IDZ

INSTITUT DER DEUTSCHEN ZAHNÄRZTE

H. Schwickerath (Gesamtbearbeitung)

Verträglichkeit von Dentallegierungen unter besonderer Berücksichtigung „alternativer" Verfahren zur Diagnostik

Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben

unter Mitarbeit von:

H. F. Kappert, J. Mau, P. Pfeiffer, G. Richter,
S. Schneider, H. Schwickerath, G. K. Siebert

Sonderband

Verträglichkeit von Dentallegierungen unter besonderer Berücksichtigung „alternativer" Verfahren zur Diagnostik

Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben

Sonderband

Verträglichkeit von Dentallegierungen unter besonderer Berücksichtigung „alternativer" Verfahren zur Diagnostik

Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben

gefördert vom
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
Bundeszahnärztekammer, Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung

unter Mitarbeit von:
H. F. Kappert, J. Mau, P. Pfeiffer, G. Richter, S. Schneider,
H. Schwickerath, G. K. Siebert †

Projektleiter:
Prof. Dr. Hans Schwickerath

Projektsekretariat:
Institut der Deutschen Zahnärzte

Herausgeber:
Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ)
in Trägerschaft von
Bundeszahnärztekammer
- Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Zahnärztekammern e. V. -
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
- Körperschaft des öffentl. Rechts -
50931 Köln, Universitätstr. 71 - 73

© DEUTSCHER ÄRZTE-VERLAG, KÖLN 1998

Redaktion:
Dorothee Fink
Institut der Deutschen Zahnärzte, Köln

Übersetzung:
Philip Slotkin, M.A. Cantab. M.I.T.I., London

Grafik-Design:
Frank Baquet
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Verträglichkeit von Dentallegierungen unter besonderer Berücksichtigung „alternativer" Verfahren zur Diagnostik: Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben / Hrsg.: Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ) in Trägerschaft von Bundeszahnärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Zahnärztekammern e.V. - Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Körperschaft des öffentlichen Rechts. Unter Mitarbeit von: H. F. Kappert ... Projektleiter: Hans Schwickerath. - Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1998
(IDZ Sonderband)
ISBN 3-7691-7845-9

ISBN 3-7691-7845-9

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf deshalb der vorherigen schriftlichen Genehmigung des Herausgebers.

Copyright © by Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Dieselstr. 2, 50859 Köln 1998

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. H. F. Kappert, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br., Experimentelle Zahnheilkunde

Univ.-Prof. Dr. J. Mau, Institut für Statistik in der Medizin, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Univ.-Prof. Dr. P. Pfeiffer, Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität zu Köln, Prothetische Abteilung

Univ.-Prof. Dr. G. Richter, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Dr. S. Schneider, Institut für Statistik in der Medizin, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Prof. Dr. H. Schwickerath, Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität zu Köln, Prothetische Abteilung (Gesamtbearbeitung)

Univ.-Prof. Dr. G. K. Siebert †, Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Fachbereiches Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, Abteilung für Zahnärztliche Prothetik II/Propädeutik

Inhaltsverzeichnis

1.	**Einleitung**	
	(H. Schwickerath)	11
2.	**Korrosionsprüfungen**	
	(H. Schwickerath, H. F. Kappert und P. Pfeiffer)	15
2.1	Die Entwicklung der Korrosionsprüfung im Forschungsvorhaben	15
2.2	Bewertung der Korrosionsprüfung	29
2.3	Siebert/Hafner-Legierungen	34
2.4	Diskussion	38
2.5	Zusammenfassung	40
2.6	Literaturverzeichnis	43
3.	**Zellkulturuntersuchungen**	
	(H. F. Kappert, M. Kroll und H. Schwickerath)	45
3.1	Einleitung	45
3.2	Grundlagen	45
3.2.1	Zellkulturmethoden	46
3.2.2	Der MTT-Test	46
3.2.3	Zytotoxizität von reinen dentalen Metallen und Legierungen	47
3.2.4	Weitere Effekte	48
3.3	Zellkulturuntersuchungen mit Dentallegierungen	49
3.3.1	Material und Methode	49
3.3.1.1	Herstellung der Prüfkörper	51
3.3.1.2	Vorbereiten der Zellen	51
3.3.2	Zellkulturprüfungen	52
3.3.2.1	Vorbereitung der Testplatten	52
3.3.2.2	MTT-Test	53
3.3.2.3	Auswertung	53
3.4	Ergebnisse	55
3.4.1	Lichtmikroskopische und deskriptive Darstellung der L-929 Fibroblasten	55
3.4.2	Darstellung der Ergebnisse der Hauptversuche	55
3.4.2.1	Stoffwechselaktivität in Abhängigkeit von der Eluatkonzentration	55
3.4.2.2	Statistische Auswertung - Darstellung der Stoffwechselaktivitäten von der 75%igen Konzentration des Metalleluats (mit Signifikanzen)	59
3.4.2.2.1	Quantitative Bewertung nach ISO 10993-5 (1996) und Wataha	60
3.4.2.3	Korrosiv gelöste Spurenelemente	61
3.4.3	Der Einfluß einer thermischen Vorbehandlung der Prüfkörper	62
3.4.4	Siebert/Hafner-Legierungen	64
3.5	Diskussion	67
3.5.1	MTT-Test	67
3.5.2	Ergebnisse	67
3.5.3	Effektive Zytotoxizität	71
3.6	Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	73

3.7	Literaturverzeichnis	74
3.8	Addendum	76
4.	**„Alternative Verfahren“** (H. Schwickerath)	77
4.1	Elektroakupunktur nach Voll (EAV)	77
4.2	Speichelanalysen	82
4.3	Sonstige Methoden	83
5.	**Klinisch-epidemiologische Studie zum „allergenen Potential“ von Dentallegierungen** (J. Mau, G. Richter, S. Schneider und H. Schwickerath)	85
5.1	Einführung	85
5.1.1	Die untersuchten Dentallegierungen	85
5.1.2	Planung der Studie	89
5.1.3	Überblick	90
5.2	Deskription der Daten	90
5.2.1	Allgemeines	90
5.2.2	Deskription der Daten des Basisteils	92
5.2.3	Deskription der Daten aus der Epikutantestung	96
5.2.4	Deskription der Daten des Schlußberichts	100
5.3	Statistische Datenanalyse	101
5.3.1	Einführung	101
5.3.1.1	Einfluß der Basisvariablen auf die Zielvariable AR	101
5.3.1.2	Schätzung des Einflusses mittels logistischer Regression	103
5.3.1.3	Interpretation der Ergebnisse der logistischen Regression	104
5.3.1.4	Analyse der Symptome im Mund und auf der Haut	106
5.3.2	Erste Hauptfragestellung	107
5.3.3	Zweite Hauptfragestellung	112
5.3.4	Nebenfragestellungen	115
5.3.4.1	Reproduzierbarkeit der Testergebnisse von Klinik zu Klinik	115
5.3.4.2	Statistische Assoziation zwischen dem „allergenen Potential“ und der Löslichkeit von Dentallegierungen	116
5.4.	Kreuzvergleiche	119
5.4.1	Einleitung	119
5.4.2	Zusammenhang der Ergebnisse des Epikutantests bei Nickelsulfat und Nickel-Dentallegierungen	122
5.4.3	Zusammenhang der Ergebnisse des Epikutantests bei Palladiumchlorid und Palladium-Dentallegierungen	123
5.4.4	Zusammenhangsanalysen unter Berücksichtigung der Interaktionen zwischen den Reaktionen auf Nickelsulfat und Palladiumchlorid	125
5.4.5	Zusammenhang der Ergebnisse des Epikutantests bei den verbliebenen Metallen/Metallsalzen und den entsprechenden Dentallegierungen	127
5.4.5.1	Kobalt-Legierungen und Kobaltchlorid	127
5.4.5.2	Gold-Legierungen und Natriumthiosulfatoaurat	128
5.4.6	Risikofaktoren für eine Reaktion auf Amalgam im Epikutantest	129

5.5	Diskussion	132
5.6	Zusammenfassung der Diskussion	139
5.7	Literatur zur Diskussion	140
5.8	Addendum	141
	Anhang 1-5	143
6.	**Zusammenfassung** (H. Schwickerath)	153
6.1	Korrosion	153
6.2	Korrosion und MTT-Test	154
6.3	Korrosion und Verträglichkeit	160
6.4	Korrosion und „allergenes Potential“	161
6.5	Zur Diagnose von Unverträglichkeiten	163
6.6	Schlußfolgerungen	164
6.7	Literaturverzeichnis	166
7.	**Summary**	169
7.1	Corrosion	169
7.2	Corrosion and the MTT test	170
7.3	Corrosion and biocompatibility	176
7.4	Corrosion and „allergenic potential“	177
7.5	Diagnosis of compatibility problems	178
7.6	Conclusions	179
7.7	References	181
8.	**Danksagungen**	183
9.	**Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen**	185

1. Einleitung

(H. Schwickerath)

Auf Grund der im Gesundheitswesen notwendigen Kosteneinsparungen wurden im Jahre 1986 die Richtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen zur Versorgung mit Zahnersatz und Zahnkronen geändert. Als Regelversorgung waren jetzt Legierungen auf Palladium-Basis festgeschrieben. De facto waren Palladium-Basis-Legierungen bereits seit der letzten Änderung der Richtlinien im Jahre 1982 im Einsatz, denn 1982 waren in den Richtlinien als Regelversorgung Legierungen mit einem Gehalt von Metallen der Gold- und Platingruppe von 50-75% angegeben. Daraufhin wurden weitere Legierungen entwickelt, die mit etwa 2% Gold und über 50% Palladium diesen Bedingungen entsprachen und preisgünstig waren. Der z. T. hohe Anteil von Silber führte bei vielen Keramiken zu unangenehmen Gelb/Grün-Verfärbungen, so daß Weiterentwicklungen zu den Palladium-Kupfer-Legierungen führten.

Neben den Edelmetallegierungen wurde bereits in den Richtlinien von 1982 auch ein Einsatz von Nichtedelmetallegierungen einbezogen. Es gab Legierungen auf Nickel-Basis, die schon einige Jahre im Einsatz waren. Die bereits bekannte Sensibilisierung auf Nickel, die z. B. durch das Tragen von nickelhaltigem Modeschmuck vornehmlich bei Frauen verbreitet war, ließ Allergieprobleme durch das Tragen von Zahnersatz aus Nickel-Legierungen befürchten.

Deswegen kam es zu einer Reihe von Untersuchungen zum allergischen Verhalten von Dentallegierungen auf Nickel-Basis. Bei diesen Untersuchungen konnte auch eine Abhängigkeit der Anzahl der Reaktionen im Epikutantest von der Menge der in Lösung gehenden Nickelionen festgestellt werden.

Die Einführung der goldreduzierten - „Spargold“ - und später der Palladium-Basis-Legierungen in die Regelversorgung im Rahmen der vertragszahnärztlichen Versorgung blieb nicht ohne Kritik. Insbesondere wurde hierbei bemängelt, daß allgemein für Legierungen Prüfanordnungen fehlen, die Aussagen zur Verträglichkeit zulassen.

In den folgenden Jahren begannen eine Reihe von Korrosionsuntersuchungen, bei denen die Freisetzung von Ionen mit Hilfe verschiedener Analyseverfahren bestimmt wurde. Auch in der nationalen und internationalen Normung befaßte man sich zunehmend mit Korrosionsprüfungen.

Im Jahre 1989 entstand der Gedanke, ein Forschungsvorhaben zur Verträglichkeit von Dentallegierungen in die Wege zu leiten. Nach entsprechenden Vorbesprechungen wurde ein Entwurf zur Durchführung erstellt.

Als Untersuchungsziele waren vorgesehen:

1. Bestimmung des Korrosionsverhaltens und der Löslichkeit von Dentallegierungen in künstlichem Speichel;
2. Anzahl und Schwere von allergischen Reaktionen auf Dentallegierungen im Epikutantest;
3. Diagnostik der Unverträglichkeit von Dentallegierungen mit „alternativen Methoden";
4. Nachuntersuchungen über die Wirksamkeit von Therapiemaßnahmen.

Es wurde eine Schirmherrschaft des Bundesgesundheitsamtes (BGA), der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) und der Bundeszahnärztekammer (BZÄK) angestrebt.

Die Untersuchungen sollten unter Federführung von Prof. Dr. H. Schwickerath in Kooperation mit verschiedenen Universitätskliniken und Wissenschaftlern erfolgen, die sich mit diesen Themen bereits befaßten.

Die Verbindung zu den Herstellern wurde über Dr. F. Sperner (Heraeus Kulzer) geführt.

Es wurden auch Kontakte zu verschiedenen Gesellschaften der „alternativen" Medizin aufgenommen (Näheres siehe Kapitel 4).

Am 14.03.1991 wurde der Antrag an die DGZMK zur Unterstützung und Förderung eines Forschungsvorhabens zur Prüfung der Verträglichkeit von Dentallegierungen unter besonderer Berücksichtigung alternativer Methoden zur Diagnostik gestellt.

Auch die Arzneimittelkommission Zahnärzte (AK-Z) von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung sprach sich in ihrer Sitzung am 17.05.1991 in Mainz dringend für eine Unterstützung des Forschungsvorhabens durch das BGA, die DGZMK und die zahnärztlichen Bundesorganisationen aus. Beim Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ) in Köln wurde auf Beschluß seines Gemeinsamen Vorstandsausschusses vom 26.06.1991 ein Projektsekretariat eingerichtet. Die Kosten wurden von den Trägern des Instituts - Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung - übernommen.

Das BGA wurde gebeten, die Kosten für die Dokumentation und Statistik zu übernehmen. Man einigte sich auf die Mitarbeit von Prof. Dr. J. Mau vom Institut für Statistik in der Medizin der Universität Düsseldorf. Dieser reichte einen Kostenvoranschlag ein.

Auf der IDS in Köln am 10.04.1992 fand ein Gespräch statt, an dem folgende Herren teilnahmen: Prof. Dr. H. Schwickerath, Universität Köln, Prof. Dr. H. F. Kappert, Universität

Freiburg, Dr. J. Rothaut, Degussa, A. Domes, Heraeus Kulzer, Dr. W. Brämer, Heraeus Kulzer, Dr. F. Sperner, Heraeus Kulzer.

Dabei wurde festgestellt, daß sich „durch gewisse Schwierigkeiten mit amtlichen Stellen der Start des Vorhabens verzögert". Es wurde beschlossen, dieses Forschungsvorhaben vorerst unter Beteiligung der Firmen Degussa und Heraeus Kulzer voranzubringen.
Dabei sollten vier Gebiete in die Untersuchungen einbezogen werden:

1. Korrosionsprüfung nach der Immersionsmethode an der Universität Freiburg, Prof. Dr. H. F. Kappert, mit Analytik bei Degussa, Hanau, und Heraeus Kulzer, Hanau;
2. Zellkulturtest an der Universität Freiburg, Prof. Dr. H. F. Kappert;
3. Epikutantests durch praktizierende Ärzte und durch die Betriebsärzte bei Degussa und Heraeus Kulzer;
4. Elektroakupunktur-Untersuchungen bei Degussa und Heraeus Kulzer sowie durch andere Spezialisten.

Es sollten zunächst Dentallegierungen von Degussa und Heraeus sowie Wiron 99, Bego, und Rexillium III, Jeneric, als Ni-Referenzmaterialien einbezogen werden.

Am 12.06.1992 fand in Hanau ein weiteres Gespräch statt, bei dem Prof. Dr. H. Schwickerath (Universität Köln), Prof. Dr. H. F. Kappert (Universität Freiburg), Dr. Nagursky (Universität Freiburg), Dr. J. Rothaut (Degussa), A. Domes (Heraeus Kulzer), Dr. W. Brämer (Heraeus Kulzer), Dr. Berndt (Heraeus Kulzer), Dr. F. Sperner (Heraeus Kulzer) sowie Prof. Dr. K.-U. Benner (Institut für Elektroakupunktur, München), Dr. Hillenbrand (Zahnärztin in München, Diagnose durch Potentialmessungen im Munde) und Dr. W. Becker (Bundesverband der niedergelassenen naturheilkundlich tätigen Zahnärzte, Köln) teilnahmen. Ebenfalls eingeladen war Dr. J. Thomsen (Internationale Medizinische Gesellschaft für Elektroakupunktur nach Voll, Hamburg), der aber zu diesem Termin verhindert war.

Es wurden zunächst 24 Legierungen für die Untersuchungen bestimmt und Probenabmessungen sowie die Durchführung der Versuche festgelegt.

Am 09.12.1992 fand ein weiteres Gespräch bei Degussa (Hanau) statt, das sich mit dem Problem der Epikutantestung befaßte. Da Probleme bei der Durchführung einer Epikutantestung von Betriebsangehörigen zu erkennen waren, wurde vorgeschlagen, sich mit dem Vorsitzenden der Deutschen Kontaktallergiegruppe, Herrn Priv.-Doz. Dr. Fuchs, Göttingen, in Verbindung zu setzen.

Am 16.12.1992 teilte Herr I. Neuhaus im Auftrag des Bundesministers für Gesundheit in einem Schreiben an die KZBV mit, daß die beantragten Gelder in Höhe von DM 30.000,– dem BGA überschrieben wurden, so daß Anfang 1993 darüber verfügt werden könne.

In Verbindung mit weiteren Herstellern von Dentallegierungen (Bego, Dentaurum, Hafner, Heimerle + Meule, Krupp und Wieland) wurde die Zahl der Legierungen auf 49 aufgestockt.

Im Laufe des Januar 1993 wurde mit Herrn Prof. Dr. J. Mau (Institut für Statistik in der Medizin, Düsseldorf) und der Deutschen Kontaktallergiegruppe Kontakt aufgenommen, von der Herr Prof. Dr. G. Richter, Leiter der Allergieabteilung der Klinik für Hautkrankheiten, Medizinische Akademie Carl Gustav Carus, Dresden, als Studienleiter benannt wurde.

Am 05.05.1993 wurde ein Werkvertrag zwischen dem Bundesgesundheitsamt und Prof. Dr. H. Schwickerath geschlossen. Das Bundesgesundheitsamt sagte die Übernahme der Kosten für Dokumentation und Statistik zu.

Am 07.07.1993 wurde das Vorhaben der Ethikkommission der Universität zu Köln zur Genehmigung vorgelegt.

Am 20.10.1994 ging die Zustimmung der Ethikkommission der Universität in Aachen ein.

Nach Benachrichtigung aller Beteiligten wurden die bereits vorbereiteten Unterlagen wie Befundbögen, Merkblätter, Testmaterial usw. am 14.02.1995 an die 26 Teilnehmer der Epikutanteststudie versandt.

Von Februar 1995 bis Oktober 1996 liefen die Epikutantestuntersuchungen.

2. Korrosionsprüfungen

(H. Schwickerath, H. F. Kappert und P. Pfeiffer)

2.1 Die Entwicklung der Korrosionsprüfung im Forschungsvorhaben

Die Korrosionsprüfung von Dentallegierungen in den DIN- und ISO-Normen beschränkte sich anfangs auf eine Wägung des Masse-Verlustes eines Prüfkörpers nach Einlagerung in eine künstlichem Speichel entsprechende Korrosionslösung. Nachdem mehr die biologischen als die mechanischen Wirkungen der Korrosion in den Vordergrund des zahnärztlichen Interesses traten, wurden im Immersionstest die nach Einlagerung in der Korrosionslösung aus dem Prüfkörper freigesetzten Metallionen nach Art und Menge analytisch bestimmt. Parallel dazu wurden elektrochemische Verfahren erprobt.

Im „Entwurf des Forschungsvorhabens mit Vorschlägen zur Organisation und Durchführung" von 1990 wurde unter „3.2 Korrosionsverhalten von Dentallegierungen. Bestimmung der Löslichkeit von Dentallegierungen nach dem Vorschlag für die DIN-Norm. Einlagerung von Scheiben mit einer Oberfläche von 20 (10) cm^2 in eine Milchsäure-Kochsalzlösung mit einem pH-Wert von 2,3 für 7 Tage bei 37°C. Analyse der Elemente mit Hilfe der AAS." aufgeführt.

Der Einfluß der verschiedenen Faktoren auf die Korrosion von Dentallegierungen wurde in den folgenden Jahren mit großem Einsatz untersucht [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16].

Dabei konnte festgestellt werden, daß sowohl die Versuchsanordnung als auch die Versuchsdurchführung die Löslichkeit beeinflussen:

1. Es zeigte sich, daß je kleiner das Verhältnis der Oberfläche des Prüfkörpers zum Volumen der Korrosionslösung ist, um so mehr Ionen gehen in Lösung [5]. Es scheint, daß eine gewisse Sättigung der Lösung an Ionen möglich ist.
2. Bei einer Einlagerung der Probe in die Korrosionslösung innerhalb von etwa 14 Tagen nach der Herstellung nimmt die Ionen-Abgabe in die Lösung nach anfänglich hohen Werten in der Regel stark ab.

   Z. B. gingen bei einer Ni-Legierung in den ersten 2 Stunden 51,6% der Gesamtnickelabgabe nach 24 Stunden in Lösung (Abb. 2/1).
3. Die initiale Löslichkeit nimmt auch bei Lagerung der Prüfkörper an der Luft ab, wie die Grafik der Abb. 2/2 zeigt. Von gleich hergestellten Prüfkörpern wurde eine Gruppe innerhalb einer Woche nach der Herstellung, eine andere Gruppe erst nach etwa einem Jahr Lagerung an der Luft in das Korrosionsbad eingehängt.

Abb. 2/1: Anteil an der Gesamtmenge der in 1 Tag freigesetzten Ni-Ionen nach Einlagerung in eine Korrosionslösung mit pH 2,3 für 2 und weitere 22 Stunden

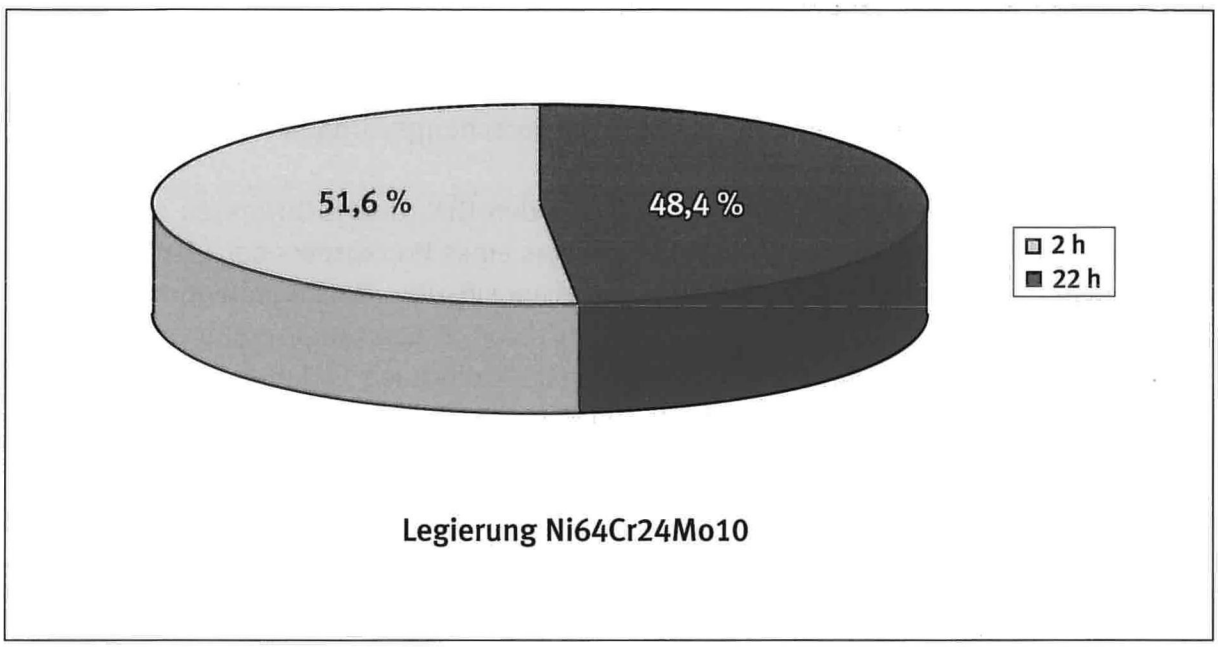
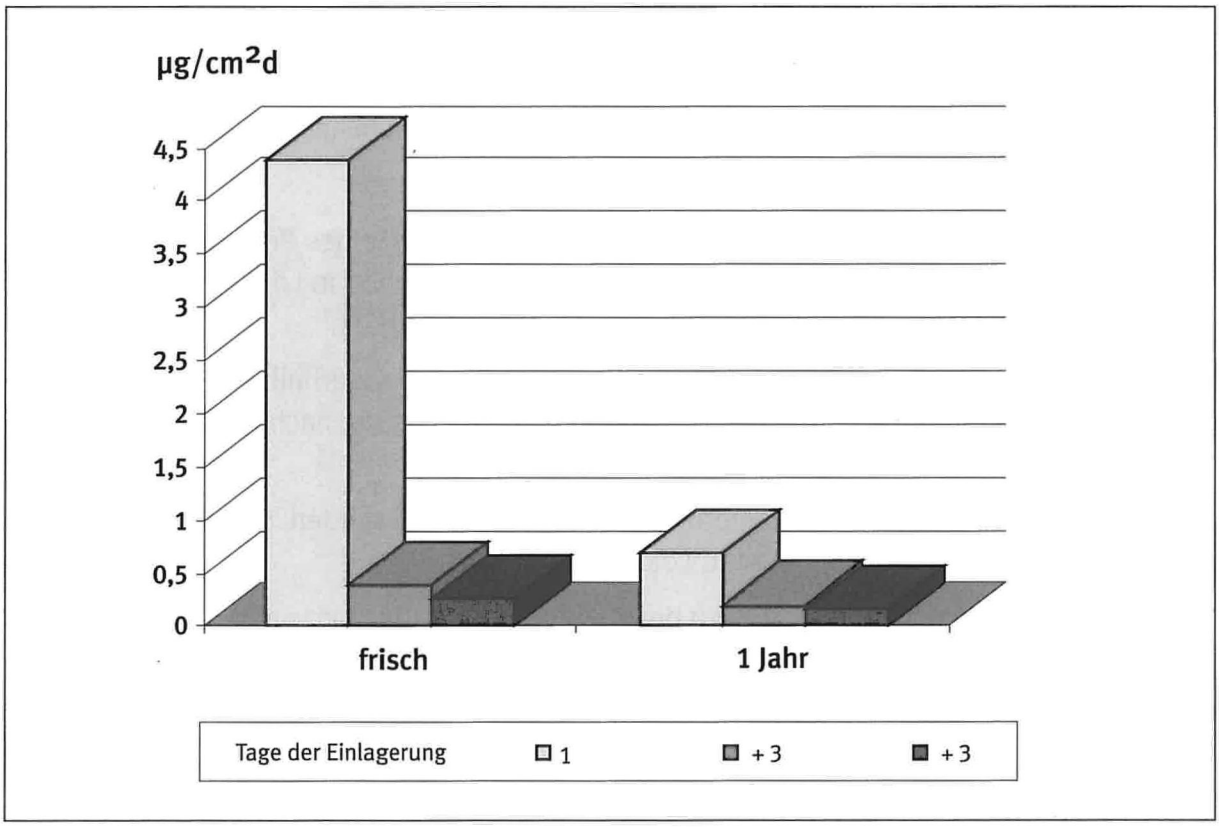
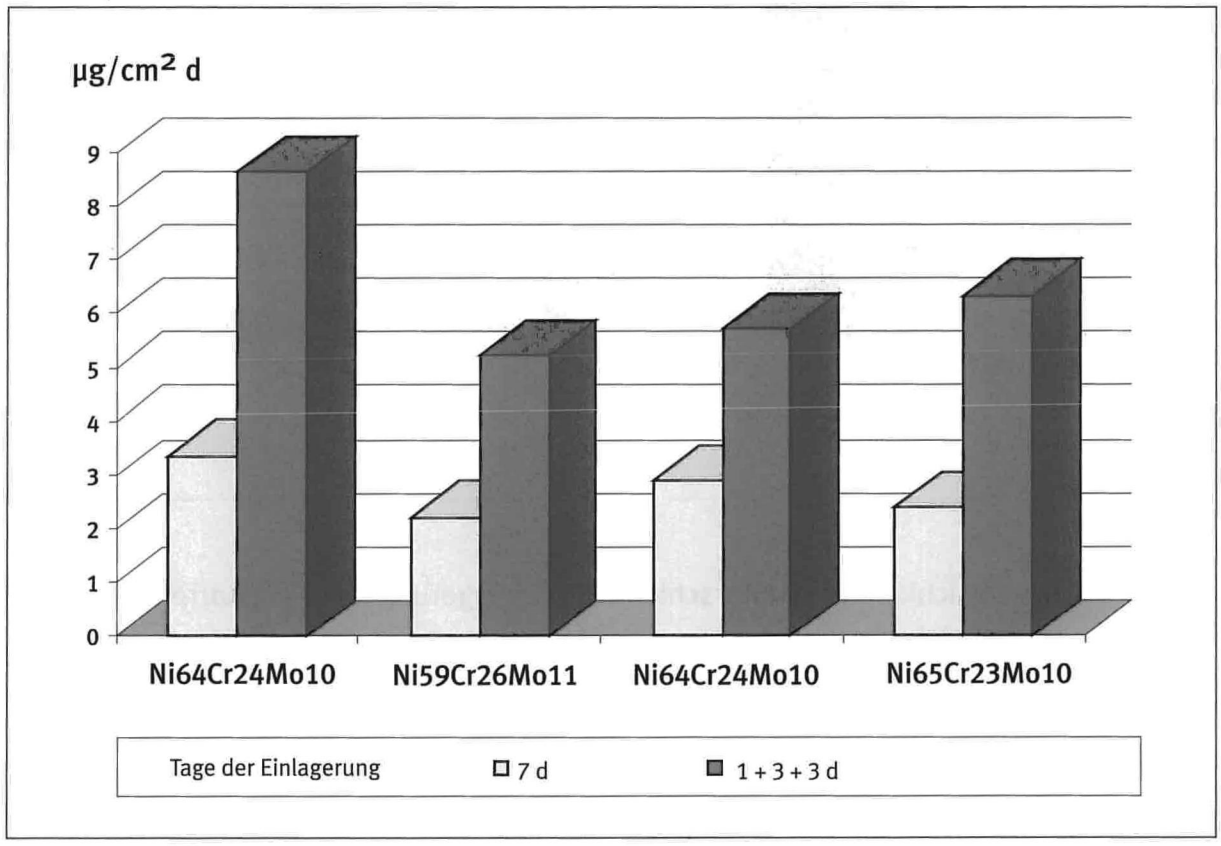


Abb. 2/2: Ni-Löslichkeit einer Ni65Cr23Mo10-Legierung nach Einlagerung frisch nach der Herstellung und nach 1 Jahr Lagerung an der Luft bei Raumtemperatur in eine Korrosionslösung mit pH 2,3



4. Wird die Korrosionslösung nach einem Tag und zweimal nach jeweils drei Tagen Einlagerung durch eine frische Korrosionslösung ersetzt, so gehen mehr Ionen in Lösung als nach einer Einlagerungszeit von insgesamt 7 Tagen in derselben Lösung. Auch dies könnte auf eine Sättigung der Lösung zurückzuführen sein (Abb. 2/3).

Abb. 2/3: Summe der freigesetzten Ni-Ionen in µg/cm² nach 1+3+3 oder 7 Tagen Einlagerung in jeweils eine frische Korrosionslösung mit pH 2,3 ohne Keramikbrand



5. Die Menge an freigesetzten Ionen ist am größten bei einem pH-Wert der Korrosionslösung von 2,3. Bei einem Wert von 4,2 liegt sie in den meisten Fällen nur unwesentlich niedriger. Dagegen fällt sie bei einem pH-Wert von 6,5 erheblich ab (Abb. 2/4a und b).

Abb. 2/4a: Ni-Löslichkeit nach unterschiedlicher Einlagerungsdauer in Korrosionslösung mit pH 2,3

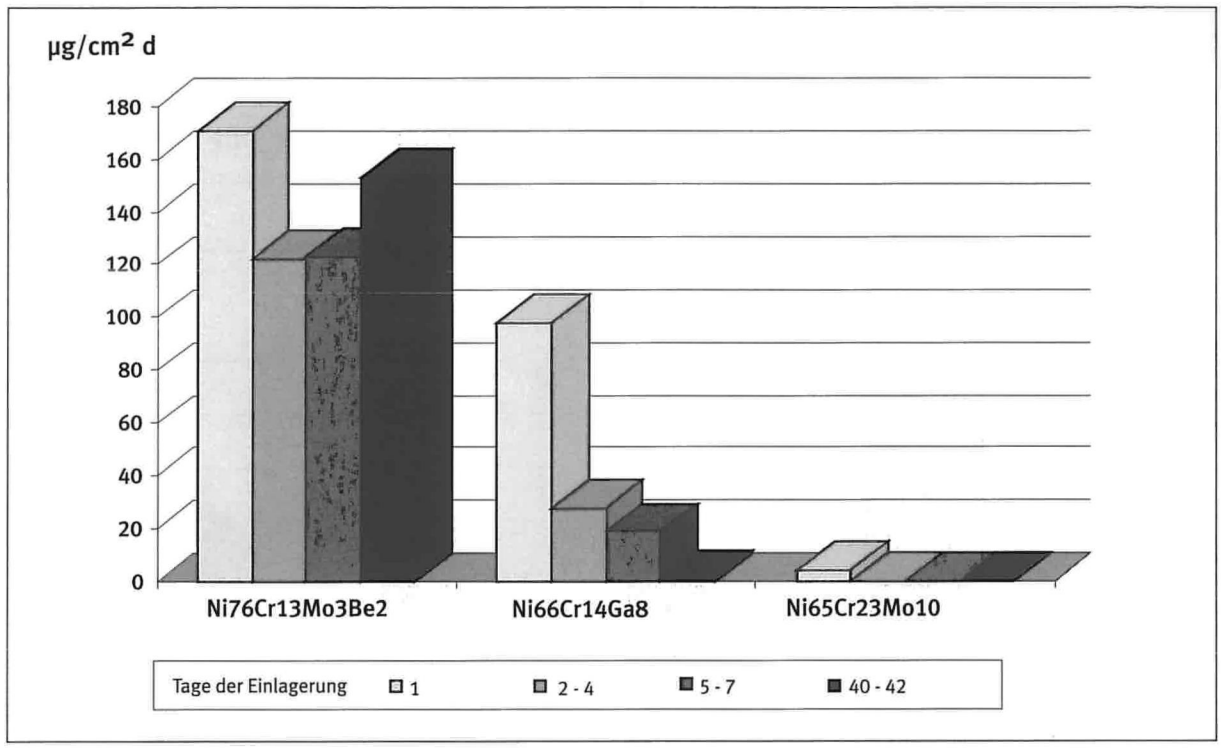
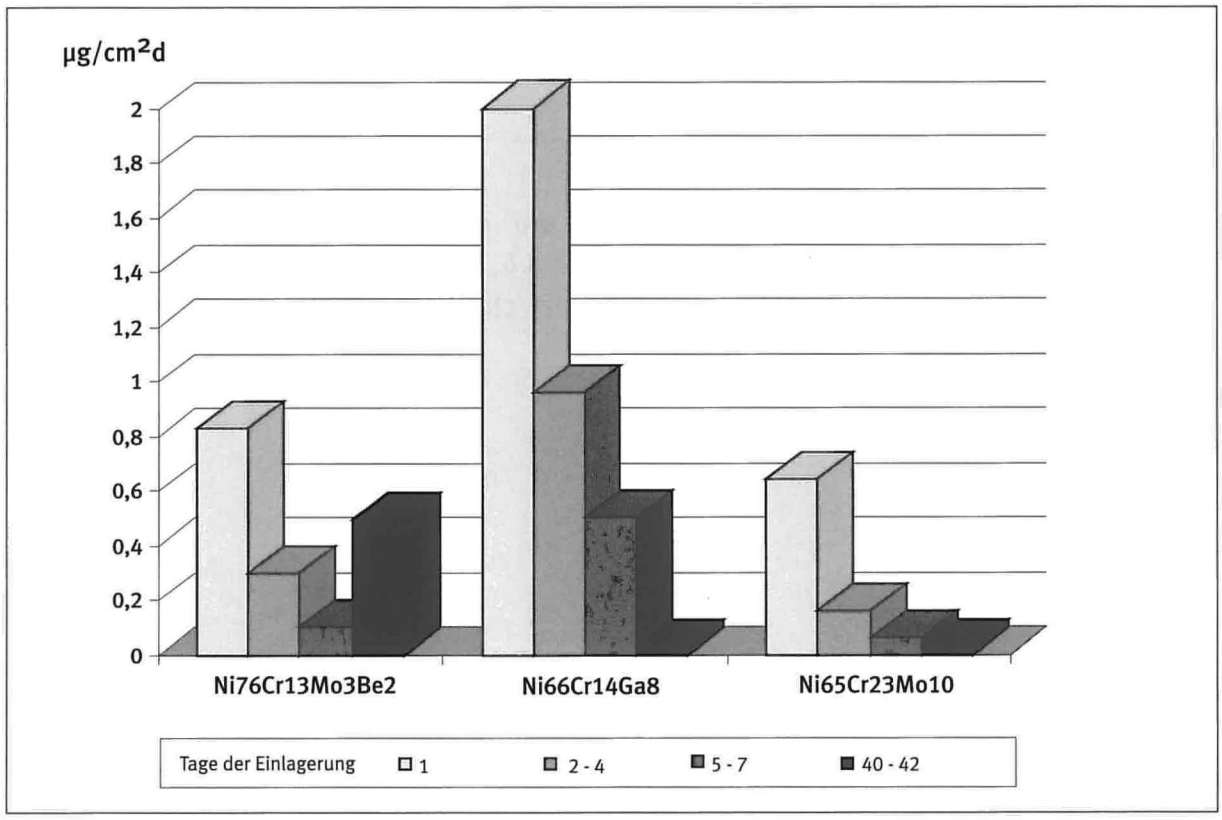


Abb. 2/4b: Ni-Löslichkeit nach unterschiedlicher Einlagerungsdauer in Korrosionslösung mit pH 6,5



Einige Legierungen passivieren nicht bei einem pH-Wert von 2,3 und 4,2, aber bei einem pH-Wert von 6,5 [14].

Wenn man berücksichtigt, daß sich im Munde ständig frischer Speichel bildet, der durch das Schlucken wieder abtransportiert wird, erscheint es sinnvoll, auch in einem Korrosionsversuch, der den klinischen Gegebenheiten Rechnung tragen soll, die dem Speichel ähnliche Korrosionslösung nach bestimmten Zeiten zu erneuern.

Das führte zu einem Vorschlag einer Aufteilung der „7 Tage-Korrosionsprüfung" in 3 Abschnitte, d. h. einer Analyse der Korrosionslösung nach einer Einlagerungszeit von einem Tage und dann nach zwei Perioden von jeweils 3 Tagen Einlagerung immer in eine frische Korrosionslösung.

In der Besprechung im Juni 1992 einigte man sich auf diesen Modus der Korrosionsprüfung für die vorläufig zur Untersuchung vorgesehenen 24 Legierungen vornehmlich der Hersteller Degussa und Heraeus Kulzer. Die Untersuchungen wurden im Institut für Werkstoffkunde unter Leitung von Herrn Prof. H. F. Kappert, die Analysen in den Labors von Degussa und Heraeus Kulzer durchgeführt. Durch die Parallelanalysen wurde gleichzeitig die Analytik validiert.

Zusätzlich wurden bei der Versuchsdurchführung bereits vorliegende Kenntnisse darüber berücksichtigt, daß die beim Aufbrennen der Keramik entstehende Temperaturbelastung das Korrosionsverhalten der Legierungen beeinflußt. Deshalb unterwarf man alle Legierungen einer Temperaturbeanspruchung wie beim Aufbrennen einer Dentalkeramik (10 min/950°C/Luft) bzw. wie bei einem Lötvorgang mit anschließendem Beschleifen mit 1200er SiC-Papier bis zum metallischen Glanz (Tab. 2/1).

Tab. 2/1: Zusammensetzung und Löslichkeit der Legierungen

(Ergebnisse der Löslichkeitsversuche nach Einlagerung in eine Milchsäure-/Kochsalzlösung (0,1 Mol/l) für einen Tag (1d), für 3 Tage (2.-4.d), nochmals für 3 Tage (5.-7.d) jeweils in eine frische Lösung. Mittelwerte von 2 Proben in µg/cm²d mit Hilfe einer ICP-Analyse/Freiburg.

