reaktionen und Stoffwechselprozesse. Essenzielle Spurenelemente wie Zink, Selen, Magnesium, Kupfer, Mangan, Chrom und Kobalt sind für die optimale Zellfunktion unverzichtbar. Das therapeutische Fenster zwischen benefiziellen und toxischen Effekten bleibt jedoch schmal, und selbst essenzielle Metalle können schädliche Wirkungen entfalten, wenn sie in supraphysiologischen Konzentrationen vorliegen. Die klinische Herausforderung erstreckt sich aber über essenzielle Metalle hinaus auf ein breites Spektrum potenziell toxischer Elemente, die regelmäßig in der Human- und Zahnmedizin eingesetzt werden. Quecksilber (Hg), Blei (Pb), Palladium (Pd), Arsen (As), Cadmium (Cd), Silber (Ag), Nickel (Ni) und Aluminium (Al) induzieren primäre Risiken aufgrund ihrer etablierten toxikologischen Profile und weitverbreiteten klinischen Anwendung.

Expositionsquellen

Die alimentäre und umweltbedingte Exposition bleibt ein signifikanter Beitragsfaktor zur Gesamtkörperbelastung. Meeresfrüchte enthalten Arsen und Quecksilber, Reisprodukte tragen zur Arsenexposition bei, Gemüse kann Aluminium, Cadmium und Nickel enthalten, und Getränke wie Kaffee liefern Mangan- und Bleiexposition. Darüber hinaus sind bei sogenannten Konsumerprodukten erhöhte Metallexpositionen festzustellen. So enthalten die meisten Kosmetika Aluminium, Titan und Nickel, die durch Resorption über die Haut und Schleimhaut inkorporiert wird. Keramikgeschirr eliminiert beim Gebrauch Cadmium und

Blei und Tattoo-Farben belasten den Organismus mit Barium, Nickel und Kupfer.

Auch medizinische und zahnmedizinische Anwendungen erhöhen substanziell die Metallexposition mit:

- Zahnrestaurativen Materialien: Nickel, Gold, Palladium, Quecksilber, Chrom, Kobalt und Titan
- Orthopädischen Endoprothesen: Titan-, Kobalt- und Chromlegierungen
- Kieferorthopädischen Apparaturen: Nickel- und titanbasierte Materialien

Diese Expositionswege schaffen komplexe, multi-route Kontaminationsmuster, bei denen bisherige traditionell-toxikologische Bewertungsansätze, basierend auf Einzelstoff-Expositionslimits versagen.

Pathophysiologische Mechanismen der Metalltoxizität durch orale Korrosions- und Ionenfreisetzungsmechanismen von Metallen im Mund

Prinzipiell zeigt kein Metall (ob Zahnimplantate, Zahnkronen und -brücken, metallische Werkstoffe aus der Kieferorthopädie oder andere zahnärztliche Metalle) unter den dynamischen physikochemischen Bedingungen der oralen Umgebung eine absolute Korrosionsresistenz. pH-Fluktuationen, enzymatische Aktivität, mechanischer Stress und elektrochemische Gradienten ermöglichen kontinuierliche Metallionenfreisetzung aus zahnmedizinischen Restaurationen und Implantaten in verschiedener Dosis.

Das Ausmaß der Korrosion hängt dabei von mehreren Faktoren ab:

- Edelmetallgehalt: Höherer Edelmetallgehalt reduziert generell Korrosionsraten
- Galvanische Interaktionen: Ungleiche Metalle schaffen elektrochemische Zellen, die Korrosion beschleunigen
- Umweltbedingungen: Speichel-pH, bakterieller Metabolismus und diätetische Faktoren
- Mechanischer Stress: Okklusale Kräfte und parafunktionelle Gewohnheiten

Freigesetzte Metallionen zeigen hohes Bioakkumulationspotenzial, integrieren sich in biologische Strukturen und können potenziell zelluläre Funktionen stören. Die ubiquitäre Natur von Metall-Umweltkontaminant-Interaktionen schafft komplexe toxikologische Szenarien.

rien, die das Denkmodell des Einzelstoff-Paradigmas der evidenzbasierten Medizin herausfordern.