Scheiben von insgesamt 20 cm², ohne und mit Oxidbrand, gesäubert mit 1200er Schleifpapier)

Goldlegierungen aufbrennfähig

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Herador GG	**H**	**86,7**	**-**	**-**	**11,2**	**-**	**-**	**-**	**1,7**	**-**	**0,1**	**-**
Löslichk. 1.d		<	-	-	<	-	-	-	0,17	-	<	-
2.-4.d		<	-	-	<	-	-	-	<	-	<	-
5.-7.d		<	-	-	<	-	-	-	<	-	<	-
oxidiert												
1.d		<	-	-	<	-	-	0,2	0,4	-	<	-
2.-4.d		<	-	-	<	-	-	<	0,1	-	<	-
5.-7.d		<	-	-	<	-	-	<	0,07	-	<	-
Degudent G	**D**	**86**	**-**	**-**	**10,4**	**-**	**-**	**-**	**1,5**	**-**	**-**	**Rh 1,6**
Löslichk. 1.d		<	-	-	<	-	-	-	0,16	-	-	<
2.-4.d		<	-	-	<	-	-	-	<	-	-	<
5.-7.d		<	-	-	<	-	-	-	<	-	-	<
oxidiert												
1.d		<	-	-	<	-	-	-	1,2	-	-	<
2.-4.d		<	-	-	<	-	-	-	0,4	-	-	<
5.-7.d		<	-	-	<	-	-	-	0,3	-	-	<
Degudent H	**D**	**84,4**	**5**	**-**	**8**	**-**	**-**	**-**	**2,5**	**-**	**-**	**Ta 0,1**
Löslichk. 1.d		<	<	-	<	-	-	-	0,56	-	-	<
2.-4.d		<	<	-	<	-	-	-	0,16	-	-	<
5.-7.d		<	<	-	<	-	-	-	0,12	-	-	<
oxidiert												
1.d		<	<	-	<	-	-	-	1	-	-	<
2.-4.d		<	<	-	<	-	-	-	0,4	-	-	<
5.-7.d		<	<	-	<	-	-	-	0,3	-	-	<
Herador NH	**H**	**77,8**	**9,1**	**1,3**	**9,5**	**0,3**	**0,6**	**-**	**1,2**	**-**	**x**	**Ru, Fe**
Löslichk. 1.d		<	<	<	<	<	<	-	<	-	<	<
2.-4.d		<	<	<	<	<	<	-	<	-	<	<
5.-7.d		<	<	<	<	<	<	-	<	-	<	<
oxidiert												
1.d		<	<	<	<	0,26	0,29	-	2,47	-	<	<
2.-4.d		<	<	<	<	0,25	0,13	-	1,43	-	<	<
5.-7.d		<	<	<	<	<	0,12	-	1,43	-	<	<

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Herabond H	**H**	**51,5**	**26,7**	**18**	**-**	**0,2**	**2,7**	**-**	**0,9**	**-**	**-**	**-**
Löslichk. 1.d		<	<	<	-	<	<	-	<	-	-	-
2.-4.d		<	<	<	-	<	<	-	<	-	-	-
5.-7.d		<	<	<	-	<	<	-	<	-	-	-
oxidiert												
1.d		<	<	<	-	0,09	0,18	0,2	1,3	-	-	-
2.-4.d		<	<	<	-	<	<	<	0,5	-	-	-
5.-7.d		<	<	<	-	<	<	<	0,4	-	-	-
Deva 4	**D**	**51,1**	**38,5**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**9**	**x**	**x**	**-**
Löslichk. 1.d		<	0,13	-	-	-	-	-	0,22	<	<	-
2.-4.d		<	0,04	-	-	-	-	-	<	<	<	-
5.-7.d		<	<	-	-	-	-	-	<	<	<	-
oxidiert												
1.d		<	0,4	-	-	-	-	0,2	6	1,6	<	-
2.-4.d		<	0,08	-	-	-	-	-	2,3	0,52	<	-
5.-7.d		<	0,06	-	-	-	-	-	1,6	0,3	<	-

Goldlegierungen nicht aufbrennfähig

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Maingold SG	**H**	**71**	**2**	**12,3**	**2**	**12,2**	**-**	**0,5**	**-**	**-**	**x**	**Ru**
Löslichk. 1.d		<	<	<	<	1,1	-	0,3	-	-	<	<
2.-4.d		<	<	0,05	<	<	-	<	-	-	<	<
5.-7.d		<	<	0,03	<	<	-	<	-	-	<	<
oxidiert												
1.d		<	<	0,2	<	52	-	26	-	-	<	<
2.-4.d		<	<	0,05	<	0,2	-	0,07	-	-	<	<
5.-7.d		<	<	0,05	<	0,04	-	<	-	-	<	<
Degulor NF	**D**	**71**	**2**	**10**	**12,9**	**-**	**-**	**4**	**-**	**-**	**0,1**	**-**
Löslichk. 1.d		<	<	<	<	-	-	0,43	-	-	<	-
2.-4.d		<	<	<	<	-	-	<	-	-	<	-
5.-7.d		<	<	<	<	-	-	<	-	-	<	-
oxidiert												
1.d		<	<	<	<	-	-	8,2	-	-	<	-
2.-4.d		<	<	<	<	-	-	0,03	-	-	<	-
5.-7.d		<	<	<	<	-	-	<	-	-	<	-
Degulor M	**D**	**70**	**2**	**13,5**	**4,4**	**8,8**	**-**	**1,2**	**-**	**-**	**0,1**	**-**
Löslichk. 1.d		<	<	0,16	<	5,8	-	1,7	-	-	<	-
2.-4.d		<	<	<	<	0,07	-	<	-	-	<	-
5.-7.d		<	<	<	<	0,02	-	<	-	-	<	-
oxidiert												
1.d		<	<	<	<	15,3	-	15,2	-	-	<	-
2.-4.d		<	<	0,06	<	0,4	-	0,08	-	-	<	-
5.-7.d		<	<	<	<	0,02	-	<	-	-	<	-

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Hera SG	**H**	**55,6**	**3,8**	**24,4**	**1**	**14**	**-**	**1**	**0,2**	**-**	**x**	**Ru**
Löslichk. 1.d		<	<	0,36	<	0,94	-	0,13	<	-	<	<
2.-4.d		<	<	0,1	<	0,04	-	<	<	-	<	<
5.-7.d		<	<	0,06	<	0,03	-	<	<	-	<	<
oxidiert												
1.d		<	<	0,3	<	13,9	-	65	13,8	-	<	<
2.-4.d		<	<	0,1	<	0,13	-	0,2	0,08	-	<	<
5.-7.d		<	<	0,1	<	0,03	-	0,04	0,04	-	<	<
Hera KF	**H**	**55**	**10**	**30,5**	**-**	**-**	**-**	**2**	**2,5**	**-**	**-**	**-**
Löslichk. 1.d		<	<	0,2	-	-	-	0,21	0,18	-	-	-
2.-4.d		<	<	0,08	-	-	-	<	<	-	-	-
5.-7.d		<	<	0,07	-	-	-	<	<	-	-	-
oxidiert												
1.d		<	<	0,14	-	-	-	6,7	0,4	-	-	-
2.-4.d		<	<	0,08	-	-	-	0,15	0,05	-	-	-
5.-7.d		<	<	0,08	-	-	-	0,02	<	-	-	-
Stabilor NF	**D**	**55**	**9,9**	**29**	**-**	**-**	**1**	**1**	**4**	**-**	**0,1**	**-**
Löslichk. 1.d		<	<	0,25	-	-	<	0,16	0,23	-	<	-
2.-4.d		<	<	0,08	-	-	<	<	<	-	<	-
5.-7.d		<	<	0,08	-	-	<	<	<	-	<	-
oxidiert												
1.d		<	<	0,2	-	-	0,14	2,5	0,8	-	<	-
2.-4.d		<	<	0,09	-	-	<	0,04	0,2	-	<	-
5.-7.d		<	<	0,08	-	-	<	<	0,1	-	<	-
Bond on 4	**D**	**1**	**79,7**	**-**	**1**	**5**	**6,5**	**-**	**-**	**6**	**-**	**Ru**
Löslichk. 1.d		<	2,24	-	<	0,2	2,25	-	-	0,36	-	<
2.-4.d		<	0,89	-	<	0,06	0,06	-	-	0,07	-	<
5.-7.d		<	0,75	-	<	0,05	0,06	-	-	0,07	-	<
oxidiert												
1.d		<	9,23	-	<	2	0,3	-	-	5,6	-	<
2.-4.d		<	5,6	-	<	0,8	0,09	-	-	1,9	-	<
5.-7.d		<	5,1	-	<	0,46	0,1	-	-	1,2	-	<
Albabond E	**H**	**1,6**	**78,4**	**-**	**-**	**11**	**x**	**-**	**x**	**7,5**	**-**	**-**
Löslichk. 1.d		<	2,8	-	-	0,55	<	-	<	0,4	-	-
2.-4.d		<	1	-	-	0,14	<	-	<	0,1	-	-
5.-7.d		<	0,6	-	-	0,85	<	-	<	0,07	-	-
oxidiert												
1.d		<	12,9	-	-	10	0,45	0,6	3,38	17,5	-	-
2.-4.d		<	6,7	-	-	7,1	0,3	0,4	2,38	13,9	-	-
5.-7.d		<	5,8	-	-	6,3	0,25	0,4	2,2	13	-	-
Albabond B	**H**	**5,3**	**74,7**	**6,5**	**-**	**-**	**8**	**-**	**1**	**4,5**	**-**	**-**
Löslichk. 1.d		<	0,59	<	-	-	0,16	-	<	0,14	-	-
2.-4.d		<	0,16	<	-	-	<	-	<	<	-	-
5.-7.d		<	0,1	<	-	-	<	-	<	<	-	-
oxidiert												
1.d		<	0,9	<	-	-	0,4	-	0,7	2,9	-	-
2.-4.d		<	0,26	<	-	-	<	-	0,14	0,8	-	-
5.-7.d		<	0,2	<	-	-	<	-	0,07	0,5	-	-

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Pors on 4	**D**	**-**	**57,8**	**30**	**-**	**-**	**6**	**2**	**4**	**-**	**-**	**Ru**
Löslichk. 1.d		-	0,26	0,29	-	-	0,16	0,26	0,13	-	-	<
2.-4.d		-	0,11	0,1	-	-	<	<	<	-	-	<
5.-7.d		-	0,1	0,1	-	-	<	<	<	-	-	<
oxidiert												
1.d		-	0,4	0,4	-	-	10,5	15,6	11,4	-	-	<
2.-4.d		-	0,3	0,1	-	-	2,3	2,9	3,7	-	-	<
5.-7.d		-	0,3	0,1	-	-	1,3	1,5	2,7	-	-	<
Alba SG	**H**	**10**	**21**	**57**	**-**	**10**	**-**	**2**	**-**	**-**	**-**	**-**
Löslichk. 1.d		<	<	0,38	-	0,59	-	0,16	-	-	-	-
2.-4.d		<	0,1	0,03	-	<	-	<	-	-	-	-
5.-7.d		<	0,08	0,02	-	<	-	<	-	-	-	-
Realor	**D**	**20**	**20**	**39**	**x**	**-**	**-**	**4**	**16**	**-**	**-**	**-**
Löslichk. 1.d		<	<	0,35	<	-	-	0,39	0,88	-	-	-
2.-4.d		<	0,1	<	<	-	-	<	<	-	-	-
5.-7.d		<	0,09	<	<	-	-	<	<	-	-	-

Nickellegierungen aufbrennfähig

Name/Tage	Herst.	Ni	Co	Cr	Mo	Ti	Al	Mn	Be	Fe	Nb	Sonst.
Wiron 99	**B**	**65**	**-**	**22,5**	**9,5**	**-**	**-**	**-**	**-**	**0,5**	**1**	**Ce**
Löslichk. 1.d		2,7	-	<	<	-	-	-	-	<	<	<
2.-4.d		0,13	-	<	<	-	-	-	-	<	<	<
5.-7.d		0,07	-	<	<	-	-	-	-	<	<	<
oxidiert												
1.d		2,4	-	<	<	-	0,2	-	-	<	<	<
2.-4.d		0,13	-	<	<	-	0,08	-	-	<	<	<
5.-7.d		0,08	-	<	<	<	0,08	-	-	<	<	<
Rexillium III	**J**	**76**	**0,5**	**13**	**3**	**2**	**-**	**-**	**1**	**-**	**-**	**Ga**
Löslichk. 1.d		133	0,23	2	0,9	<	0,9	-	16,9	-	-	<
2.-4.d		110	0,21	3,7	1,6	<	1,12	-	12,8	-	-	<
5.-7.d		101	0,22	5,6	2,27	<	1,36	-	10,3	-	-	<
oxidiert												
1.d		143	0,23	3,4	1,8	<	1	-	16,7	-	-	<
2.-4.d		133	0,29	5,6	3,8	0,2	1,6	-	12,8	-	-	<
5.-7.d		127	0,3	6,2	4,5	0,2	1,9	-	9,9	-	-	<

Kobaltlegierungen nicht aufbrennfähig

Name/Tage	Herst.	Ni	Co	Cr	Mo	Ti	Al	Mn	Be	Fe	Nb	Sonst.
Biosil f	**D**	**-**	**64,8**	**28,5**	**5,3**	**-**	**-**	**x**	**-**	**-**	**-**	**Ce**
Löslichk. 1.d		-	7,4	0,66	0,48	-	-	0,34	-	-	-	<
2.-4.d		-	1,1	0,21	0,17	-	-	0,06	-	-	-	<
5.-7.d		-	0,57	0,14	0,09	-	-	<	-	-	-	<
Heraenium CE	**H**	**-**	**63,5**	**27,8**	**6,5**	**-**	**-**	**x**	**-**	**-**	**-**	**C, Si**
Löslichk. 1.d		-	0,94	<	<	-	-	<	-	-	-	<
2.-4.d		-	0,06	<	<	-	-	<	-	-	-	<
5.-7.d		-	<	<	<	-	-	<	-	-	-	<

Kupferlegierung

Name/Tage	Herst.	Cu	Al	Ni	Fe	Zn	Mn	Sn	Ti
NPG	**AD**	**79,3**	**7,8**	**4,3**	**4**	**3**	**1,6**	**x**	**-**
Löslichk. 1.d		774,8	68,1	37,5	24,9	21,4	17,7	0,6	-
2.-4.d		965,9	100,7	58,5	39	32,7	26,3	0,7	-
5.-7.d		1226	117,3	66,7	45,3	40,3	32	0,72	-

Titanlegierung aufbrennfähig

Name/Tage	Herst	Cu	Al	Ni	Fe	Zn	Mn	Sn	Ti
Titan 99	**Dent**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**99**
Löslichk. 1.d		-	-	-	-	-	-	-	0,68
2.-4.d		-	-	-	-	-	-	-	0,49
5.-7.d		-	-	-	-	-	-	-	0,36
oxidiert									
1.d		-	-	-	-	-	-	-	0,7
2.-4.d		-	-	-	-	-	-	-	0,25
5.-7.d		-	-	-	-	-	-	-	0,13

- = nicht geprüft (nicht enthalten) < = unter der Nachweisgrenze x = < 1%

Hersteller: AD = Alba Dent; B = Bego; D = Degussa; Dent = Dentaurum; H = Heraeus Kulzer; J = Jeneric

Unter dem klinischen Gesichtspunkt einer langdauernden Einwirkung der Korrosionslösung Speichel im Munde und einer daraus resultierenden möglichen ständigen Freisetzung von Metallionen in die umliegenden Gewebe sowie den Verdauungstrakt wurden im weiteren Verlauf der Untersuchungen bei Prof. Dr. H. Schwickerath, Universität Köln, „Langzeitversuche" durchgeführt. Dabei wurden nach den oben genannten ersten 3 Einlagerungsperioden der ersten Woche in den folgenden 5 Wochen immer nach 4 und dann 3 Tagen die Lösungen erneuert. Die „3 Tage-Lösung" am Ende jeder Woche wurde auf ihre Metallionen-Bestandteile analysiert und die Ergebnisse in µg pro cm^2 Probenoberfläche und Tag umgerechnet und aufgezeichnet. Die Analytik wurde im Rheinischen Institut für Umweltforschung an der Universität zu Köln von Prof. Dr. W. Rammensee und Dr. K.

Nachtveyh durchgeführt. In der Tab. 2/2 sind die Ergebnisse von unterschiedlichen Legierungstypen mit charakteristischem Korrosionsverhalten (AuPtPd; AuPdIn; PdCuGa; PdSnGa; PdAgAu) aufgeführt. Es sind deutliche Unterschiede im Langzeit-Korrosionsverhalten zu erkennen.

Tab. 2/2: Ergebnisse von Langzeituntersuchungen zum Korrosionsverhalten unterschiedlicher Legierungstypen

(Jeweils eine rechteckige Scheibe mit einer Oberfläche von 10 cm^2, vorbehandelt mit Oxidbrand, gesäubert mit 1200er Schleifpapier, eingelegt in 20 ml Korrosionslösung; Mittelwert von n Proben in $\mu g/cm^2 d$ mit Hilfe einer ICP-AES-Analyse/Köln)

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Herador NH	**H**	**77,8**	**9,1**	**1,3**	**9,5**	**0,3**	**0,6**	**-**	**1,2**	**-**	**x**	**Ru, Fe**
1.d	n=6	1,29	1,57	<	<	<	<	-	1,56	-	<	<
2.-4. d		0,62	0,64	<	<	<	<	-	0,56	-	<	<
5.-7. d		<	<	<	<	<	<	-	0,46	-	<	<
12.-14. d		<	<	<	<	<	<	-	0,47	-	<	<
19.-21. d		<	<	<	<	<	<	-	0,42	-	<	<
26.-28. d		<	<	<	<	<	<	-	0,46	-	<	<
33.-35. d		<	<	<	<	<	<	-	0,38	-	<	<
40.-42. d		<	<	<	<	<	<	-	0,38	-	<	<
Deva 4	**D**	**51,1**	**38,5**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**9**	**1,2**	**x**	**-**
1.d	n=6	0,51	0,31	-	-	-	-	-	6,33	2,84	<	-
2.-4. d		<	0,3	-	-	-	-	-	2,21	0,77	<	-
5.-7. d		<	<	-	-	-	-	-	1,88	0,59	<	-
12.-14. d		<	<	-	-	-	-	-	1,3	0,42	<	-
19.-21. d		<	<	-	-	-	-	-	1,37	0,46	<	-
26.-28. d		<	<	-	-	-	-	-	1,38	0,46	<	-
33.-35. d		<	<	-	-	-	-	-	1,42	0,44	<	-
40.-42. d		<	<	-	-	-	-	-	1,14	0,4	<	
Simidur S2	**W**	**2**	**79**	**-**	**-**	**9,5**	**-**	**-**	**-**	**9**	**-**	**Ge0,5**
1.d	n=3	0,18	5,1	-	-	15,9	-	-	-	25,5	-	2,49
2.-4. d		<	1,16	-	-	7,17	-	-	-	12,2	-	0,86
5.-7. d		<	2,25	-	-	4,13	-	-	-	8,01	-	0,62
12.-14. d		<	4,88	-	-	2,28	-	-	-	7,27	-	0,44
19.-21. d		<	9,05	-	-	2,5	-	-	-	9,9	-	0,63
26.-28. d		<	6,01	-	-	1,47	-	-	-	7,67	-	0,44
33.-35. d		<	6,03	-	-	1,22	-	-	-	7,47	-	0,37
40.-42. d		<	4,13	-	-	1,01	-	-	-	7,3	-	0,22
Albabond E	**H**	**1,6**	**78,4**	**-**	**-**	**11**	**x**	**-**	**1,3**	**7,5**	**-**	**Ru**
1.d	n=6	<	3,86	-	-	9,05	<	-	3,26	14,6	-	<
2.-4. d		<	2,19	-	-	6,57	<	-	2,11	11,9	-	<
5.-7. d		<	2,6	-	-	6,7	<	-	2,58	7,09	-	<
12.-14. d		<	2,53	-	-	5,84	<	-	2,29	12,5	-	<
19.-21. d		<	2,75	-	-	3,09	<	-	1,47	7,31	-	<
26.-28. d		<	4,91	-	-	1,51	<	-	0,86	4,24	-	<
33.-35. d		<	2,64	-	-	0,88	<	-	0,5	3,14	-	<
40.-42. d		<	1,55	-	-	0,77	<	-	0,37	3	-	<

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Bond on 4	**D**	**1**	**79,7**	**-**	**1**	**5**	**6,5**	**-**	**-**	**6**	**-**	**Ru**
1.d	n=4	<	5,74	-	<	3,8	0,28	-	-	8,74	-	<
2.-4. d		<	1,85	-	<	1,54	0,06	-	-	3,54	-	<
5.-7. d		<	2,24	-	<	1,03	0,05	-	-	2,45	-	<
12.-14. d		<	4,08	-	<	0,81	0,06	-	-	1,95	-	<
19.-21. d		<	5,49	-	<	0,9	0,08	-	-	2,7	-	<
26.-28. d		<	8,13	-	<	0,97	0,13	-	-	3,29	-	<
33.-35. d		<	4,95	-	<	0,5	0,15	-	-	3,93	-	<
40.-42. d		<	6,22	-	<	0,54	0,16	-	-	3,2	-	<
BegoPal	**B**	**2**	**73**	**-**	**-**	**13,5**	**5**	**-**	**5**	**1,4**	**-**	**Ru**
1.d	n=2	<	1,52	-	-	4,85	0,69	-	5,5	2,03	-	<
2.-4.d		<	1,75	-	-	1,78	0,26	-	2,08	0,86	-	<
5.-7.d		<	0,68	-	-	1,25	0,25	-	1,72	0,69	-	<
12.-14.d		<	0,77	-	-	0,75	0,18	-	1,24	0,51	-	<
19.-21.d		<	0,69	-	-	0,63	0,17	-	1,21	0,49	-	<
26.-28.d		<	1,15	-	-	0,48	0,09	-	0,73	0,3	-	<
33.-35.d		<	1,4	-	-	0,41	0,07	-	0,57	0,25	-	<
40.-42.d		<	0,52	-	-	0,35	0,06	-	0,51	0,24	-	<
BegoPal 300	**B**	**6**	**75,4**	**6,2**	**-**	**-**	**-**	**-**	**6,3**	**6**	**-**	**Ru**
1.d	n=2	<	<	<	-	-	-	-	0,59	1,95	-	<
2.-4.d		<	<	<	-	-	-	-	0,12	0,27	-	<
5.-7.d		<	<	<	-	-	-	-	0,08	0,22	-	<
12.-14.d		<	<	<	-	-	-	-	<	0,13	-	<
19.-21.d		<	<	<	-	-	-	-	<	0,14	-	<
26.-28.d		<	<	<	-	-	-	-	<	0,09	-	<
33.-35.d		<	<	<	-	-	-	-	<	<	-	<
40.-42.d		<	<	<	-	-	-	-	<	<	-	<

- = nicht geprüft (nicht enthalten) < = unter der Nachweisgrenze x = < 1%

Hersteller: B = Bego; D = Degussa; H = Heraeus Kulzer; W = Wieland

Bei den Goldlegierungen tritt nach einer anfänglichen Löslichkeit während der ersten beiden Einlagerungsperioden nach der Periode vom 5.-7. Tag ein Zustand ein, in dem bis zum 40.-42. Tag weiterhin Nichtedelmetallanteile (In, Ga) in nahezu gleicher, aber geringer Menge in Lösung gehen.

Bei der Palladium-Kupfer-Gallium- und der Palladium-Zinn-Gallium-Kupfer-Legierung ist ein ähnliches Verhalten bei den gelösten Nichtedelmetallanteilen (Cu, Ga, Sn) - z. T. allerdings auf einem wesentlich höheren Niveau - festzustellen. Auch nicht unerhebliche Mengen an Palladium werden freigesetzt, die nach dem bei den Goldlegierungen bekannten Abfall der Werte in den ersten drei Einlagerungsperioden im Verlaufe der weiteren Einlagerung bis zum 40.-42. Tage jedoch wieder zunehmen. Bei der aufgeführten Palladium-Silber-Gold-Legierung liegen die freigesetzten Edelmetallanteile Gold und Palladium in der Periode vom 40.-42. Tag unter der Nachweisgrenze. Auch die

Nichtedelmetallanteile Indium, Gallium und Zinn befinden sich in der Korrosionslösung auf einem sehr niedrigen Niveau.

Zur Feststellung des Korrosionsverhaltens verschiedener Legierungstypen in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren wurden „Mehrfachverguß-Versuche" durchgeführt. Hier wurde beim ersten Verguß nur Neumaterial, beim 2. Verguß die Gußkanäle und Kegel des 1. Vergusses mit ⅓ Neumaterial und beim dritten und vierten Verguß bereits vorher vergossenes Material, Gußkegel, Kanäle und nicht zur Prüfung verwendete Prüfkörper des zweiten Vergusses, eingesetzt. Die genaue Arbeitsanleitung sowie die Ergebnisse (Mittelwerte aus zwei Versuchen) sind der Tab. 2/3 zu entnehmen. Deutlich höhere Ionen-Freisetzungen sind auch beim vierten Verguß mit bereits zweimal vergossenem Altmaterial nicht zu erkennen. Bei manchen Elementen liegen die Werte unter denen des ersten Vergusses mit reinem Neumaterial. Wird nach den altbekannten Regeln verfahren, die auch allgemein von den Herstellern von Edelmetall-Dentallegierungen in ihren Gebrauchsanweisungen angegeben werden, und zu jedem Guß mindestens ein Drittel Neumaterial zugesetzt, so ist keine Änderung des Korrosionsverhaltens gegenüber reinem Neumaterial zu erwarten. Es war eine gewisse Abhängigkeit des Löslichkeitsverhaltens vom Gußzustand festzustellen, die sich rein äußerlich durch eine gewisse Lunkrigkeit kennzeichnet und nicht direkt mit der Anzahl der Wiedervergüsse korreliert.

Tab. 2/3: Mehrfachverguß-Versuche (Arbeitsanweisung und Ergebnisse)

Arbeitsanweisung:
Legierungen: Herador NH, Deva 4, Bond on 4, Albabond E
Anstiften mit den von Heraeus gelieferten Wachs-Fertigteilen.
An Herstelleranweisung halten!
Jeweils 3 rechteckige Scheiben mit den Abmessungen 34 x 13 x 1,5 mm in eine 9er Muffel einbetten.
1. Verguß: Gießen mit ⅔ der angelieferten Metallmengen, Kanäle, Kegel und gegossene Probekörper gut säubern!
2. Verguß: Kanäle und Kegel mit ⅓ = Rest des Neumaterials zugeben und noch einmal gießen. Alle Reste, Kegel und die Probekörper gut säubern.
3. Verguß: Kanäle, Kegel und gegossene Probekörper wieder vergießen. Alle Reste, Kegel und die Probekörper gut säubern.
4. Verguß: damit noch einmal 3 Probekörper gießen.
Die Probekörper des ersten, dritten und des vierten Vergusses für Löslichkeitsuntersuchung vorbereiten.
Alle Oberflächen der Probekörper sind nach der Vorbehandlung mit Hilfe einer Lupe und eines Stereomikroskopes auf Inhomogenitäten zu untersuchen und diese in ein Schema einzuzeichnen.

Ergebnisse:

Herador NH	1. Verguß			3. Verguß			4. Verguß		
Tage	Au	Pd	In	Au	Pd	In	Au	Pd	In
1.d	1,29	1,57	1,56	<	<	1,68	<	<	1,67
2.-4.d	0,62	0,64	0,56	<	<	0,48	<	<	0,6
5.-7.d	<	<	0,46	<	<	0,34	<	<	0,57
12.-14.d	<	<	0,43	<	<	0,37	<	<	0,62
19.-21.d	<	<	0,44	<	<	0,34	<	<	0,47
26.-28.d	<	<	0,53	<	<	0,46	<	<	0,39
33.-35.d	<	<	0,41	<	<	0,35	<	<	0,39
40.-42.d	<	<	0,47	<	<	0,38	<	<	0,29

Deva 4	1. Verguß				3. Verguß				4. Verguß			
Tage	Au	Pd	In	Ga	Au	Pd	In	Ga	Au	Pd	In	Ga
1.d	<	<	4,4	2,59	0,52	0,31	9,4	2,98	<	<	5,18	2,96
2.-4.d	<	<	2,39	0,96	<	0,3	3,01	0,8	<	<	1,24	0,56
5.-7.d	<	<	1,86	0,65	<	<	2,6	0,63	<	<	1,18	0,5
12.-14.d	<	<	1,03	0,37	<	<	1,91	0,52	<	<	0,95	0,36
19.-21.d	<	<	1,35	0,53	<	<	2,1	0,59	<	<	0,66	0,25
26.-28.d	<	<	1,12	0,47	<	<	2,5	0,66	<	<	0,53	0,25
33.-35.d	<	<	1,14	0,43	<	<	2,7	0,69	<	<	0,42	0,2
40.-42.d	<	<	1,4	0,53	<	<	1,7	0,47	<	<	0,31	0,2

Bond on 4	1. Verguß				3. Verguß				4. Verguß			
Tage	Pd	Cu	Sn	Ga	Pd	Cu	Sn	Ga	Pd	Cu	Sn	Ga
1.d	7,11	3,21	<	8,57	4,37	4,4	0,28	8,9				
2.-4.d	2,06	-	-	-	1,6	1,54	0,06	3,54				
5.-7.d	2,08	0,72	<	2,03	2,41	1,33	0,05	2,87				
12.-14.d	5,01	0,69	<	1,34	3,14	0,93	0,06	2,56	kein Material			
19.-21.d	5,99	0,95	0,1	2,37	4,98	0,85	0,06	3,02				
26.-28.d	11,98	1,2	0,16	2,49	4,27	0,74	0,09	4,08				
33.-35.d	6,52	0,54	0,17	2,85	3,38	0,45	0,12	5				
40.-42.d	9,38	0,78	0,22	2,66	3,05	0,29	0,09	3,74				

Albabond E	1. Verguß				3. Verguß				4. Verguß			
Tage	Pd	Cu	In	Ga	Pd	Cu	In	Ga	Pd	Cu	In	Ga
1.d	2,03	8,5	3,31	-	6,72	11,35	3,83	15,3	2,82	7,3	2,65	13,9
2.-4.d	2,44	7,2	2,36	14,6	3,19	8,49	3,08	15,29	0,93	2,72	0,9	5,85
5.-7.d	3,28	8,1	2,92	16,7	3,02	10	4,15	18,9	1,49	2,07	0,68	4,55
12.-14.d	1,35	6,8	2,49	14,3	4,83	9,25	3,87	19,8	1,4	1,47	0,5	3,47
19.-21.d	2,58	3,92	1,91	9,1	4,56	4,45	2,16	10,2	1,12	0,91	0,34	2,62
26.-28.d	4,62	1,65	0,94	4,2	6,83	1,99	1,36	6,1	3,37	0,88	0,28	2,43
33.-35.d	4,76	1,25	0,63	3,27	1,39	0,83	0,71	4,25	1,76	0,56	0,16	1,91
40.-42.d	2,32	1,14	0,48	3,37	1,22	0,77	0,52	3,96	1,12	0,39	0,12	1,67

- = nicht geprüft (nicht enthalten); < = unter der Nachweisgrenze

Weitere Untersuchungen befaßten sich mit dem Problem des Korrosionsverhaltens unterschiedlicher Legierungstypen, die sich gleichzeitig als Zahnersatz im Munde, d. h. in einer Korrosionslösung, befinden. Die Freisetzung von Ionen wurde an der Universität Köln für die Fälle einer Einlagerung ohne direkten Kontakt und mit direktem Kontakt überprüft. Nur bei direktem Kontakt einer hochgoldhaltigen Legierung mit einer korrosionsanfälligen Nickelbasis-Legierung mit einem geringen Chrom- und einem Beryllium-Anteil war eine erhöhte Ionen-Freisetzung, aber nur aus der Nickellegierung, nachzuweisen. Dagegen ergaben sich keine höheren Ionenabgaben - sowohl ohne als auch mit direktem Kontakt - bei hochgoldhaltigen mit Palladium-Basis-Legierungen [6].

Dieser kurze Abriß über die Weiterentwicklung der Korrosionsprüfung während der Zeit der Durchführung des Forschungsvorhabens insbesondere bis zum Beginn des Epikutantestes macht verständlich, daß nicht alle beim Epikutantest eingesetzten Legierungen einer gleichen Korrosionsprüfung unterzogen wurden.

2.2 Bewertung der Korrosionsprüfung

Wichtig ist die Frage, wie die Ergebnisse solcher Korrosionsprüfungen zu bewerten sind.

Von Prof. Dr. Schwickerath und Prof. Dr. Pfeiffer [15] wurden zur Bewertung des Korrosionsverhaltens von Edelmetallegierungen die Legierungen mit möglichst gleicher Zusammensetzung in Gruppen zusammengefaßt. Aus der Zusammenstellung der Löslichkeitswerte in der Tab. 2/4 kann man feststellen, daß besonders die Löslichkeitswerte nach der dritten Einlagerungsperiode vom 5. bis zum 7. Tage sowie die im Langzeitversuch vom 40. bis zum 42. Tage deutliche Unterschiede im Löslichkeitsverhalten zwischen den Legierungsgruppen erkennen lassen.

Tab. 2/4: Zusammenfassung von 20 mit allen Elementen analysierten Legierungen in verschiedene Gruppen gemeinsamer Zusammensetzung

(Angaben der Löslichkeit in µg/cm²d nach dem 5.-7. und 40.-42. Tag der Einlagerung)

Gruppe	Zusammensetzung %	n =	Element	Löslichkeit µg/cm²d 5.-7. Tag	40.-42. Tag
1 -hochgold	Au 77-87; Pt 9-19; Zn 1-2; In 0,7-1,6	4	In	1,97 - 2,88	0,81 - 2,13
2 -goldreduziert	Au 51-57; Pd 31-38; In 8; Ga 1,5	4	In Ga	0,48 - 3,84 0,76 - 3,57	0,03 - 1,7 0,07 - 0,62
3 -Palladium -Kupfer	Au 1,5-2; Pd 73-78; Cu 8,5-11,5; Ga 7-9; Sn 3-16	4	Pd Cu Ga	3,65 - 10,11 6,03 - 9,98 10,8 - 21,0	2,73 - 6,5 0,66 - 1,48 1,6 - 3,5
4 -Palladium-Silber-Gold	Au 5-6; Pd 75-77; Ag 6-8; Ga 2-6,5	3	Pd Ag Ga	0,1 <0,1 1,22-2,36	0,4 <0,1 0,34-1,0

Gruppe	Zusammensetzung %	n =	Element	Löslichkeit µg/cm²d 5.-7. Tag	40.-42. Tag
5 -Palladium-Silber	Au 0-15; Pd 52-59; Ag 20-32; Sn 1-9; In 1-6; Ga 1-2,5	3	Pd Ag Sn In Ga	<0,2 <0,2 <0,4 0,22-2,59 0,74-3,02	<0,1 <0,1 <0,3 0,12-0,9 0,26-0,38
6 -Universal	Au 70-74; Ag 9-13; Pt 9;Cu 3-4,4; Zn 2; In <2; Ir <2	2	Au Cu Zn In	0,02 <0,5 0,14 0,2	0,05 <0,1 0,01 <

< = unter der Nachweisgrenze

Auch bei der Auswertung der Ergebnisse des Forschungsvorhabens wurden Legierungsgruppen mit möglichst gleicher Zusammensetzung in ihrem Verhalten sowohl im Korrosionsversuch als auch im Epikutantest verglichen. Dabei scheinen die Löslichkeitswerte der Periode vom 5.-7. Tage die beste Bewertungsgrundlage für das Korrosionsverhalten zu liefern.

In der Tab. 2/5 sind die Ergebnisse der Korrosionsprüfungen an der Universität Köln, die mit zusätzlich aufgenommenen 24 Legierungen weiterer deutscher Hersteller durchgeführt wurden, eingetragen. Bei diesen Versuchen wurde besonderer Wert auf das Langzeitverhalten gelegt, und es konnten noch die Werte der Einlagerungsperiode vom 40.-42. Tag hinzugeführt werden.

Mit diesen zusätzlichen Legierungen erhöhte sich mit Beginn der klinisch-epidemiologischen Studie zum „allergenen Potential" von Dentallegierungen die Anzahl der zu testenden Legierungen auf 49, die auch in Gruppen mit möglichst gleicher Zusammensetzung eingeteilt wurden.

Tab. 2/5: Korrosionsversuche der Universität Köln

(Ergebnisse der Löslichkeitsversuche von Dentallegierungen nach Einlagerung in eine Milchsäure-/Kochsalzlösung (0,1 Mol/l) für einen Tag (1.d), für 3 Tage (2.-4.d), nochmals für 3 Tage (5.-7.d) und nach 10maligem Wechsel innerhalb von 5 Wochen für jeweils 3 und 4 Tage nach weiteren 3 Tagen (40.-42.d) jeweils in eine frische Lösung. Mittelwerte von je 3 Versuchen in µg/cm²d mit Hilfe einer ICP-AES-Analyse/Köln

Scheiben von insgesamt 20 cm², vorbehandelt mit Oxidbrand, gesäubert mit 1200er Schleifpapier)

Goldlegierungen aufbrennfähig

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Orplid Ker. 2	**HF**	**87,5**	**-**	**-**	**11**	**-**	**-**	**-**	**1**	**-**	**-**	**Fe**
1.d		3,44	-	-	0,53	-	-	-	6,02	-	-	0,78
2.-4.d		0,24	-	-	<	-	-	-	2,38	-	-	0,25
5.-7.d		0,11	-	-	<	-	-	-	2,88	-	-	0,22
40.-42.d		0,02	-	-	<	-	-	-	1,17	-	-	0,08
DuoPlus B	**W**	**85,6**	**-**	**-**	**12,7**	**-**	**-**	**0,7**	**0,7**	**-**	**0,2**	**Rh**
1.d		0,41	-	-	<	-	-	104	25,3	-	<	0,38
2.-4.d		0,22	-	-	0,05	-	-	6,6	3,64	-	<	0,08
5.-7.d		0,06	-	-	<	-	-	5,88	2,3	-	<	0,03
40.-42.d		0,02	-	-	<	-	-	0,17	0,81	-	<	0,08
Platinor AM3	**HM**	**77**	**9**	**1,5**	**9,2**	**0,4**	**1**	**-**	**1,6**	**-**	**0,15**	**Fe**
1.d		<	<	<	0,13	1,64	0,32	-	2,15	-	0,38	0,21
2.-4.d		<	<	<	0,06	0,16	0,06	-	0,45	-	<	0,04
5.-7.d		<	<	<	0,07	0,33	0,28	-	1,97	-	0,08	0,06
40.-42.d		<	<	<	<	<	0,34	-	2,13	-	<	0,04
Platinor AM77	**HM**	**77,5**	**-**	**-**	**18,9**	**-**	**-**	**2**	**0,8**	**-**	**0,1**	**Fe**
1.d		0,66	-	-	0,26	-	-	104	47	-	<	2,44
2.-4.d		0,22	-	-	0,08	-	-	17,8	1,61	-	<	0,1
5.-7.d		0,2	-	-	0,09	-	-	18,1	2,37	-	<	0,14
40.-42.d		<	-	-	<	-	-	<	0,3	-	<	<
Degunorm	**D**	**73,8**	**-**	**9,2**	**9**	**4,4**	**-**	**2**	**1,5**	**-**	**0,1**	**-**
1.d		<	-	<	<	7,78	-	53,72	1,7	-	1,48	-
2.-4.d		<	-	0,02	<	0,05	-	0,38	0,32	-	<	-
5.-7.d		<	-	<	<	0,03	-	0,05	0,2	-	<	-
40.-42.d		<	-	0,01	<	<	-	0,01	<	-	<	-
PontoRex G	**B**	**70**	**-**	**13,2**	**9,4**	**3**	**-**	**2**	**1,9**	**-**	**0,1**	**Rh**
1.d		0,19	-	0,35	<	4,88	-	62,9	2,71	-	1,04	<
2.-4.d		0,12	-	0,15	<	0,17	-	2,18	0,62	-	0,04	<
5.-7.d		<	-	0,13	<	0,03	-	0,22	0,25	-	<	<
40.-42.d		0,06	-	0,07	<	<	-	<	<	-	<	<

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Mainbond EH	**H**	**70**	**-**	**13,4**	**8,5**	**7,5**	**-**	**0,5**	**-**	**-**	**0,1**	**-**
1.d		0,15	-	0,07	<	<	-	0,02	-	-	<	-
2.-4.d		-	-	-	-	<	-	-	-	-	<	-
5.-7.d		0,04	-	<	<	<	-	0,01	-	-	<	-
40.-42.d		0,05	-	<	<	<	-	<	-	-	<	-
Porta SMK82	**W**	**57,5**	**31,4**	**-**	**1,5**	**-**	**-**	**-**	**8**	**1,5**	**-**	**Ru**
1.d		0,04	0,06	-	0,04	-	-	-	10,8	5,55	-	<
2.-4.d		0,08	0,05	-	0,03	-	-	-	7,35	2,69	-	<
5.-7.d		<	<	-	<	-	-	-	3,84	1,47	-	<
40.-42.d		0,05	0,02	-	<	-	-	-	1,48	0,58	-	<
Cehad.Ker SF2	**HF**	**51,5**	**38,4**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**8,5**	**1,5**	**-**	**Ru**
1.d		0,18	0,78	-	-	-	-	-	2,05	3,78	-	<
2.-4.d		<	0,1	-	-	-	-	-	0,67	1,03	-	<
5.-7.d		<	0,06	-	-	-	-	-	0,48	0,76	-	<
40.-42.d		<	<	-	-	-	-	-	0,03	0,07	-	<
BegoCer G	**B**	**51,5**	**38,4**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**8,7**	**1,3**	**-**	**Ru**
1.d		0,05	<	-	-	-	-	-	10,46	2,58	-	<
2.-4.d		<	0,04	-	-	-	-	-	4,93	1,36	-	<
5.-7.d		<	<	-	-	-	-	-	2,5	0,86	-	<
40.-42.d		<	<	-	-	-	-	-	1,7	0,62	-	<

Palladiumlegierungen aufbrennfähig

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Pangold Ker.SF2	**HF**	**1,5**	**78,3**	**-**	**-**	**11,5**	**-**	**-**	**-**	**8,5**	**0,2**	**-**
1.d		<	10,43	-	-	28,6	-	-	-	29,5	<	-
2.-4. d		<	8,63	-	-	13,7	-	-	-	26	<	-
5.-7. d		<	10,1	-	-	7,73	-	-	-	13,7	<	-
40.-42. d		<	6,5	-	-	1,48	-	-	-	2,75	<	-
Simidur S2	**W**	**2**	**79**	**-**	**-**	**9,5**	**-**	**-**	**-**	**9**	**-**	**Ge**
1.d		0,22	8,71	-	-	35	-	-	-	45,8	-	5,77
2.-4. d		<	0,53	-	-	14,3	-	-	-	28,5	-	1,41
5.-7. d		<	0,06	-	-	9,98	-	-	-	21	-	0,8
40.-42. d		<	6,11	-	-	1,07	-	-	-	3,5	-	0,21
Econor AP2	**HM**	**2**	**78**	**-**	**-**	**10**	**3**	**-**	**-**	**7**	**-**	**-**
1.d		<	4,38	-	-	11,1	0,19	-	-	17,2	-	-
2.-4. d		<	4,94	-	-	9,7	0,15	-	-	16,4	-	-
5.-7. d		<	3,49	-	-	6,03	0,09	-	-	10,8	-	-
40.-42. d		<	2,73	-	-	0,66	0,04	-	-	1,6	-	-
Pangold Ker.SF	**HF**	**2**	**73,5**	**-**	**-**	**8,5**	**16**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
1.d		<	8,7	-	-	145	0,08	-	-	-	-	-
2.-4. d		<	10,2	-	-	15,2	<	-	-	-	-	-
5.-7. d		<	10,1	-	-	7,6	<	-	-	-	-	-
40.-42. d		<	5,72	-	-	1,03	0,09	-	-	-	-	-

Name/Tage	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Econor AP5	**HM**	**5**	**77,8**	**7**	**-**	**-**	**3,7**	**-**	**-**	**6**	**-**	**Ge**
1.d		<	<	0,24	-	-	0,27	-	-	5,62	-	0,64
2.-4. d		<	0,03	0,06	-	-	0,03	-	-	0,6	-	<
5.-7. d		<	0,1	0,07	-	-	0,05	-	-	1,22	-	0,05
40.-42. d		<	0,08	0,03	-	-	0,04	-	-	1	-	<
DuoPal 6	**W**	**6**	**75**	**8,4**	**-**	**-**	**3,5**	**-**	**-**	**6,5**	**-**	**Ge**
1.d		0,05	0,18	0,23	-	-	0,24	-	-	6,8	-	<
2.-4. d		<	0,05	0,08	-	-	0,07	-	-	1,9	-	<
5.-7. d		<	<	0,07	-	-	0,03	-	-	1,29	-	<
40.-42. d		<	0,07	<	-	-	<	-	-	1	-	<
BegoPal 300	**B**	**6**	**75**	**6,2**	**-**	**-**	**-**	**-**	**6,3**	**6**	**-**	**Ru**
1.d		0,12	0,13	0,16	-	-	-	-	5	13,6	-	<
2.-4. d		0,1	0,24	0,09	-	-	-	-	2,29	3,92	-	<
5.-7. d		<	<	0,04	-	-	-	-	1,17	2,36	-	<
40.-42. d		<	0,39	0,08	-	-	-	-	0,19	0,34	-	<
Econor U1	**HM**	**-**	**59**	**29**	**-**	**3,2**	**1**	**-**	**5,2**	**2,5**	**-**	**-**
1.d		-	0,12	0,33	-	5,43	0,71	-	4,9	5,96	-	-
2.-4. d		-	0,12	0,1	-	1,03	0,15	-	1,09	1,36	-	-
5.-7. d		-	0,18	0,12	-	2,25	0,38	-	2,59	3,02	-	-
40.-42. d		-	0,12	0,08	-	0,22	0,05	-	0,36	0,38	-	-
Simidur S1	**W**	**-**	**56**	**32**	**-**	**-**	**9**	**-**	**1**	**2**	**-**	**-**
1.d		-	0,13	0,57	-	-	0,33	-	0,78	3,12	-	-
2.-4. d		-	<	0,13	-	-	0,09	-	0,3	1,16	-	-
5.-7. d		-	<	0,1	-	-	0,05	-	0,22	0,74	-	-
40.-42. d		-	<	0,09	-	-	0,02	-	0,12	0,59	-	-
Pangold Ker. N2	**HF**	**15**	**52,3**	**20**	**0,1**	**-**	**5,5**	**-**	**6**	**1**	**-**	**-**
1.d		<	0,41	0,21	<	-	2,1	-	6,59	2,62	-	-
2.-4. d		<	0,14	0,09	<	-	0,98	-	3,25	1	-	-
5.-7. d		<	0,12	0,09	<	-	1,01	-	3,09	0,92	-	-
40.-42. d		<	<	<	<	-	0,3	-	0,9	0,26	-	-

Nichtedelmetallegierungen

Name/Tage	Herst.	Ni	Co	Cr	Mo	Ti	Al	Mn	Ce	Fe	Nb	Sonst.
Dentitan	**K**	**-**	**69,5**	**24**	**4,5**	**2**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
1.d		-	150,3	9,8	14	0,98	-	-	-	-	-	-
2.-4. d		-	10,9	1,22	1,16	0,18	-	-	-	-	-	-
5.-7. d		-	1,84	0,31	0,17	0,11	-	-	-	-	-	-
40.-42. d		-	0,2	0,05	0,02	0,04	-	-	-	-	-	-
Supranium	**K**	**61**	**2**	**21,5**	**9**	**-**	**-**	**0,5**	**-**	**1,5**	**4**	**Si**
1.d		2,12	0,03	0,28	0,48	-	-	0,04	-	0,14	0,4	0,45
2.-4. d		0,95	0,03	0,15	0,19	-	-	0,05	-	0,07	0,12	0,14
5.-7. d		0,7	<	0,13	0,18	-	-	0,01	-	<	0,15	0,15
40.-42. d		0,31	<	0,09	0,06	-	-	<	-	<	0,05	0,08

Name/Tage	Herst.	Ni	Co	Cr	Mo	Ti	Al	Mn	Ce	Fe	Nb	Sonst.
Remanium CD	**Dent**	**-**	**65**	**28**	**4,5**	**-**	**-**	**0,2**	**0,2**	**0,4**	**-**	**Si**
1.d		-	1,17	0,39	0,14	-	-	0,05	<	0,87	-	0,42
2.-4. d		-	0,06	0,04	0,01	-	-	<	0,03	0,08	-	0,1
5.-7. d		-	0,04	0,02	<	-	-	<	0,03	0,05	-	0,12
40.-42. d		-	<	<	<	-	-	<	<	0,01	-	0,03
Wironium	**B**	**-**	**63**	**29,5**	**5**	**-**	**-**	**0,5**	**-**	**0,5**	**-**	**Si**
1.d		-	0,92	0,17	0,04	-	-	0,1	-	0,09	-	0,43
2.-4. d		-	0,15	0,04	<	-	-	<	-	0,01	-	0,11
5.-7. d		-	0,07	<	<	-	-	<	-	<	-	0,11
40.-42. d		-	<	<	<	-	-	<	-	<	-	0,1
Remanium CS*	**Dent**	**59**	**0,5**	**26**	**11**	**-**	**x**	**-**	**x**	**-**		**C**

- = nicht geprüft (nicht enthalten) < = unter der Nachweisgrenze x = < 1%

* Legierung, deren Korrosionsverhalten aus früheren Untersuchungen in Köln bekannt war, wurde erst bei der Epikutantestung zur Komplettierung der „Ni-Gruppe" hinzugenommen.

Hersteller: B = Bego; D = Degussa; Dent = Dentarum; H = Heraeus Kulzer; HF = Hafner; HM = Heimerle + Meule; K = Krupp; W = Wieland

2.3 Siebert/Hafner-Legierungen

Prof. Dr. G. Siebert (FU Berlin), der seit 1991 in das Forschungsvorhaben einbezogen war und sich mit Zellkulturprüfungen sowie mit alternativen Verfahren, insbesondere der EAV, befaßte, ließ in diesem Zusammenhang mehrere Dissertationen erstellen. In der Dissertation von Heimrath „Zytotoxikologische Untersuchungen an vierzehn Metallen unter besonderer Berücksichtigung des Cu- und Pd-Gehaltes mit Hilfe zweier verschiedener Testmethoden und der ICP-Analyse - eine In-Vitro-Studie" [2] wurden 9 Edelmetalllegierungen der Firma Hafner, eine Kobalt-, eine Nickel- und Titanlegierung der Firma Dentaurum sowie Reinpalladium und Reinkupfer in die Prüfungen einbezogen. Der Dissertation ist eine Aufstellung einer „Palladium-" und einer „Kupfer-Reihe" entnommen, die in der Tab. 2/6 wiedergegeben ist. Dieser Auswahl der Legierungen lag der Gedanke zu Grunde, daß durch die unterschiedlichen Anteile der beiden Metalle Palladium oder Kupfer auch ein unterschiedlicher Einfluß auf das Verhalten im MTT-Test zu erwarten sei.

Tab. 2/6: Legierungen Siebert/Hafner, Einteilung der Reihen

Palladiumreihe	Anteil	Kupferreihe	Anteil
	Pd %		**Cu %**
Feinpalladium	99	Kupfer	99,9
Pangold Keramik SF	73,5	Cehadentor	14,5
Pangold Keramik N	54,7	Orplid H	9,5
Pangold	23	Elfenbeingold G2	5,6
Orplid EH	0	Orplid M	3,5
		Biorplid K 99	0

Die in der Dissertation Heimrath [2] aufgeführten Ergebnisse wurden durch Herrn Prof. Dr. Kappert, Experimentelle Zahnheilkunde der Universitäts-ZMK-Klinik, Freiburg, im Rahmen der gesamten Zellkulturuntersuchungen, die im Abschnitt 3 „Zellkulturuntersuchungen" dieses Berichtes beschrieben sind, erarbeitet. Sie werden dort gesondert besprochen.

Da ein Teil dieser Legierungen auch bei der Studie zur Werkstofftestung mittels EAV an der FU Berlin durch Herrn Prof. Dr. Siebert eingesetzt wurde, entgegen der Abmachung, Legierungen des Forschungsvorhabens zu benutzen, bemühten wir uns um Prüfkörper zur Korrosions-/Löslichkeitsprüfung wie bei den übrigen Legierungen des Forschungsvorhabens. Die Prüfkörper der Edelmetallegierungen wurden uns von der Firma Hafner zur Verfügung gestellt und damit die bereits beschriebenen Korrosions-/Löslichkeitsprüfungen durchgeführt. Aus Kostengründen wurden nur die Lösungen vom ersten Tag der Einlagerung (1d) sowie von der Periode vom 5.-7. Tag (5-7d), vom 26.-28. Tag (26-28d) und vom 40.-42. Tag (40-42d) der Einlagerung in die Korrosionslösung der Analyse zugeführt. Die Ergebnisse sind in der Tab. 2/7 eingetragen. Die Silber-/Palladium-/Kupfer-Legierung Pangold sowie die Kobalt- und die Nickel-Legierung wurden nicht in die Korrosionsversuche einbezogen.

Tab. 2/7: Korrosionsversuche Siebert/Hafner-Legierungen

(Zusammensetzung in Gew.-% und Löslichkeit in µg/cm^{2}d)

Edelmetallegierungen

Name/Tage	Au	Pd	Pt	Ag	Cu	Sn	In	Ga	Zn
Palladium	-	99,9	-	-	-	-	-	-	-
Löslichkeit 1.d	-	0,53	-	-	-	-	-	-	-
5.-7.d	-	0,33	-	-	-	-	-	-	-
26.-28.d	-	0,72	-	-	-	-	-	-	-
40.-42.d	-	0,05	-	-	-	-	-	-	-
Biorplid	92,5	3,5	2,9	-	-	1	-	-	-
Löslichkeit 1.d	0,113	<	0,068	-	-	0,142	-	-	-
5.-7.d	0,115	0,009	0,013	-	-	0,005	-	-	-
26.-28.d	0,018	<	<	-	-	<	-	-	-
40.-42.d	<	<	<	-	-	<	-	-	-
Orplid H	70	2	4	13	9,5	-	-	-	1,5
Löslichkeit 1.d	0,289	0,47	0,14	-	1,48	-	-	-	<
5.-7.d	0,016	<	<	-	0,068	-	-	-	<
26.-28.d	0,039	0,012	<	-	0,066	-	-	-	<
40.-42.d	0,092	0,012	<	-	0,021	-	-	-	<
Orplid M	78	2	0,5	15	3,5	-	-	-	1
Löslichkeit 1.d	0,163	0,064	<	-	0,708	-	-	-	0,352
5.-7.d	0,087	<	<	-	0,022	-	-	-	0,114
26.-28.d	0,06	<	<	-	0,014	-	-	-	<
40.-42.d	0,085	<	<	-	0,011	-	-	-	<

Name/Tage	Au	Pd	Pt	Ag	Cu	Sn	In	Ga	Zn
Pangold *	**2**	**23**	**-**	**59**	**12**	**-**	**-**	**-**	**1**
Pang.Ker.N	**x**	**54,7**	**-**	**35**	**-**	**6**	**3**	**x**	**<**
Löslichkeit 1.d	<	0,028	-	-	-	0,968	1,58	-	<
5.-7.d	<	<	-	-	-	0,128	0,291	-	<
26.-28.d	<	<	-	-	-	0,059	0,18	-	<
40.-42.d	<	0,031	-	-	-	<	<	-	<
Pang.Ker.SF	**2**	**73,5**	**-**	**-**	**8,5**	**16**	**-**	**-**	**-**
Löslichkeit 1.d	<	8,7	-	-	145,3	0,08	-	-	-
5.-7.d	<	10,05	-	-	7,62	<	-	-	-
40.-42.d	<	5,72	-	-	1,03	0,09	-	-	-
Elfenbeing. G2	**50,1**	**9,5**	**-**	**30,9**	**5,6**	**-**	**-**	**-**	**3,4**
Löslichkeit 1.d	0,398	0,022	-	-	5,055	-	-	-	6,463
5.-7.d	0,013	<	-	-	0,062	-	-	-	<
26.-28.d	0,123	<	-	-	0,008	-	-	-	<
40.-42.d	0,095	0,009	-	-	0,008	-	-	-	<
Orplid EH	**69**	**-**	**6**	**13**	**11**	**-**	**-**	**-**	**1**
Löslichkeit 1.d	0,152	-	<	-	1,879	-	-	-	0,407
5.-7.d	0,071	-	<	-	0,012	-	-	-	<
26.-28.d	0,044	-	<	-	0,009	-	-	-	<
40.-42.d	0,05	-	<	-	0,032	-	-	-	<
Cehadentor	**62,3**	**3**	**1,4**	**15**	**14,5**	**-**	**-**	**-**	**3,6**
Löslichkeit 1.d	0,228	0,13	<	-	2,023	-	-	-	0,442
5.-7.d	0,093	<	<	-	0,024	-	-	-	<
26.-28.d	0,061	0,011	<	-	0,058	-	-	-	<
40.-42.d	0,038	0,009	<	-	0,008	-	-	-	<

Nichtedelmetallegierungen

Name/Tage	W	Co	Cr	Mo	Ni	Si	Sonst.	Ti	Cu
Remanium 2000*	**5**	**61,5**	**25**	**7**	**-**	**1,5**			
Remanium CS *	**-**	**0,5**	**26**	**11**	**59**	**1,5**	**C, Ce, Al**		
Titan 99,9	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**99,9**	**-**
Löslichkeit 1.d	-	-	-	-	-	-	-	8,481	-
5.-7.d	-	-	-	-	-	-	-	0,506	-
26.-28.d	-	-	-	-	-	-	-	0,994	-
40.-42.d	-	-	-	-	-	-	-	0,187	-
Kupfer	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**99,9**
Löslichkeit 1.d	-	-	-	-	-	-	-	-	278
5.-7.d	-	-	-	-	-	-	-	-	288
26.-28.d	-	-	-	-	-	-	-	-	251
40.-42.d	-	-	-	-	-	-	-	-	55

- = nicht geprüft (nicht enthalten) < = unter der Nachweisgrenze x = < 1%

* Legierungen wurden nicht in die Korrosionsversuche einbezogen

In der Tab. 2/8 sind die Siebert/Hafner-Legierungen nach fallenden Palladium- sowie Kupfer-Anteilen und die entsprechenden Freisetzungsraten für mehrere Einlagerungsperioden eingetragen. Grundsätzlich besteht keine Abhängigkeit zwischen der Größe des Metallanteiles und der Löslichkeit der beiden Metalle, wenn auch die Palladium/Zinn/-Kupfer-Legierung Pangold Ker SF mit dem größten Palladiumanteil die höchsten Freisetzungswerte an Palladium erreicht. Sie hat insgesamt ein ungünstiges Korrosionsverhalten, das aber dem der Palladium-Basis-Legierungen mit ähnlicher Zusammensetzung entspricht, wie aus den Tab. 2/1, 2/4 (Gruppe: Palladium-Kupfer) und 2/5 zu erkennen ist. Hier sind besonders die Werte des Langzeitversuchs, also die Werte der Freisetzung der Metallionen aus der Einlagerungsperiode vom 5.-7. oder 40.- 42. Tag, für eine Beurteilung des klinischen Verhaltens aufschlußreich.

Eine Beurteilung des Risikos beim klinischen Einsatz, das weitgehend durch die Menge der in Lösung gehenden Metallionen bestimmt wird, allein aufgrund der Zusammensetzung und dabei der Menge des Anteiles an Metallen vorzunehmen, denen - wie z. B. Palladium - die Ursache von Unverträglichkeiten zugeschrieben wird, ist, wie die vorliegenden Ergebnisse der Tab. 2/8 erkennen lassen, nicht möglich. So haben die Legierungen der Gruppe „Palladium/Kupfer" und die der Gruppe „Palladium/Silber/Gold/Zinn" bei etwa gleichen Palladiumanteilen in der Zusammensetzung recht unterschiedliche Freisetzungsraten von Palladiumionen aufzuweisen. Diese liegen bei der Gruppe „Palladium/Kupfer" in der Periode vom 5.-7. Tag im Mittel bei 6,13 µg/cm²d und bei der Gruppe „Palladium/Silber/Gold/Zinn" im Mittel bei 0,7 µg/cm²d.

Tab. 2/8: Aufstellung der Siebert/Hafner-Legierungen nach fallenden Pd- und Cu-Anteilen mit deren Löslichkeitswerten

Palladiumreihe	Anteil Pd %	Löslichkeit Pd µg/cm²d		
		1.d	5.-7.d	40.-42.d
Feinpalladium	99	0,53	0,33	0,05
Pangold Ker SF	73,5	8,7	10,05	5,72
Pangold Ker N	54,7	0,028	<	0,03
Elfenbeingold G2	9,5	0,02	<	0,01
Biorplid	3,5	<	0,01	<
Cehadentor	3	0,13	<	0,01
Orplid H	2	0,47	0,1	0,09
Kupferreihe	**Anteil Cu %**	**Löslichkeit Cu µg/cm²d**		
		1.d	5.-7.d	40.-42.d
Kupfer	99,9	278	288	55
Cehadentor	14,5	2,02	0,02	0,01
Orplid EH	11	1,88	0,012	0,03
Orplid H	9,5	0,71	0,02	0,02
Pangold Ker SF	8,5	145,3	7,62	1,03
Elfenbeingold G2	5,6	5,06	0,06	0,01
Orplid M	3,5	0,71	0,02	0,01

< = unter der Nachweisgrenze

2.4 Diskussion

Die Entwicklung der Korrosionsprüfung hat einen Stand erreicht, der es erlaubt, das In-Vitro-Verhalten von Dentallegierungen über einen längeren Zeitraum so zu bestimmen, daß auf Grund dieser Ergebnisse das Verträglichkeitsrisiko durch freigesetzte Ionen beim Einsatz in der Mundhöhle abgeschätzt werden kann. Dazu müssen bestimmte Versuchsbedingungen, die den physikalischen Zustand eines Zahnersatzes beim Einsatz im Munde beim Prüfkörper simulieren und das Verhalten unter längerer Korrosionsbeanspruchung bestimmen lassen, eingehalten werden.

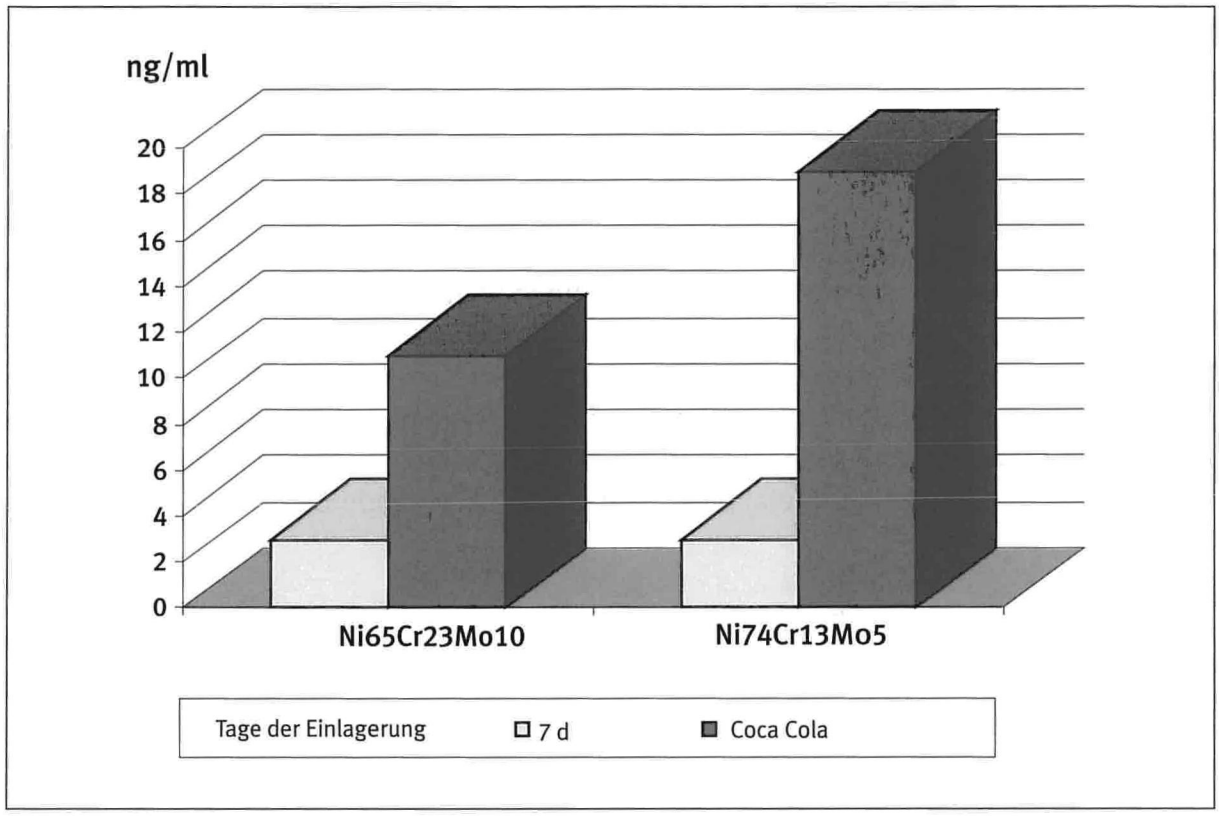
Auf Grund der Ergebnisse der hier dargestellten umfangreichen Untersuchungen zum Korrosionsverhalten/Löslichkeit von Dentallegierungen und einem daraus resultierendem Vorschlag für eine geeignete Prüfanordnung konnte 1996 vom AK Korrosion im DIN-NA Dental Metalle ein Entwurf einer Korrosionsprüfung im internationalen Normungsgremium eingebracht werden, der einen wesentlichen Fortschritt auf dem Gebiete der Korrosionsprüfung von Dentallegierungen darstellt, obwohl er nicht alle Bedingungen erfüllt, die oben aufgeführt sind.

In diesem Norm-Entwurf wird eine Analyse der gelösten Bestandteile nach einer Einlagerung für 7 Tage in eine Milchsäure-/Kochsalzlösung vorgeschrieben. Dabei wurde noch nicht der Vorschlag, der auf den oben aufgeführten Ergebnissen von Langzeitversuchen und klinischen Überlegungen basiert und eine Aufteilung der Freisetzungsraten in einzelne Einlagerungsperioden bis zu 42 Tagen vorsieht, berücksichtigt. Auch entspricht die Vorbehandlung der Prüfkörper nicht dem laborüblichen Herstellungsverfahren eines Zahnersatzes. Das in dem Norm-Entwurf vorgeschriebene Abschleifen der Prüfkörper um 0,1 mm nach der Temperaturbeanspruchung, die den Keramikbrand simulieren soll, verändert in starkem Maße die Zusammensetzung der Oberfläche und damit das Korrosionsverhalten, wie die Ergebnisse unserer Versuche „ohne und mit Keramikbrand“ beweisen. Durch den Keramikbrand kann allerdings, wie die Ergebnisse der Analysen nach einem Tag Einlagerung in die Korrosionslösung zeigen, eine hohe Freisetzung von Nichtedelmetallanteilen in Edelmetallegierungen erzeugt werden. Diese treibt den 7-Tage-Wert nach Norm in die Höhe, obwohl bereits in der Korrosionslösung aus der Einlagerungsperiode vom 5.-7. Tag die Werte unter der Nachweisgrenze liegen. Aus den Ergebnissen der Langzeituntersuchungen ist aber zu erkennen, daß bei einigen Legierungen insbesondere bei denen, die in unseren Versuchen in der Gruppe „Palladium/ Kupfer“ zusammengefaßt sind, erst nach der Einlagerungsperiode vom 40.-42. Tag sicher ihre ständig zu erwartende Freisetzungsrate festgestellt werden kann. Das trifft in gleichem Maße für Nickellegierungen mit niedrigen Chromanteilen (13-15%) zu.

Es ist noch zu bedenken, daß der pH-Wert von 2,3 in der Korrosionslösung, die in der Norm vorgeschlagen ist, eine sehr starke Beanspruchung darstellt, der im Munde nur in Ausnahmefällen, z. B. in engen Spalten, bei sehr sauren Speisen und Getränken, nahegekommen wird.

In einem Versuch, bei dem Probanden Gaumenplatten aus Nickellegierungen trugen, konnte festgestellt werden, daß der Nickelanteil im Speichel nach 10 sec Spülen mit Coca-Cola gegenüber dem Leerspeichelwert deutlich zugenommen hatte (Abb. 2/5).

Abb. 2/5: Mittlere Zunahme an Ni gegenüber Leerspeichelproben nach 7 Tagen Tragezeit und 10 sec Spülen mit Coca-Cola



Bei den allgemein geringen Werten der Löslichkeit ist der Einsatz einer Korrosionslösung mit einem pH-Wert von 2,3, wie in der DIN EN ISO-Norm vorgesehen, doch sinnvoll.

Legierungen mit starker Korrosion beim pH-Wert von 2,3, wie z. B. die Nickellegierung Rexillium III (Ni76, Cr13, Mo3, Be2; in der Abb. 2/4a) zeigen bei einer Einlagerung in eine Milchsäure-/Kochsalzlösung, gepuffert auf pH-Wert 6,5, nur noch sehr geringe Freisetzungsraten. Während bei den beiden anderen Legierungen in der Abb. 2/4a aber in der Einlagerungsperiode vom 40.-42. Tag die Freisetzungsraten an oder unter der Nachweisgrenze liegen, steigt bei Rexillium III wieder der Wert der Ni-Löslichkeit an. Dieses Ergebnis bestätigt unsere Meinung über die Notwendigkeit von Langzeituntersuchungen, um ein Korrosionsrisiko zu erkennen.

Das Herstellungs- und insbesondere das Gießverfahren ist von Einfluß auf das Korrosionsverhalten. Sichtbare Herstellungsfehler sind Lunker und Inhomogenitäten an der Oberfläche. Mit Hilfe einer Meßlupe können Lunker auf der Oberfläche ausgezählt, die Durchmesser annähernd bestimmt und Größengruppen zugeordnet werden. Kang-Lee [6] konnte bei 16 nach dem gleichen Verfahren hergestellten Prüfkörpern unterschiedliche

Lunkrigkeit feststellen. Sie suchte die 4 Scheiben mit der geringsten und die 4 Scheiben mit der höchsten Lunkeranzahl heraus. Nach gleicher Vorbehandlung der Scheibenoberfläche wurden die Prüfkörper nach dem bekannten Plan bis zur Einlagerungsperiode vom 40.-42. Tag auf ihr Korrosionsverhalten geprüft. Die Legierung aus der Palladium/Kupfer-Gruppe zeigte bei den Elementen Pd, Cu und Ga etwa 2-3fach höhere Löslichkeitswerte bei der inhomogenen Gruppe gegenüber der homogenen Gruppe. Hier fiel besonders ein Anstieg bei der Einlagerungsperiode vom 40.-42. Tag auf, wie auch aus den Werten der Tab. 2/5 zu ersehen ist. Bei den Prüfkörpern mit hoher Lunkerzahl war nach der letzten Einlagerung teilweise eine deutliche dendritische Struktur zu erkennen.

2.5 Zusammenfassung

Zur Bewertung der Verträglichkeit und des klinischen Verhaltens beim Einsatz im Munde ist für Dentallegierungen eine Korrosionsprüfung unabdingbar. In der ISO/CD 10271 „Dental Metallic Materials Corrosions Test Methods" ist ein sinnvoller Immersionstest angegeben. Ein solcher Versuch, der die Menge der freigesetzten Metallionen unter mundähnlichen Bedingungen bestimmt, läßt eine Abschätzung des Risikos durch Metallionen zu. Denn nicht die Zusammensetzung einer Legierung ist für ihr klinisches Verhalten zuständig, sondern die Art und Menge der Metallionen, die in das umliegende Gewebe und den Körper eindringen können.

Herstellung und Vorbehandlung haben einen großen Einfluß auf das Korrosionsverhalten. Die Prüfkörper sollen sich bei der Korrosionsprüfung in demselben Zustande befinden, in dem der daraus gefertigte Zahnersatz im Mund eingegliedert wird. Bei Legierungen, bei denen eine Verblendung mit Keramik vorgesehen ist, ist vor der Korrosionsprüfung eine Temperaturbeanspruchung durchzuführen, die der bei einem Aufbrennen von Keramik entspricht. Der mit Keramik verblendete Zahnersatz wird vor der Auslieferung aus dem Dentallabor poliert, dementsprechend sollen die Prüfkörper nach dem simulierten Keramikbrand mit 1200er Schleifpapier gesäubert werden. (Hier scheint uns eine Änderung in der ISO/CD 10271 notwendig.) Das Verhalten unter einer Korrosionsbeanspruchung während einer längeren Zeit läßt erst das Risiko durch die Wirkungen der Freisetzung von Metallionen in das umliegende Gewebe und die Mundhöhle abschätzen. Eine Langzeitprüfung ist dafür unumgänglich. Wie aus den Ergebnissen der hier vorgestellten Prüfergebnisse zu erkennen ist, stabilisieren sich die oft hohen initialen Löslichkeitswerte in der ersten Einlagerungsperiode am ersten Tag bis zur Periode vom 5.-7. Tag. Es ist weiter bekannt, daß durch geeignete Maßnahmen, wie z. B. Absäuern, die initialen Löslichkeitswerte vermindert werden können. Bei einigen korrosionsanfälligen Legierungen sind nach der Einlagerungsperiode vom 40.-42. Tag noch deutliche Freisetzungen oder sogar noch ein Anstieg der Löslichkeitswerte gegenüber dem Wert vom 5.-7. Tag festzustellen. Deshalb wird auch hier der Vorschlag eingebracht, die in der ISO/CD 10271 festgelegte Einlagerungszeit von 7 Tagen zu ändern und an deren Stelle den Arbeitsplan zur Einlagerung der Prüfkörper einzusetzen und eine Analyse zumindest nach der Einlagerungsperiode vom 5.-7. Tag und vom 40.-42. Tag vorzuschreiben.

In der Tab. 2/9 ist ein Vorschlag zur Durchführung der Korrosionsprüfung von Dentallegierungen zusammen mit dem Arbeitsplan zur Einlagerung der Prüfkörper in die Korrosionslösung, der auf den Ergebnissen und Erfahrungen unserer Korrosionsprüfungen basiert, aufgeführt.

Bei der Endprüfung vor Auslieferung durch das Dentallabor und bei der Kontrolle durch den Zahnarzt ist eine Überprüfung der Qualität des gegossenen Anteiles des Zahnersatzes notwendig. Es scheint, daß eine Kontrolle der Oberfläche des Zahnersatzes auf Lunker und Inhomogenitäten mit Hilfe einer Meßlupe ausreichend ist. Hierzu werden z. Z. ausführlichere Hinweise erarbeitet.

Tab. 2/9: Vorschlag zur Versuchsanordnung Löslichkeit/Korrosion

Versuchsanordnung
Aus der Legierung werden rechteckige Scheiben von 34 x 13 x 1,5 mm^3 im laborüblichen Verfahren nach Angaben des Herstellers gegossen. Etwa 2 mm von der schmalen Seite der Scheibe entfernt wird ein Loch mit etwa 2 mm Durchmesser angebracht, um einen Faden zum Aufhängen zu befestigen. Nach dem Guß wird die Gußhaut von der Oberfläche der Scheiben allseitig abgeschliffen und laborüblich bis zu einer „Endpolitur" mit 1200er Naßschleifpapier bearbeitet. Probekörper, die nach Inspektion mit Hilfe einer Lupe sichtbare Defekte aufweisen, sind auszuschließen und durch neue zu ersetzen. Die aufbrennfähigen Legierungen werden einer Temperaturbeanspruchung von 980°C für 10 min. bzw. die Legierungen für niedrigschmelzende Keramiken einer Temperatur von 780°C für 10 min. ausgesetzt. Anschließend erfolgt noch einmal eine „Politur" mit 1200er Naßschleifpapier. Das Schleifpapier darf nur für eine Legierung benutzt werden. Werden vom Hersteller spezielle Behandlungen nach dem Keramikbrand bzw. vor der Auslieferung des fertigen Zahnersatzes an den Zahnarzt vorgeschrieben (z. B. Abbeizen), sind auch bei den Prüfkörpern diese Behandlungen durchzuführen. Es werden 2 Proben hergestellt, deren Oberfläche mit einer Genauigkeit von 1% vermessen wird. Jeweils eine Scheibe wird in ein handelsübliches Reagenzglas 16 x 160 mm mit passendem Silikonstopfen eingehängt. Es werden 20 ml einer Milchsäure-/Kochsalzlösung (0,1 Mol/l)* eingefüllt und das Reagenzglas mit einer Folie und einem Gummiband verschlossen, das gleichzeitig den Faden hält, mit dem nach jeder Einlagerungsperiode die Scheibe herausgezogen werden kann. Die Scheiben der 2 Proben werden nach dem folgenden Arbeitszeitplan jeweils in ein neues Reagenzglas mit einer frischen Lösung eingehängt. Die Reagenzgläser werden beschriftet mit: Einlagerungszeit: (z. B: 1.d; 5.-7.d; 40.-42.d) Menge der Korrosionslösung: 20 ml Oberfläche: in cm^2 allen in der Legierung enthaltenen Elementen. Die Analyseergebnisse sind in $\mu g/cm^2 d$ (= pro Tag) umzurechnen. Die Korrosionslösung ist für jeden Test neu zuzubereiten. Löse 10,01 Milchsäure (90%) und 5,84 g NaCl in ca. 300 ml Wasser. Der pH-Wert soll 2,2 - 2,4 betragen, sonst ist die Lösung zu verwerfen und die Reagenzien sind zu kontrollieren.

Arbeitsplan					
Lfd. Tag	Wochentag			Tätigkeit	Bezeichnung
0	Mo	o.	Do	Vorbereiten der Prüfkörper, Abschleifen, 14 Uhr Einhängen	
1.	Di	o.	Fr	14 Uhr Herausnehmen aus Lösung, Reagenzgläser mit Lösung in Eisschrank, Beschriften, Scheiben umhängen in neue Lösung	1.d
2.	Mi	o.	Sa	-	
3.	Do	o.	So	-	
4.	Fr	o.	Mo	wie unter 1 Di, Beschriften	2.-4. d
5.	Sa	o.	Di	-	
6.	So	o.	Mi	-	
7.	Mo	o.	Do	wie unter 1 Di, Beschriften	5.-7. d
8.	Di	o.	Fr	-	
9.	Mi	o.	Sa	-	
10.	Do	o.	So	-	
11.	Fr	o.	Mo	wie unter 1 Di, die Lösung entsorgen	
12.	Sa	o.	Di	-	
13.	So	o.	Mi	-	
14.	Mo	o.	Do	wie unter 1 Di, Beschriften	12.-14. d
15.	Di	o.	Fr	-	
16.	Mi	o.	Sa	-	
17.	Do	o.	So	-	
18.	Fr	o.	Mo	wie unter 1 Di, Lösung entsorgen	
19.	Sa	o.	Di	-	
20.	So	o.	Mi	-	
21.	Mo	o.	Do	wie unter 1 Di, Beschriften	19.-21. d
22.	Di	o.	Fr	-	
23.	Mi	o.	Sa	-	
24.	Do	o.	So	-	
25.	Fr	o.	Mo	wie unter 1 Di, Lösung entsorgen	
26.	Sa	o.	Di	-	
27.	So	o.	Mi	-	
28.	Mo	o.	Do	wie unter 1 Di, Beschriften	26.-28. d
29.	Di	o.	Fr	-	
30.	Mi	o.	Sa	-	
31.	Do	o.	So	-	
32.	Fr	o.	Mo	wie unter 1 Di, Lösung entsorgen	
33.	Sa	o.	Di	-	
34.	So	o.	Mi	-	
35.	Mo	o.	Do	wie unter 1 Di, Beschriften	33.-35. d
36.	Di	o.	Fr	-	
37.	Mi	o.	Sa	-	
38.	Do	o.	So	-	
39.	Fr	o.	Mo	wie unter 1 Di, Lösung entsorgen	
40.	Sa	o.	Di	-	
41.	So	o.	Mi	-	
42.	Mo	o.	Do	wie unter 1 Di, Beschriften	40.-42. d
Ende der Prüfung, Scheiben kennzeichnen und lagern					

* = nach ISO/CD 10271 vom 12.02.1996

2.6 Literaturverzeichnis

1. Geis-Gerstorfer, J., Sauer, K. H., Weber, H., Päßler, K.: Untersuchungen zum Massenverlust von EM-, NEM-, und Pd-Basis-Legierungen. dental-labor 37, 11:1605 (1989)

2. Heimrath, S.: Zytotoxische Untersuchungen an vierzehn Metallen unter besonderer Berücksichtigung des Cu- und Pd-Gehaltes mit Hilfe zweier verschiedener Testmethoden und der ICP-Analyse - eine in-vitro-Studie -. Med. Diss. Berlin (1994)

3. Kappert, H. F., Schwickerath, H., Veiel, S., Hölsch, W.: Zur Korrosionsfestigkeit aufbrennfähiger Edelmetallegierungen. Dtsch. Zahnärztl. Z. 49, 716 (1994)

4. Kappert, H. F., Schwickerath, H., Bregazzi, J., Veiel, S., Hölsch, W.: Beeinträchtigung der Korrosionsfestigkeit durch den Aufbrennprozeß. dental-labor 43, 1:65 (1995)

5. König, M.: Kurzzeitkorrosionsuntersuchungen an 5 NEM-Legierungen - Zeitlicher Verlauf und Einfluß verschiedener Faktoren auf das Korrosionsverhalten. Med. Diss. Köln (1990)

6. Kang-Lee, H. Y.: Korrosionsverhalten bei 6 aufbrennfähigen Dentallegierungen nach Oberflächenbehandlung. Med. Diss. Köln (1996)

7. Pfeiffer, P., Schwickerath, H.: Nickellöslichkeit von Dentallegierungen im Speichel. Dtsch. Zahnärztl. Z. 45, 492 (1990)

8. Pfeiffer, P., Schwickerath, H.: Nickellöslichkeit von Dentallegierungen im Immersionstest und im Speichel. Dtsch. Stomatol. 41, 240 (1991)

9. Pfeiffer, P., Schwickerath, H.: Palladiumabgabe von Palladiumlegierungen in Milchsäure-/Kochsalzlösung. Dtsch. Zahnärztl. Z. 49, 616 (1994)

10. Pfeiffer, P., Schwickerath, H.: Löslichkeit von Gold- und Nickellegierungen in derselben Korrosionslösung. Quintessenz Zahntech 20, 743 (1994)

11. Pfeiffer, P., Schwickerath, H.: Vergleich der Löslichkeit von NEM- und Palladiumlegierungen. Dtsch. Zahnärztl. Z. 50, 136 (1995)

12. Schwickerath, H.: Zur Prüfung der Löslichkeit von Dentallegierungen. Dtsch. Zahnärztl. Z. 45, 489 (1990)

13. Schwickerath, H.: Korrosionsprüfung und klinische Relevanz. Phillip Journal 10, 147 (1993)

14. Schwickerath, H.: Zur Passivierung von Dentallegierungen. Quintessenz Zahntech 19, 403 (1993)

15. Schwickerath, H., Pfeiffer, P.: Zur Bewertung des Korrosionsverhaltens von Edelmetallegierungen. Dtsch. Zahnärztl. Z. 50, 679 (1995)

16. Strietzel, R., Viohl, J.: Das Langzeit-Korrosionsverhalten von NEM-, Palladiumlegierungen und Titan in künstlichem Speichel. Dtsch. Zahnärztl. Z. 47, 535 (1992)

17. Veiel, S.: Experimentelle Untersuchungen über das Korrosionsverhalten von Dentallegierungen und den Einfluß eines Oxidationsbrandes. Med. Diss. Freiburg (1995)

3. Zellkulturuntersuchungen

(H. F. Kappert, M. Kroll und H. Schwickerath)

3.1 Einleitung

Die biologische Verträglichkeit eines metallischen Werkstoffes ist sowohl abhängig von der Korrosionsrate als auch von der Toxizität der freigesetzten Metallionen und deren Reaktionsprodukten, es spielt also nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der freigesetzten Elemente eine entscheidende Rolle. Für die Interaktion zwischen Metall und Gewebe sind die Kinetik der Korrosionsmechanismen und die biologische Auswirkung der Korrosionsprodukte, die aus Ionen metallischer Verbindungen bestehen können, ausschlaggebend. Es ist also wichtig, vor der klinischen Anwendung zu untersuchen, in welchem Maß Metallionen freigesetzt werden und welche Wirkung sie auf das Gewebe haben. Um das toxische Potential dentaler Materialien zu bewerten, sollten grundsätzlich als erstes Zytotoxizitätsprüfungen durchgeführt werden, die durch verschiedene Normen (DIN EN ISO 10933, Teil 1 und 5) festgelegt sind.