Klinische Manifestationen der Metalltoxizität

1. Immunologische Effekte

Eine metallinduzierte Immunsystemdysfunktion manifestiert sich durch verschiedene distinkte Pathways:

- Typ-I-Hypersensitivität: Klassische Metallallergien mediert durch IgE
- Typ-IV-Hypersensitivität: Verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen mit T-Zell-Aktivierung
- Autoimmuninduktion: Molekulare Mimikry und Haptenbildung, die Autoantikörperproduktion triggern
- Chronische Entzündung: Persistierende niedrig-gradige Entzündungsreaktionen

und können medizinisch diagnostiziert werden.

2. Chronisch-toxische Effekte

Bei chronisch-toxischen Effekten ist die Möglichkeit der Diagnostik meist unmöglich: Eine Langzeit-Metall-exposition produziert schleichende systemische Effekte, die sich primär durch metabolische Dysfunktionen manifestieren. Die beeinträchtigte zelluläre Energieproduktion und enzymatische Prozesse führen zu fundamentalen Störungen des Zellstoffwechsels, wodurch die Grundlage für verschiedene pathologische Prozesse geschaffen wird. Parallel dazu entwickeln sich gastrointestinale Disruptionen, die sich als Dysbiose und kompromittierte Darm-Hirn-Achsen-Funktion präsentieren und damit sowohl die lokale Immunfunktion als auch die neuroendokrine Regulation beeinträchtigen. Von besonderer Bedeutung ist die Genotoxizität chronischer Metallexpositionen, die durch DNA-Reparaturmechanismus-Interferenz und mutagenes Potenzial langfristige zelluläre Schädigungen induzieren kann. Diese Effekte werden durch endokrine Disruptionen komplettiert, die als hormonelle Systemdysregulation multiple Organsysteme betreffen und damit weitreichende physiologische Konsequenzen nach sich ziehen.

Zielorgansysteme

Die chronische Metalltoxizität zeigt eine charakteristische Prädilektion für spezifische Organsysteme, wobei primär die Entgiftungsorgane betroffen sind:

- Hepatische und renale Funktionsbeeinträchtigungen entwickeln sich als direkte Folge der kontinuierlichen Entgiftungsbelastung und können zu progressiver Organinsuffizienz führen.

- Neurologische Strukturen erweisen sich als besonders vulnerabel, wobei sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem Dysfunktionen entwickelt, welches sich in kognitiven Beeinträchtigungen, sensomotorischen Störungen und autonomen Dysregulationen manifestieren kann.
- Das endokrine System zeigt komplexe Störungsmuster, die sich über die gesamte Hypothalamus-Hypophysen-Achse erstrecken und Schilddrüsen-, Nebennieren- sowie Reproduktionsorgandysfunktionen umfassen.

Diese systemischen Veränderungen führen zu kaskadierenden Effekten, die multiple physiologische Prozesse beeinträchtigen und die Grundlage für die Entwicklung chronischer, oft multisystemischer Erkrankungsbilder schaffen.

Amalgam: Das Quecksilber-Paradigma

Quecksilber bleibt das am intensivsten untersuchte Zahnmetall aufgrund seines gut dokumentierten Neurotoxizitätsprofils. Als Kumulationsgift zeigt Quecksilber eine Affinität zu Nervengewebe mit einer neurotoxischen Potenz, die zehnmal höher ist als die von Blei und dreimal höher als die von Arsen oder Cadmium. Das europäische Verbot von Zahnamalgam ab 2025 repräsentiert die Anerkennung dieser etablierten Gesundheitsrisiken. Somit gilt es jetzt, diese umweltmedizinischen „Altlasten“ im Mund (Abb. 1) schnellstmöglich und in gesundheitlich schonender Form (Amalgam-Sanierung) zu entsorgen.