Als Teilaspekt wurde das zytotoxische Verhalten von in dem Forschungsvorhaben eingesetzten Dentallegierungen mit Hilfe des von Mosmann [12] 1983 beschriebenen MTT-Testes untersucht. Zur besseren Beurteilung der Frage, welcher Bestandteil der Legierungen eine eventuell vorhandene zytotoxische Wirkung hervorruft, wurden die im Zellkulturversuch verwendeten Legierungseluate einer Spurenelementanalyse unterzogen.

3.2 Grundlagen

Unter den Zellkulturen werden primäre und permanente Zellinien unterschieden. Primäre Kulturen können direkt aus verschiedenen Geweben (menschlicher oder tierischer Genese) per Biopsie entnommen und hergestellt werden. Tests mit primären Zellkulturen zeigen weniger Reproduzierbarkeit als permanente Zellinien [13].

Permanente Zellinien entstehen durch Ausbildung einer kontinuierlichen Linie (Transformation) und verhalten sich unabhängig von ihrer Herkunft gleich. Sie zeigen gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, weisen kurze Verdopplungszeiten auf und sind leicht passagierbar [15]. Sie besitzen einen geringeren Grad der Differenzierung als primäre Zellkulturen und haben den Vorteil, daß Zellphysiologie und Metabolismus gut definiert sind.

Je nach Fragestellung können verschiedene Zellen (z. B. Osteoblasten, Lymphozyten) verwendet werden. Fibroblasten lassen sich leicht kultivieren und sind über mehrere Generationen passagierbar. Für diagnostische Zwecke werden die Zellkulturen meistens als Monolayer gezüchtet, d. h. als ein an Glas oder Plastik adhärierender, einschichtiger, geschlossener Zellrasen.

Die Verwendung unterschiedlicher Zellinien führt zu sehr unterschiedlichen Zellantworten. Bei biologischen in vitro Tests stellt der Zelltyp eine kritische Variable dar.

Die DIN EN ISO 10993-5 empfiehlt die Verwendung von Zellinien, die von anerkannten Instituten bezogen werden können, um die Vergleichbarkeit und die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen zu gewährleisten.

3.2.1 Zellkulturmethoden

Der Nachweis biologischer Auswirkungen dentaler Materialien kann durch verschiedene Zytotoxizitätsmethoden erfolgen. Bei der quantitativen Bewertung werden Zelltod, Wachstumsinhibition und Zellproliferation gemessen und die Parameter Zellzahl, Proteinmenge, Umsetzung von Enzymen und Reduktion von Vitalfarbstoffen erfaßt. Der Test kann mit Materialextrakten oder mit dem Material selbst durchgeführt werden.

Die Gewinnung der Extrakte für die Zellkulturmethode erfolgt durch Lagerung des Materials in einem geeigneten Zellkulturmedium. Über einen definierten Zeitraum gelangen die Spurenelemente der Legierungskomponenten oder des Reinmetalls in unterschiedlicher Quantität in das Zellkulturmedium. Das Herauslösen der Metallionen hängt von der Kontaktzeit von Metall und Medium ab. Bei einer Kontaktzeit von 72 Stunden wird ein reproduzierbares Maß herausgelöster Ionen erzielt. Durch Herstellung eines „Extraktpools" werden gleiche Bedingungen für eine ausreichend hohe Probenanzahl geschaffen. Beim Direktkontaktverfahren werden die Prüfkörper in der Zellkultur plaziert. Mechanische Zellschädigungen sind dabei nicht auszuschließen. Bei Dentallegierungen, die aufgrund von Korrosion geringe Mengen von metallischen Elementen abgeben, führt der Direktkontakt nicht zu eindeutigen Ergebnissen, da in der Regel nur schwer geklärt werden kann, ob der toxische Effekt durch den direkten Kontakt oder durch die gelösten Spurenelemente hervorgerufen wird.

Im Agar-Diffusionstest stehen die Prüfkörper in einem indirekten Kontakt, da sie auf einer Agarschicht über den gewachsenen Zellen liegen, die eine Barriere zwischen Zellkultur und Prüfkörper darstellt. Eine Vielzahl von Testmethoden wurden in der Literatur publiziert. Aufgrund hoher Standardabweichungen und mangelnder Reproduzierbarkeit konnten sich die meisten Verfahren nicht etablieren. Mit dem 1983 von Mosmann [12] publizierten MTT-Test ist es möglich, die mitochondriale Aktivität der Zellen zu messen, und damit Zytotoxozität, Proliferation und Zellaktivität zu bestimmen.

3.2.2 Der MTT-Test

Der kolorimetrische MTT-Test [12] ermöglicht durch enzymhistochemische Reaktionen die spezifische Darstellung und Lokalisation extra- oder intrazellulärer Substanzen und funktioniert nach dem Prinzip der Protonenübertragung vom Substrat auf einen Akzeptor durch ein spezifisches Enzym, Coenzym oder Akzeptorreduktase. Ein zugesetzter Akzeptor (wasserlösliches Tetrazoliumchlorid) wird durch Tetrazoliumreduktase (in Geweben vorhanden

oder zugesetzt) reduziert zu wasserunlöslichem Formazan bzw. Tetrazoliumchlorid [25]. Der Farbtest ist abhängig von lebenden, metabolisch aktiven Zellen und kann sowohl für Extraktionsverfahren als auch für Direktkontaktversuche eingesetzt werden [21].

Das Testprinzip beruht auf der Aufnahme des chemischen Produkts MTT (gelbe Thiazolyl/Tetrazoliumverbindung) durch lebende, stoffwechselaktive Zellen. In den Zellen wird das wasserlösliche gelbe MTT durch mitochondriale Dehydrogenasen zu dem wasserunlöslichen blauen MTT-Formazan reduziert. Der blaue Farbstoff fällt aus und reichert sich in den Zellen an. Dieser Vorgang wird durch ein Enzym, der Succinat-Dehydrogenase, die in den Mitochondrien der Zellen vorkommt, katalysiert. Bei beschädigten oder inaktiven Zellen ist die Verfärbung weniger stark bzw. gar nicht vorhanden.

Im organischen Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) ist das MTT-Formazan löslich. Die Farbstoffkonzentration läßt sich spektralphotometrisch bei 540 nm und einer Referenzwellenlänge von 690 nm messen. Die Formazanbildung und damit die Farbstoffintensität in den Zellkulturansätzen hängt von der Zahl und der Stoffwechselaktivität der Zellen ab [14]. Die Menge des produzierten Farbstoffs wird als Prozentsatz einer negativen Kontrollsubstanz (z. B. unbelastetes Zellkulturmedium oder Eluat einer nicht zytotoxischen Probe) berechnet.

3.2.3 Zytotoxizität von reinen dentalen Metallen und Legierungen

Ein grundlegender Faktor zur Evaluierung des biologischen Risikos ist das Korrosionsverhalten einer Legierung, das zu einem Materialabbau unter den Bedingungen im Mundmilieu führen kann. Korrosionstests sagen aber nichts über die Toxizität freigesetzter Elemente aus, und Toxizitätstests geben keine Auskunft über die Konzentration freigesetzter metallischer Ionen. Da die Legierungen im allgemeinen mehrere Komponenten gleichzeitig freisetzen, ergibt sich bei Biokompatibilitätsuntersuchungen das Problem, daß die freigesetzten Elemente identifiziert und hinsichtlich ihrer Zytotoxizität bewertet werden müssen.

Ob ein Element freigesetzt wird, ist aufgrund der Zusammensetzung einer Legierung nicht leicht zu erkennen. Die Freisetzung eines Legierungsbestandteils als Voraussetzung der Zelltoxizität korreliert in der Regel nicht mit seinem Gehalt in der Legierung, wie im Abschnitt 2 aus Tab. 2/8 zu erkennen ist. Die nichtedlen Zusätze in geringen Mengen in der Größenordnung von 10% oder weniger werden häufig in höheren Konzentrationen als die Hauptbestandteile aus der Legierung korrosiv herausgelöst (siehe Abschnitt 2).

Zytotoxische Effekte wurden in der Literatur auch für Nickel, Beryllium, Gallium, Kupfer, Zink und Silber bestätigt [1, 2, 3, 4, 5, 8]. Die reinen Metalle Titan und Gold bewiesen dagegen eine sehr gute Zellverträglichkeit, weil eine hohe Korrosionsfestigkeit bei diesen Metallen vorliegt [6, 8, 24]. Interessanterweise wirkt jedoch das Goldion Au^{3+} fast ebenso zytotoxisch wie Gallium- oder Indiumionen, wenn es als solches in ein Zellkulturmedium eingebracht wird. Es wird hier deutlich, wie wichtig es ist, den Zustand des Metallions, welches zur Diskussion steht, genau zu definieren, um ein eindeutiges Bild über dessen

„Biokompatibilität" zu bekommen. Gold im neutralen Zustand kommt als festes Metall und in kolloidalen Suspensionen vor und ist so die bekannte inerte und stabilste Form des Goldes. Es existieren jedoch noch fünf weitere diskrete und charakteristische Oxidationszustände des Goldes, die biologisch und biochemisch sehr unterschiedlich zu bewerten sind. Da verschiedene Elemente sehr unterschiedliche zytotoxische Potentiale besitzen, hängt die Frage der Zytotoxizität eines Materials von der Art der freigesetzten Elemente oder Ionen, d. h. von ihrem zytotoxischen Potential, und der Konzentrationen dieser Ionen im Eluat ab [9, 19].

Die notwendige Konzentration metallischer Ionen, welche in einem Zellkulturmedium zur 50%igen Zellinhibition führt, wurde von Wataha und Kappert ermittelt. Metallchloride wurden im Zellkulturmedium gelöst und eine absteigende Verdünnungsreihe im µmol-Bereich angesetzt. Die wachstumsinhibierende Wirkung der einzelnen Metallkationen verhielt sich deutlich konzentrationsabhängig. Die TC 50-Werte wurden nach der Inkubation in der Fibroblastenkultur und mittels MTT-Test bestimmt. In Tab. 3/1 sind die ermittelten TC 50-Werte wiedergegeben.

Tab. 3/1: TC 50-Werte von Metall-Chloriden

(Die TC 50-Werte wurden in der Fibroblasten-Kultur L-929 nach 72 Stunden Inkubation mit dem MTT-Test ermittelt)

Metall-Kationen	in ppm	in µmol/l
In^{3+}	0,7	6
Ga^{3+}	0,8	11
Zn^{2+}	2,4	36
Cu^{2+}	4,5	71
Au^{3+}	6	31
Co^{2+}	6,2	105
Ni^{2+}	7,2	123
Pd^{2+}	29,6	278
Sn^{2+}	63,7	537
Mo^{5+}	103	1073
La^{3+}	116	834

3.2.4 Weitere Effekte

Interaktionen zwischen verschiedenen metallischen Ionen wie z. B. Cu und Ag sind als Ursache für erhöhte oder verringerte Zytotoxizität zu sehen. Wataha et al. [20, 22] konnten nachweisen, daß bei gleichzeitigem Einwirken verschiedener Kationen synergetische und antagonistische Effekte bei binären Legierungskomponenten auftreten können. Beispielsweise war die Zytotoxizität durch die gleichzeitige Kontamination des Zellkulturmediums mit Cu^{2+} und Ag^{1+} geringer als durch die Zugabe von Cu^{2+} alleine, so daß hier ein antagonistisches Zusammenwirken dieser beiden Kationen vorliegen muß. Ähnlich antagonistisch wirkte auch die Kombination Ag-Zn, während z. B. die Kombinationen Cu-

Tab. 3/3: Zusammensetzung der Legierungen und Einteilung in Gruppen

Name	Herst	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Sonst.
Goldlegierungen aufbrennfähig												
Herador GG	H	86,7	-	-	11,2	-	-	-	1,7	-	0,1	-
Degudent G	D	86	-	-	10,4	-	-	-	1,5	-	-	Rh1,6
Degudent H	D	84,4	5	-	8	-	-	-	2,5	-	-	Ta0,1
Herador NH	H	77,8	9,1	1,3	9,5	0,3	0,6	-	1,2	-	x	Ru,Fe
Degunorm	D	73,8	-	9,2	9	4,4	-	2	1,5	-	0,1	-
Herabond H	H	51,5	26,7	18	-	0,2	2,7	-	0,9	-	-	-
Deva 4	D	51,1	38,5	-	-	-	-	-	9	x	x	-
Goldlegierungen nicht aufbrennfähig												
Maingold SG	H	71	2	12,3	2	12,2	-	0,5	-	-	x	Ru
Degulor NF	D	71	2	10	12,9	-	-	4	-	-	0,1	-
Degulor M	D	70	2	13,5	4,4	8,8	-	1,2	-	-	0,1	-
Hera SG	H	55,6	3,8	24,4	1	14	-	1	0,2	-	x	Ru
Hera KF	H	55	10	30,5	-	-	-	2	2,5	-	-	-
Stabilor NF	D	55	9,9	29	-	-	1	1	4	-	0,1	-
Palladiumlegierungen												
Bond on 4	D	1	79,7	-	1	5	6,5	-	-	6	-	Ru
Albabond E	H	1,6	78,4	-	-	11	x	-	x	7,5	-	-
Albabond B	H	5,3	74,7	6,5	-	-	8	-	1	4,5	-	-
Pors on 4	D	-	57,8	30	-	-	6	2	4	-	-	Ru
Silberlegierungen nicht aufbrennfähig												
Alba SG	H	10	21	57	-	10	-	2	-	-	-	-
Realor	D	20	20	39	x	-	-	4	16	-	-	-

Name	Herst.	Ni	Co	Cr	Mo	Ti	Al	Mn	Be	Fe	Nb	Sonst.
Nickellegierungen aufbrennfähig												
Wiron 99	B	65	-	22,5	9,5	-	-	-	-	0,5	1	Ce
Rexillium III	J	76	0,5	13	3	2	-	-	1	-	-	Ga
Kobaltlegierungen nicht aufbrennfähig												
Biosil f	D	-	64,8	28,5	5,3	-	-	x	-	-	-	Ce
Heraenium CE	H	-	63,5	27,8	6,5	-	-	x	-	-	-	C,Si

Name	Herst.	Cu	Al	Ni	Fe	Zn	Mn	Sn	Ti
Kupferlegierung nicht aufbrennfähig									
NPG	AD	79,3	7,8	4,3	4	3	1,6	x	-
Titanlegierung nicht aufbrennfähig									
Titan 99	Dent	-	-	-	-	-	-	-	99

Hersteller: AD = Alba Dent; B = Bego; D = Degussa; Dent = Dentaurum; H = Heraeus Kulzer; J = Jeneric

- = nicht geprüft (nicht enthalten) x = < 1%

Zn, Cu-Ni und Cu-Cd synergetisch eine größere Zytotoxizität bewirkten als jedes Element alleine. Möglicherweise ist hierfür die Ursache in der Bildung von metallischen Komplexen zu sehen. Tab. 3/2 zeigt eine Zusammenfassung der synergetischen und antagonistischen Effekte binärer Kationen-Systeme nach 24stündiger Exposition.

Tab. 3/2: Synergetische und antagonistische Effekte binärer Kationen-Systeme (nach Wataha et al. [20])

(Die Effekte wurden in der Fibroblasten-Kultur Balb c/3T3 mit dem MTT-Test nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden ermittelt)

Kationen	Synergismus	Antagonismus
Ag-Cu	nein	ja
Ag-Ni	ja	ja
Ag-Zn	nein	ja
Cu-Cd	ja	nein
Cu-Ni	ja	nein
Cu-Zn	ja	nein
Ga-Ni	ja	ja

3.3 Zellkulturuntersuchungen mit Dentallegierungen

3.3.1 Material und Methode

Es wurden 24 Legierungen zur Zellkulturuntersuchung bereitgestellt, die auch zur Korrosionsprüfung in der Freiburger Universitäts-ZMK-Klinik eingesetzt worden waren (siehe Abschnitt 2 Korrosionsprüfung, Tab. 2/1). Dazu kam die Universallegierung Degunorm der Firma Degussa, deren Korrosionsverhalten in Köln untersucht wurde (siehe Abschnitt 2 Korrosionsprüfung, Tab. 2/5).

Die Zusammensetzung der Legierungen und ihre Gruppeneinteilung sind in der Tab. 3/3 zu finden.

3.3.1.1 Herstellung der Prüfkörper

Die Legierungsplättchen wurden in Zusammenarbeit mit den Firmen Degussa und Heraeus in den werkseigenen Labors durch die in der Zahntechnik üblichen Gießverfahren hergestellt. Zur Vorbereitung wurden hierfür Plättchen aus Plattenwachs in den Maßen 21 x 14 x 1,2 mm^3 angefertigt, die nach dem Gießen durch Abtragen der Gußhaut durch Beschleifen auf 20 x 13 x 1,0 mm^3 reduziert wurden. Pro Legierung wurden 6 Plättchen hergestellt, von denen jeweils 3 in ein steriles Reagenzröhrchen aufeinandergestellt wurden.

Im Labor der Firma Heraeus wurden in einer 9er-Muffel je 3 Wachsplättchen eingebettet, die mit 3 mm dicken Gußkanälen - 2 pro Plättchen - angestiftet wurden. Als Einbettmasse wurde Heravest Super 55%ig verwendet. Vorwärmen und Gießen im Vakuum-Druck-Induktionsgerät richteten sich nach den Herstelleranweisungen.

Im Labor der Firma Degussa erfolgte das Anstiften von je 6 Wachsplättchen in eine 9er Muffel mit je einem Gußkanal von 3 mm und einem Anstiftring von 5 mm Durchmesser. Eingebettet wurde in Deguvest CF. Die konzentrierte Flüssigkeit wurde mit Aqua dest. auf die gewünschte Konzentration von 75% eingestellt. Die Anmischung erfolgte 60 sec lang im Multivac. Nach dem Einbetten und Abbinden der Einbettmassen kamen die Muffeln für 2 Stunden bei 2 bar in den Drucktopf. Nach Auswachsen und Vorwärmen wurde in der Degussa Tiegelschleuder TS 3 entsprechend den Herstellervorschriften gegossen.

Nach der Abkühlphase und dem Ausbetten wurden die Prüfkörper mit Al_2O_3-Pulver (Körnung 125 µm) abgestrahlt. Danach wurden die Gußkanäle mit Nylontrennscheiben getrennt. Die Metallprüfkörper wurden metallurgisch mit Struers-Rotoren mit feiner werdender Körnung bis 1200-Naßschleifpapier beschliffen. Für jede Legierung wurde frisches Schleifpapier verwendet, um eine Kontamination mit Fremdmetallen zu vermeiden. Beim Beschleifen der Plättchen wurde darauf geachtet, daß keine Lunker in der Oberfläche verbleiben; war dies nicht möglich, so wurden die fehlerhaften Plättchen aussortiert. Die weitere Verarbeitung erfolgte an der Universitäts-ZMK-Klinik Freiburg. Alle Prüfkörper wurden nach der Bearbeitung erneut vermessen und ihre Fläche berechnet, damit das genaue Verhältnis Metalloberfläche/Nährmedium von 1,8 cm^2/ml eingehalten werden konnte.

3.3.1.2 Vorbereiten der Zellen

Zur Prüfung der Zelltoxizität von Dentallegierungen wurde die permanente Zellkulturlinie L-929-Fibroblasten (American Type Culture Collection CCL1 - NCTC Clone 929 -, Institut für angewandte Zellkulturen, Dr. Lindl, München) verwendet.

Die Fibroblasten wurden in ventilationsfähigen Kulturflaschen mit RPMI-1640-Medium, dem 5% FCS und 1% Penicillin/Streptomycin zugesetzt wurde, bei 37°C und 5%iger CO_2-Atmosphäre inkubiert, bis ein dichter Monolayer auf dem Boden der Kulturflasche zu beobachten war. Je nach Konzentration der angesetzten Zellen war dieser Zustand nach drei bis vier Tagen erreicht.

Bei gut ausgebildetem Zellrasen wurde das Nährmedium dekantiert und der Monolayer mit 2%iger steril filtrierter Trypsinlösung lysiert. Durch Zugabe von 10 ml RPMI-1640-Medium wurde der Lysevorgang gestoppt. Das Zell-Medium-Gemisch wurde in sterile Röhrchen überführt und 5 Minuten bei 1200 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert, das Zellsediment mit 10 ml RPMI-1640-Medium resuspendiert. 50 µl dieser Suspension wurden im Verhältnis 1:1 mit dem Vitalfarbstoff Methylenblau angefärbt, in der Neubauer-Kammer ausgezählt und die Zellzahl pro ml bestimmt [16]. Die Zellzahl wurde für den Zytotoxizitätstest auf 6 x 10^3 Zellen/well/50 µl eingestellt.

In Vorversuchen wurden verschiedene Parameter untersucht, um reproduzierbare Versuchsbedingungen gewährleisten zu können. Das Hauptziel der Vorversuche war, einen Zusammenhang herzustellen zwischen der einzusäenden Zellzahl und den mit dem Elisa-Gerät meßbaren optischen Dichten (OD-Werte). Hierfür wurden Zellkonzentrationen in der Größenordnung von 1 bis 9 x 10^3 Zellen/well/50 µl angesetzt, um nach 72 Stunden Inkubationszeit mit 2 mM und 4 mM MTT-Reagenz zu überprüfen, unter welchen Bedingungen eine Proportionalität zwischen Zellaktivität und OD-Werten vorliegt.

Die Metallplättchen wurden im Zellkulturmedium (RPMI-1640, 5% FCS, 1% P/S) mit einem Verhältnis Metalloberfläche/Medium = 1,8 cm^2/ml für 72 Stunden im Brutschrank bei 37°C unter CO_2-Atmosphäre eingelagert. Sämtliche Prüfkörper wurden vor der Extraktion mit Schleifpapier (Körnung 1200 µm) auf Struers-Rotoren aufgefrischt und dampfsterilisiert bei 140°C. Danach wurden je 3 Testplättchen in einem sterilen Reagenzglas aufeinandergestellt und vollständig mit Nährmedium bedeckt. Dabei wurden Extraktpools hergestellt, die bei -18°C tiefgefroren wurden. Danach standen ausreichende Mengen und eine konstante Qualität des kontaminierten Mediums zur Verfügung.

3.3.2 Zellkulturprüfungen

3.3.2.1 Vorbereitung der Testplatten

6 x 10^3 Zellen/well/50 µl (L-929-Fibroblasten) wurden in Mikrotiterplatten (Costar 3696) eingesät. Von den Metalleluaten wurden Verdünnungsreihen mit den Konzentrationen 75%, 50%, 25% und 2,5% hergestellt. In die Mikrotiterplatten wurden pro Vertiefung 50 µl der Zellsuspension (6000 Zellen) pipettiert, danach 150 µl Metalleluat in unterschiedlichen Konzentrationen hinzugefügt. Mit 150 µl des Ausgangseluats ergab sich hierdurch eine 75%ige Konzentration als maximale Konzentration. Durch Verdünnungen wurden abgestufte Konzentrationen von 50%, 25% und 2,5% hergestellt.

Die Versuche wurden zweimal unabhängig voneinander für Testgruppe A durchgeführt. In jeder Versuchsreihe wurden 8 Proben jeder Konzentration und jedes Prüfkörpers geprüft.

Testgruppe B wurde zu einem anderen Zeitpunkt von einem anderen Untersucher unter denselben Testbedingungen und gleicher Versuchsanordnung durchgeführt. Die in dieser Testgruppe untersuchten Prüfkörper wurden mit Ausnahmen ebenfalls zweimal unabhän-

gig voneinander geprüft. Je Versuchsreihe wurden n = 8 Proben getestet. Zusätzlich wurden die hergestellten Metalleluate auf korrosiv gelöste Spurenelemente untersucht.

Als Negativkontrolle wurde für beide Testgruppen das reine Zellkulturmedium verwendet.

Als Positivkontrolle ein Eluat aus reinem Kupfer, welches mit gleichem Verfahrensablauf wie bei den Metallplättchen hergestellt wurde.

Zellkulturen und Eluate wurden 72 Stunden bei 37°C und 5%iger CO_2-Atmosphäre inkubiert. Die verwendeten Zellen wurden vor dem MTT-Testansatz unter einem inversen Durchlichtmikroskop auf adhärentes Wachstum als Monolayer untersucht.

3.3.2.2 MTT-Test

Nach der Inkubation wurden in jede Vertiefung der Mikrotiterplatten 50 µl einer 4 mM MTT-Lösung (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromid) (Sigma) pipettiert.

Nach 2-stündiger Inkubation bei 37°C wurden die Platten abgekippt. Jeder Testansatz wurde danach 3 x mit je 100 µl PBS gespült, um das nicht umgesetzte MTT auszuwaschen. Dann wurden jeder Vertiefung 100 µl DMSO zugegeben, um den Lyse-Vorgang zu starten. Die Platten wurden vorsichtig geschüttelt, dadurch wurde eine vollständige Lösung des blauen Formazans und ein homogenes Gemisch gewährleistet. Innerhalb von 30 Minuten erfolgte die Messung der optischen Dichte (OD) mit dem Elisa-Reader bei einer Wellenlänge von 540 nm und einer Referenzwellenlänge von 690 nm.

Die Berechnung der prozentualen Stoffwechselaktivität (Wachstum) erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{Wachstum (in \%)} = \frac{\text{Mittelwerte der OD-Probenergebnisse}}{\text{Mittelwerte der OD-Negativkontrollwerte}} \times 100$$

Die korrosiv gelösten metallischen Spurenelemente wurden mit Hilfe der ICP-Analyse von der Firma Degussa ermittelt.

3.3.2.3 Auswertung

Die Testergebnisse der MTT-Stoffwechselaktivitätstests für die Negativkontrolle und der 75%igen Materialextrakte wurden zur statistischen Auswertung dem t-Test für unabhängige Stichproben unterzogen.

Entsprechend der üblichen Definition wurde hier als signifikanter Unterschied zwischen beiden Meßwerten (Negativkontrolle und Stoffwechselaktivität bei 75%igem Eluat) defi-

niert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 5% ist, bzw. das Signifikanzniveau $p = 0,05$ unterschritten wird, als sehr signifikanter Unterschied wurden Werte $p < 0,01$, als hochsignifikanter Unterschied wurden Werte $p < 0,001$ definiert. Irrtumswahrscheinlichkeiten $p > 0,05$ wurden als „nicht signifikant" bzw. „für das Zellwachstum keine Inhibition" bewertet. Signifikante Unterschiede werden durch *, sehr signifikante durch **, hochsignifikante durch *** gekennzeichnet. Nicht signifikante Unterschiede zwischen Negativkontrolle und Stoffwechselaktivität bei 75%igem Eluat wurden durch n.s. markiert.

Eine quantitative Interpretation der Ergebnisse des Extraktionstests ist in Anlehnung an ISO 10993-5 (1996) durchgeführt. In Abhängigkeit der Wachstumsinhibition der 75%igen Extrakte wird die Zytotoxizität in 5 Grade (0 - 4) eingeteilt. Die Zytotoxizität der Negativkontrolle RPMI-1640 entspricht dem Grad 0, die der Positivkontrolle Kupfer ist dem Grad 4 zugeordnet (Tab. 3/4a).

Tab. 3/4a: Bewertung der Zytotoxizität nach ISO 10933-5 (1996)

Zytotoxizitätsgrade	Zellwachstum Werte bei 75%igem Materialextrakt
0	80 - 100%
1	60 - 80%
2	40 - 60%
3	20 - 40%
4	0 - 20%

Eine neue und enger gefaßte Interpretation der Ergebnisse des Extraktionstests ist nach Wataha [23] durchgeführt. In Abhängigkeit der Stoffwechselaktivität wurden die Grenzwerte der einzelnen Gruppen ermittelt, wodurch eine Klassifikation in 4 Gruppen bzw. Toxizitätsantworten ermöglicht wurde (Tab. 3/4b). Als nicht oder schwach zelltoxisch wurden Produkte bei Toxizitätsantworten der Gruppe a und b eingestuft, Gruppe c umfaßt Produkte von mittlerer Zelltoxizität und Gruppe d solche, die stark zelltoxisch sind.

Tab. 3/4b: Klassifikation in Gruppen nach Toxizitätsantworten

Toxizitätsantwort	Zellwachstum Werte bei 75%igem Materialextrakt
a	90 - 100%
b	70 - 89%
c	45 - 69%
d	< 45%

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Lichtmikroskopische und deskriptive Darstellung der L-929 Fibroblasten

Die L-929 Fibroblasten wurden vor der Anfärbung mit MTT-Reagenz nach 72-stündiger Inkubation bei 37 °C und 5%iger CO_2 -Begasung mikroskopisch auf Wachstum, biologische Kontamination und morphologische Veränderungen untersucht.

Die Stoffwechselaktivität der L-929 Zellkulturen wurde in Abhängigkeit der eingesetzten Zellzahlen und MTT-Molarität bestimmt. Die spektralphotometrische Ablesung mit dem Elisa-Reader (Anthos, Köln) erfolgte nach 72stündiger Inkubation bei 37°C und 5%iger CO_2-Atmosphäre. Die Werte der optischen Dichte für das gemessene (blaue) Formazan stiegen linear bis zu einer eingesäten Zellkonzentration von 6 x 10^3 Zellen/50 µl und einer 2 mM-Konzentration der MTT-Lösung an. Wurde eine Konzentration von 4 mM MTT-Lösung eingesetzt, war ein linearer Anstieg der Stoffwechselaktivität bis 7 x 10^3 Zellen/50 µl meßbar. Ab einer eingesäten Zellzahl von 8 x 10^3 Zellen/50 µl waren die Kulturen nach 72stündiger Inkubation stoffwechselkonstant, d. h. die OD-Werte stiegen trotz wachsender Zellzahl nicht mehr an. Da mit einer 4 mM MTT-Lösung der verfügbare Meßbereich des Elisa-Readers voll ausgeschöpft werden kann, was bei einer Molarität von 2 mM-MTT-Lösung nicht der Fall ist, wurde für die Durchführung der Hauptversuche grundsätzlich eine Molarität von 4 mM MTT-Lösung verwendet.

3.4.2 Darstellung der Ergebnisse der Hauptversuche

3.4.2.1 Stoffwechselaktivität in Abhängigkeit von der Eluatkonzentration

Die Ergebnisse der Stoffwechselaktivitäten der Metalleluate der Konzentrationen 75%, 50%, 25% und 2,5% sowie die Mittelwerte sind in Tab. 3/5 aufgeführt.

Tab. 3/5: Ergebnisse der Hauptversuche in % der Negativkontrolle
(1 = Test 2 = Test 2 3 = Mittelwerte beider Tests;
ICP-Ergebnisse der Spurenelementanalysen in ppm bei Gruppe B)

		Gruppe A					Gruppe B				
Legierung	Test	75%	50%	25%	2,5%	0%	75%	50%	25%	2,5%	0%
NPG	1	63,7	83,4	89,7	99,1	100	48,3	65,3	73,5	76,5	100
	2	72,1	79,0	84,1	98,1	100	47,8	57,8	76,3	93,8	100
	3	67,9	81,2	86,7	98,6	100	48,0	61,3	75,0	85,1	100
							ICP	Cu:	Zn:	Mn:	
							ppm	8,45	0,16	0,14	
Stabilor NF	1	92,9	93,8	94,1	96,6	100	90,2	95,5	95,0	95,6	100
	2	98,5	96,3	99,3	116	100	87,6	91,3	90,3	100	100
	3	95,7	94,9	96,7	106	100	88,9	93,3	92,7	97,8	100
							ICP	Ag:	Zn:		
							ppm	0,14	0,18		

		Gruppe A					Gruppe B				
Legierung	Test	75%	50%	25%	2,5%	0%	75%	50%	25%	2,5%	0%
Rexillium III	1	96,4	93,8	94,5	96,5	100	79,3	86,9	85,1	67,3	100
	2	95,6	90,1	93,3	95,3	100	92,2	92,3	90,7	99,8	100
	3	96,0	91,9	93,9	96,1	100	85,8	89,4	87,9	83,5	100
							ICP	Ni:			
							ppm	0,46			
Pors on 4	1	94,0	92,9	93,5	93,3	100	84,1	87,8	87,0	78,6	100
	2	93,6	92,4	93,3	105	100	92,9	82,1	89,7	90,3	100
	3	93,8	92,7	93,4	98,5	100	88,5	84,9	88,3	84,4	100
							ICP	Ag:	Zn:	Pd:	
							ppm	0,23	0,14	0,13	
Wiron 99	1	80,4	91,4	96,3	97,2	100	96,1	97,9	100	101	100
	2	84,5	91,7	102	111	100	84,0	86,6	94,7	100	100
	3	82,4	91,5	99,0	103	100	90,5	94,2	97,5	99,1	100
							ICP	Ni:			
							ppm	0,37			
Maingold SG	1	76,3	89,7	93,9	98,2	100	66,9	71,5	76,0	79,4	100
	2	78,2	83,4	88,3	93,2	100	81,1	83,5	79,4	81,3	100
	3	77,3	86,4	91,1	96,5	100	74,5	77,9	77,8	80,4	100
							ICP	Cu:	Zn:		
							ppm	0,71	0,07		
Deva 4	1	93,2	98,2	103	108	100	86,2	82,6	81,1	87,0	100
	2	84,7	90,2	96,1	97,9	100	89,8	85,8	89,2	91,7	100
	3	89,0	94,2	99,4	103	100	88,0	84,2	85,2	89,0	100
							ICP	n.n.			
							ppm				
Albabond B	1	92,1	93,8	88,9	97,2	100	97,0	94,0	98,2	99,3	100
	2	91,1	90,6	99,5	99,5	100	80,7	86,4	89,5	92,7	100
	3	91,6	92,2	94,2	98,3	100	88,3	90,2	94,1	96,5	100
							ICP	Pd:			
							ppm	0,2			
Realor	1	99,8	99,1	99,8	103	100	103	105	105	97,4	100
	2	98,3	92,1	94,4	99,1	100					
	3	99,1	95,4	97,1	101	100					
							ICP	Ag:	Zn:		
							ppm	0,27	0,40		
Herabond	1	88,8	90,9	91,6	93,9	100	98,8	103	103	103	100
	2	92,3	92,6	94,5	104	100	98,9	96,2	100	105	100
	3	90,6	91,7	93,1	98,9	100	98,8	99,4	101	104	100
							ICP	Cu:			
							ppm	0,05			
Degudent H	1	86,6	86,3	93,4	93,9	100	87,9	90,3	97,7	98,2	100
	2	92,4	92,8	96,9	100	100					
	3	89,5	89,5	95,1	97,9	100					
							ICP	n.n.			
							ppm				

		Gruppe A					Gruppe B				
Legierung	Test	75%	50%	25%	2,5%	0%	75%	50%	25%	2,5%	0%
Alba SG	1	86,3	97,7	102	101	100	85,0	95,4	98,3	95,3	100
	2	92,0	95,3	95,1	96,1	100					
	3	89,2	96,5	98,5	98,6	100					
							ICP ppm	Ag: 0,32	Cu: 0,23		
Herador GG	1	91,5	93,8	87,8	103	100	92,4	99,7	99,8	101	100
	2	93,3	83,8	89,6	97,1	100					
	3	92,4	88,8	88,7	101	100					
							ICP ppm	Cu: 0,07			
Hera SG	1	73,7	90,4	93,1	111	100	89,3	94,7	95,0	104	100
	2	70,5	76,7	80,6	97,6	100					
	3	72,1	83,5	86,9	104	100					
							ICP ppm	Cu: 0,63	Zn: 0,07		
Biosil	1	70,9	78,3	82,6	90,0	100	99,9	99,0	102	102	100
	2	75,5	81,8	83,9	99,1	100					
	3	73,2	80,0	83,2	94,9	100					
							ICP ppm	Co: 0,63			
Degulor NF	1	82,3	83,4	89,5	91,7	100	104	99,7	105	98,9	100
	2										
	3										
							ICP ppm	Zn: 0,12			
Herador NH	1	74,7	75,7	80,9	94,5	100	89,3	90,1	97,1	101	100
	2	68,9	81,0	83,5	97,2	100	81,6	78,8	81,7	92,8	100
	3	71,8	78,4	82,2	96,3	100	85,9	84,5	88,6	96,7	100
							ICP ppm	Ag: 0,27	Cu: 0,21	Zn: 0,08	
Albabond E	1	77,1	87,0	85,6	107	100	80,3	89,7	98,7	90,6	100
	2	79,1	80,3	88,2	104	100	98,1	95,0	108	110	100
	3	78,1	83,7	86,9	105	100	89,2	92,3	102,2	99,0	100
							ICP ppm	Pd: 0,27	Cu: 0,14	Zn: 0,09	
Degulor M	1	96,4	95,8	95,6	98,7	100	61,3	67,8	75,3	84,7	100
	2	88,1	92,3	97,6	99,3	100	67,2	85,0	95,6	107	100
	3	92,2	94,2	96,6	99,7	100	64,5	75,8	84,8	95,1	100
							ICP ppm	Cu: 5,12	Zn: 1,66		
Bond on 4	1	96,2	93,2	95,8	97,4	100	86,9	90,4	92,7	86,4	100
	2	85,5	84,5	91,8	99,4	100	81,2	76,7	85,6	87,8	100
	3	90,8	88,8	93,8	97,9	100	84,0	84,6	89,4	86,8	100
							ICP ppm	Pd: 0,28	Cu: 0,1		

		Gruppe A					Gruppe B				
Legierung	Test	75%	50%	25%	2,5%	0%	75%	50%	25%	2,5%	0%
Degunorm	1	105	106	104	104	100	87,0	86,0	91,0	101	100
	2	95,6	94,4	101	117	100					
	3	100	100	102	109	100					
							ICP ppm	Cu: 0,25	Zn: 0,17		
Heraenium	1	83,9	84,7	84,7	89,9	100	96,2	87,7	90,2	96,0	100
	2	87,7	80,7	82,5	85,2	100					
	3	85,7	82,7	83,7	88,7	100					
							ICP ppm	Co: 0,61			
Degudent G	1	88,3	82,7	80,0	85,8	100	102	109	109	108	100
	2	92,5	95,5	95,5	91,2	100					
	3	90,6	89,5	88,2	88,3	100					
							ICP ppm	n.n.			
		Gruppe A					Gruppe B[1]				
Legierung	Test	75%	50%	25%	2,5%	0%	75%	50%	25%	2,5%	0%
Hera KF	1	96,5	95,2	103	104	100	99,4	101	106	107	100
	2	100	100	95,9	101	100					
	3	98,4	97,6	99,6	103	100					
							ICP ppm	Ag: 0,13			
Titan	1	91,1	91,5	96,5	100	100	106	111	116	117	100
	2	79,1	84,2	88,0	87,8	100					
	3	85,1	87,6	92,0	94,5	100					
							ICP ppm	n.n.			

[1] In der Gruppe B wurden bei einigen Legierungen aufgrund der Meßwerte im Meßprotokoll Abweichungen gegenüber dem sonst gefundenen Zytotoxizitätsverhalten beobachtet. Auffallend war, daß bei der geringsten Verunreinigungskonzentration von 2,5% des Legierungseluates der größte zytotoxische Effekt zu beobachten war, der dann mit zunehmender Konzentration bis zu 75 % wieder stark abnahm und dann wieder fast identisch mit dem Kontrollwert des unbelasteten Mediums war. Da dieses Verhalten unplausibel ist und auch bei Wiederholungsmessungen und weiteren Parallelmessungen mit den identisch gleichen Legierungsplättchen nicht zu beobachten war, wurde hier ein fehlerhaftes Vorgehen bei der Durchführung dieser Testreihen vermutet. Solch ein Fehler kann auftreten, wenn beim Pipettieren der Lochplatten versehentlich die Reihenfolge 2,5 - 25 - 50 - 75 % umgekehrt erfolgte. Da gerade die Meßreihen der Gruppe B im Zusammenhang dieser Studie besonders wertvoll sind, weil hier die kostspieligen und aufwendigen ICP-Analysen für die Eluate erstellt wurden, konnte auf diese Messungen in dieser Niederschrift nicht verzichtet werden. Es wurde darum in diesen Fällen sowohl in dieser Tabelle als auch in den späteren Graphiken die Reihenfolge der Eluatkonzentrationen korrigiert, indem die Sequenz 2,5 - 25 - 50 - 75 % umgedreht wurde.

Hierdurch ergaben sich plausible Zytotoxizitätseffekte und auch vergleichbare Meßwerte mit denen der anderen Experimentatoren [11]. Folgende Meßreihen der Gruppe B sind von dieser Maßnahme betroffen: Albabond B, Degunorm und Herador NH.

3.4.2.2 Statistische Auswertung - Darstellung der Stoffwechselaktivitäten von der 75%igen Konzentration des Metalleluats (mit Signifikanzen)

Die Meßergebnisse des MTT-Tests der Untersuchungsgruppen A und B für den Kontrollversuch ohne Metalleluat und den Versuch mit der Maximalbelastung durch die 75%ige Konzentration wurden zur statistischen Auswertung dem t-Test für unabhängige Stichproben unterworfen. Die Signifikanzen und die entsprechenden Meßwerte für die Stoffwechselaktivität sind in Tab. 3/6 dargestellt.

Tab. 3/6: Ergebnisse (in %) der 75%igen Legierungsextrakte mit Signifikanzen

		Gruppe A				Gruppe B			
	Legierung	Test 1	Test 2	Mittel-wert	sign.	Test 3	Test 4	Mittel-wert	sign.
1	NPG	63,7	72,1	67,9	***	48,3	47,8	48,0	***
2	Stabilor NF	92,9	98,5	95,7	*	90,2	87,6	88,9	**
3	Rexillium III	96,4	95,6	96,0	n.s.	79,4	92,2	85,8	***
4	Pors-on 4	94,0	93,6	93,8	**	84,2	92,9	88,5	***
5	Wiron 99	80,4	84,5	82,4	***	96,1	84,0	90,5	n.s.
6	Maingold SG	76,3	78,2	77,3	***	66,9	81,1	74,0	***
7	Deva 4	93,2	84,7	89,0	***	86,2	89,8	88,0	***
8	Albabond B	92,1	91,1	91,6	**	97,0	80,7	88,3	**
9	Realor	99,8	98,3	99,1	n.s.	102,5	-	102,5	n.s.
10	Herabond	88,8	92,3	90,6	***	98,8	98,9	98,8	n.s.
11	Degudent H	86,6	92,4	89,5	***	87,9	-	87,9	**
12	Alba SG	86,3	92,0	89,2	**	85,0	-	85,0	**
13	Herador GG	91,5	93,3	92,4	***	92,4	-	92,4	*
14	Hera SG	73,7	70,5	72,1	***	89,3	-	89,3	***
15	Biosil	70,9	75,5	73,2	***	99,9	-	99,9	n.s.
16	Degulor NF	82,3	-	82,3	***	104,0	-	104,0	n.s.
17	Herador NH	74,7	68,9	71,8	***	89,3	81,6	85,5	***
18	Albabond E	77,1	79,1	78,1	***	80,3	98,1	89,2	***
19	Degulor M	96,4	88,1	92,2	**	61,3	67,2	64,5	***
20	Bond on 4	96,2	85,5	90,8	***	86,9	81,2	84,4	***
21	Degunorm	105,0	95,6	100,0	n.s.	87,0	-	87,0	***
22	Heraenium	83,9	87,7	85,7	***	96,2	-	96,2	*
23	Degudent G	88,3	92,5	90,6	***	102,0	-	102,0	n.s.
24	Hera KF	96,5	100,0	98,4	n.s.	99,4	-	99,4	n.s.
25	Titan	91,1	79,1	85,1	***	105,8	-	105,8	*

* signifikante Unterschiede ($p < 0,05$)
** sehr signifikante Unterschiede ($p < 0,01$)
*** hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$)
n.s. nicht signifikante Unterschiede ($p > 0,05$)

3.4.2.2.1 Quantitative Bewertung nach ISO 10993-5 (1996) und Wataha

Die Bewertung der Stoffwechselaktivität und des Zellwachstums der 75%igen Materialextrakte sind in Tab. 3/7 dargestellt.

Tab. 3/7: Zytotoxizitätsgrade der Gruppen A und B der 75%igen Extrakte -Bewertung nach ISO 10993-5 (1996) und Wataha

Toxizitätsgrad					
	ISO-10993-5		Bewertung nach Wataha		
Legierung	Gr. A	Gr. B	Gr. A	Gr. B	gesamt
Goldlegierungen aufbrennfähig					
Herador GG	0	0	a	a	a
Degudent G	0	0	a	a	a
Degudent H	0	0	b	b	b
Herador NH	1	0	b	b	b
Herabond	0	0	a	a	a
Deva 4	0	0	b	b	b
Goldlegierungen nicht aufbrennfähig					
Maingold SG	1	1	b	b	b
Degulor NF	0	0	b	a	a/b
Degulor M	0	1	a	c	a/c
Hera SG	1	0	b	b	b
Hera KF	0	0	a	a	a
Stabilor NF	0	0	a	b	a/b
Palladiumlegierungen aufbrennfähig					
Bond on 4	0	0	a	b	a/b
Albabond E	1	0	b	b	b
Albabond B	0	0	a	b	a/b
Pors on 4	0	0	a	b	a/b
Silberlegierungen					
Alba SG	0	0	b	b	b
Realor	0	0	a	a	a
NEM-Legierungen					
Wiron 99	0	0	b	a	a/b
Rexillium III	0	0	a	b	a/b
Biosil f	1	0	b	a	a/b
Heraenium CE	0	0	b	a	a/b
Titan 99	0	0	b	a	a/b
NPG	1	2	c	c	c

3.4.2.3 Korrosiv gelöste Spurenelemente

Tab. 3/8: Korrosiv gelöste Spurenelemente (in ppm) bei 75%igen Legierungsextrakten und TC 50-Werte (in ppm) der gefundenen Metall-Kationen

Name/Element	Ag	Co	Cu	Mn	Ni	Pd	Zn
TC 50-Werte	-	6,2	4,5	10,7	7,2	29,6	2,4
Goldlegierungen aufbrennfähig							
Herador GG	-	-	0,07	-	-	-	-
Degudent G	-	-	-	-	-	-	-
Degudent H	-	-	-	-	-	<	-
Herador NH	0,27	-	0,21	-	-	<	-
Herabond	<	-	0,05	-	-	<	-
Deva 4	-	-	-	-	-	<	-
Goldlegierungen nicht aufbrennfähig							
Maingold SG	<	-	0,71	-	-	<	0,07
Degulor NF	<	-	-	-	-	<	0,12
Degulor M	<	-	5,12	-	-	<	1,66
Hera SG	<	-	0,63	-	-	<	0,07
Hera KF	0,13	-	-	-	-	<	-
Stabilor NF	0,14	-	-	-	-	<	0,18
Palladiumlegierungen aufbrennfähig							
Bond on 4	-	-	0,1	-	-	0,28	-
Albabond E	-	-	0,14	-	-	0,27	0,09
Albabond B	<	-	-	-	-	0,2	-
Pors on 4	0,23	-	-	-	-	0,13	0,14
Silberlegierungen							
Alba SG	0,32	-	0,23	-	-	<	<
Realor	0,27	-	-	-	-	<	0,4
NEM-Legierungen							
Wiron 99	-	-	-	-	0,37	-	-
Rexillium III	-	<	-	-	0,46	-	-
Biosil f	-	0,63	-	<	-	-	-
Heraenium CE	-	0,61	-	<	-	-	-
Titan 99	-	-	-	-	-	-	-
NPG	-	-	8,45	0,14	<	-	0,16

- = nicht geprüft (nicht enthalten) < = unter der Nachweisgrenze

Die durch die ICP-Analyse ermittelten metallischen Spurenelemente nach dreitägiger Einlagerung in das Zellkulturmedium bei 37° C sind aus den Angaben der Tab. 3/5 noch einmal in der Tab. 3/8 gesondert zusammengestellt. Sie sind für die Auswertung der Ergebnisse von besonderer Bedeutung. Ebenso wie die in der ersten Zeile eingetragenen TC 50-Werte. Mit Hilfe dieser Werte ist es möglich, die Ergebnisse des MTT-Tests zu begründen und die Zytotoxizität der in den beschriebenen Versuchen eingesetzten Dentallegierungen abzuschätzen (siehe 3.5.3).

3.4.3 Der Einfluß einer thermischen Vorbehandlung der Prüfkörper

Aufbrennfähige Legierungen werden beim Aufbrennen von Keramik einer thermischen Beanspruchung ausgesetzt. Aber auch nichtaufbrennfähige Legierungen können beim Löten stark erhitzt werden. Um zu untersuchen, wie sich eine solche Wärmebehandlung auf die Zelltoxizität auswirkt, wurden aus den bereits bekannten Legierungsgruppen (Tab. 3/3) von Lü [11], die für den MTT-Test hergestellten Prüfkörper unterschiedlich vorbehandelt. In der Tab. 3/9 sind Temperatur und Zeit der Wärmebehandlung eingetragen.

Tab. 3/9: Wärmebehandlung der Legierungsproben für den MTT-Test (aus Lü [11])

Nichtaufbrennfähige Goldlegierungen	Temperatur: 800° C Dauer: 10 min an Luft
Aufbrennfähige Gold- und Palladium-Legierungen	Temperatur: 950° C Dauer: 10 min an Luft
Aufbrennfähige Nickellegierungen und Titan	Temperatur: 950° C Dauer: 2 min an Luft

Mit diesen unterschiedlich vorbehandelten Prüfkörpern wurden Eluate hergestellt. In der Tab. 3/10 sind die Analysenergebnisse der Eluate ohne und mit Wärmebehandlung aufgeführt.

Tab. 3/10: ICP-Analysenergebnisse von 10 Legierungseluaten ohne und mit Wärmebehandlung (ppm)

Legierung	Wärme-behandlung	In	Ga	Cu	Ag	Zn	Pd	Sn	Cr	Mo	Ni
Maingold SG	ohne	-	-	0,92	<	0,21	<	-	-	-	-
	mit	-	-	34,4	<	1,18	<	-	-	-	-
Degulor M	ohne	-	-	2,6	<	1,2	<	-	-	-	-
	mit	-	-	31,3	<	2,63	<	-	-	-	-
Hera SG	ohne	<	-	0,48	0,07	0,38	<	-	-	-	-
	mit	<	-	10,1	0,11	1,84	<	-	-	-	-
Herador G	ohne	<	-	-	-	0,45	-	-	-	-	-
	mit	<	-	-	-	0,13	-	-	-	-	-
Degudent G	ohne	<	-	-	-	0,27	-	-	-	-	-
	mit	<	-	-	-	0,14	-	-	-	-	-
Deva 4	ohne	0,07	<	-	-	0,25	<	-	-	-	-
	mit	<	<	-	-	0,13	<	-	-	-	-
Bond on 4	ohne	-	<	<	-	0,24	<	<	-	-	-
	mit	-	1,18	0,51	-	<	0,62	<	-	-	-

Legierung	Wärme-behandlung	In	Ga	Cu	Ag	Zn	Pd	Sn	Cr	Mo	Ni
Albabond E	ohne	<	<	0,12	-	0,28	<	<	-	-	-
	mit	<	0,58	0,66	-	0,13	0,55	<	-	-	-
Albabond B	ohne	<	<	-	<	0,34	<	<	-	-	-
	mit	<	0,49	-	<	0,11	0,34	<	-	-	-
Wiron 99	ohne	-	-	-	-	-	-	-	<	<	0,52
	mit	-	-	-	-	-	-	-	<	0,2	0,75
TC 50-Wert		0,7	0,8	4,5	3	2,4	29,6	63,7	-	103	7,2

- = nicht geprüft (nicht enthalten) < = unter der Nachweisgrenze

Während nach der Wärmebehandlung bei den nichtaufbrennfähigen Legierungen die im Eluat gelösten Cu- und Zn-Ionen um ein Mehrfaches angestiegen sind, ist bei den aufbrennfähigen Goldlegierungen eine Minderung der Zn-Ionen festzustellen. Bei den Palladiumbasislegierungen konnte ebenfalls die Abnahme des Zn-Ionen-Anteils im Eluat nach der Wärmebehandlung festgestellt werden, jedoch waren jetzt deutliche Mengen an Ga- und Pd-Ionen zu finden. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß bei diesen Versuchen mit den Proben ohne Wärmebehandlung eine Verunreinigung der Eluate durch Zink bei späteren Kontrollen entdeckt wurde, aber diese Unstimmigkeit bei den Prüfungen, über die im Abschnitt 3.4.2.1 berichtet wurde, beseitigt werden konnte. Denn eine Wiederholungsmessung der nicht-wärmebehandelten Proben ergab, daß sowohl die Korrosionsraten im Zellkulturmedium und auch die Zytotoxizität geringer sind, als bei den wärmebehandelten. Dies steht auch in logischem Zusammenhang mit den Ergebnissen aus den Korrosions-/Löslichkeitsuntersuchungen.

Aus der Zusammenstellung in der Tab. 3/11 ist deutlich zu erkennen, wie bei den Legierungen Maingold SG, Degulor M und Hera SG die unterschiedlichen Mengen an im Eluat freigesetzten Kupfer- und Zink-Ionen die Zelltoxizität beeinflussen. Bei Maingold SG mit 34,4 ppm Cu-Ionen und Degulor M mit 31,3 ppm Cu-Ionen ist die Zellaktivität auf 0%, bei Hera SG mit 10,1 ppm Cu-Ionen auf 43,1% gesunken.

Alle übrigen aufbrennfähigen Legierungen zeigten nach der Wärmebehandlung keinen Abfall, z. T. sogar einen Anstieg der Werte der Zellaktivität, der mit der Minderung des Zn im Eluat zu erklären ist.

Tab. 3/11: Veränderung der Zytotoxizität durch Wärmebehandlung

Legierung	Wärme-behandlung	Löslichkeit ppm Cu	Zn	Zellaktivität %	Zytogr. ISO	Bewertung n. Wataha
Maingold SG	ohne	0,9	0,2	68	1	a
	mit	34,4	1,2	0	4	c
Degulor M	ohne	2,6	1,2	67,7	1	a
	mit	31,3	2,6	0	4	c
Hera SG	ohne	0,5	0,4	70,8	1	a
	mit	10,1	1,8	43,1	2	d

Die Ergebnisse eines weiteren Versuches von Lü [11] erscheinen uns bemerkenswert. 6 wärmebehandelte Legierungen, 5 nichtaufbrennfähige Goldlegierungen und eine aufbrennfähige Nickellegierung, wurden nach der 1. Extraktion und anschließender Lagerung an der Luft noch einmal extrahiert. Danach wurden die Materialextrakte wieder mit dem MTT-Test geprüft. Aus den in der Tab. 3/12 eingetragenen Werten der Zellaktivität ist zu erkennen, daß z. T. die Zellaktivität gestiegen, also die Zytotoxizität gemindert wurde.

Tab. 3/12: Ergebnisse von 6 wärmebehandelten Legierungen, die nach der ersten Extraktion und nach anschließender Lagerung von 10 Tagen an Luft erneut extrahiert wurden (ohne erneute Politur)

Gruppe	Legierung	Zellaktivität % bei 75%		
		ohne Wärme-behandl.	mit Wärme-behandl.	nach Lagerung
nicht aufbrennfähige Goldlegierungen	Maingold SG	68	0	24
	Degulor M	67,7	0	7,9
	Stabilor NF	65,2	33,1	92,9
	Degulor NF	69,4	45,7	48
	Hera SG	70,8	43,1	65,5
aufbrennfähige Nickellegierung	Wiron 99	80,1	89,6	83,6

Wenn auch die Eluate der gelagerten Proben nicht auf ihre Ionenanteile analysiert wurden, kann im Rückschluß zu den vorher besprochenen Auswirkungen der Zunahme der Cu- und Zn-Ionen nach Wärmebehandlung gefolgert werden, daß im Eluat der beschriebenen „Lagerungsversuche" geringere Mengen an Cu- und Zn-Ionen enthalten waren. Dies ist aufgrund des bekannten und in Abschnitt 2 beschriebenen Korrosionsverhaltens der Legierungen durchaus erklärbar (siehe auch Abb. 2/2).

3.4.4 Siebert/Hafner-Legierungen

In der gleichen Art und Weise der Prüfkörperherstellung und der Durchführung des MTT-Testes, wie unter Abschnitt 3.3 beschrieben, wurden ebenfalls im Labor der experimentellen Zahnheilkunde der ZMK-Klinik Freiburg die in Abschnitt 2.2 besprochenen Siebert/

Hafner-Legierungen geprüft. In der Tab. 3/13 sind die Ergebnisse, die der Dissertation Heimrath [7] entnommen sind, aufgeführt.

Die zelltoxische Wirkung des Kupfers zeigt sich in diesem Versuche besonders deutlich. Das Reinmetall Kupfer hat im Eluat 176 ppm Cu freigesetzt und damit die Zellaktivität auf 0,0 abgesenkt. Bei allen übrigen kupferhaltigen Legierungen liegen die Cu-Werte im Eluat unter 1 ppm. Der Abfall der Zellaktivität auf 69,6% bei der Legierung Elfenbeingold G2 ist auch mit einer synergetischen Wirkung von 0,28 ppm Cu und 0,18 ppm Zn nicht erklärbar. Denn bei der Legierung Orplid H mit einer Zellaktivität von 94% weist das Eluat 0,69 ppm Cu und 0,16 ppm Zn auf. Jedoch sind nach der Einstufung von Wataha alle Legierungen „nicht oder schwach zelltoxisch". Auch ist zu bedenken, daß Elfenbeingold G2 mit nur 0,4 Prozentpunkten Unterschied in die Gruppe c „mittlere Zelltoxizität" hineingerutscht ist.

Tab. 3/13: Siebert/Hafner-Legierungen, Zusammensetzung (Gew.-%) und korrosiv gelöste Ionen im Eluat (ppm)

Legierungsname	Elem.	Elfenbeingold G2	Orplid M	Cehadentor	Orplid EH	Pangold Ker. N
Zellaktivität %		69,9	75,3	79,6	79,6	89
Bewertung n. ISO		1	1	1	1	0
Bewertung n. Wataha		c	b	b	b	b
Zusammensetzung	Au	50,1	78	62,3	69	x
Gew.-%	Pd	9,5	2	3	-	54,7
	Ag	30,9	15	15	13	35
	Pt	-	0,5	1,4	6	-
	Cu	5,6	3,5	14,5	11	-
	Sn	-	-	-	-	6
	Zn	3,4	1	3,6	1	-
	In	-	-	-	-	3
	Ga	-	-	-	-	x
Löslichkeit	Pd	-	-	-	-	<0,1
Eluat	Ag	<0,1	<0,1	<0,1	-	0,42
ppm	Cu	0,28	0,35	0,9	0,89	-
	Sn	-	-	-	-	0,1
	Zn	0,18	-	0,27	-	-
	In	-	0,27	-	-	-
	Ga	-	-	-	-	-

Legierungsname	Elem.	Pangold Ker. SF	Pangold	Biorplid	Orplid H	Palladium
Zellaktivität %		89,3	89,3	91	94	99
Bewertung n. ISO		0	0	0	0	0
Bewertung n. Wataha		b	b	a	a	a
Zusammensetzung	Au	2	2	92,5	70	-
Gew.-%	Pd	73,5	23	3,5	2	99
	Ag	-	59	-	13	-
	Pt	-	-	-	4	-
	Cu	8,5	12	-	9,5	-
	Sn	16	-	1	-	-
	Zn	-	1	-	1,5	-
	In	-	-	-	-	-
	Ga	-		-	-	-
Löslichkeit	Pd	0,37	<0,1	<0,1	-	0,43
Eluat	Ag	-	0,43	-	<0,1	-
ppm	Cu	0,87	0,53	-	0,69	-
	Sn	0,24	-	-	-	-
	Zn	-	-	-	0,16	-
	In	-	-	-	0,04	-
	Ga	-	-	-	-	

Legierungsname	Elem.	Kupfer	Remanium 2000	Remanium CS	Titan
Zellaktivität %		0	83,3	90	108
Bewertung n. ISO		4	0	0	0
Bewertung n. Wataha		d	b	a	a
Zusammensetzung	Ni	-	-	59,7	-
Gew.-%	Co	-	61	0,4	-
	Mo	-	7	10,7	-
	Cr	-	25	25,7	-
	Ti	-	-	-	99,9
	Mn	-	x	x	-
	W	-	5	-	-
	Fe	-	x	-	-
	Si	-	1,5	1,7	-
	Cu	99,9	-	-	-
Löslichkeit	Ni	-	-	0,49	-
Eluat	Co	-	0,83	<0,1	-
ppm	Mo	-	<0,1	<0,1	-
	Ti	-	-	-	<0,05
	Mn	-	-	-	-
	Cu	176	-	-	-

- = nicht geprüft (nicht enthalten) < = unter der Nachweisgrenze x = < 1%

3.5 Diskussion

3.5.1 MTT-Test

Die Wahl der permanenten Mausfibroblasten-Zellinie L-929, die von der ISO 10993-5 vor allen anderen Zellinien empfohlen wird und für die die meisten experimentellen Erfahrungen und Vergleichswerte vorliegen, hat sich auch bei den hier beschriebenen Versuchen bewährt. Nach dem Austesten der Versuchsparameter in den Vorversuchen erwies sich diese Zellinie als sehr gut geeignet, um die Fragestellung nach der Zytotoxizität von Dentallegierungen zu beantworten.

Die Zelldichte, die auch die experimentellen Ergebnisse zur Zelltoxizität beeinflußt, konnte unter meßtechnischen Gesichtspunkten in den Vorversuchen optimiert werden. Deshalb wurde für alle Experimente die Zelldichte mit 6×10^3 Zellen pro 50 µl Zellkulturmedium in den Mikrotiterplatten konstant gehalten.

Bei dieser Studie konnte wieder bestätigt werden, daß die Vorteile des MTT-Tests in der Möglichkeit einer schnellen und automatisierbaren Prüfung dentaler Materialien, verbunden mit einem hohen Präzisionsgrad und geringen Abweichungen unter den Proben liegen. Der Test bezieht sich auf die metabolische Aktivität der Zellen, somit werden Zellverträglichkeit und Proliferationsverhalten geprüft. Die Variationskoeffizienten liegen generell unter 20%, oft sogar unter 10%, was die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des Tests bestätigt. Auch bei den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen lagen die Streubreiten der Meßwerte in der Regel weit unter 10%, so daß statistisch signifikate Ergebnisse bei der Zytotoxizitätsaussage des 75%-Eluates erzielt werden konnten.

3.5.2 Ergebnisse

Voraussetzung für eine Zelltoxizität ist einerseits die Freisetzung von Ionen aus den dentalen Legierungen oder reinen Metallen, ihr zytotoxisches Potential und die Konzentration der freigesetzten Ionen. Die Messung der TC 50-Werte mit dem MTT-Test gibt Aufschluß darüber, wieviel Ionen (in ppm) benötigt werden, um 50% der Zellaktivität der L-929 Fibroblasten zu reduzieren. Die ICP-Analyse ermittelt, welche Ionen in welcher Konzentration ans Zellkulturmedium abgegeben worden sind. In der Tab. 3/14 sind alle Daten der in den Hauptversuchen untersuchten Legierungen einschließlich der Bewertungen zusammengefaßt.

Tab. 3/14: Auswertung Zellkulturprüfung Bewertung, Zusammensetzung der Legierungen und korrosiv gelöste Ionen im Eluat

Edelmetallegierungen

Legierungs-name	Elem.	Degul. M	Maing. SG	Bond on 4	Alba SG	Herador NH	Degu-dent H	Deva 4	Alba-bond B	Pors on 4
Zellakt. %		64,5	74	84,4	85	85,5	87,9	88	88,3	88,5
Bew. n. ISO		1	1	0	0	0	0	0	0	0
Bew. n. Wataha		c	b	b	b	b	b	b	b	b
Zusammens.	Au	70	71	1	10	77,8	84,5	51,1	5,3	-
Gew.-%	Pd	2	1,9	79,9	21	9,1	5	38,5	74,4	57,3
	Ag	13,5	12,2	-	57	1,3	-	-	6,5	30
	Pt	4,4	2	1	-	9,5	8	-	-	-
	Cu	8,8	12,3	5	10	0,3	-	-	-	-
	Sn	-	-	6,5	-	0,6	-	-	8	6
	Zn	1,2	0,5	-	2	-	-	-	-	2
	In	-	-	-	-	1,2	2,5	9	1	4
	Ga	-	-	6	-	-	-	1,2	4,5	-
	Ir	x	-	-	-	x	0,1	x	-	x
	Ru	-	-	x	-	x	0,1	-	0,3	-
	Fe	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-
Löslichkeit	Pd	<	<	0,28	<	<	<	<	0,2	0,13
Eluat	Ag	<	<	-	0,32	0,27	-	-	<	0,23
ppm	Cu	5,12	0,71	0,1	0,23	0,21	<	-	-	-
	Sn	-	-	-	-	<	-	-	<	<
	Zn	1,66	0,07	-	-	0,08	-	-	-	0,74
	In	-	-	-	-	<	<	<	<	-
	Ga	-	-	<	-	-	-	<	<	-

Legierungs-name	Elem.	Stabi-lor NF	Alba-bond E	Hera SG	Hera-dor G	Hera-bond	Hera KF	Degu-dent G	Realor	Degulor NF IV
Zellakt. %		88,9	89,2	89,3	92,4	98,8	99,4	102	103	104
Bew. n. ISO		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bew. n. Wataha		b	b	b	a	a	a	a	a	a
Zusammens.	Au	55	1,6	55,6	87,5	51,5	55	86	20	71
Gew.-%	Pd	9,9	78	3,7	-	26,6	9,9	-	20	2
	Ag	29	-	24,4	-	18	30	-	38	10
	Pt	-	-	1	11	-	-	10,4	x	12,9
	Cu	-	10,8	14	0,6	0,2	-	-	-	-
	Sn	1	0,2	-	-	2,7	-	-	-	-
	Zn	1	0,2	1	-	-	2	-	4	4
	In	4	1,3	0,2	1,7	0,9	2,5	1,5	16	-
	Ga	-	7,5	-	-	-	-	-	-	-
	Ir	-	-	-	0,1	x	-	-	x	x
	Ru	-	0,4	-	-	x	-	Rh1,6	-	-
	Fe	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-
Löslichkeit	Pd	<	0,27	-	-	<	<	-	<	<
Eluat	Ag	0,14	-	-	-	<	0,13	-	0,27	<
ppm	Cu	-	0,14	0,63	0,07	0,05	-	-	-	-
	Sn	<	-	-	-	<	-	-	-	-
	Zn	0,13	0,09	0,07	-	<	-	-	0,4	0,12
	In	<	-	-	-	<	-	<	-	-
	Ga	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NEM-Legierungen

Legierungsname	Elem.	NPG	Rexillium III	Wiron 99	Heraenium	Biosil	Titan
Zellakt. %		48	85,8	90,5	96,2	99,9	106
Bew. n. ISO		3	0	0	0	0	0
Bew. n. Wataha		c	b	a	a	a	a
Zusammens.	Ni	4,3	76	65	-	-	-
Gew.-%	Co	-	0,5	-	63,5	64,8	-
	Mo	1,6	3	9,5	6,5	5,1	-
	Cr	-	13	22,5	28	28,5	-
	Ti	-	2	-	-	-	99,9
	Al	7,8	-	-	-	-	-
	Mn	-	-	-	x	x	-
	Be	-	1,5	-	-	-	-
	Fe	4	-	0,5	-	-	-
	Nb	-	-	1	-	-	-
	Ga	-	1	-	-	-	-
	Si	-	1	-	-	-	-
	Ce	-	-	0,5	-	-	-
	Cu	79,3	-	-	-	-	-
	Zn	3	-	-	-	-	
Löslichkeit	Ni	<	0,46	0,37	-	-	-
Eluat	Co	-	<	-	0,61	<	-
ppm	Mo	-	<	<	<	<	-
	Ti	-	-	-	-	-	<
	Al	<	<	-	-	-	-
	Mn	0,14	<	-	<	-	-
	Cu	8,45	-	-	-	-	-
	Zn	0,16	-	-	-	-	-

- = nicht geprüft (nicht enthalten) < = unter der Nachweisgrenze x = < 1%

Freisetzungsrate im Eluat und toxisches Potential tragen in entscheidender Weise zur Bewertung der Ergebnisse im Zellkulturtest bei. Deshalb ist die ICP-Analyse des Eluates unumgänglich. Sie hat auch noch den Vorteil, daß auch Spurenelemente nachgewiesen werden können, die nicht Bestandteil der Legierung sind und als Kontamination angesehen werden müssen. Besonders auffällig trat diese Erscheinung bei den Versuchen in Tab. 3/10 zu Tage. Das Vorhandensein von Zink in allen Eluaten, auch bei den Legierungen, bei denen in der Zusammensetzung kein Zink angegeben war, konnte nur auf eine Kontamination während der gesamten Testprozedur zurückzuführen sein. Das wurde bei Kontrollen bestätigt, und vor den weiteren Versuchen konnte dieser Fehler beseitigt werden.

Die Legierung mit dem geringsten Wert der Zellaktivität in % ist die Nichtedelmetall-legierung auf Kupferbasis NPG. Bei einem Kupferanteil von 79,3 Gew.-% wurden in dem Eluat 8,45 ppm Cu gefunden. Degulor M zeigt mit einem Wert der Zellaktivität von 64% die höchste Zelltoxizität bei den Edelmetallegierungen. Bei einem Kupferanteil von 8,8 Gew.-% weist das Eluat 5,12 ppm Cu auf. Es sind noch 8 weitere Edelmetallegierungen mit Kupferanteilen von 0,2 - 14,0 Gew.-% aufgeführt, bei denen aber Cu-Anteile unter 1 ppm gemessen wurden. Degulor M weist bei einem Zn-Anteil von 1,2 Gew.-% im Eluat 1,66 ppm

Zn auf. Bei Hera KF wurde dagegen bei einem Anteil von 2,0 Gew.-% gar kein Zn im Eluat gefunden. Damit wird bestätigt, daß die Freisetzung der Elemente nicht in Abhängigkeit von den Gewichtsanteilen in der Zusammensetzung erfolgt. Das zeigt sich in gleicher Weise bei den Ergebnissen der Siebert/Hafner-Legierungen, die in der Tab. 3/13 aufgeführt sind. Auch bei den Korrosions-/Löslichkeitsuntersuchungen (siehe Tab. 2/8) konnte festgestellt werden, daß keine Abhängigkeit der Menge der freigesetzten Ionen von dem Anteil in der Zusammensetzung besteht.

Das zytotoxische Potential verschiedener Metall-Kationen ist in Tab. 3/1 zu finden. Kupfer hat einen relativ hohen Zytotoxizitätsgrad, wie aus den Tab. 3/1 und 3/13 zu entnehmen ist. Die Reduktion der Stoffwechselaktivität, z. B. bei der Kupfer-Legierung NPG, liegt im Mittel bei 42%. In das Medium der Testgruppe B wurden 8,45 ppm Cu-Ionen entlassen. Bereits 4,5 ppm Cu-Ionen reduzieren die Stoffwechselaktivität um 50%, woraus der TC 50-Wert resultiert.

Es zeigt sich also eine gute Übereinstimmung der TC 50-Werte mit den Ergebnissen des MTT-Tests.

Die Zytotoxizität von Degulor M konnte mit den hochsignifikanten Meßergebnissen der Testgruppe B dargestellt werden. Die ICP-Analyse ergab 5,12 ppm Cu und 1,66 ppm Zn. Die TC 50-Werte wurden für Kupfer überschritten, bei Zn unterschritten. Diese Elemente zeigen in ihrer Kombination synergetische Effekte, die die Zelltoxizität verstärken können.

Die synergetische Wirkung des Kationen-Systems Cu-Zn kann auch bei den Legierungen Maingold SG, Hera SG und Degunorm der Grund für die zelluläre Antwort sein, nach der diese Prüfkörper dem Toxizitätsgrad b entsprechen, aber nur geringe Mengen an Kupfer- und Zink-Ionen freigesetzt haben, die weit unterhalb der TC 50-Werte liegen.

Alle übrigen Edelmetallegierungen einschließlich der Legierungen auf Silberbasis weisen geringe Löslichkeiten im Eluat auf und zeigen eine gute Zellverträglichkeit, die nach der Bewertung von Wataha mit a und b einzustufen ist.

Auch die Nickel- und Kobaltlegierungen sind unter der Bewertung a einzuordnen.

Wie die Ergebnisse der Versuche mit und ohne Wärmebehandlung gezeigt haben, ist die Menge der freigesetzten Ionen im Eluat, die in großem Maße von der Vorbehandlung der Prüfkörper abhängt, entscheidend für die Zelltoxizität.

Es soll aber noch darauf hingewiesen werden, daß die Zellen in vivo anders antworten können. Es ist möglich, daß bei den essentiellen Spurenelementen die Akzeptanz von Konzentrationen im ppm-Bereich in vivo größer ist. So sind bei einer Bewertung der Zelltoxizität in vivo sicher die Angaben der Tab. 3/15 zu berücksichtigen.

Tab. 3/15: Normalkonzentrationen verschiedener Spurenelemente im menschlichen Blut

Element	in µmol/l	in ppm
Aluminium (S)	0,04	0,001
Beryllium	0,05	0,004
Gallium	0,0014	0,0001
Gold	0,0003	0,00006
Indium	n.n.	n.n.
Kobalt (S)	<0,002	<0,0002
Kupfer	18	1,1
Mangan (S)	0,1	0,006
Molybdän (S)	0,006	0,0006
Nickel	0,05	0,003
Palladium	n.n.	n.n.
Platin	n.n.	n.n.
Silber	n.n.	n.n.
Titan (Urin)	<0,004	<0,0002
Zink (P/S)	14-16	0,9-1,0
Zinn	0,31	0,04

S = Serum; P = Plasma; ohne Bez. = Vollblut

3.5.3 Effektive Zytotoxizität

Zellkulturergebnisse können nicht unmittelbar als verbindliche Aussage über die Verträglichkeit oder Biokompatibilität eines Werkstoffes angesehen werden. Es konnte nachgewiesen werden, wie die ins Eluat freigesetzten Metall-Ionen die Zellantwort bestimmen und welche Faktoren (Vorbehandlung und Lagerung) die Menge der freigesetzten Metall-Ionen beeinflussen. Es stellt sich die Frage, wie man die verschiedenen Einflußfaktoren für eine Abschätzung der Zytotoxizität zusammenfassen kann.

Aus einer Legierung gehen je nach Zusammensetzung unterschiedliche Metall-Ionen, z. B. a, b, c... in Lösung. Die Konzentration dieser Metall-Ionen C_a, C_b, C_c ... kann durch eine ICP-Analyse bestimmt werden. Von den Metall-Ionen sind die TC 50-Werte, TC_a, TC_b, TC_c ... bekannt. Von der Konzentration eines Metall-Ions zusammen mit seinem TC 50-Wert wird seine zytotoxische Wirkung bestimmt. Es ist bekannt, daß beim Zusammenwirken verschiedener Ionen sowohl additive (synergetische) als auch reduzierende oder sich aufhebende (antagonistische) toxische Wirkungen entstehen können. Um den Zusammenhang zwischen dem ICP-Analysenergebnis, dem TC 50-Wert und dem Zytotoxizitätsgrad eines Legierungseluates zu finden, kann man mit folgender Formel die „effektive Zytotoxizität (Z_{eff})" eines Legierungseluates ermitteln.

$$Z_{eff} = \Sigma \frac{C_i}{2\,TC_i} + S\,(C_a, C_b, C_c, \ldots)$$

Das Σ-Glied repräsentiert die additive Zytotoxizität von allen Metall-Ionen. Das Glied von $S(C_a,C_b,C_c$ ...) repräsentiert die synergetische (positiv) oder antagonistische (negativ) Zytotoxizität verschiedener Ionen und ist eine Funktion von allen betreffenden Ionen und deren Konzentrationen. Da im Bereich der Grundlagenforschung hierzu noch nicht genügende Kenntnisse vorliegen, ist eine vollständige und exakte quantitative Berücksichtigung dieser Effekte zur Zeit noch nicht möglich.

Diese Formel ist nicht als mathematisch genau anzusehen, sie erlaubt aber eine Abschätzung, um mit Hilfe der TC 50-Werte die Zytotoxizität eines Metall-Eluates in erster Näherung abzuschätzen.

Bei den folgenden Berechnungen der effektiven Zytotoxizität (Z_{eff}), die nur eine vorläufige und experimentelle Bedeutung haben können, ist davon auszugehen, daß nur additive Effekte vorliegen.

Um den zytotoxischen Einfluß der Spurenelemente im Eluat zu beurteilen, werden die TC 50-Werte der Metall-Ionen mit den Analysenergebnissen gegenübergestellt. In der Tab. 3/16 sind für eine Reihe von Legierungen die Werte der effektiven Zytotoxizität (Z_{eff}), die Werte der Zellaktivität in % (ZA %) sowie die Bewertung der Zytotoxizität nach Wataha und der Zytotoxizitätsgrade nach ISO eingetragen. Die Legierungen wurden nach den fallenden Werten von Z_{eff} geordnet. Ein guter Zusammenhang ist zu den Zytotoxizitätsgraden zu erkennen. Die Unterschiede in den Werten der ZA % können neben der üblichen Streuung von Versuchsergebnissen damit erklärt werden, daß bei der Berechnung der Z_{eff} das S-Glied der Formel nicht bewertet werden konnte.

Tab. 3/16: Effektive Zytotoxizität (Z_{eff}) und Zellaktivität in % (ZA %) von Legierungen mit und ohne Wärmebehandlung

Legierung	Wärmebehandlung	Z_{eff}	ZA %	Bewertung n. Wataha	Zytogr. ISO
Degulor M	mit	4,026	0	d	4
Maingold SG	mit	3,724	0	d	4
Hera SG	mit	1,523	43,1	d	2
Degulor M	ohne	0,915	64,5	c	1
Bond on 4	mit	0,805	82,5	b	0
Albabond E	mit	0,482	79,3	b	1
Albabond B	mit	0,335	82,1	b	0
Hera SG	ohne	0,085	89,3	b	0
Alba SG	ohne	0,079	85	b	0
Herador NH	ohne	0,069	85,5	b	0
Albabond E	ohne	0,04	89,2	b	0
Degudent G	mit	0,029	82,3	b	0
Herador GG	mit	0,027	91,5	a	0
Wiron 99	ohne	0,026	90,5	a	0
Bond on 4	ohne	0,016	84,8	b	0
Albabond B	ohne	0,003	88,3	b	0
Herador GG	ohne	0,001	92,4	a	0
Rexillium III	ohne	0,032	85,8	b	0

Die Bedeutung des Z_{eff}-Wertes liegt darin, daß bei seiner Berechnung die unterschiedliche Zytotoxizität der Ionen, gekennzeichnet durch den TC 50-Wert, berücksichtigt wird. Der TC 50-Wert von Cu ist 4,5 ppm, der von Zn 2,4 ppm. Das bedeutet, daß zu einer gleichen Zellaktivitätsminderung die zweifache Menge von Cu-Ionen gegenüber Zn-Ionen notwendig ist.

Besonders deutlich fällt dies bei der Gegenüberstellung der Cu- und In- bzw. Ga-Ionen auf. Hier mindern die In- und Ga-Ionen um etwa das 6fache mehr die Zellaktivität gegenüber den Cu-Ionen.

Unterschiede in den ZA-Werten können auch noch dadurch erklärt werden, daß kleine Mengen dieser hochwirksamen In- und/oder Ga-Ionen, die im Eluat unter der Nachweisgrenze liegen, doch den Wert der Zellaktivität beeinflussen können.

Die Bedeutung einer Berechnung der Z_{eff}-Werte liegt darin, daß der Zytotoxizitätsgrad der Legierung schon durch die Berechnung des Z_{eff}-Wertes mittels eines Immersionstestes im Zellkulturmedium, statt einer Zellkulturprüfung, abgeschätzt werden kann, nachdem die TC 50-Werte von allen Metall-Ionen festgestellt und die Konzentration der Ionen im Eluat durch eine ICP-Analyse bestimmt sind. Dadurch können Zeit und Kosten eingespart werden.

3.6 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Untersuchungen bestätigen die Brauchbarkeit und Empfindlichkeit des MTT-Tests. Er ist als präklinischer Screening-Test sehr gut geeignet. Durch Herstellung von Extraktpools können sehr schnell und reproduzierbar größere Anzahlen an Proben getestet werden, um vorab das biologische Risiko einzuschätzen. Die Zellkulturergebnisse können nicht unmittelbar als verbindliche Aussage über die Verträglichkeit oder Biokompatibilität eines Werkstoffes angesehen werden. Die Korrosionsraten der untersuchten Legierungen sind teilweise so gering, daß im Vergleich zur Normalkonzentration der Spurenelemente im Gewebe oder Blut der korrosiv gelöste Anteil keine Bedeutung mehr hat. Betrachtet man die nachgewiesenen Spurenelemente im Extrakt und vergleicht die zellulären Antworten des Zellkulturtests mit den Reaktionen in Gewebeflüssigkeiten, läßt sich feststellen, daß für die Fibroblasten im kontaminierten Zellkulturmedium schon eine deutliche und signifikant nachweisbare Wachstumsinhibition vorliegt, während die gleiche Konzentration im Blut normal oder sogar essentiell wichtig ist. Am besten läßt sich dieser Sachverhalt an den beiden Spurenelementen Kupfer und Zink darstellen. Die noch unter der Normalkonzentration von 1 ppm Cu im Blut liegende Kontamination von nur 0,71 ppm Cu im Zellkulturmedium führt schon zu einer 20-30%igen Wachstumsinhibition (vgl. Maingold SG in Tab. 3/14 und 3/16), die nach der ISO-Bewertung schon als Grad 1 und nach Wataha als Toxizitätsantwort b bewertet wird. Offensichtlich ist die In-vivo-Akzeptanz lebender Zellen gegenüber essentiellen Spurenelementen wie Kupfer und Zink größer als in der Zellkultur, so daß die toxische Wirkung dieser Substanzen In-vivo relativ gering bleibt. Geringe Konzentration bedeutet dabei: ppb (pars per billion) bis ppm (pars per million). Wo der Übergang zu höheren Konzentrationen

liegt, bei denen die metallischen Spurenelemente als schädlich, giftig, unverträglich oder toxisch eingestuft werden können, ist für viele Metalle nicht bekannt.