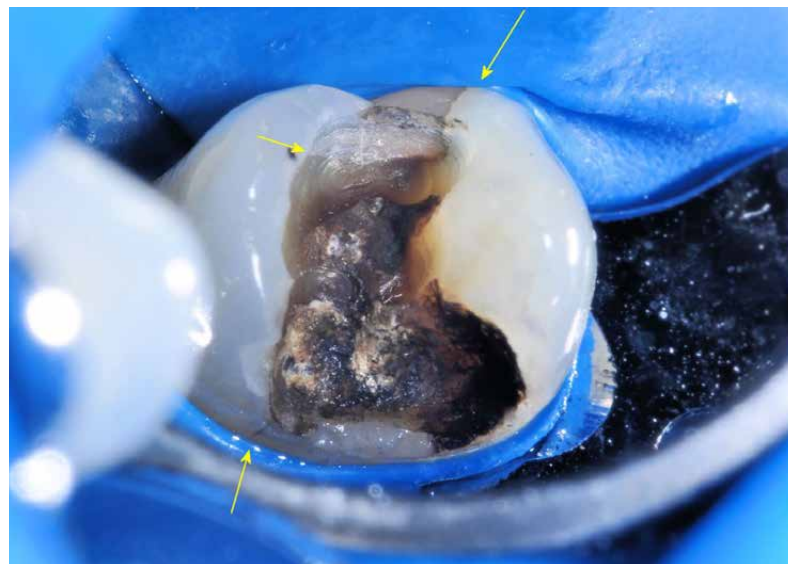


Abb. 1 Korrodiertes Amalgam im Zahn unter einer Am-Füllung

Die toxikologischen Auswirkungen des Quecksilbers erstrecken sich über multiple Organsysteme:

- Zentralnervensystem: Neurodegeneration und Neurotransmitter-Dysfunktion
- Renales System: Glomeruläre und tubuläre Schädigungen
- Kardiovaskuläres System: Endotheldysfunktion und oxidativer Stress
- Immunsystem: Immunsuppression und Autoimmuninduktion

Von besonderer klinischer Relevanz ist die Rolle des Quecksilbers als „Potenzierungsfaktor“ bei toxischen Interaktionen mit anderen Umweltkontaminanten, wodurch die Toxizität von Ko-Expositionen durch synergistische Mechanismen verstärkt wird.

Titan: Das „Biokompatibilitäts“-Paradigma neu betrachtet

Das Biokompatibilitätsparadigma von Titan erfordert eine kritische Neubewertung angesichts emergierender Evidenz bezüglich seines Korrosionsverhaltens und immunologischen Impacts. Trotz seiner günstigen Oxidationseigenschaften zeigt Titan messbare Korrosion in der Knochenmikroumgebung mit Partikelfreisetzung (Abb. 2) und systemischer Verteilung.

Die Forschung demonstriert Titanpartikel-Akkumulation in regionalen Lymphknoten, splenischem Gewebe und pulmonalen Strukturen, die subklinische Entzündungsreaktionen induzieren. Diese „stillen Entzündun-



Abb. 2 Korrosive Knochen-Ablagerungen von Titan nach einer Implantat-Entfernung [Quelle: Dr. Lechner, München]

gen“ können zur chronischen Krankheitspathogenese durch anhaltende Immunaktivierung beitragen.

Fluoridhaltige prophylaktische Agentien, die häufig in der zahnmedizinischen Praxis verwendet werden, können Titanoberflächenkorrosion beschleunigen und potenziell Partikelfreisetzungsraten erhöhen. Diese Interaktion unterstreicht die Komplexität klinischen Materialverhaltens unter realen Bedingungen.

Diagnostische Herausforderungen

Titanunverträglichkeit manifestiert sich selten als klassische allergische Reaktionen, wodurch Standard-Patch-Tests ineffektiv werden. Eine genetische Prädisposition für Titanhypersensitivität kann durch einen spezialisierten Labortest, den sog. „Titan-Stimulationstests“, beurteilt werden der zelluläre Immunantwort auf Titanexposition evaluiert.

Chronisch-toxikologische Effekte präsentieren größere diagnostische Herausforderungen aufgrund der Abwesenheit verlässlicher Labormarker für subtoxische Expositionen. Klinische Erkennung hängt oft von temporaler Korrelation mit Exposition und Antwort auf Materialentfernung ab.