Wird in den Zellkulturtests mit Extraktverdünnung (Dosis-Wirkungskurve) gearbeitet, ist festzustellen, daß sich lange Zeit keine Reaktion zeigt, bis die Konzentration der Ionen einen sogenannten kritischen Schwellenwert erreicht hat und zu einer raschen Abnahme der Zellaktivität führt. Das bedeutet, daß der Kurvenverlauf, in dem sich die Abnahme der Stoffwechselleistung und damit die Reduktion der Zellfunktion widerspiegelt, nicht proportional zum Verunreinigungsgrad ist. Eine Verdoppelung der Spurenelementkonzentration führt also nicht automatisch zu einer Verdoppelung der Wachstumshemmung. Die Kurve zeigt einen charakteristischen, in bestimmten Konzentrationsbereichen sprunghaften Verlauf, der beispielsweise mit dem Kontrollmaterial Kupfer mit hoher Toxizität festgestellt werden kann. Diese Tatsache bestätigt die Wichtigkeit, mit jeder Zellkulturprüfung gleichzeitig die Bestimmung der freigesetzten Ionen und ihre Konzentration zu messen, sowie die TC 50-Werte der vorhandenen Elemente zu ermitteln.

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß sich Konzentrationen zwischen 30 und 200 ppm Kupfer, die von Dentallegierungen freigesetzt wurden, in der direkt angrenzenden Gingiva angereichert haben. Akkumulationen in solch hohen Konzentrationen werden als bedenklich und als Auslöser von lokal toxischen Erscheinungen angesehen. Als Konsequenz daraus muß metallischer Zahnersatz zur Risikominimierung so korrosionsfest sein, daß solche Phänomene nicht auftreten.

Aus den aufgeführten Ergebnissen kann festgehalten werden, daß eine Korrelation zwischen einer hohen Freisetzungsrate von Cu und Zn und dem zytotoxischen Verhalten der Metalle und Legierungen besteht. Problematisch wird es beim Vergleich der Absolutwerte der Testergebnisse, über die verschiedene Autoren berichten, weil die Durchführung der Zellkulturtests in der Methodik häufig nicht einheitlich ist. Dies führt dazu, daß Probleme, die bereits diskutiert wurden, zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Eine Standardisierung der Tests, wie sie durch die Einhaltung internationaler Normen (z. B. ISO 10993-5) möglich ist, muß darum dringend empfohlen und gefordert werden.

3.7 Literaturverzeichnis

1. Berstein, A., Benauer, I., Marx, R., Geurtsen, W.: Human cell culture studies with dental metallic materials. Biomaterials 13, 98-100 (1992)

2. Baumgardner, J. D., Lucas, L. C., Tilden, A. B.: Toxicity of copper-based dental alloys in cell culture. Biomed Mater Res 23, 1102-1114 (1989)

3. Ciapette, G., Cenni, E., Pratelli, L., Pizzoferrato, A.: In vitro evaluation of cell/biomaterial interaction by MTT assay. Biomaterials 14, 359-364 (1993)

4. Covinton, J. S., McBride, M. A., Slagle, W. F., Disney, A. L.: Quantization of nickel and beryllium leakage from base metal casting alloys. J Prosthet Dent 54, 127-136 (1985)

5. Heath, J. C.: The effect of Cu on mitosis in tissue culture. Exp. Cell Res 6, 311-320 (1954)

6. Hehner, B., Heidemann, D.: Vergleich der biologischen Verträglichkeit von Titan und Titanlegierungen in der Zellkultur menschlicher Gingiva. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 13, 394-400 (1989)

7. Heimrath, S.: Zytotoxische Untersuchungen an vierzehn Metallen unter besonderer Berücksichtigung des Cu- und Pd-Gehaltes mit Hilfe zweier verschiedener Testmethoden und der ICP-Analyse - eine In-Vitro-Studie -. Med. Diss. Berlin (1994)

8. Kappert, H. F., Saaler, B., Beck, T.: Zellkulturprüfung von Dentallegierungen. Phillip Journal 6, 281-288 (1994)

9. Kappert, H. F., Schwickerath, H., Veiel, S., Hölsch, W.: Zur Korrosionsfestigkeit aufbrennfähiger Edelmetallegierungen. Dtsch. Zahnärztl. Z. 49, 716 (1994)

10. Leirskar, J., Helgeland, K.: Mechanism of toxicity of dental materials. Int Endod J 14, 42-48 (1981)

11. Lü Xiaoying: Prüfung der Zytotoxizität von Dentallegierungen mit dem MTT-Test. Med. Diss. Freiburg (1995)

12. Mosmann, T.: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods 65, 55-63 (1983)

13. Müller-Lierheim, W. G. K.: Cytotoxicity tests in the biological evaluation of medical devices. In: Plank, H., Dauner, M., Renardy, M. (Eds.): Medical Textiles for Implantation. Spinger Berlin (1992)

14. Roßberger, S.: Standardverfahren für die Zytotoxizitätsprüfung. Der MTT-Test. Z Zahnärztl Implantolo IV, 251-253 (1988)

15. Schmalz, G.: Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials - advantages and limitations. J Dent Res 22, 6-11 (1994)

16. Thomas, L.: Labor und Diagnose. 2. Auflage, Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg 1984, 342

17. Wataha, J. C., Craig, R. G., Hanks, C. T.: The release of elements of dental casting alloys into cellculture medium. J Dent Res 70, 1014-1018 (1991)

18. Wataha, J. C., Hanks, C. T., Craig, R. G.: The in vitro effects of metal cations on eukaryotic cell metabolism. J Biomed Mater Res 25, 1133-1149 (1991)

19. Wataha, J. C., Craig, R. G., Hanks, C. T.: The effects of cleaning on the kinetics of in vitro metal release from dental casting alloys, J Dent Res 71, 1417-1422 (1992)

20. Wataha, J. C., Hanks, C. T., Craig, R. G.: In vitro synergistic, antagonistic, and duration of exposure effects of metal cations on eukaryotic cells. J Biomed Mater Res 26, 1297-1309 (1992)

21. Wataha, J. C., Hanks, C. T., Craig, R. G.: Precision of a new method for testing in vitro alloy cytotoxicity. Dent Mater 8, 65-71 (1992)

22. Wataha, J. C., Malcolm, C. T., Hanks, C. T.: Correlation between cytotoxicity and the elements released by dental casting alloys. Int Prosthodont 8, 9-14 (1995)

23. Wataha, J. C.: Zelltoxizitätstest zur Bewertung der biologischen Eigenschaften von Dentalgußlegierungen. In: Biokompatibilität, Allergien und Korrosionsbeständigkeit: Die Bilanz aus 8 Jahren Forschung. Metalor (1996)

24. Williams, D. F.: Die Biokompatibilität von Dentallegierungen. In: Biokompatibilität, Allergien und Korrosionsbeständigkeit: Die Bilanz aus 8 Jahren Forschung. Metalor (1996)

25. Zollinger, H. K.: Pathologische Anatomie. Band I, 5. Aufl., Thieme Stuttgart (1981)

3.8 Addendum

Die Zellkulturuntersuchungen wurden unter der Leitung von Prof. Dr. H. F. Kappert im Rahmen der Dissertationen von Frau Dr. med. dent. Lü Xaoying und Frau Dr. Marion Kroll unter Mitarbeit von Frau Brunhilde Saaler, MTA, im Forschungsbereich für Experimentelle Zahnheilkunde der ZMK-Klinik der Universität Freiburg im Breisgau durchgeführt.

4. „Alternative Verfahren“

(H. Schwickerath)

4.1 Elektroakupunktur nach Voll (EAV)

In der Diskussion über die Verträglichkeit von Dentallegierungen wurde zunehmend auf die Diagnostik durch „alternative Verfahren“ insbesondere durch die Elektroakupunktur nach Voll hingewiesen. Deshalb wurde in den Antrag zum Forschungsvorhaben eine Zusammenarbeit mit den entsprechenden Gesellschaften und Spezialisten eingebracht.

Am 04.04.1991 fand ein Telefongespräch mit Dr. P. Reichert, dem Vorsitzenden der Gesellschaft für „Ganzheitliche Zahn-Medizin e. V.“ statt, bei dem er grundsätzlich die Bereitschaft der Gesellschaft zur Mitarbeit ankündigte.

Im Schreiben vom 05.07.1991 wurde von Prof. Dr. H. Schwickerath als Leiter des Forschungsvorhabens neben allgemeinen Hinweisen zur Zusammenarbeit klar die Meinung der Projektleitung zur EAV-Prüfung dargelegt und Vorschläge zur Durchführung einer Untersuchung vorgelegt: Es wurde betont, daß eine allgemeine Prüfung der Verträglichkeit jedweder Legierung durch die EAV nicht das Konzept des Forschungsvorhabens ist. Es werde aber die Auswertung „individueller Materialprüfungen“ durch die EAV oder andere Methoden angestrebt.

Dabei wurde darauf hingewiesen, daß es doch von größter Bedeutung für die Zahnheilkunde insgesamt und für die „Ganzheitliche Zahn-Medizin“ insbesondere wäre, wenn sich bei der Auswertung „individueller Fälle“ herausstellte, daß bestimmte Legierungen ganz allgemein und andere ausgewählte auch in besonderen Fällen als „sehr verträglich“ eingestuft werden könnten. Wäre dann auch noch nachzuweisen, daß diese Legierungen ein geringeres Allergierisiko als andere aufweisen, so gäbe es doch endlich „Qualitätskriterien“ zur Auswahl von Legierungen durch den Zahnarzt.

In Anlehnung an die Veröffentlichung von Dr. Thomsen über seine Versuche zur biokybernetischen Verträglichkeit von Legierungen der Ögussa wurde von Prof. Dr. Schwickerath folgendes Vorgehen im Rahmen des Forschungsvorhabens vorgeschlagen:

„Um eine wissenschaftlich anerkannte Aussage aus den späteren Ergebnissen ableiten zu können, ist es notwendig, daß den Testenden die Zusammensetzung der Legierung nicht bekannt ist. Der Zustand der Legierung muß dem Zustand eines Zahnersatzes im Munde entsprechen. Deswegen werden die Prüfkörper labormäßig hergestellt. Alle Prüfkörper werden auf einer Seite mit Kennzeichnungen versehen. Diese Kennzeichnungen sind in den Prüfbögen mit dem Ergebnis einzutragen.“

Weiter wurde angefragt, ob die Bewertungen, wie sie von Dr. Thomsen in seiner Veröffentlichung angegeben wurden,

- gut verträglich
- verträglich
- bedingt verträglich
- unverträglich

allgemein anerkannt werden könnten.

Es wurden weitere Fragen gestellt:

1. Ob die von Dr. Thomsen angegebenen Ableitungspunkte allgemein zu akzeptieren seien
2. Welche anderen Testmethoden vorgeschlagen werden können (Es wird jede Methode akzeptiert. Sie muß nur genau beschrieben werden.)
3. Welche Anzahl von Prüfkörpern realistischerweise getestet werden kann.
4. Welche Größe und Form der Prüfkörper vorzuziehen sind.

Am 27.05.1992 antwortete Dr. Reichert: „Eine Kopie Ihres Schreibens habe ich in der Zwischenzeit an Herrn Dr. J. Thomsen geschickt. ... Sie wissen, daß Herr Dr. Thomsen Mitglied im Vorstand der „Ärztegesellschaft für Akupunktur nach Voll" ist und ihm somit das Primat zusteht, über Ihr Testvorhaben zu entscheiden".

Bei der Diskussion auf der IDS in Köln am 10.04.1992 wurde unter den Gebieten, die in die Untersuchungen einbezogen werden sollten, auch „Elektroakupunktur-Untersuchungen bei Degussa und Heraeus Kulzer" aufgeführt.

Am 12.06.1992 fand in Hanau ein weiteres Gespräch statt, bei dem Prof. Dr. H. Schwickerath, Prof. Dr. H. F. Kappert, Dr. H. Nagursky (Universität Freiburg), Dr. J. Rothaut, (Degussa), A. Domes (Heraeus Kulzer), Dr. W. Brämer (Heraeus Kulzer), Dr. Berndt (Heraeus) und Dr. F. Sperner (Heraeus Kulzer) teilnahmen.

Besonders eingeladen waren zu einem Gespräch am Nachmittag: Prof. Dr. K.-U. Benner, (Institut für Elektroakupunktur, München), Frau Dr. Hillenbrand (Zahnärztin in München, Diagnose durch Potentialmessungen im Munde) und Dr. W. Becker (Bundesverband der niedergelassenen naturheilkundlich tätigen Zahnärzte, Köln). Ebenfalls eingeladen war Dr. J. Thomsen (Internationale Medizinische Gesellschaft für Elektroakupunktur nach Voll, Hamburg), der aber zu diesem Termin verhindert war.

Prof. Dr. Benner, der mit der Firma Pitterling zusammenarbeitet und ein „Institut für Elektroakupunktur" gegründet hat, das der weiteren Forschung und Lehre auf dem Gebiete der Elektroakupunktur dienen soll, meinte, bei seinen Kursen ca. 30 Teilnehmer zwanglos testen und auch weitere interessierte Tester ausfindig machen zu können.

Dr. Becker erklärte, daß er schon 20 Jahre auf diesem Gebiete tätig sei, aber mit der Reproduzierbarkeit des Verfahrens Schwierigkeiten hätte. Er arbeitet an einer Methode der vergleichenden Speichelmessung, um Unverträglichkeiten von Dentallegierungen herauszufinden.

Prof. Dr. G. Siebert (FU Berlin), der bereits 1991 seine Mitarbeit zugesagt und Doktoranden für EAV-Messungen eingesetzt hatte, wurde über diese Gespräche unterrichtet. Er sagte auch für dieses Projekt seine Teilnahme zu und regte an, Dr. D. Leiner, Saarbrücken, und Dr. H. Huf, Lübeck, mit einzuschalten und auch noch weitere Methoden zu testen.

In einem Brief vom 27.08.1993 schreibt Prof. Siebert, daß er „nach dem Urlaub EAVler verpflichten wolle".

Dr. Becker wurde am 18.08.1992 angeschrieben und ihm in der Anlage die Entwürfe der Befundbögen zur EAV-Testung zur Diskussion zugeschickt. In seiner Antwort vom 08.09.1992 schlägt Dr. Becker vor: „... die Testung ganzheitlich zu erweitern", ebenso schlägt er ein Meßprotokoll vor.

Am 21.09.1992 fand bei Dr. Thomsen ein Gespräch mit Prof. Schwickerath und Dr. Sperner statt. Dr. Thomsen erklärt sich gerne bereit, bei dem Vorhaben mitzuwirken. Es wurden Möglichkeiten der Testung und Dokumentation besprochen. Dr. Thomsen ist der Meinung, daß er sowohl zur Qualität als auch zur Quantität der Verträglichkeit von Legierungen Aussagen machen könnte. Es solle zuerst eine Pilotstudie mit Gußplättchen durchgeführt werden, da durch Vergießen feststellbare, sich auf die individuelle Materialverträglichkeit negativ auswirkende Qualitätsminderungen entstehen könnten. Bei positivem Ausgang der Pilotstudie sollten dann weitere EAV-Mitwirkende hinzugezogen werden, z. B. Prof. Siebert von der FU Berlin.

Dr. Ivor Ruf, Präsident der Internationalen Medizinischen Gesellschaft für Elektroakupunktur nach Voll e.V., Stuttgart, schreibt am 10.01.1994 an Prof. Schwickerath aus Anlaß dessen Veröffentlichung in der ZWR 12/93: „Reaktionen auf Palladiumlegierungen im Epikutantest". Dr. Ruf zweifelt die Zuverlässigkeit des Epikutantestes an und bietet den Resonanztest der Elektroakupunktur als Entscheidungshilfe an. Er schreibt: „Eine Beweiskraft hat dies in den Augen der Schulmedizin deshalb noch nicht, weil 40jährige Empirie noch kein Institut zu einer gründlichen Nachprüfung der Methode veranlaßt haben. Solange dies nicht geschehen ist, kann nicht erwartet werden, daß dieses Testverfahren akzeptiert wird."

In einem Brief vom 13.01.1994 wird Dr. Ruf über das Forschungsvorhaben mit einer kurzen Darstellung der Untersuchungen sowie der bisherigen verschiedenen Initiativen zur Mitarbeit bei den verschiedenen EAV-Spezialisten unterrichtet und die Frage gestellt, ob und wie er eingebunden werden könne und wolle. Dr. Ruf antwortet am 17.01.1994, daß er selbstverständlich an einer Zusammenarbeit interessiert ist. In nächster Zeit fänden Beratungen des Vorstandes statt.

Am 24.01.1994 schreibt Dr. Thomsen, der von Dr. Ruf eine Kopie der Korrespondenz mit Prof. Schwickerath bekommen hat, daß der Vorstand noch immer interessiert sei. Weiter: „Die Kontaktaufnahme zwischen Ihnen, Herrn Sperner und mir führte nicht zu der von Ihnen erhofften Zusammenarbeit. Dafür gibt es ein Bündel von Ursachen, die ich nicht schriftlich fixieren möchte. In Absprache mit Herrn Ruf signalisiere ich Ihnen unsere Gesprächsbereitschaft. ..."

In einem Brief vom 30.01.1994 von Prof. Schwickerath wird Dr. Thomsen gebeten, er „.... möchte das Bündel von Ursachen, das die Zusammenarbeit lahmgelegt hat, einfach ignorieren. Die Absichten und Vorschläge und das Ziel der Untersuchung: „Testung der Verträglichkeit von Legierungen unterschiedlicher Typen bei Patienten, die insbesondere mit Verdacht auf Metallunverträglichkeit in Behandlung kommen, mit Hilfe der EAV" werden noch einmal vorgetragen. Es folgen nochmals Hinweise zur Durchführung mit der Bitte, den Befundbogen vorerst schriftlich zu überarbeiten oder telefonisch zu besprechen.

Prof. Siebert besucht Dr. Thomsen in Hamburg und schickt ihm am 03.02.1994 als status quo die Korrespondenz mit Prof. Schwickerath mit der Bitte, das genaue Design mit Dr. D. Leiner abzusprechen. Prof. Siebert gibt noch zusätzliche Legierungen der Firma Hafner an und schreibt an Dr. Thomsen: „Wie besprochen, wollten Sie die EAV-Tester auswählen, trainieren und auf die genaue Methodik (von Ihnen und Herrn Leiner präzisiert) einschwören."

Nach mehreren Telefongesprächen gibt Dr. Leiner an, mit Dr. H. Huf, Lübeck, Vorversuche machen zu wollen.

Er will eine Gruppe von EAV-Leuten zusammenstellen, die von Dr. Thomsen trainiert werden. Als Trainingslegierungen sollen die der „Hafner-Gruppe" dienen. Ist dieses Vorprogramm erledigt ... (+ Befundbogen, Merkblatt, Teilnehmerliste), so bekommen diese die codierten Legierungen aus dem Forschungsvorhaben ...

Am 14.02.1995 geht ein Brief an Prof. Siebert ab: Es ist ein Jahr vergangen seit dem letzten Zeichen der EAV! Was ist los?

Am 12.03.1995 erhielt Prof. Schwickerath von Dr. H. Huf, Vizepräsident der Internationalen Medizinischen Gesellschaft für Elektroakupunktur nach Voll e.V., Stuttgart, einen Brief: „Zu ihrer Kenntnisnahme übersende ich Ihnen das von mir an den Gesamtvorstand der EAV-Gesellschaft geschickte Schreiben."

Daraus folgende Auszüge:

„Herr Prof. Siebert hat sich bereit erklärt, die EAV-Untersuchungen zu koordinieren.

Prof. Dr. Schwickerath hat bereits im September 1992 mit Herrn Dr. Thomsen eine Pilotstudie vereinbart. Leider ist es dabei geblieben. Ich bin der Meinung, daß wir schon lange hätten handeln müssen, nur wollte ich bewußt nicht in die Verhandlungen zwischen Herrn Thomsen und Prof. Schwickerath eingreifen.

Herr Thomsen hat sich aus der Studie zurückgezogen. Aus diesem Grunde habe ich mich direkt eingeschaltet, um diese Studie auf den Weg zu bringen. Es ist meines Erachtens äußerst wichtig, rasch zu reagieren, um nicht länger den Anschein eines Desinteresses aufkommen zu lassen."

Es folgen Hinweise zum meßtechnischen Teil mit „Kritischer Bewertung" und weiteren

Hinweisen für Tester, die an der Studie teilnehmen, „die unter Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Siebert an der FU Berlin durchgeführt wird."

In einem Brief am 09.07.1995 an Dr. Leiner fragte Prof. Schwickerath nochmals nach der Studie und insbesondere nach dem Einsatz der Legierungen des Forschungsvorhabens, von denen bereits Korrosionsuntersuchungen usw. vorliegen. „Es geht nicht um Materialtestung, sondern es sollen mit Hilfe der EAV Diagnosen erstellt werden, bei welchem Patienten, mit welcher Anamnese, welche Legierungsproben mehr oder weniger gut als verträglich beurteilt werden." Dieser Brief ging auch in Kopie an Prof. Siebert.

In einem Brief vom 13.02.1996 erinnerte Prof. Schwickerath Prof. Benner an das Vorhaben Heraeus-Degussa.

Am 02./03.09.1995 fanden in der Zahnklinik Berlin, Abt. für Zahnärztliche Prothetik, Aßmannshauserstr. 5-6, 14197 Berlin, die Testungen im Rahmen des „Forschungsvorhabens EAV-FH Augsburg" unter Leitung von Prof. Siebert statt, an denen Prof. Schwickerath am Samstag, 02.09.1995, als Beobachter teilnahm. Die Studie wurde mit Unterstützung der FH Augsburg durchgeführt. Der große technische Aufwand läßt eine genaue Dokumentation der Testergebnisse erwarten. Der Einsatz der Tester und der Probanden war vorbildlich.

Auf Anfrage ging von Prof. Siebert mit Schreiben vom 11.09.1996 eine Kopie seiner Publikation „Ergebnisse der Studie zur Werkstofftestung mittels EAV an der FU Berlin" (veröffentlicht in: Regulationsmedizin 1, Heft 3, 3. Quartal 1996) ein, die auf der Basis der Testungen am 02./03.09.1995 in Berlin erstellt worden war.

Leider wurden die Untersuchungen mit den Legierungen der „Siebert/Hafner-Gruppe", die im Abschnitt 2.3 näher vorgestellt werden, und nicht mit Legierungen des Forschungsvorhabens, wie vorher besprochen, durchgeführt. Aber nicht nur dadurch war es bisher nicht möglich, aus der Veröffentlichung einen Bezug zu den Ergebnissen der Untersuchungen des Forschungsvorhabens zu finden. Die gewünschte Hilfe zur Diagnostik der Verträglichkeit von Dentallegierungen war bisher nicht zu erkennen. Es scheint notwendig, daß die umfangreichen Ergebnisse, die z. B. auch noch von Kinesiologen erbracht wurden, weiter ausgewertet werden.

Zum großen Bedauern erhielten wir Ende 1996 die Nachricht vom Ableben des geschätzten Kollegen Prof. Dr. G. Siebert.

Im Januar 1997 wurden Möglichkeiten sondiert, Einsicht in die Ergebnisse der Studie „EAV-FH Augsburg" an der FU Berlin zu erhalten. Dr. Leiner antwortete auf eine Anfrage, daß seine Untersuchungen nicht dokumentiert worden seien. Er verwies auf den Oberarzt von Prof. Dr. G. Siebert, OA Dr. F. Mack.

Im Juni 1997 kam eine Verbindung mit Dr. Mack zustande, der mittlerweile an die Universität Greifswald zu Prof. Dr. R. Biffar gewechselt hat. Es wurde mit Schreiben vom

12.08.1997 eine Zusammenarbeit zu einer weiteren Auswertung der Ergebnisse der Studie vereinbart. Es ist eine Dissertation zur Auswertung der kinesiologischen Untersuchungsergebnisse in Arbeit.

Ebenfalls im Juni 1997 wurde Prof. Dr. H. Wiegele von der Fachhochschule Augsburg, der die Meßwertaufnahme bei der Studie in Berlin durchführte, angeschrieben. Es kam in den Monaten September/Oktober nach telefonischen Kontakten zum Austausch von weiteren Informationen und Unterlagen, die aber noch nicht weiter ausgewertet werden konnten.

Weitere Gespräche und Korrespondenzen mit verschiedenen EAV-Spezialisten, denen auch Legierungsproben aus dem Forschungsvorhaben mit entsprechenden Unterlagen (Befundbögen, Merkblätter) zur Verfügung gestellt wurden, brachten bisher keine Ergebnisse. Entweder wurde auf den Vorschlag, an dem Forschungsvorhaben teilzunehmen, wobei entsprechende Hinweise zur Durchführung der Untersuchungen mitgeteilt worden waren, nicht weiter geantwortet, oder es wurden von denen, denen Legierungsproben überlassen wurden, auch nach weiteren Anfragen keine Ergebnisse zurückgeschickt.

4.2 Speichelanalysen

In einem Gespräch am 12.04.1992 in Hanau erklärte Dr. W. Becker (Bundesverband der niedergelassenen naturheilkundlich tätigen Zahnärzte, Köln), daß er schon 20 Jahre auf dem Gebiet der EAV tätig sei, aber mit der Reproduzierbarkeit des Verfahrens Schwierigkeiten habe. Er arbeitet an einer Methode der vergleichenden Speichelmessung, um Unverträglichkeiten von Dentallegierungen herauszufinden. Die Grundlage der Messungen ist vergleichbar mit den REDEM-Verfahren. Die Weiter- oder Neuentwicklung der Geräte sowie die Durchführung der Messungen liegt in den Händen von Diplomphysiker Dr. rer. nat. Wolfgang Ludwig.

Es gab seit 1992 eine Reihe von schriftlichen und telefonischen Kontakten.

Es wurden mehrfach denkbare Versuchsdurchführungen vorgeschlagen, die auf folgenden Grundsätzen basierten:

Es liegen von 50 Legierungen kleine, runde Scheiben vor, die auch für die Epikutantestungen eingesetzt werden. Sie sind mit Buchstaben codiert und in 5 Gruppen von je 10 Legierungen aller Typen aufgeteilt. Wenn 10 Legierungen zu viele sind, um sie bei einem Patienten im Speicheltest zu testen, ist es möglich, auch 5er-Gruppen einzuteilen. Die Testlegierungen müssen in jedem Falle „blind" getestet werden. Es können aber zusätzlich eigene Legierungen getestet werden, deren Zusammensetzung den Testern bekannt ist. Es geht nicht darum, einen Verträglichkeitstest für jede bestimmte Legierung durchzuführen, sondern es wäre wichtig zu ermitteln, wie die einzelnen Patienten auf die verschiedenen Legierungen reagieren.

Auch ein Vorschlag von Dr. Becker, Doktoranden einzusetzen, wurde sofort angenommen

und Dr. Becker um einen Untersuchungsplan gebeten. Dr. Becker wurden von Prof. Schwickerath eine Reihe von Fragen und weitere Angaben als Anhalt zur Durchführung einer Untersuchung vorgeschlagen. Trotz weiterer Nachfragen am 09.01.1996 und 02.08.1996 ist es zu keiner praktischen Zusammenarbeit gekommen.

4.3 Sonstige Methoden

Aufgrund eines Hinweises an die ZMK-Klinik der Universität zu Köln wurde von Prof. Schwickerath Verbindung zu Herrn Breuer in Blankenheim aufgenommen. Der Masseur Breuer hat eine „Biofeedback-Methode" entwickelt, mit deren Hilfe er angibt, die Verträglichkeit von Legierungen testen zu können. Es wurden im Verlaufe der Jahre 1995/96 mehrere interessante Gespräche geführt. Herrn Breuer wurde eine Legierungsreihe aus dem Forschungsvorhaben zur Verfügung gestellt, mit der verschiedene Untersuchungen durchgeführt wurden. Greifbare Ergebnisse gibt es bisher nicht. Die noch „junge Methode" wird laufend verbessert. Es sind weitere Gespräche vorgesehen.

5. Klinisch-epidemiologische Studie zum „allergenen Potential" von Dentallegierungen[1]

(J. Mau, G. Richter, S. Schneider und H. Schwickerath)

5.1 Einführung

5.1.1 Die untersuchten Dentallegierungen

Für die Studie wurden aus über 1000 Dentallegierungen, die in dem Materialhandbuch „Das Dental Vademekum" aufgeführt und auf dem deutschen Markt vertrieben werden, 49 Vertreter ausgewählt, die die hauptsächlich in der Praxis verwendeten Legierungen repräsentieren. In der Tabelle 5/1/1 sind alle Legierungen mit ihren prozentualen Zusammensetzungen aufgeführt und nach Legierungstypen in Gruppen eingeteilt. Dabei bedeutet ein „x" in der Tabelle, daß das entsprechende Metall in der Legierung vorkommt, jedoch mit einem Anteil von weniger als 0,1%.

Mit den Allergologen wurde eine Zahl von 10 aufzuklebenden Testscheiben auf den Rücken eines Patienten abgesprochen. In jeder dieser Zehner-Testgruppen sollte möglichst jeder Legierungstyp vertreten sein. Die große Vielfalt in den Zusammensetzungen machte es unmöglich, alle Legierungsgruppen in den zehn Legierungen einer Testgruppe unterzubringen. So erschien ein neuer Legierungstyp „Universal-Goldlegierungen zum Aufbrennen mit niedrigschmelzenden Keramiken" erst 1993 auf dem Markt. Es war unbedingt notwendig, diesen Legierungstyp mit 3 Vertretern in die Studie aufzunehmen. Eine seit über 60 Jahren eingesetzte, sowie eine neuere Legierung auf Silberbasis durfte auch nicht vergessen werden. Titan, auch ein neueres Material, welches von vielen Seiten als das „bioverträglichste" Material hochgelobt wird, wurde in zwei Testgruppen eingeschoben. Jeder Testgruppe konnte eine Kobalt-Legierung zugeteilt werden. Vier Testgruppen waren mit je einer Nickellegierung besetzt. In der fünften Testgruppe fand eine Kupfer-Aluminium-Nickel-Legierung Platz, die aber aufgrund ihrer bekannten hohen Nickellöslichkeit als Nickellegierung bewertet werden kann. Auf besonderen Wunsch des BfArM (ehemals BGA) wurden von zwei Amalgamlegierungen ebenfalls Testscheiben hergestellt und jeweils eine den Legierungstestgruppen zugeteilt. Das Aufkleben sollte nur nach spezieller Aufklärung und nach Einwilligung des Patienten erfolgen.

In der Tabelle 5/1/2 ist die Einteilung der Legierungen in den Testgruppen aufgelistet. Neben dem Firmennamen ist eine Abkürzung für den Hersteller sowie anschließend ein „a" für „aufbrennfähige" bzw. „an" für „aufbrennfähig für niedrigschmelzende Keramiken" eingetragen. Mit Typ wird die aus der Zusammensetzung hervorgehende Legierungsgruppe gekennzeichnet. Der zuletzt eingetragene „Code-Buchstabe" wurde nach einem statistischen Auswahlverfahren zugeteilt, und war auf jede der Testscheiben eingraviert.

---

[1] Prüfleiter: Prof. Dr. med. dent. H. Schwickerath, Köln
Verantwortlicher Biometriker: Univ. - Prof. Dr. rer. nat. habil. J. Mau, Düsseldorf
Verantwortlicher Dermatologe für die DEUTSCHE KONTAKTALLERGIEGRUPPE (DKG) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Prof. Dr. med. G. Richter, Dresden

Tab. 5/1/1: Liste der eingesetzten Legierungen mit ihrer Zusammensetzung und der Einteilung in Gruppen

Name	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Ru	Sonst.	Code
Gruppe 'Hochgold'														
Orplid Ker. 2	HF	87,5			11,0				1,0				Fe 0,5	b*
Herador GG	H	86,7			11,0	0,6			1,7		0,1		Fe 0,3	U
Degudent G	D	86,0			10,4				1,5				Ta x	R
													Rh 1,6	
Duo Plus B	W	85,6			12,7			0,7	0,7		0,2		Rh 0,1	r*
Degudent H	D	84,3	5,0		8,0				2,5		0,1	0,1		T
Gruppe 'Mittelgold'														
Herador NH	H	77,8	9,1	1,3	9,5	0,3	0,6		1,2		x	x	Fe 0,2	A
Platinor AM3	HM	77,0	9,0	1,5	9,2	0,4	1,0		1,6		0,15		Fe0,15	a*
Platinor AM 77	HM	77,5			18,9			2,0	0,8		0,1		Fe 0,2	
													Rh 0,5	k*
Degulor NF IV	D	71,0	2,0	10,0	12,9			4,0			x			Z
Maingold SG	H	71,0	1,9	12,2	2,0	12,3		0,5						C
Degulor M	D	70,0	2,0	13,5	4,4	8,8		1,2			x			N
Gruppe 'Gold-Universal'														
Mainbond EH	H	70,0		13,4	8,5	7,5		0,5			0,1			u*
PontoRex G	B	70,0		13,2	9,4	3,0		2,0	1,9		0,1		Rh 0,4	e*
Degunorm	D	73,8		9,2	9,0	4,4		2,0	1,5		x			p*
Gruppe 'Goldreduziert-Palladium'														
Porta SMK 82	W	57,5	31,4		1,5				8,0	1,5		0,1		y*
Cehadentor														
Keramik SF2	H	51,5	38,4						8,5	1,5		0,1		f*
BegoCer G	B	51,5	38,4						8,7	1,3		0,1		z*
Deva 4	D	51,1	38,5						9,0	1,2	x			D
Gruppe 'Goldreduziert-Silber'														
Hera SG	H	55,6	3,7	24,4	1,0	14,0		0,2						Q
Hera KF	H	55,0	9,9	30,0				2,0	2,5					W
Stabilor NF	D	55,0	9,9	29,0			1,0	1,0	4,0					H
Herabond	H	51,5	26,6	18,0		0,2	2,7		0,9		x	x		M
Gruppe 'Palladium-Kupfer'														
Bond on 4	D	1,0	79,7		1,0	5,0	6,5			6,0		x		J
Albabond E	H	1,6	78,0			10,8	0,2	0,2	1,3	7,5		0,4		B
Pangold Ker. SF2	HF	1,5	78,3			11,5				8,5	0,2			g*
Simidur S2	W	2,0	79,0			9,5				9,0			Ge 0,5	t*
Econor AP 2	HM	2,0	78,0			10,0	3,0			7,0				m*
Pangold Ker. SF	HF	2,0	73,5			8,5	16							j*
Gruppe 'Palladium-Silber'														
Econor U1	HM		58,9	29,0		3,2	1,0		5,2	2,5	0,1		Fe 0,1	d*
Pors on 4	D		57,8	30,0			6,0	2,0	4,0		x			F
Simidur S1	W		56,0	32,0			9,0		1,0	2,0				s*
Pangold Ker. N2	HF	15,0	52,3	20,0	0,1		5,5		6,0	1,0			Re 0,1	w*

Name	Herst.	Au	Pd	Ag	Pt	Cu	Sn	Zn	In	Ga	Ir	Ru	Sonst.	Code
Gruppe 'Palladium-Silber-Gold-Zinn'														
Albabond B	H	5,3	74,4	6,5			8,0		1,0	4,5		0,3		L
Econor AP 5	HM	5,0	77,8	7,0			3,7			6,0		0,2	Ge 0,3	q*
DuoPal 6	W	6,0	75,0	8,4			3,5			6,5		0,5	Ge 0,1	h*
BegoPal 300	B	6,0	75,4	6,2					6,3	6,0		0,1		n*
Gruppe 'Silber'														
Alba SG	H	10,0	21,0	57,0		10,0		2,0						S
Realor	D	20,0	20,0	39,0	x			4,0	16,0		x			O

Name	Herst.	Ni	Co	Mo	Cr	Ti	Al	Mn	Be	Fe	Sonstige	Code
Gruppe 'Nickel'												
Supranium	K	61,0	2,0	9,0	21,5			0,5		1,5	Nb 4,0 Si 0,5	V
Wiron 99	B	65,0		9,5	22,5					0,5	Nb 1,0 Ce 0,5	K
Remanium CS	Den	59,0	0,5	11,0	26,0		0,3			1,2	Ce 0,2 C 0,1	x*
Rexillium III	J	76,0	0,5	3,0	13,0	2,0			1,5		Ga 1,0 Si 1,0	E
Gruppe 'Kupfer'												
NPG	P	7,0					15,0				Cu 75,0	G
Gruppe 'Kobalt'												
Dentitan	K		69,5	4,5	24,0	2,0						c*
Remanium CD	D		65,0	4,5	28,0					0,4	Ce 0,2 Si 1,6 La 0,1	l*
Biosil f	D		64,8	5,3	28,5			x				X
Heraenium CE	H		63,5	6,5	28,0			x				Y
Wironium	B		63,0	5,0	29,5			0,5		0,5	Si 1,0 C 0,2	o*
Gruppe 'Titan'												
Titan99	Den					99,0						P

Abkürzungen der Hersteller: H = Heraeus, D = Degussa, B = Bego, W = Wieland, HF = Hafner, HM = Heimerle + Meule, Den = Dentaurum, K = Krupp, P = Pedrazzini, J = Jeneric

Tab. 5/1/2: Einteilung der Legierungen in die Testgruppen

Testgruppe 1					
Nr.	**Name**	**Herst.**	**Typ**	**Kurzbezeichnung**	**Code**
1	Herador GG	H a	Hochgold	Au87 Pt11 In1	U
2	Maingold SG	H	Mittelgold	Au71 Ag12 Cu12	C
3	Stabilor NF	D	Goldred.-Silber	Au55 Ag29 Pd10	H
4	Herabond	H a	Goldred.-Palladium	Au52 Pd27 Ag18	M
5	Bond on 4	D a	Palladium Kupfer	Pd80 Sn7 Ga6	J
6	Econor AP5	HM a	Pall./Sil./Gold/Zinn	Pd78 Ag7 Ga6	q*

7	Alba SG	H	Silber	Ag57 Pd21 Au10 Cu10	S
8	Wiron 99	B a	Nickel	Ni65 Cr23 Mo10	K
9	Heraenium CE	H	Kobalt	Co64 Cr28 Mo7	Y
10	Titan	Den a	Titan	Ti99	P
Testgruppe 2					
Nr.	Name	Herst.	Typ	Kurzbezeichnung	Code
1	Degudent G	D a	Hochgold	Au86 Pt10 In1	R
2	Degulor NF	D	Mittelgold, Cu-frei	Au71 Pt13 Ag10	Z
3	Degulor M	D	Mittelgold	Au70 Ag14 Cu9	N
4	Hera SG	H	Goldred.-Silber	Au56 Ag24 Cu14	Q
5	Deva 4	D a	Goldred.-Palladium	Au51 Pd39 In9	D
6	Albabond E	H a	Palladium Kupfer	Pd78 Cu11 Ga8	B
7	Pors on 4	D a	Palladium Silber	Pd58 Ag30 Sn6	F
8	Realor	D	Silber	Ag39 Au20 Pd20 In16	O
9	Biosil f	D	Kobalt	Co65 Cr29 Mo5	X
10	NPG	P	Kupfer, Nickel	Cu75 Al15 Ni7	G
Testgruppe 3					
Nr.	Name	Herst.	Typ	Kurzbezeichnung	Code
1	DuoPlus B	W a	Hochgold	Au86 Pt13 In1	r*
2	Platinor AM3	HM a	Mittelgold	Au77 Pt9 Pd9	a*
3	Degunorm	D an	Universal	Au74 Ag9 Pt9	p*
4	Cehadent Ker SF	HF	Goldred.-Palladium	Au52 Pd38 In9	f*
5	Econor AP2	HM a	Palladium Kupfer	Pd78 Cu10 Ga7	m*
6	Albabond B	H a	Pall./Sil./Gold/Zinn	Pd75 Sn8 Ag7	L
7	Pang. Ker SF	HF a	Palladium Kupfer	Pd74 Sn16 Cu9	j*
8	Simidur S1	W a	Palladium Silber	Pd56 Ag32 Sn9	s*
9	Dentitan	K a	Kobalt	Co70 Cr24 Mo5	c*
10	Remanium CS	Den a	Nickel	Ni59 Cr26 Mo11	x*
Testgruppe 4					
Nr.	Name	Herst.	Typ	Kurzbezeichnung	Code
1	Orplid Ker 2	HF a	Hochgold	Au88 Pt11 In1	b*
2	Platinor AM77	HM a	Mittelgold	Au78 Pt19 Zn2	k*
3	Mainbond EH	H an	Gold Universal	Au70 Ag13 Pt9	u*
4	BegoCer G	B a	Goldred.-Palladium	Au52 Pd38 In9	z*
5	Simidur S2	W a	Palladium Kupfer	Pd79 Cu10 Ga9	t*
6	Bego Pal 300	B a	Pall./Sil./Gold/Zinn	Pd75 In6 Ag6	n*
7	Pangold Ker. N2	HF a	Palladium Silber	Pd52 Ag20 Au15	w*
8	Rexillium III	J a	Nickel	Ni76 Cr13 Mo3	E
9	Remanium CD	Den a	Kobalt	Co65 Cr28 Mo5	l*
10	Titan	Den a	Titan	Ti99	P

Testgruppe 5					
Nr.	Name	Herst.	Typ	Kurzbezeichnung	Code
1	Degudent H	D a	Hochgold	Au84 Pt8 Pd5	T
2	Herador NH	H a	Mittelgold	Au78 Pt10 Pd9	A
3	PontoRex G	B an	Gold Universal	Au70 Ag13 Pt9	e*
4	Porta SMK 82	W a	Goldred.-Palladium	Au58 Pd31 In8	y*
5	Hera KF	H	Goldred.-Silber	Au55 Ag30 Pd10	W
6	Pangold Ker SF2	HF a	Palladium Kupfer	Pd 78 Cu12 Ga9	g*
7	DuoPal 6	W a	Pall./Sil./Gold/Zinn	Pd75 Ag8 Ga7 Au6	h*
8	Econor U1	HM a	Palladium Silber	Pd59 Ag29 In5	d*
9	Supranium	K a	Nickel	Ni61 Cr21 Mo9	V
10	Wironium	B	Kobalt	Co63 Cr30 Mo5	o*

Abkürzungen der Hersteller: H = Heraeus, D = Degussa, B = Bego, W = Wieland, HF = Hafner, HM = Heimerle + Meule, Den = Dentaurum, K = Krupp, P = Pedrazzini, J = Jeneric
a = aufbrennfähig, an = aufbrennfähig für niedrigschmelzende Keramiken

5.1.2 Planung der Studie

Die vorliegende Studie kann als 'eingeschränkt doppelblind' gelten. Diese Einschätzung ergibt sich aus dem Versuchsplan. So waren bei allen Prüfplättchen aus Dentallegierungen die Abmessungen gleich. Es gab jedoch, entsprechend der Zusammensetzung, Unterschiede in Aussehen und Gewicht der Plättchen. Den einzelnen Legierungen wurden für die Dauer der Studie per Randomisation Codebuchstaben zugeordnet. Die teilnehmenden Kliniken erhielten 5 Sätze mit je 10 Prüfplättchen, also insgesamt 50 Dentallegierungen. In einer beigefügten Liste waren alle Metalle aufgeführt, die für die 50 Legierungen verwendet wurden. Welche Legierungen ein 10er Satz enthielt, war nur dem Prüfleiter und dem zuständigen Biometriker bekannt. Auf diese Weise sollte gewährleistet werden, daß für Patient und Arzt die konkrete Zusammensetzung einer Legierung nicht ersichtlich war. Die Patientenpopulation war stratifiziert nach Patienten mit 'früher nachgewiesener Metallallergie' und nach Patienten mit 'begründetem Verdacht auf Metallallergie'. Den Erhebungsbögen (vgl. Anhang 1) waren Richtlinien zur Befundgewinnung und Dokumentation beigefügt (vgl. Anhang 2). Dem Kriterium 'begründeter Verdacht auf Metallallergie' sollten danach alle Fälle mit Metallen im Mund und objektiven oder subjektiven Beschwerden im Mund genügen, außerdem alle Fälle mit kontaktallergischen Hautreaktionen auf Metalle (anamnestisch sicher, noch nicht durch Tests bestätigt). Das Kriterium 'Haut-Atopie' (atopisches Ekzem bzw. atopietypische andere Veränderungen lt. Befund und/oder Anamnese) war aufgenommen worden, da bei diesem Hauttyp eine erhöhte Irritabilität der Haut auch bei Metalltestungen bekannt ist.

Im Laufe der Monate Februar/März 1995 wurden alle Unterlagen zur Durchführung des Epikutantestes an die geplanten 27 Untersuchungsstellen versandt. Drei Untersuchungsstellen mußten aus unterschiedlichen Gründen als Ausfall registriert werden. Professor Ziegler, Bünde, teilte mit, daß die für die Durchführung der Studie erforderlichen Voraussetzungen in seiner Praxis nur schwer zu verwirklichen seien. Aus diesem Grunde sagte er

die Teilnahme an der Studie ab. Die Nichtteilnahme der Sanitas Alpenklinik, Inzell, liegt darin begründet, daß die ursprüngliche Ansprechpartnerin Frau Dr. Schildbauer nicht länger in dieser Klinik arbeitete. Aus diesem Grunde liegen aus Inzell nur unvollständige, nicht auswertbare Daten vor. Mehrfache Anfragen bei der Universitäts-Hautklinik Erlangen haben ergeben, daß dort keine Unterlagen über abgeschlossene Testungen vorliegen.

5.1.3 Überblick

Der vorliegende Arbeitsbericht beinhaltet die statistische Datenanalyse der „Klinisch-epidemiologischen Studie zum allergenen Potential von Dentallegierungen". Im Kapitel 5.2 erfolgt zunächst eine Deskription der erhobenen Daten. Die Struktur des Abschnitts orientiert sich am Aufbau des Erhebungsbogens. Kapitel 5.3 beinhaltet folgende Aspekte der statistischen Datenanalyse: Zunächst werden im Abschnitt 5.3.1 diejenigen Variablen dargestellt, die einen Einfluß auf die interessierende Zielvariable „allergenes Potential" besitzen. Anschließend wird im Abschnitt 5.3.2 auf die erste Hauptfragestellung der Studie eingegangen, nämlich der Entwicklung von Schätzern und oberen Konfidenzschranken für das „allergene Potential". Vergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen von Dentallegierungen (zweite Hauptfragestellung) werden im Abschnitt 5.3.3 dargestellt. Im Abschnitt 5.3.4 werden die im Studienprotokoll aufgeführten Nebenfragestellungen bearbeitet, wobei die Frage nach der Reproduzierbarkeit der Testergebnisse in den einzelnen Kliniken und der Zusammenhang zwischen der Löslichkeit der verschiedenen Dentallegierungen und den Testresultaten im Vordergrund stehen. Abschließend beschäftigt sich das Kapitel 5.4 dieses Berichts mit der Frage nach signifikanten Abhängigkeiten (Korrelationen, Kreuzreaktionen) zum einen innerhalb der Testergebnisse der zusätzlich getesteten Metalle/Metallsalze und zum anderen zwischen diesen Substanzen und den entsprechenden Dentallegierungen.

5.2 Deskription der Daten

5.2.1 Allgemeines

Der zentralen Auswertung standen im November 1996 insgesamt 769 Erhebungsbögen zur Verfügung. Bei der Datenerfassung wurden 180 verschiedene Informationen (im weiteren Variablen genannt) pro durchgeführten Epikutantest eingegeben. Von diesen 769 dokumentierten Fällen mußten zunächst 4 von der Analyse ausgeschlossen werden, da nicht die im Studienprotokoll (vgl. nachfolgenden Abschnitt 4.4 des Studienprotokolls „Selektionskriterien") geforderten Einschlußkriterien erfüllt wurden. Als Selektionskriterien waren dort festgelegt

Einschlußkriterien:

(1) Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren, beiderlei Geschlechts.
(2) Patienten mit früher nachgewiesener Metallallergie (Definition: positive Ni-, Pd-, Cr-,

Co-, Hg/Amalgam-Tests oder andere positive Tests mit potentiellen Dentalmetallen oder ganz sichere Modeschmuckallergie),
(3) Patienten mit begründetem Verdacht auf Metallallergie (Definition: vorhandener metallischer Zahnersatz und subjektive oder objektive Beschwerden).

Ausschlußkriterien:

(1) Bekannte oder vermutete Schwangerschaft.
(2) Verdacht auf veränderte Reagibilität der Rückenhaut, insbesondere floride Ekzeme, weniger als 4 Wochen zurückliegende Epikutantestungen oder stärkere Sonnenbräunung.
(3) Verdacht auf non-compliance oder mangelhafte Kommunikation der Untersuchungsprozedur (Tragen des Pflasters).
(4) Medikamentöse oder anderweitige Exposition bis zu vier Wochen vor oder während der Untersuchung gegenüber Substanzen, die eine hautallergische Reaktion maskieren oder provozieren könnten."

Die folgenden Patienten erfüllten jeweils nicht die Altersvorgabe:

Der Patient mit der Nummer 62 der Universitäts-Hautklinik Graz (Nr. 8) ist mit 82 zu alt.
Der Patient mit der Nummer 65 derselben Klinik ist mit 96 ebenfalls zu alt.
Der Patient mit der Nummer 43 der Universitäts-Hautklinik der TU Dresden (Nr. 14) ist mit 8 zu jung.
Der Patient mit der Nummer 6 der Universtätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Freiburg (Nr. 17) ist mit 17 ebenfalls zu jung.

Bei einem weiteren Patienten wurde durch den behandelnden Arzt im Schlußbericht vermerkt, daß die Selektionskriterien nicht erfüllt sind:

Der Patient mit der Nummer 48 der Universitäts-Hautklinik Jena (Nr. 4) machte falsche Angaben über frühere Metallsensibilisierungen.

Bei einem weiteren Fall konnte die Testung nicht protokollgemäß durchgeführt werden:

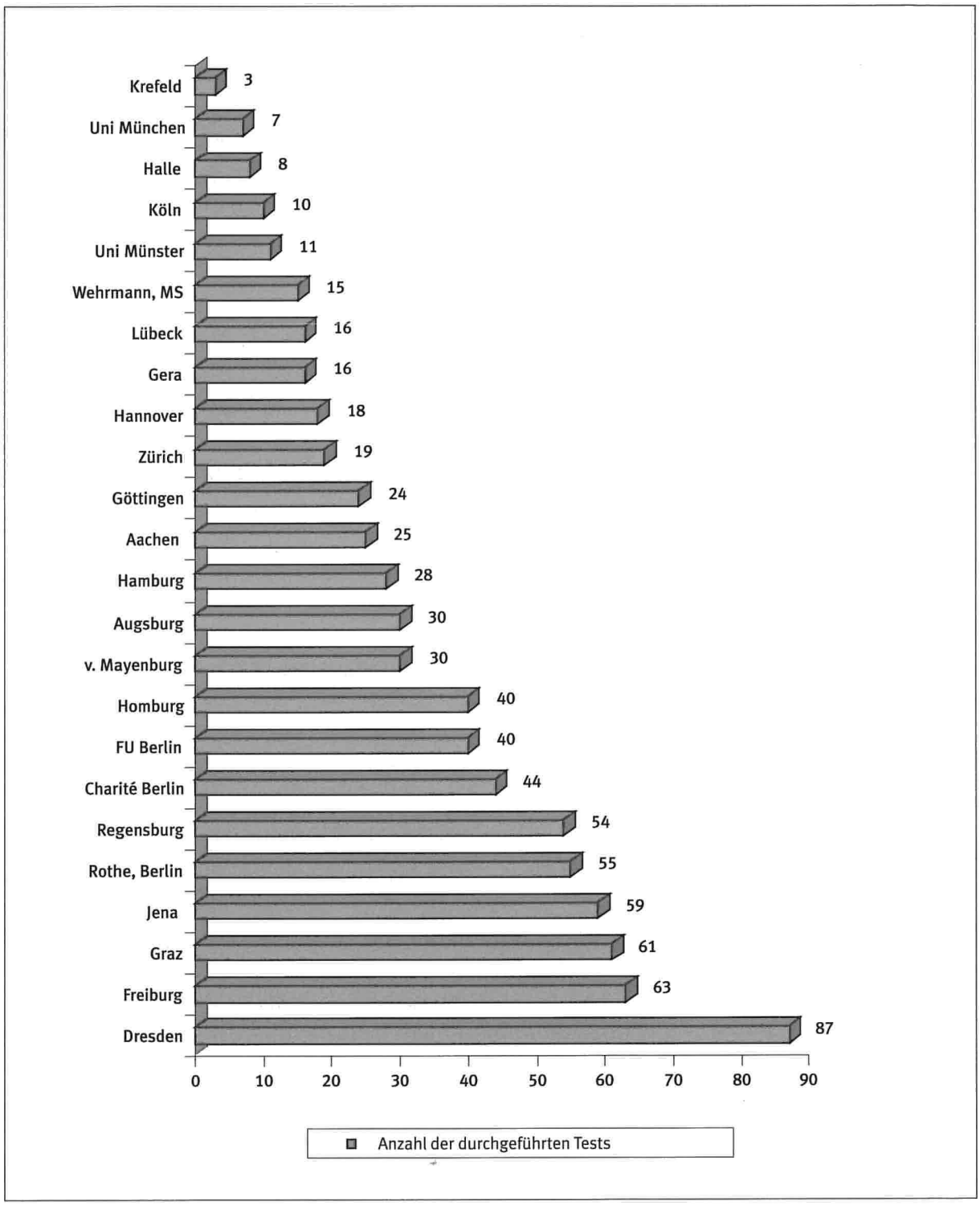
Der Patient mit der Nummer 22 der Universitäts-Hautklinik Hamburg (Nr. 19) entfernte selbst den Teststreifen, so daß der Test als vorzeitig abgebrochen klassifiziert werden muß.

Weitere fehlende oder fehlerhafte Daten werden bei den nachfolgenden Analysen separat ausgewiesen; sie hatten nicht den vollständigen Ausschluß des jeweiligen Patienten zur Konsequenz. Damit gehen insgesamt 763 Erhebungsbögen in die statistische Datenanalyse ein. Die Einteilung der nachfolgenden Abschnitte dieses Kapitels orientiert sich an der Struktur des Erhebungsbogens.

5.2.2 Deskription der Daten des Basisteils

Von insgesamt 24 an der Studie beteiligten Kliniken bzw. Praxen (im weiteren Zentren genannt) erfolgte ein Rücklauf von Erhebungsbögen. Dabei unterscheiden sich die einzelnen Zentren sehr stark in der Anzahl der durchgeführten Testungen, wobei die genauen Werte der nachfolgenden Abbildung 5/1 zu entnehmen sind.

Abb. 5/1: Anzahl der durchgeführten Tests in den 24 Zentren



Wir werden in der weiteren Analyse der Daten die Zentren auch differenziert nach ihrer Lage in den alten bzw. neuen Bundesländern auswerten. Dabei werden die vier Zentren in Dresden, Jena, Gera und Halle den neuen und die 15 Zentren in Regensburg, Freiburg, München (2), Hamburg, Augsburg, Homburg, Hannover, Göttingen, Münster (2), Köln, Lübeck, Krefeld und Aachen den alten Bundesländern zugewiesen. Die drei Berliner sowie die Zentren in Graz und Zürich bilden jeweils eine seperate Gruppe. Nach dieser Definition sind 170 Patienten (22,3%) in Zentren in den neuen, 374 (49,0%) in den alten Bundesländern, 139 (18,2%) in Berlin und 80 Patienten (10,5%) in Graz oder Zürich getestet worden.

Auffällig ist, daß 619 (81,2%) der getesteten Personen weiblichen Geschlechts sind. Wegen fehlender Angabe kann ein Patient keinem Geschlecht zugeordnet werden. Die Altersstruktur der Frauen bzw. Männer wird durch die beiden folgenden Histogramme visualisiert.

Abb. 5/2a: Altersstruktur der getesteten Frauen (Angaben in Prozent)

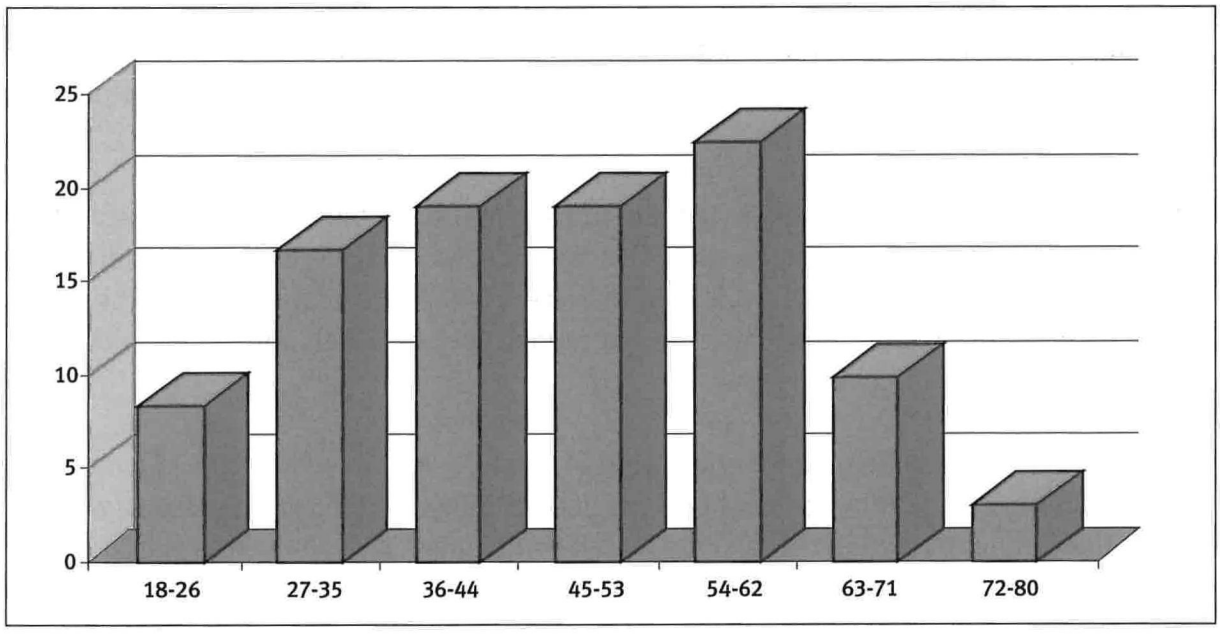
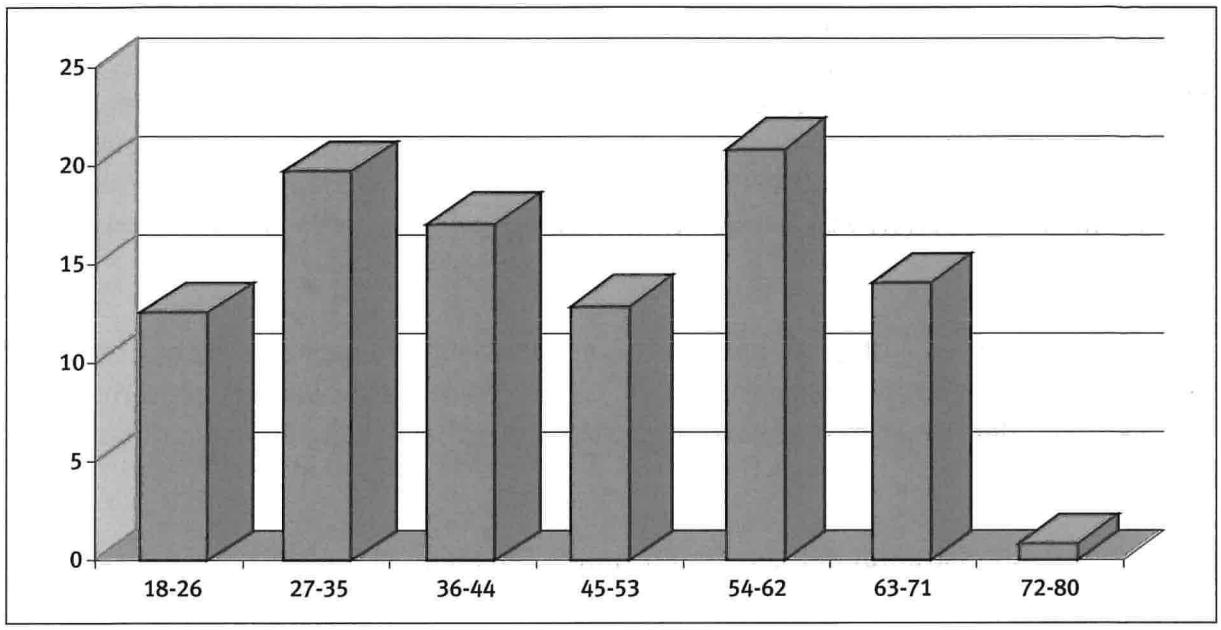


Abb. 5/2b: Altersstruktur der getesteten Männer (Angaben in Prozent)



Die Häufigkeitsverteilung bei den untersuchten Männern und Frauen ist nicht identisch; während bei den Frauen die Altersklassen 36-44 und 45-53 Jahre sehr stark vertreten sind, sind diese Altersklassen bei den Männern eher unterrepräsentiert.

Des weiteren wurde im Basisteil festgehalten, ob eine Hautatopie bei dem zu testenden Patienten vorliegt (Punkt 2 des Basisteils). Insgesamt wurde dies bei 72,1% der untersuchten Personen verneint, bei 18,9% lautete die Diagnose „vermutlich" und bei 8,9% wurde eine Hautatopie als klinisch sicher angesehen. Bei 11 Erhebungsbögen fehlt diese Information.

Bei jedem Patienten sollte dokumentiert werden, ob eine Metallunverträglichkeit im Mund vorliegt. Diese Angabe fehlt jedoch bei insgesamt 19 Erhebungsbögen. Dabei werden die Realisationen „nein", „entfällt" (da keine Metalle im Mund), „ja, objektive Symptome" und „ja, subjektive Symptome" unterschieden. Von den getesteten Personen haben 8 (1,1%) keine Metalle im Mund gehabt. Bei 212 (28,5%) Patienten konnte keine Metallunverträglichkeit festgestellt werden. Von den verbliebenen 524 (70,4%) Patienten mit einer Metallunverträglichkeit zeigten wiederum 260 objektive und 264 lediglich subjektive Symptome. Die Art der Symptome und die im Mund vorhandenen Metalle konnten in Klartext dokumentiert werden.

Tab. 5/2/1: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome

Rachenbrennen/Mundbrennen	116
Zungenbrennen	79
Rötung (unter Prothese)	76
Entzündungen (Gingivitis/Stomatitis)	70
metallischer Geschmack	40
Lichen ruber/lichenoide	31
Schwellung	26
Aphten	17
Mundtrockenheit (Hustenreiz, trockene Schleimhaut)	15
Kopfschmerzen	9
galvanische Ströme	8
verstärkter Speichelfluß	8
Jucken	7
Erythem	7
Candida	6
Darmstörung	5
Schwindel	5
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	4
Urtikaria	4
bitterer Geschmack	3
Gingivahyperplasie	3
Depression	2
Atembeschwerden	2
Schnupfen	2
Schluckbeschwerden	2
Leukoplakie	2
pelziges Gefühl	1
Sehnervsymptomatik	1
Kreislaufprobleme	1
Gelenkbeschwerden	1
Trigeminusneuralgie	1

Im Kapitel 5.3 wird der Frage nachgegangen, ob Patienten mit einer allergenen Reaktion im Epikutantest mehr bzw. andere Symptome im Mund aufweisen als Patienten ohne einen positiven Epikutantest (vgl. Tab. 5/3/4).

Als letzter Erhebungspunkt im Basisteil ist festgehalten worden, ob eine Metallunverträglichkeit auf der Haut beim Patienten vorliegt oder nicht, wobei diese Angabe bei 9 Bögen fehlt. Insgesamt konnte eine solche Unverträglichkeit bei 342 (45,4%) der untersuchten Personen festgestellt werden. Auch hier konnten die Art der Symptome und die Metalle in Klartext dokumentiert werden.

Tab. 5/2/2: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome auf der Haut

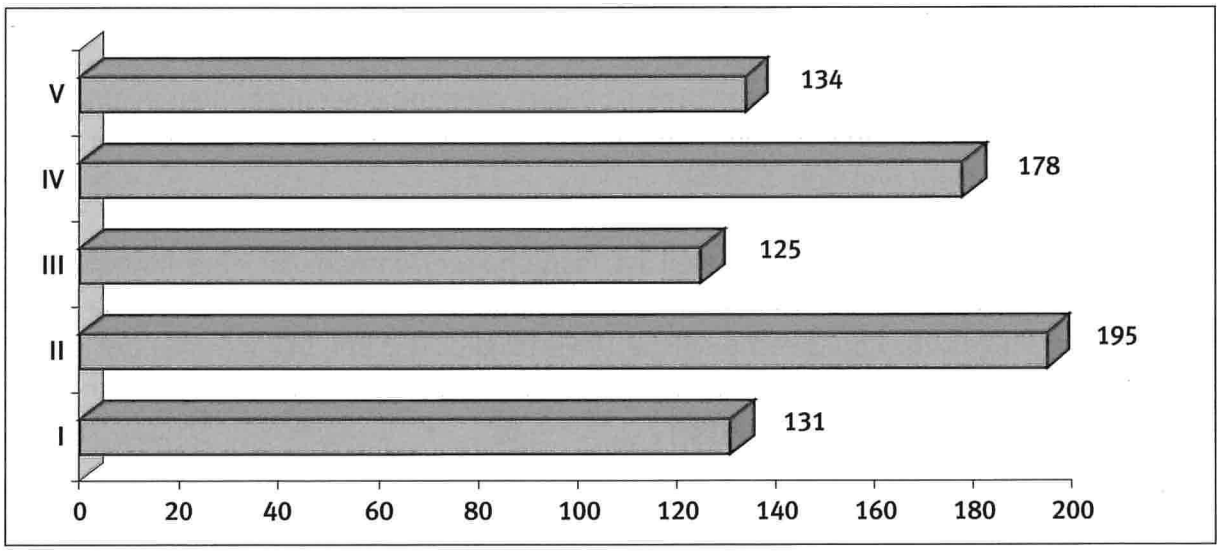
Modeschmuckallergie	165
Kontaktekzem Nickel	35
Ekzem Brille, Uhr/Armband	32
Ekzem Jeansknopf	16
Kontaktekzem Goldlegierung	13
Entzündungen am Ohr	10
Ohrläppchenekzem	8
Handekzem	5
Kontaktekzem Kobalt	4
Urticaria	3
Juckreiz	1

5.2.3 Deskription der Daten aus der Epikutantestung

Die Dokumentation der Ergebnisse der Epikutantestung erfolgt durch die drei Tabellen A, B und C des Erhebungsbogens. Tabelle A beinhaltet die Resultate der getesteten Dentallegierungen, Tabelle B die Resultate der Tests mit Nickelsulfat und Palladiumchlorid (jeweils in verschiedenen Konzentrationen) und Tabelle C die Resultate des Epikutantests von weiteren Metallen und Metallsalzen (vgl. Anhang 1).

Die 49 verschiedenen Dentallegierungen sind in fünf verschiedene Serien aufgeteilt worden. Die Ergebnisse der Epikutantestung jeweils einer dieser Serien (identifizierbar über die Codierung der einzelnen Legierungen) und zusätzlich Amalgam sind in Tabelle A dokumentiert. Diese Testserien werden wir im weiteren durch die römischen Ziffern I bis V kennzeichnen. Die Anzahl der Tests, die mit den verschiedenen Serien durchgeführt worden sind, sind der nachfolgenden Abbildung 5/3 zu entnehmen.

Abb. 5/3: Anzahl der Epikutantestungen mit den Serien I bis V



Es ist leider festzustellen, daß die Serien nicht gleich häufig bei den Tests verwendet worden sind. Dies hat negative Auswirkungen auf die statistische Aussagekraft der vorliegenden Daten. Wir werden auf diesen Punkt noch im Abschnitt 5.3 genauer zu sprechen kommen.

Nach 48 und 72 Stunden sollte laut Studienprotokoll untersucht werden, ob eine allergische Reaktion des Patienten auf die verschiedenen Dentallegierungen feststellbar ist. In insgesamt 716 Fällen ist dies auch für alle Legierungen korrekt durchgeführt und dokumentiert worden (Ausnahmen: siehe Anhang 3). Eine Sonderstellung nimmt das zusätzlich getestete Amalgam ein. Hier mußten die Patienten eine gesonderte Einverständniserklärung abgeben, damit diese Testung durchgeführt werden konnte. Damit ist zu erklären, daß bei insgesamt 105 Erhebungsbögen der Epikutantest bei Amalgam gar nicht oder an mindestens einem der beiden vorgeschriebenen Zeitpunkte nicht korrekt durchgeführt worden ist.

Definition 1

Eine **eindeutig positive** Hautreaktion bei der Epikutantestung liegt genau dann vor, wenn zu einem Zeitpunkt, der mindestens 24 Stunden nach der Exposition liegen muß, eine durch +, ++ oder +++ gekennzeichnete Reaktion dokumentiert wurde. Für die Testung der Dentallegierungen sind somit nur die Zeitpunkte 72 Stunden und später von Relevanz. Ist die Reaktion durch ++ oder +++ gekennzeichnet, so ist dies eine **stark positive** Reaktion, die mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine allergische Pathogenese spricht. Ist dagegen an einem Zeitpunkt mindestens 24 Stunden nach der Exposition nur eine durch ein „?" gekennzeichnete Reaktion dokumentiert worden, so wird die Reaktion als **fraglich** klassifiziert. Dies ist ebenfalls der Fall, wenn an einem Zeitpunkt vor 24 Stunden nach der Exposition eine durch +, ++ oder +++ gekennzeichnete Reaktion vorliegt.

Bei 79 Patienten (10,4%) konnte bei mindestens einer Dentallegierung eine eindeutig positive Reaktion festgestellt werden. 26 weitere Patienten zeigten nur eine eindeutig positive Reaktion beim zusätzlich getesteten Amalgam und bei keiner anderen Legierung. Bei 40 Patienten traten ausschließlich fragliche Reaktionen auf.

Von den insgesamt 7630 möglichen Tests (je 10 Legierungen pro Patient) konnten 29 oder 0,4% aus unterschiedlichen Gründen nicht abgelesen werden. Damit verbleiben 7601 Testergebnisse. Diese Gesamtheit aller Reaktionen auf die verschiedenen Dentallegierungen (exklusive Amalgam) zeigt folgende Verteilung:

Tab. 5/2/3: Verteilung der Gesamtheit aller Reaktionen

Reaktion	Anzahl	Prozent%
keine Reaktion	7336	96,5
fragliche Reaktion	147	1,9
+ Reaktion	85	1,1
+ + Reaktion	29	0,4
+ + + Reaktion	4	0,1

Die Verteilung der fraglichen und positiven Reaktionen bei den einzelnen Patienten läßt sich in einer Matrix darstellen. Die Zellen der Matrix geben die Anzahl der Patienten an, die eine der Zeile entsprechende Anzahl fraglicher Reaktionen und eine der Spalte entsprechende Anzahl positiver Reaktionen aufweisen.

Tab. 5/2/4: Matrix der Reaktionen pro Person

Anzahl fraglicher Reaktionen

10	3								
9	2								
8									
7									
6	2								
5		1							
4	2	1		1					
3	3	1		1					
2	7	2	1	1					
1	21	8		1					1
0	644	48	6	2	3	1			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8

Anzahl positiver Reaktionen

Aus den Spaltensummen der Tabelle 5/2/4 kann man die Verteilung der positiven und stark positiven Reaktionen auf die 79 betroffenen Patienten entnehmen: 61 Patienten mit einer positiven Reaktion, 7 mit zwei Reaktionen, 6 mit drei Reaktionen, 3 mit vier Reaktionen und jeweils 1 Patient mit fünf bzw. acht positiven Reaktionen. Detailliertere Aussagen zum „allergenen Potential" der Dentallegierungen werden im Abschnitt 5.3 dieses Berichts gemacht. Es sei angemerkt, daß in 247 Fällen von der Möglichkeit weiterer Nachuntersuchungen Gebrauch gemacht wurde. Dies geschah in einem Zeitrahmen von 24 bis 192 Stunden.

In Tabelle B des Erhebungsbogens (vgl. Anhang 1) sind die Resultate des Epikutantests auf Nickelsulfat (in Konzentrationen von 5% bis 0,001%) und Palladiumchlorid (in

Konzentrationen von 1% bis 0,01%) dokumentiert. Hier sollten Nachuntersuchungen zumindest nach 48 und 72 Stunden durchgeführt werden. In insgesamt 648 Fällen ist die Durchführung und Dokumentation für alle Konzentrationen von Nickelsulfat korrekt gewesen. Für das Palladiumchlorid liegt dieser Wert bei 674. Informationen über die Reaktionen auf Nickelsulfat stehen bei 753 Patienten und über die Reaktionen auf Palladiumchlorid bei 754 Patienten zur Verfügung. Insgesamt zeigten 29,3% der Patienten eine eindeutig positive Reaktion bei der Testung auf Nickelsulfat und 17,5% bei der Testung auf Palladiumchlorid. Von der Möglichkeit weiterer Nachuntersuchungen wurde bei der Testung auf Nickelsulfat und Palladiumchlorid insgesamt 248 mal Gebrauch gemacht, wobei dies im Zeitrahmen von 96 bis 240 Stunden geschah.

Tabelle C (vgl. Anhang 1) beinhaltet die Resultate der Epikutantestung von weiteren Metallen und Metallsalzen, wobei hier auch früher erhobene Testbefunde erfaßt werden konnten. Auch hier sollten die Nachuntersuchungen zumindest nach 48 und 72 Stunden durchgeführt werden. Hier ist zu beobachten, daß des öfteren nicht alle vorgegebenen Substanzen getestet worden sind. Insgesamt erhält man folgende Fallzahlen für die einzelnen Metalle bzw. Metallsalze, bei denen die Testung nicht durchgeführt worden ist: Kaliumdichromat 40, Kobaltchlorid 35, Quecksilberamidchlorid 48, Phenylquecksilberacetat 133, Amalgam 44, Kaliumdicyanoaurat 179, Natriumthiosulfatoaurat 113, Zinnchlorid 76, Cadmiumchlorid 155, Kupfersulfat 82 und Amalgam-Legierungsmetalle 193. Außerdem bestand die Möglichkeit der Testung von weiteren Substanzen, was auch bei 151 Erhebungsbögen durchgeführt und dokumentiert worden ist.

In der nachfolgenden Tabelle 5/2/5 sind die relativen Häufigkeiten der verschiedenen Ergebnisse der Epikutantestungen der in der Tabelle C des Erhebungsbogens überprüften Metalle und Metallsalze zusammengefaßt. In Spalte 1 ist die jeweilige Substanz angegeben, mit der die Anzahl von Tests durchgeführt wurde, die in der Spalte 2 ausgewiesen wird. Die Spalten 3 bis 5 geben die Verteilung der verschiedenen Testergebnisse in der Studienpopulation an: zunächst der relative Anteil der Personen, die keine Reaktion zeigten; dann derjenigen, die eine fragliche Reaktion zeigten; abschließend die Patienten, bei denen eine eindeutig positive Reaktion dokumentiert wurde (in Klammern wird der Anteil der stark positiven Reaktionen angegeben).

Tab. 5/2/5: Relative Häufigkeiten der Ergebnisse des Epikutantests der Tabelle C

Substanz	Anzahl Tests	keine Reaktionen %	fragliche Reaktionen %	eind. pos. Reaktionen* %
Kaliumdichromat	723	94,6	2,9	2,4 (1,2)
Quecksilberamidchlorid	728	89,0	1,6	9,4 (5,1)
Kobaltchlorid	715	92,2	2,8	5,1 (2,0)
Phenylquecksilberacetat	630	88,4	5,7	5,9 (1,3)
Amalgam	719	91,5	4,0	4,4 (0,8)
Kaliumdicyanoaurat	584	98,5	1,2	0,3
Natriumthiosulfatoaurat	650	93,4	1,5	5,0 (1,5)
Zinnchlorid	687	98,7	1,2	0,1
Cadmiumchlorid	608	97,0	2,3	0,7 (0,2)
Kupfersulfat	681	98,5	1,0	0,4 (0,1)
Amalgam-Legierungsmetalle	570	98,6	0,9	0,5

* ( ) Anteil der stark positiven Reaktionen

5.2.4 Deskription der Daten des Schlußberichts

Im Schlußbericht des Erhebungsbogens ist zunächst festgehalten worden, ob der Test protokollgemäß durchgeführt wurde. Auf die beiden Patienten, bei denen das nicht der Fall gewesen ist, sind wir bereits im Abschnitt 5.2.1 eingegangen. Bei einem weiteren Erhebungsbogen fehlt die Information über die Durchführung des Tests. Dieser ist der Studienpopulation zugewiesen worden, da ansonsten der Bogen vollständig ausgefüllt worden ist.

Eine Stratifikation der Studienpopulation sollte laut Studienprotokoll danach erfolgen, ob beim Patienten eine Metallallergie bereits früher nachgewiesen wurde (Stratum I) oder ob beim Patienten lediglich ein begründeter Verdacht auf Metallallergie vorliegt (Stratum II). Die geplanten Eingangskriterien sind im Abschnitt 5.1.2 beschrieben. Die Diagnosenaufstellung (Tab. 5/2/1) nennt allerdings in etlichen Fällen auch Beschwerden/Symptome außerhalb des Mundes, die aber für Stratum II akzeptiert werden können, da sie in der Regel gemeinsam oder alternierend mit subjektiven Mundsymptomen auftreten. Aufgrund der Dokumentation im Schlußbericht gehören 198 (26,1%) der getesteten Personen Stratum I und 562 (73,9%) Stratum II an. Bei 3 Erhebungsbögen fehlte diese Angabe.

Abschließend hatte der behandelnde Arzt die Möglichkeit, Bemerkungen in Klartext zu formulieren. Dabei sollten Besonderheiten angegeben werden, die für die Interpretation der Befunde von Bedeutung sind. Auch sollten hier Gründe für ein evtl. vorzeitiges Ausscheiden festgehalten werden. Von dieser Möglichkeit wurde bei 313 Erhebungsbögen Gebrauch gemacht.

5.3 Statistische Datenanalyse

5.3.1 Einführung

Die Einteilung der 49 Dentallegierungen erfolgte in die Gruppen „Hochgold", „Mittelgold", „Palladium–Kupfer", „Nickel", „Kobalt", „Palladium–Silber", „Palladium–Silber–Gold–Zinn", „Goldreduziert–Palladium", „Goldreduziert–Silber", „Gold–Universal", „Silber" und „Titan" (die genaue Zuordnung ist beispielsweise der Tabelle 5/1/1 zu entnehmen). Die ersten fünf Gruppen sind auf den fünf verschiedenen Testserien so angeordnet, daß jeweils mindestens eine Legierung der entsprechenden Gruppe vertreten ist. Außerdem bildet die Titan–Legierung eine separate Gruppe. Sie ist in zwei verschiedenen Testserien vertreten, so daß man auf die benötigte Anzahl von 50 Testplättchen kommt.

Bevor wir uns mit der statistischen Datenanalyse der beiden im Studienprotokoll festgelegten Hauptfragestellungen beschäftigen, wollen wir zunächst untersuchen, welche der erhobenen Variablen einen statistisch nachweisbaren Einfluß auf die Zielvariable „allergenes Potential" haben. Dazu definieren wir zunächst:

Definition 2:

Die dichotome Zufallsvariable *AR* (allergene Reaktion) nimmt den Wert 1 an, wenn bei einem Patienten bei mindestens einer der 10 bei ihm getesteten Dentallegierungen (das zusätzlich getestete Amalgam bleibt unberücksichtigt) eine eindeutig positive Reaktion aufgetreten ist. Ansonsten bekommt AR den Wert 0 zugewiesen.

Wir haben bereits im Abschnitt 5.2.3 erwähnt, daß 10,4 % der untersuchten Personen einen AR–Wert von 1 aufweisen.

Diese Aggregation über das „allergene Potential" der 49 verschiedenen Dentallegierungen ist zunächst notwendig, um potentielle Zusammenhänge zwischen den erhobenen Variablen zu entdecken. Ohne diese Aggregation hätte man geringere Fallzahlen (jede Testserie müßte seperat analysiert werden), die Problematik des multiplen Testens (das Niveau für Signifikanzaussagen müßte deutlich verschärft werden) sowie relativ seltene Ereignisse (nur sehr wenige getestete Personen zeigen allergene Reaktionen bei einer bestimmten Dentallegierung). Diese drei Faktoren haben zur Konsequenz, daß selbst theoretisch keine signifikanten Abhängigkeiten zwischen den erhobenen Zufallsvariablen und der Zielvariable „allergenes Potential" konstruiert werden könnten.

5.3.1.1 Einfluß der Basisvariablen auf die Zielvariable AR

Zunächst soll aufgezeigt werden, welche Basisvariablen einen Einfluß auf die Zielvariable AR haben. Dazu werden wir in einem ersten Schritt die empirischen Odds Ratios (OR) für jede Variable univariat bestimmen. Dies ist als eine Deskription zu verstehen und nicht als eine statistische Analyse, da hier die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Basisvaria-

blen unberücksichtigt bleiben (dies wird anschließend mit dem Modell der logistischen Regression geleistet).

Geschlecht:
Bei Männern beobachten wir einen relativen Anteil an Testungen mit mindestens einem positiven Ergebnis (AR = 1) von 3,5 % und bei Frauen von 12 %. Damit liegt in der Stichprobe ein empirisches OR von 3,8 vor.