Individuelle Suszeptibilitätsfaktoren bei chronischer Metallintoxikation

Eine chronische Intoxikation (low dose – long time) beschreibt ein toxikologisches Expositionsmuster, bei dem der Organismus über einen verlängerten Zeitraum – typischerweise Monate bis Jahre – kontinuierlich oder wiederholt geringen Mengen toxischer Substanzen ausgesetzt ist. Diese Expositionsdosen liegen meist unterhalb der Schwelle, die akute Vergiftungssymptome auslösen würde, führen jedoch durch Bioakkumulation und kumulative Effekte zu schleichenden Organschädigungen.

Charakteristika der chronischen Intoxikation

Bei der chronischen Intoxikation übersteigt die Aufnahme der toxischen Substanz deren Elimination, wodurch es zu einer kontinuierlichen Anreicherung im Körper kommt. Dies ist besonders relevant bei Substanzen mit langen Halbwertszeiten oder solchen, die sich in spezifischen Geweben (wie Fettgewebe, Knochen oder Nervensystem) anreichern. Die toxischen Effekte entwickeln sich schleichend und oft unbemerkt, da die individuelle Expositionsdosis unterhalb der akuten Wirkschwelle liegt.

Eine chronische Intoxikation zeigt sich oft mit unspezifischen, multisystemischen Beschwerden (Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, diffuse Schmerzen, Immunschwäche) was eine Diagnose durch fehlenden direkten Kausalzusammenhang und unspezifische Symptome schwierig bis unmöglich macht.

Pathophysiologische Besonderheiten

Die chronische Intoxikation zeichnet sich durch spezielle pathophysiologische Mechanismen aus: Die kontinuierliche Exposition führt zur Erschöpfung der körpereigenen Entgiftungskapazitäten, zur Minimierung protektiver Substanzen (wie Glutathion) und zur Aktivierung inflammatorischer Kaskaden. Zudem können sich adaptive Mechanismen entwickeln, die initial protektiv wirken, langfristig jedoch zu Organschädigungen beitragen.

Besonders problematisch ist die diagnostische Latenz: Während akute Intoxikationen durch ihre eindeutige Symptomatik und den zeitlichen Zusammenhang meist schnell erkannt werden, bleiben chronische Intoxikationen oft jahrelang unentdeckt, da die Symptome unspezifisch sind und sich langsam entwickeln. Dies führt zu einer verzögerten Therapieeinleitung, wodurch bereits irreversible Organschädigungen eingetreten sein können.

Die klinische Manifestation von Metalltoxizität zeigt signifikante individuelle Variationen basierend auf multiplen Faktoren:

- Genetische Faktoren
- Polymorphismen in Entgiftungsenzymen, Metalltransportproteinen und Immunantwortgenen beeinflussen individuelle Suszeptibilität für metallinduzierte Pathologie.
- Konstitutionelle Faktoren
- Alter, Geschlecht, Ernährungsstatus und präexistierende medizinische Konditionen modulieren individuelle Antworten auf Metallexposition.
- Umweltinteraktionen

- Eine gleichzeitige Exposition gegenüber Umwelttoxinen, Infektionserregern und anderen Stressoren kann Metalltoxizität durch Summations- und Potenzierungseffekte verstärken.
- Mikrobiom-Einfluss
- Gastrointestinale Mikrobiokomposition mit paradoxer Darmproblematik beeinflusst Metallabsorption, -metabolismus und -exkretion, wodurch zusätzliche Variabilität in individuellen Antworten geschaffen wird.

Das „Fass-Modell“ individueller Kompensationskapazität (Abb. 3) liefert einen nützlichen Rahmen für ein leichteres Verständnis, wie akkumulierte toxische Belastungen eventuell individuelle Entgiftungs- und Reparaturmechanismen überwinden können, was zur klinischen Manifestation chronischer Krankheit führt.

Schlussfolgerung

Die Beziehung zwischen Zahnmetallen und Immunsystemfunktion repräsentiert eine komplexe klinische Herausforderung, und erfordert einen hohen Grad an Wissen toxikologischer Mechanismen, individueller Suszeptibilitätsfaktoren und Expositionsinteraktionen. Während essenzielle Metalle für optimale physiologische Funktion notwendig bleiben, schafft die weitverbreitete Verwendung potenziell toxischer Metalle in medizinischen und zahnmedizinischen Anwendungen signifikante Gesundheitsrisiken, besonders für Individuen mit kompromittierter Immunfunktion oder chroni-

... entscheidend ist die Größe des Fasses
... und die Summe der Einzelbelastungen



Abb. 3 Das Fass als Metapher für die individuelle Kompensationskapazität

schen Erkrankungen.

Die klinische Praxis muss sich deshalb über Einzelstoff-toxikologische Denkmodelle hinaus entwickeln, um umfassende Ansätze zu erhalten, die die Realität von Multi-Metall-Expositionen und individuellen Suszeptibilitätsvariationen besser beschreiben können. Für chronisch kranke Patienten repräsentiert eine systematische Reduktion von Metallexpositionen eine fundamentale Komponente der Immunsystemunterstützung und eine therapeutische Optimierung.

Das Ziel moderner integrativer Medizin sollte eine umfassende Identifikation und Elimination immunologischer Stressoren, einschließlich Metallexpositionen, umfassen, um die individuelle Kompensationskapazität zu restaurieren und die Immunsystemfunktion zu verbessern. Dieser Ansatz bietet das Potenzial für signifikanten therapeutischen Benefit, besonders bei Patienten mit therapieresistenten chronischen Konditionen.

Die zukünftige Forschung sollte sich auf die Entwicklung verbesserter diagnostischer Tools für chronische Metalltoxizität fokussieren, evidenzbasierte Protokolle für sichere Metallentfernung etablieren und die Effizienz metallfreier Alternativen in verschiedenen klinischen Anwendungen untersuchen. Nur durch diese umfassenden Ansätze können wir hoffen, Patientenergebnisse zu optimieren, während die iatrogenen Risiken im Zusammenhang mit metallischen medizinischen und zahnmedizinischen Materialien minimiert werden.

Für weiterführende Informationen zu immunologischen Problemen aus der Zahnmedizin wird das Fachbuch „Hotspot Zahn – Der Einfluss von Zähnen und zahnärztlichen Werkstoffen auf die Gesundheit“ empfohlen. Zusätzliche kostenlose Informationen zu Umweltbelastungen und deren Wechselwirkungen bietet die Deutsche Gesellschaft für Umwelt- und Human-Toxikologie (www.dguht.de).

Dr. med. dent. Johanna Graf
Schäfflerstraße 15
94315 Straubing | Deutschland
www.praxis-dr-graf.de

Literatur

- Pollard et al. (2019): Mercury-induced inflammation and autoimmunity. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1863:129299
- Dijouina et al. (2022): Gene/environment interaction in the susceptibility of Crohn`s disease patients to aluminium. *Sci Total Environ.* 850: 158017
- Lamas et al. (2023): Contaminant Metals as Cardiovascular Risk Factors: A Scientific Statement From the American Heart Association *JAMA.* 12: e029852

- Song et al (2023): Sex Specificity in the Mixed Effects of Blood Heavy Metals and Cognitive Function on Elderly: Evidence from NHANES. *Nutrients.* 15, 2874
- Fu et al (2023): Association of urinary heavy metals co-exposure and adult depression: Modification of physical activity *Neurotoxicology.* 95: 117-126
- Haidar et al (2023): Disease-associated metabolic pathways affected by heavy metals and metalloid *Toxicol Rep.* 10: 554-570
- Emeny et al (2019): Prenatal exposure to mercury in relation to infant infections and respiratory symptoms in the New Hampshire Birth Cohort Study.
- Theuerkauf et al (2023): Eine retrospektive Studie zur Bewertung von Darmschleimhaut-Parametern aus Stuhl und Serum. *Umwelt medizin Gesellschaft.* 2: 42-48
- Cognasse et al (2022): Palateles as Key Factors in Inflammation: Focus on CD40L/CD40. *Front Immunol.* 13: 825892
- Lu et al (2018): Elevated inflammatory Lp-PLA2 and IL-6 link e-waste Pb toxicity to cardiovascular risk factors in preschool children. *Environ Pollut.* 234: 601-609
- Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M (2010): Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem.* 345: 91-104
- Ke et al. (2023): The regulation of self-tolerance and the role of inflammasome molecules. *Front Immunol.* 14: 1154552
- Danielle et al. (1997): Environmental Chemical Exposure and Disturbances of Heme Sythesys. *Environmental Health Persp.* 105: 37-53
- Song et al. (2024): A systematic analysis of chronic kidney disease burden attributable to lead exposure based on the global burden of disease study 2019 *Sci Total Environ.* 908: 168189
- Deng et al. (2023): Long term cadmium exposure impairs cognitive function by activating Inc-Gm 10532/m6A/FIS1 axis-mediated mitochondrial fission and dysfunction. *Sci Total Environ.* 858: 159950
- Huesker Kathrin (2024): Schädigungsmuster toxischer Metalle und ihr labordiagnostischer Nachweis. *Umwelt medizin Gesellschaft.* 1: 8-11
- Thiem A., Kupsch C. (2024): Die Verbindung zwischen oraler Metallbelastung du Darmgesundheit. *Umwelt medizin Gesellschaft.* 1: 12-15
- von Baehr V. (2024): Allergien und Autoimmunerkrankungen als immunologische Konsequenzen der chronischen Metallbelastung. *Umwelt medizin Gesellschaft.* 1: 16-21
- Griem P et al. (1998): T cell cross-reactivity to heavy metals: identical cryptic peptides may be presented from protein exposed to different metals. *Eur J Immunol.* 28: 1941-.7
- Griem P, Gleichmann E. (1995): Metal ion induced autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 7: 831-8
- Bjorklund G (2020): Metals, autoimmunity, and neuroendocrinology: Is there a connection? *Environ Res.* 187: 109541
- Peters K, Unger RE, Gatti AM et al. (2007): Metallic nanoparticles exhibit paradoxical effects on oxidative stress and pro-inflammatory response in endothelial cells in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 20: 685-95

- Walczak-Drzewiecka A, Wyczolkowska J, Dastyh J (2003): Environmentally relevant metal and transition metal ions enhance Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. *Environmental health perspectives*. 111(5):708-13
- Hayama K et al. (2011): Gold activate mast cells via calcium influx through multiple H2O2-sensitive pathways including L-type calcium channels. *Free Radic Biol Med*. 50:1417-28
- Yoshimaru T (2006): Silver activates mast cells through reactive oxygen species production and a thiol-sensitive store-independent Ca²⁺ influx. *Free Radic Biol Med*. 40: 1949-59
- Goutam M, Kumar S, Sushma KN, Kharat N, Shankar D, Shrivastava N. Assessment of Effect of Fluoride on Titanium Dental Implants. *J Pharm Bioallied Sci*. 2022 Jul;14(Suppl 1):S220-S221. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_2_22. Epub 2022 Jul 13. PMID: 36110770; PMCID: PMC9469432.
- Berryman Z, Bridger L, Hussaini HM, Rich AM, Atieh M, Tawse-Smith A. Titanium particles. An emerging risk factor for peri-implant bone loss. *The Saudi Dental Journal*. 2019
- Delgado-Ruiz R, Romanos G. Potential Causes of Titanium Particle and Ion Release in Implant Dentistry: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(11).
- Lechner J, Numbissi S, von Baehr V. Titanium implants and silent inflammation in jawbone-a critical interplay of dissolved titanium particles and cytokines TNF- α and RANTES/CCL5 on overall health?; *EPMA Journal* 9 (2018) 331-343.
- Lindemann M.J. *Titanoberflächen und Wechselwirkungen mit Fluoriden: Eine literaturwissenschaftliche Untersuchung zur Wirkung*; VDM 2009
- Mombelli A, Hashim D, Cionca N. What is the impact of titanium particles and biocorrosion on implant survival and complications? A critical review. *Clinical Oral Implants Research*. 2018;29 Suppl 18:37–53.
- Safioti LM, Kotsakis GA, Pozhitkov AE, Chung WO, Daubert DM. Increased Levels of Dissolved Titanium Are Associated With Peri-Implantitis - A Cross-Sectional Study. *Journal of periodontology*. 2017;88(5):436–442
- Thomas P, Summer B, Iglhaut G. Aspekte der Titanverträglichkeit. *zm* 107, Nr. 1, 1.1.2017, 30-32 (2017)
- Tibau AV, Grube BD, Velez BJ, Vega VM, Mutter J. Titanium exposure and human health. *Oral Sci Int*. 2019;00:1–10.