Alter:
Zur Beschreibung des Einflusses des Alters wird die Stichprobe in jünger als 50 Jahre und ältere Patienten eingeteilt. Bei den jüngeren beobachten wir einen relativen Anteil von 13,8 % mit einem AR–Wert von 1 und bei den älteren von 6,1 %. Damit erhalten wir ein empirisches OR von 2,5.

Hautatopie:
Die Basisvariable Hautatopie hat drei Ausprägungen, nämlich „nein", „vermutlich" und „klinisch sicher", wobei sich folgende relative Anteile mit AR = 1 beobachten lassen: 8,9 %, 11,3 % und 20,6 %. Nehmen wir als Referenzklasse die Personen ohne Hautatopie, so beobachten wir bei den Patienten mit einer „vermutlichen" Hautatopie ein empirisches OR von 1,3 und bei denen mit einer klinisch sicheren Hautatopie ein OR von 2,6.

Metallunverträglichkeit im Munde:
Bei dieser Basisvariablen betrachten wir nur drei Ausprägungen, da die Anzahl der Patienten, die keine Metalle im Mund haben, mit 8 nicht aussagekräftig ist. Bei den Patienten, die keine Metallunverträglichkeit im Munde aufweisen, beobachten wir mit einer relativen Häufigkeit von 19,3 % einen Wert von 1 bei der Zielvariablen AR. Liegen objektive Symptome vor, so beträgt dieser Anteil 7,7 % und bei subjektiven Symptomen 6 %. Nehmen wir als Referenzklasse die Personen ohne Metallunverträglichkeiten, so beobachten wir bei Patienten mit objektiven Symptomen ein empirisches OR von 0,35 und mit nur subjektiven Symptomen ein OR von 0,27. Symptome im Munde scheinen also vor allergenen Reaktionen im Epikutantest zu schützen! Dieses fragwürdige Ergebnis der isolierten Betrachtung der Auswirkung der Basisvariablen „Metallunverträglichkeit im Mund" wird in der anschließenden Analyse mittels der logistischen Regression überprüft. Die Erklärung hierfür ist, daß sich Patienten ohne Symptome im Mund aus der Gruppe „Metallunverträglichkeit auf der Haut" und/oder „Metallallergie durch Testung gesichert" rekrutieren.

Metallunverträglichkeit auf der Haut:
Bei Patienten ohne eine Metallunverträglichkeit auf der Haut beobachten wir mit einer relativen Häufigkeit von 3,2 % einen Wert von 1 der Zielvariablen AR. Liegen dagegen Unverträglichkeiten vor, so liegt der Anteil bei 23,5 %. Damit berechnet sich das empirische OR zu 9,3.

Geografische Lage des Zentrums:
In den alten Bundesländern (Referenzklasse) beobachten wir mit einer relativen Häufigkeit von 11,5 % den Wert AR = 1. In den neuen Bundesländern beträgt dieser Anteil 7,1 %, in

Berlin 9,4 % und in den beiden Zentren außerhalb Deutschlands 13,8 %. Damit berechnen sich die empirischen OR zu 0,58 (neue Bundesländer), 0,79 (Berlin) und 1,2 (Schweiz/ Österreich).

Gruppe:
Bei der Stratifikationsvariable Gruppe (Patienten mit nachgewiesener Metallallergie bzw. Patienten mit begründetem Verdacht auf Metallallergie) beobachtet man mit relativen Häufigkeiten von 22,7 % bzw. 5,9 % einen Wert von 1 der Zielvariablen AR. Hier berechnet sich das empirische OR zu 4,7.

5.3.1.2 Schätzung des Einflusses mittels logistischer Regression

Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse kann der Einfluß der einzelnen Basisvariablen auf die Zielvariablen modelliert werden, wobei jedoch die restlichen Variablen adjustiert werden. Damit werden Effekte, wie sie bei der univariaten Betrachtung der Variablen „Metallunverträglichkeit im Munde" beschrieben wurden, vermieden. Als Zielvariable betrachtet man sogenannte „logits", also den Logarithmus des Odds (Chance) eine allergische Reaktion aufzuweisen. Bezeichnen wir mit p gerade die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient bei mindestens einer getesteten Dentallegierung eine allergische Reaktion zeigt, so berechnen sich die logits also wie folgt:

$$\text{logit}\,(p) = \ln\,[p\,/\,(1-p)\,]$$

Es ergibt sich, daß die Variablen Gruppe (also Patient mit nachgewiesener Metallallergie oder Patient mit begründetem Verdacht auf Metallallergie), Geschlecht, Metallunverträglichkeit im Munde und Metallunverträglichkeit auf der Haut einen signifikanten Einfluß auf die Variable AR haben. Bei allen anderen Basisvariablen (Alter, Hautatopie und Region) konnte dies nicht gezeigt werden. Auch die Effekte der Wechselwirkungen sind nicht signifikant von 0 verschieden. Insgesamt erhält man die folgende Modellgleichung und geschätzten Effekte:

$$\text{logit}\,(p) = -2{,}824 - 1{,}072x_{Grp} + 0{,}892x_{Sex} - 0{,}382x_{MuM2} - 0{,}900x_{MuM3} + 1{,}358x_{MuH}$$

Die in der Modellgleichung enthaltenen Variablen sind folgendermaßen codiert: $x_{Grp} = 1$, falls Patient zur Gruppe mit einem begründeten Verdacht auf eine Metallallergie gehört; bei bereits nachgewiesener Metallallergie gilt $x_{Grp} = 0$. x_{Sex} nimmt für eine weibliche Patientin den Wert 1 und für männliche den Wert 0 an. Da wir bei der Basisvariablen Metallunverträglichkeit im Mund drei verschiedene Ausprägungen betrachten, mußten die beiden Dummy–Variablen x_{MuM2} und x_{MuM3} eingeführt werden. Liegt keine Metallunverträglichkeit vor, so gilt $x_{MuM2} = 0$ und $x_{MuM3} = 0$. Sind bei einem Patienten objektive Symptome festgestellt worden, so sind die beiden Variablen mit $x_{MuM2} = 1$ und $x_{MuM3} = 0$ codiert. Liegen dagegen nur subjektive Symptome vor, so nehmen die beiden Variablen die Werte $x_{MuM2} = 0$ und $x_{MuM3} = 1$ an. Als letzte Variable nimmt x_{MuH} den Wert 1 an, wenn eine Metallunverträglichkeit der Haut vorliegt und ansonsten den Wert 0.

Aus der dargestellten Modellgleichung lassen sich direkt Schätzer für das Odds Ratio der einzelnen Risikofaktoren berechnen, indem man die Exponentialfunktion auf die geschätzten Parameter anwendet.

5.3.1.3 Interpretation der Ergebnisse der logistischen Regression

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse können folgendermaßen zusammengefaßt werden: Patienten mit einer bereits früher nachgewiesenen Metallallergie haben gegenüber Patienten mit begründetem Verdacht auf Metallallergie ein deutlich erhöhtes Risiko bei mindestens einer Dentallegierung eine positive Reaktion zu zeigen. Das geschätzte Odds Ratio von 2,92 (95% Konfidenzintervall [1,72 ; 4,96]) ist signifikant größer als 1 (p–Wert 0,0001). Ebenfalls scheinen Frauen gegenüber Männern ein höheres Risiko aufzuweisen. Hier ist das geschätzte Odds Ratio bei 2,44 (95% Konfidenzintervall [0,92 ; 6,44]) aber nicht signifikant größer als 1 (p–Wert 0,071). Ein erhöhtes Risiko liegt weiterhin vor (Odds Ratio 3,88, 95% Konfidenzintervall [2,01 ; 7,52]), falls bei dem Patienten eine Metallunverträglichkeit auf der Haut dokumentiert wurde (p–Wert kleiner 0,0001). Als letztes Untersuchungsmerkmal, das einen signifikanten Einfluß auf die Zielvariable AR zeigt, ist die Metallunverträglichkeit im Munde aufzuführen. Dieses Merkmal hat – gegenüber den bisher diskutierten dichotomen Variablen – vier verschiedene Realisationen (keine Unverträglichkeiten, keine Metalle im Mund, subjektive Symptome und objektive Symptome). Über die zweite Ausprägung lassen sich aufgrund der geringen Fallzahlen keine statistischen Aussagen machen. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, daß Patienten mit objektiven Symptomen gegenüber Patienten mit keinerlei Unverträglichkeiten im Mund, aber mit Unverträglichkeiten an der Haut und/oder sonstigen gesicherten Metallallergien, ein geringeres Risiko aufweisen (geschätztes Odds Ratio 0,68, 95% Konfidenzintervall [0,37 ; 1,26]). Dieses Resultat ist aber nicht signifikant von 1 verschieden. Patienten mit subjektiven Symptomen haben ein nochmals geringeres Risiko gegenüber Patienten ohne Metallunverträglichkeiten (Odds Ratio 0,41, 95% Konfidenzintervall [0,21 ; 0,79]). Hier ist das Ergebnis jedoch signifikant von 1 verschieden (p–Wert 0,008). Dieses Ergebnis schwächt die oben getroffenen Aussagen zum empirischen univariaten Odds Ratio nur ab; die Beobachtungen entsprechen nicht den Erwartungen.

In der nachfolgenden Tabelle werden die empirischen univariaten Odds Ratios mit denen aus der logistischen Regression verglichen. Es sei an dieser Stelle nochmals daran erinnert, daß diese Odds Ratios einen Schätzer für das Risikoverhältnis verschiedener Teilpopulationen für eine allergene Reaktion bei mindestens einer getesteten Dentallegierung darstellen.

Tab. 5/3/1: Univariates OR und Ergebnisse der logistischen Regression im Vergleich

Teilpopulationen	empirisches univariates OR	aus log. Regression geschätztes OR
erwiesene Metallallergie vs. Verdacht auf Metallallergie	4,7	2,92
Frauen vs. Männer	3,8	2,44
Metallunverträglichkeit auf der Haut vs. keine Unverträglichkeit auf der Haut	9,3	3,88
Metallunverträglichkeit im Mund (subj. Symp.) vs. keine Unverträglichkeit im Mund	0,27	0,41
Metallunverträglichkeit im Mund (obj. Symp.) vs. keine Unverträglichkeit im Mund	0,35	0,68

Verdeutlichen wir die mit der logistischen Regressionsanalyse erhaltenen Resultate am Beispiel der Stratifikationsvariable: Bei einer früher nachgewiesenen Metallallergie beobachten wir mit einer relativen Häufigkeit von 22,7 % eine allergene Reaktion bei mindestens einer getesteten Dentallegierung; liegt beim Patienten lediglich ein begründeter Verdacht auf eine Metallallergie vor, so beobachten wir nur eine relative Häufigkeit von 5,9 % (s. o.). Die Chance, daß ein Patient bei mindestens einer getesteten Dentallegierung eine allergische Reaktion zeigt, ist bei Personen mit früher nachgewiesener Metallallergie mindestens 1,7mal größer als bei Patienten mit einem Verdacht auf Metallallergie. Damit ist eine Stratifikation der Studienpopulation bezüglich der Gruppeneinteilung sinnvoll, insbesondere da sich die Subpopulationen der fünf verschiedenen Testserien hinsichtlich der Gruppeneinteilung unterscheiden.

Tab. 5/3/2: Gruppeneinteilung in den Subpopulationen der verschiedenen Testserien

Testserie	Pat. mit früher nachgewiesener Metallallergie	relativer Anteil	Pat. mit begründetem Verdacht auf Metallallergie	relativer Anteil
I	36	27,5%	95	72,5%
II	45	23,2%	149	76,8%
III	32	25,8%	92	74,2%
IV	61	34,3%	117	65,7%
V	24	18,1%	109	81,9%

Bei Testungen der Serie IV sind im Verhältnis zu den übrigen Tests relativ viele Patienten mit früher nachgewiesener Metallallergie untersucht worden. Da man bei solchen Patienten aber wegen der vorherigen Überlegungen (signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen AR und Gruppeneinteilung) eine höhere Wahrscheinlichkeit einer positiven Testreaktion auch bei den einzelnen Dentallegierungen nicht ausschließen kann, könnte es ohne Berücksichtigung der Einflußvariable 'Gruppeneinteilung' zu einer Überschätzung der wahren Inzidenz der in dieser Serie getesteten Dentallegierungen führen.

Andererseits könnte dieser Effekt beispielsweise dadurch wieder ausgeglichen werden, daß in den fünf verschiedenen Teilpopulationen der jeweiligen Testserie die Verteilung des Merkmals Geschlecht unterschiedlich ist. Um diesen Sachverhalt abschließend zu klären, muß die Hypothese überprüft werden, ob in den Teilpopulationen signifikante Unterschiede bezüglich der Zielvariablen AR nachzuweisen sind. Dazu wird ein χ^2–Unabhängigkeitstest zwischen den beiden Variablen durchgeführt, wobei als Grundlage der Analyse die folgende Tabelle herangezogen wird:

Tab. 5/3/3: Allergische Reaktionen in Abhängigkeit von der Testserie

allergische Reaktion	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5
nein	121	177	109	154	123
ja	10	18	16	24	11

Die Unterschiede der Anteile der Patienten mit einer allergenen Reaktion sind nicht statistisch signifikant von den fünf verschiedenen Testserien abhängig, da wir einen p–Wert von 0,32 mit dem oben angegebenen Testverfahren erhalten.

5.3.1.4 Analyse der Symptome im Mund und auf der Haut

Abschließend soll in dieser Einführung dargestellt werden, ob es Unterschiede in Art und Anzahl der Symptome im Munde und auf der Haut zwischen Patienten mit einer allergenen Reaktion und den Patienten ohne eine Reaktion im Epikutantest gibt. Dazu differenzieren wir die Tabellen 5/2/1 und 5/2/2 in diese beiden Gruppen, wobei wir hier auch nur die Symptome berücksichtigen, die mindestens zehnmal in der Untersuchungspopulation vorkommen. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Personen in beiden Gruppen, also 684 Personen ohne eine eindeutig positive Reaktion (Gruppe I) und 79 Personen mit mindestens einem positiven Testergebnis (Gruppe II).

Tab. 5/3/4: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome im Mund
(Gruppe I - ohne eine eindeutig positive Reaktion;
Gruppe II - mit mindestens einem positiven Testergebnis)

Symptom	Gruppe I n = 684	Gruppe II n = 79
Rachenbrennen/Mundbrennen	106 (15,5%)	10 (12,7%)
Zungenbrennen	74 (10,8%)	5 (6,3%)
Rötung (unter Prothese)	72 (10,6%)	4 (5,1%)
Entzündungen (Gingivitis/Stomatitis)	65 (9,5%)	5 (6,3%)
metallischer Geschmack	40 (5,8%)	0
Lichen ruber/lichenoide	29 (4,2%)	2 (2,5%)
Schwellung	22 (3,2%)	4 (5,1%)
Aphten	16 (2,3%)	1 (1,3%)
Mundtrockenh. (Hustenreiz, tr. Schleimh.)	15 (2,2%)	0

Auffallend ist auch hier, daß in der Gruppe der Personen mit einer allergenen Reaktion eher weniger Symptome im Mund vorliegen als in der anderen Gruppe. Insgesamt sind bei Patienten der Gruppe I nur 8,1 % aller dokumentierten Symptome aufgeführt, obwohl sie einem Anteil von 10,4 % der untersuchten Personen entspricht. Dies spiegelt sich auch in den einzelnen Symptomen wider (Ausnahme: Schwellung). Insbesondere bei den subjektiven Symptomen „metallischer Geschmack" und „Mundtrockenheit" findet man keinen einzigen Patienten mit einem positiven Testergebnis.

Selbstverständlich sieht die Situation bei den Symptomen auf der Haut ganz anders aus: Hier spiegeln sich die Ergebnisse des Epikutantests deutlich wider. Der Vollständigkeit halber differenzieren wir auch hier die Anzahl der verschiedenen Symptome nach Gruppe I und II.

Tab. 5/3/5: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome auf der Haut
(Gruppe I - ohne eine eindeutig positive Reaktion;
Gruppe II - mit mindestens einem positiven Testergebnis)

Symptom	Gruppe I n = 684	Gruppe II n = 79
Modeschmuckallergie	124 (18,1%)	41 (51,9%)
Kontaktekzem Nickel	32 (4,7%)	3 (3,8%)
Ekzem Brille, Uhr/Armband	28 (4,1%)	4 (5,1%)
Ekzem Jeansknopf	9 (1,3%)	7 (8,8%)
Kontaktekzem Goldlegierung	12 (1,8%)	1 (1,3%)
Entzündungen am Ohr	10 (1,5%)	0

Es sei zum Abschluß dieser Einführung angemerkt, daß wir von der im Studienprotokoll vorgegebenen Methodik immer dann abweichen, wenn es die Datensituation erfordert. Diese Abweichungen werden in diesem Bericht dokumentiert.

5.3.2 Erste Hauptfragestellung

In diesem Abschnitt gehen wir auf die Schätzung der Inzidenz einer positiven Hautreaktion ein. Als Datengrundlage dienen dabei die beobachteten absoluten Anzahlen der verschiedenen Reaktionen der 49 überprüften Dentallegierungen im Epikutantest. Diese Anzahlen werden in der nachfolgenden Tabelle 5/3/6 folgendermaßen zusammengefaßt: In der ersten Spalte sind die Codierung und die Hauptbestandteile der jeweiligen Legierung aufgeführt. Die zweite Spalte beinhaltet die Anzahl der getesteten Patienten. Anschließend werden die Reaktionen im Epikutantest, differenziert nach keine, fragliche und eindeutig positive Reaktion (vgl. Definition 1, Abschn. 5.2.3), dargestellt. Hier werden neben den absoluten Fallzahlen auch jeweils die prozentualen Anteile angegeben. In der letzten Spalte ist dann noch aufgeführt, wieviele von den eindeutig positiv getesteten Patienten eine eindeutig allergische Reaktion (gekennzeichnet durch ++ oder +++ im Dokumentationsbogen) zeigten.

Außerdem werden in der Tabelle 5/3/6 für jede Gruppe von Dentallegierungen in einer Kopfzeile die entsprechenden Zahlen für die gesamte Gruppe angegeben. Dabei mußte bei „Mittelgold", „Goldreduziert–Silber" und „Palladium–Kupfer" randomisiert werden, da bei mindestens einer Testserie zwei Vertreter der Gruppe getestet wurden.

Tab. 5/3/6: Beobachtete allergische Reaktionen der 49 Dentallegierungen (alle Patienten) und Amalgam

Code	Kurzbezeichnung	Anz. Pat.	keine Reaktion Anz. (%)	fragliche Reaktion Anz. (%)	positive Reakt. Anz. (%)	davon ++ oder +++
Gruppe 'Hochgold'		761	743 (97,6)	12 (1,6)	6 (0,7)	2
r*	Au86 Pt13 In1	124	120 (96,8)	4 (3,2)		
T	Au84 Pt8 Pd5	134	129 (96,3)	3 (2,2)	2 (1,5)	1
b*	Au88 Pt11 In1	178	173 (97,2)	3 (1,7)	2 (1,2)	1
R	Au86 Pt10 In1	194	191 (98,5)	1 (0,5)	2 (1,0)	
U	Au87 Pt11 In1	131	130 (99,2)	1 (0,8)		
Gruppe 'Mittelgold'		759	739 (97,4)	17 (2,2)	3 (0,4)	0
a*	Au77 Pt9 Pd9	122	116 (95,1)	6 (4,9)		
k*	Au78 Pt19 Zn2	178	170 (95,5)	7 (3,9)	1 (0,6)	
C	Au71 Ag12 Cu12	131	130 (99,2)	1 (0,8)		
A	Au78 Pt10 Pd9	134	131 (97,8)	2 (1,5)	1 (0,7)	
N	Au70 Ag14 Cu9	194	193 (99,5)	1 (0,5)		
Z	Au71 Pt13 Ag10	194	192 (99,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	
Gruppe 'Gold-Universal'		435	419 (96,3)	15 (3,4)	1 (0,2)	0
u*	Au70 Ag13 Pt9	177	169 (95,5)	7 (3,9)	1 (0,6)	
p*	Au74 Ag9 Pt9	124	119 (96,0)	5 (4,0)		
e*	Au70 Ag13 Pt9	134	131 (97,8)	3 (2,2)		
Gruppe 'Goldreduziert–Palladium'		629	611 (97,1)	13 (2,1)	5 (0,8)	1
f*	Au52 Pd38 In9	123	115 (93,5)	7 (5,7)	1 (0,8)	
z*	Au52 Pd38 In9	178	172 (96,60)	3 (1,7)	3 (1,7)	1
D	Au51 Pd39 In9	194	192 (99,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	
y*	Au58 Pd31 In8	134	132 (98,5)	2 (1,5)		
Gruppe 'Goldreduziert–Silber'		589	584 (99,2)	4 (0,7)	1 (0,2)	0
M	Au52 Pd27 Ag18	130	128 (98,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	
Q	Au56 Ag24 Cu14	194	191 (98,4)	3 (1,6)		
H	Au55 Ag29 Pd10	131	131 (100)			
W	Au55 Ag30 Pd10	134	134 (100)			
Gruppe 'Palladium–Kupfer'		761	737 (96,5)	16 (2,1)	8 (1,1)	0
j*	Pd74 Sn16 Cu9	124	116 (93,5)	6 (4,8)	2 (1,6)	
m*	Pd78 Cu10 Ga7	124	116 (93,5)	7 (5,7)	1 (0,8)	
t*	Pd79 Cu10 Ga9	178	170 (95,5)	5 (2,8)	3 (1,7)	
B	Pd78 Cu11 Ga8	194	192 (99,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	
J	Pd80 Sn7 Ga6	131	128 (97,1)	1 (0,8)	2 (1,5)	
g*	Pd78 Cu12 Ga9	134	132 (98,5)	2 (1,5)		

Code	Kurzbezeichnung	Anz. Pat.	keine Reaktion Anz. (%)	fragliche Reaktion Anz. (%)	positive Reakt. Anz. (%)	davon ++ oder +++
Gruppe 'Palladium–Silber'		630	609 (96,7)	13 (2,1)	8 (1,3)	1
s*	Pd56 Ag32 Sn9	124	116 (93,6)	6 (4,8)	2 (1,6)	
w*	Pd52 Ag20 Au15	178	174 (97,8)	2 (1,1)	2 (1,1)	
F	Pd58 Ag30 Sn6	194	189 (97,4)	3 (1,6)	2 (1,0)	
d*	Pd59 Ag29 In5	134	130 (97,0)	2 (1,5)	2 (1,5)	1
Gruppe 'Palladium–Silber–Gold–Zinn'		566	545 (96,3)	13 (2,3)	8 (1,4)	1
L	Pd75 Sn8 Ag7	124	118 (95,2)	6 (4,8)		
q*	Pd78 Ag7 Ga6	130	126 (96,9)	1 (0,8)	3 (2,3)	
n*	Pd75 In6 Ag6	178	170 (95,5)	4 (2,3)	4 (2,3)	
h*	Pd75 Ag8 Ga7 Au6	134	131 (97,8)	2 (1,5)	1 (0,7)	1
Gruppe 'Silber'		325	320 (98,5)	3 (0,9)	2 (0,6)	0
S	Ag57 Pd21 Au10 Cu10	131	128 (97,7)	1 (0,8)	2 (1,5)	
O	Ag39 Au20 Pd20 In16	194	192 (99,0)	2 (1,0)		
Gruppe 'Nickel'		760	694 (91,3)	11 (1,4)	55 (7,2)	24
x*	Ni59 Cr26 Mo11	123	109 (88,6)	4 (3,3)	10 (8,1)	4
E	Ni76 Cr13 Mo3	178	155 (87,1)	3 (1,7)	20 (11,2)	7
G	Cu75 Al15 Ni7	194	178 (91,7)	3 (1,6)	13 (6,7)	7
V	Ni61 Cr21 Mo9	134	127 (94,8)	1 (0,8)	6 (4,5)	5
K	Ni65 Cr23 Mo10	131	125 (95,4)		6 (4,6)	1
Gruppe 'Titan'						
P	Ti99	308	295 (95,8)	9 (2,9)	4 (1,3)	0
Gruppe 'Kobalt'		761	729 (95,8)	16 (2,1)	16 (2,1)	4
c*	Co70 Cr24 Mo5	124	116 (93,6)	5 (4,0)	3 (2,4)	1
l*	Co65 Cr28 Mo5	178	170 (95,5)	4 (2,3)	4 (2,3)	
X	Co65 Cr29 Mo5	194	187 (96,4)	2 (1,0)	5 (2,6)	1
o*	Co63 Cr30 Mo5	134	129 (96,3)	2 (1,5)	3 (2,3)	2
Y	Co64 Cr28 Mo7	131	127 (96,9)	3 (2,3)	1 (0,8)	
Gruppe 'Amalgam'						
Am		691	627 (90,7)	27 (3,9)	37 (5,4)	12

Die Schätzung der Inzidenz (im weiteren auch als geschätztes „allergenes Potential" bezeichnet) erfolgt wegen der Überlegungen am Ende des Abschnitts 5.3.1 durch einen nicht adjustierten Schätzer, der sich als Quotient der beobachteten positiven Reaktionen und der Anzahl der vorgenommenen Tests ergibt. Diesen Schätzer kennzeichnen wir im weiteren durch „$\hat{p}$".

Bei der Berechnung der oberen Konfidenzschranken (die wir im weiteren mit „K" kennzeichnen) muß zu den Ausführungen des Studienprotokolls (vgl. Anhang 4, Punkt 9.3) folgendes beachtet werden: Die Approximation der Binomialverteilung durch die Standard–Gauß–Verteilung sollte nur angewandt werden, falls $n \cdot \hat{p} \cdot (1-\hat{p}) > 9$ gilt (vgl.

z. B. Hartung, Statistik, S. 203f.). Ansonsten sollte die obere Konfidenzschranke für die geschätzte Inzidenz mit Hilfe der Pearson–Clopper–Werte angegeben werden:

$$K = \frac{(m+1)\cdot F_{2(m+1),2(n-m),1-\alpha}}{n-m+(m+1)\cdot F_{2(m+1),2(n-m),1-\alpha}}$$

Dabei bezeichnet n die Gesamtanzahl der Tests, m die Anzahl positiver Tests und F das entsprechende Quantil der F–Verteilung. Betrachten wir die 49 verschiedenen Dentallegierungen, benötigen wir ein nominelles Konfidenzniveau $1-\alpha = 0{,}998$, um nach dem Satz von Bonferroni das vorgegebene globale Konfidenzniveau zu erreichen (vgl. Studienprotokoll, Abschnitt 9.4).

In der nachfolgenden Tabelle 5/3/7 sind für die 49 Dentallegierungen die geschätzten „allergenen Potentiale" $\hat{p}$ und die entsprechenden oberen Konfidenzschranken K aufgeführt. Dabei sind die verschiedenen Legierungen gruppenweise dargestellt. Für die jeweiligen Gruppen wird ebenfalls das „allergene Potential" geschätzt, wobei die zur Tabelle 5/3/6 gemachten Erläuterungen bzgl. der Randomisation analog auf Tabelle 5/3/7 zu übertragen sind. Zusätzlich wird noch ein Gesamtranking durchgeführt, d. h. es wird in der mittleren Spalte der Tabelle der Rang der aktuellen Legierung unter allen Legierungen bzw. der aktuellen Gruppe unter allen Gruppen bzgl. des geschätzten allergenen Potentials $\hat{p}$ ausgewiesen.

Tab. 5/3/7: Geschätzte „allergene Potentiale" der 49 Dentallegierungen und Amalgam

Code	Kurzbezeichnung	$\hat{p}$	Rang	K
Gruppe 'Hochgold'		0.007	5	
r*	Au86 Pt13 In1	0	1	0,0489
T	Au84 Pt8 Pd5	0.015	31	0,0752
b*	Au88 Pt11 In1	0.012	29	0,0570
R	Au86 Pt10 In1	0.010	26	0,0524
U	Au87 Pt11 In1	0	1	0,0463
Gruppe 'Mittelgold'		0.004	3	
a*	Au77 Pt9 Pd9	0	1	0,0497
k*	Au78 Pt19 Zn2	0.006	18	0,0466
C	Au71 Ag12 Cu12	0	1	0,0463
A	Au78 Pt10 Pd9	0.007	20	0,0614
N	Au70 Ag14 Cu9	0	1	0,0315
Z	Au71 Pt13 Ag10	0.005	15	0,0428
Gruppe 'Gold-Universal'		0.002	1	
u*	Au70 Ag13 Pt9	0.006	18	0,0468
p*	Au74 Ag9 Pt9	0	1	0,0489
e*	Au70 Ag13 Pt9	0	1	0,0453
Gruppe 'Goldreduziert–Palladium'		0.008	6	
f*	Au52 Pd38 In9	0.008	22	0,0667
z*	Au52 Pd38 In9	0.017	37	0,0667
D	Au51 Pd39 In9	0.005	15	0,0428
y*	Au58 Pd31 In8	0	1	0,0453

Code	Kurzbezeichnung	$\hat{p}$	Rang	K
Gruppe 'Goldreduziert–Silber'		0.002	1	
M	Au52 Pd27 Ag18	0.008	22	0,0633
Q	Au56 Ag24 Cu14	0	1	0,0315
H	Au55 Ag29 Pd10	0	1	0,0463
W	Au55 Ag30 Pd10	0	1	0,0453
Gruppe 'Palladium–Kupfer'		0.011	7	
j*	Pd74 Sn16 Cu9	0.016	35	0,0811
m*	Pd78 Cu10 Ga7	0.008	22	0,0662
t*	Pd79 Cu10 Ga9	0.017	37	0,0667
B	Pd78 Cu11 Ga8	0.005	15	0,0428
J	Pd80 Sn7 Ga6	0.015	31	0,0769
g*	Pd78 Cu12 Ga9	0	1	0,0453
Gruppe 'Palladium–Silber'		0.013	8	
s*	Pd56 Ag32 Sn9	0.016	35	0,0811
w*	Pd52 Ag20 Au15	0.011	28	0,0570
F	Pd58 Ag30 Sn6	0.010	26	0,0524
d*	Pd59 Ag29 In5	0.015	31	0,0752
Gruppe 'Palladium–Silber–Gold–Zinn'		0.014	10	
L	Pd75 Sn8 Ag7	0	1	0,0489
q*	Pd78 Ag7 Ga6	0.023	39	0,0904
n*	Pd75 In6 Ag6	0.023	39	0,0757
h*	Pd75 Ag8 Ga7 Au6	0.007	20	0,0614
Gruppe 'Silber'		0.006	4	
S	Ag57 Pd21 Au10 Cu10	0.015	31	0,0769
O	Ag39 Au20 Pd20 In16	0	1	0,0315
Gruppe 'Nickel'		0.072	12	
x*	Ni59 Cr26 Mo11	0.081	48	0,1771
E	Ni76 Cr13 Mo3	0.112	49	0,1962
G	Cu75 Al15 Ni7	0.067	47	0,1351
V	Ni61 Cr21 Mo9	0.045	45	0,1221
K	Ni65 Cr23 Mo10	0.046	46	0,1247
Gruppe 'Titan'			8	
P	Ti99	0.013	30	0,0443
Gruppe 'Kobalt'		0.021	11	
c*	Co70 Cr24 Mo5	0.024	43	0,0946
l*	Co65 Cr28 Mo5	0.023	39	0,0757
X	Co65 Cr29 Mo5	0.026	44	0,0777
o*	Co63 Cr30 Mo5	0.023	39	0,0878
Y	Co64 Cr28 Mo7	0.008	22	0,0628
Gruppe 'Amalgam'				
Am		0.054		0,0829

5.3.3 Zweite Hauptfragestellung

In diesem Abschnitt diskutieren wir die Unterschiede des „allergenen Potentials" zwischen den verschiedenen Gruppen von Dentallegierungen. Als Datengrundlage dient die Tabelle 5/3/8, in der je zwei Gruppen paarweise miteinander verglichen werden. Hierbei werden zunächst alle 13 Legierungsgruppen berücksichtigt (zur Gruppeneinteilung vgl. Tabelle 5/1/1). Es sei angemerkt, daß der Vergleich der Gruppen „Gold–Universal" und „Silber" nicht durchgeführt werden kann, da in keiner der fünf Testserien jeweils mindestens eine Legierung beider Gruppen vertreten war. In der zweiten Spalte von Tabelle 5/3/8 wird die Anzahl der Testungen angegeben, bei denen keine positiven Reaktionen oder nur fragliche Reaktionen bei beiden Dentallegierungen der zu vergleichenden Gruppen zu beobachten sind (Fall 1). In der dritten Spalte die Anzahl, bei denen eine eindeutig positive Reaktion bei der ersten Gruppe und keine (oder nur eine fragliche) Reaktion bei der zweiten Gruppe festzustellen ist (Fall 2). In der vierten Spalte die Anzahl der Testungen, bei denen keine (oder nur eine fragliche) Reaktion bei der ersten aber eine positive Reaktion bei der zweiten Gruppe beobachtet worden ist (Fall 3). Die fünfte Spalte beinhaltet dann noch die Anzahl der Fälle, bei denen in beiden Gruppen eine positive Reaktion vorliegt (Fall 4). Es sei angemerkt, daß auch hier zum Teil randomisiert werden mußte.

Tab. 5/3/8: Vergleich des „allergenen Potentials" zwischen den Legierungsgruppen

Vergleich zwischen	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4
Hochgold u. Mittelgold	751	5	2	1
Hochgold u. Goldreduziert-Palladium	619	5	4	1
Hochgold u. Goldreduziert-Silber	454	4	1	0
Hochgold u. Palladium–Kupfer	749	5	6	1
Hochgold u. Palladium–Silber	619	3	5	3
Hochgold u. Pall.–Silb.–Gold–Zinn	556	2	6	2
Hochgold u. Nickel	701	4	53	2
Hochgold u. Kobalt	741	4	14	2
Hochgold u. Gold–Universal	431	3	0	1
Hochgold u. Silber	321	2	2	0
Hochgold u. Titan	303	1	3	1
Mittelgold u. Goldreduziert-Palladium	620	3	5	0
Mittelgold u. Goldreduziert-Silber	456	2	1	0
Mittelgold u. Palladium–Kupfer	749	3	7	0
Mittelgold u. Palladium–Silber	618	2	7	1
Mittelgold u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	555	2	7	0
Mittelgold u. Nickel	701	2	54	1
Mittelgold u. Kobalt	741	3	15	0
Mittelgold u. Gold–Universal	430	2	1	0
Mittelgold u. Silber	322	1	2	0
Mittelgold u. Titan	304	0	3	1
Goldr.-Pall. u. Goldreduziert-Silber	327	1	0	0
Goldr.-Pall. u. Palladium–Kupfer	623	1	1	4

Vergleich zwischen	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4
Goldr.-Pall. u. Palladium–Silber	619	2	5	3
Goldr.-Pall. u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	429	1	2	3
Goldr.-Pall. u. Nickel	576	3	47	2
Goldr.-Pall. u. Kobalt	610	5	14	0
Goldr.-Pall. u. Gold–Universal	430	3	0	1
Goldr.-Pall. u. Silber	193	1	0	0
Goldr.-Pall. u. Titan	173	2	1	1
Goldr.-Sil. u. Palladium–Kupfer	455	1	3	0
Goldr.-Sil. u. Palladium–Silber	324	0	4	0
Goldr.-Sil. u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	259	1	4	0
Goldr.-Sil. u. Nickel	433	1	25	0
Goldr.-Sil. u. Kobalt	449	1	9	0
Goldr.-Silber u. Gold–Universal	134	0	0	0
Goldr.-Silber u. Silber	322	1	2	0
Goldr.-Silber u. Titan	128	1	2	0
Pall.–Kupfer u. Pall.–Silber	620	2	5	3
Pall.–Kupfer u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	557	1	3	5
Pall.–Kupfer u. Nickel	702	3	51	4
Pall.–Kupfer u. Kobalt	738	7	16	0
Pall.–Kupfer u. Gold–Universal	431	3	0	1
Pall.–Kupfer u. Silber	321	2	1	1
Pall.–Kupfer u. Titan	300	4	3	1
Pall.–Silber u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	428	3	2	3
Pall.–Silber u. Nickel	575	5	46	3
Pall.–Silber u. Kobalt	608	7	14	1
Pall.–Silber u. Gold–Universal	429	5	0	1
Pall.–Silber u. Silber	192	2	0	0
Pall.–Silber u. Titan	174	1	1	1
Pall.–Sil.–Gold–Zinn u. Nickel	519	4	38	4
Pall.–Sil.–Gold–Zinn u. Kobalt	549	6	9	2
Pall.–Sil.–Gold–Zinn u. Gold–Universal	430	4	0	1
Pall.–Sil.–Gold–Zinn u. Silber	127	1	0	2
Pall.–Sil.–Gold–Zinn u. Titan	298	5	2	2
Nickel u. Kobalt	695	49	10	6
Nickel u. Gold–Universal	398	35	0	1
Nickel u. Silber	305	18	1	1
Nickel u. Titan	281	23	1	3
Kobalt u. Gold–Universal	424	10	1	0
Kobalt u. Silber	317	6	2	0
Kobalt u. Titan	299	5	4	0
Gold–Universal u. Titan	175	0	1	1
Silber u. Titan	128	1	1	1

Laut Studienprotokoll sollte untersucht werden, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „Hochgold", „Mittelgold", „goldreduziert", „Palladium", „Palladium–Silber" und „Kobalt" existieren. Da die Gruppeneinteilung weiterentwickelt wurde, müssen nun die folgenden 8 Gruppen genauer analysiert werden: „Hochgold", „Mittelgold", „Goldreduziert-Palladium", „Goldreduziert-Silber", „Palladium–Kupfer", „Palladium–Silber", „Palladium–Silber–Gold–Zinn" und „Kobalt". Insgesamt gibt es damit – abweichend vom Studienprotokoll – 28 verschiedene Paarvergleiche. Um das im Studienprotokoll angegebene globale Testniveau von 0,05 einzuhalten (nach der Bonferroni–Adjustierung), testen wir jeden einzelnen Vergleich mit einem multiplen Testniveau von $\alpha = 0{,}00179$. Durchgeführt wird jeweils der Vorzeichen–Test bei den nicht gebundenen Beobachtungen (vgl. auch die Ergänzungen zum Studienprotokoll). In der nachfolgenden Tabelle 5/3/9 werden für die angesprochenen 28 Paarvergleiche die $\hat{p}$–Werte berechnet. Da keiner dieser $\hat{p}$–Werte kleiner als α ist, lassen sich keine Unterschiede zwischen den „allergenen Potentialen" der betrachteten Gruppen von Dentallegierungen statistisch signifikant nachweisen.

Tab. 5/3/9: $\hat{p}$–Werte für den Vergleich der relevanten Legierungsgruppen

Vergleich zwischen	$\hat{p}$–Wert
Hochgold u. Mittelgold	0,4531
Hochgold u. Goldr.-Pall.	1
Hochgold u. Goldr. Silber	0,3750
Hochgold u. Pall.–Kupfer	1
Hochgold u. Pall.–Silber	0,7266
Hochgold u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	0,2891
Hochgold u. Kobalt	0,1235
Mittelgold u. Goldr.-Pall.	0,7266
Mittelgold u. Goldr.-Silber	1
Mittelgold u. Pall.–Kupfer	0,3438
Mittelgold u. Pall.–Silber	0,1797
Mittelgold u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	0,1797
Mittelgold u. Kobalt	0,0075
Goldr.-Pall. u. Goldr.-Silber	1
Goldr.-Pall. u. Pall.–Kupfer	1
Goldr.-Pall. u. Pall.–Silber	0,4531
Goldr.-Pall. u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	1
Goldr.-Pall. u. Kobalt	0,0636
Goldr.-Sil. u. Pall.–Kupfer	0,6250
Goldr.-Sil. u. Pall.–Silber	0,0625
Goldr.-Sil. u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	0,3750
Goldr.-Sil. u. Kobalt	0,0215
Pall.–Kupfer u. Pall.–Silber	0,4531
Pall.–Kupfer u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	0,6250
Pall.–Kupfer u. Kobalt	0,0414
Pall.–Silber u. Pall.–Sil.–Gold–Zinn	1
Pall.–Silber u. Kobalt	0,1052
Pall.–Sil.–Gold–Zinn u. Kobalt	0,6072

Folgende Anmerkung ist hier aus der Sicht des Statistikers noch zu treffen: Die Beschränkung auf die 28 Paarvergleiche zwischen den im Studienprotokoll genannten 8 Legierungsgruppen ist deswegen sinnvoll, weil ansonsten ein sehr kleines adjustiertes Testniveau α berücksichtigt werden müßte. Die Anzahl der Paarvergleiche bei allen 12 Gruppen von Dentallegierungen stiege auf 65 (der Vergleich zwischen „Silber" und „Gold–Universal" ist nicht möglich). Damit erhielten wir mittels der Bonferroni– Adjustierung ein multiples Testniveau von $\alpha = 0{,}00077$. Sicherlich läßt sich in Ergänzung zur Tabelle 5/3/9 feststellen, daß die Gruppe der Nickel–Dentallegierungen statistisch signifikant mehr eindeutig positive Resultate im Epikutantest liefert als alle anderen Gruppen (mit einer ausreichenden Anzahl von Testungen).

5.3.4 Nebenfragestellungen

Die Nebenfragestellungen (1) bis (5) des Studienprotokolls (vgl. Anhang 4, Punkt 2.2) betreffen den Vergleich des „allergenen Potentials" ausgewählter Legierungen der verschiedenen Gruppen von Dentallegierungen. Im vorigen Abschnitt haben wir gesehen, daß bei den Vergleichen zwischen den Gruppen mit ihren relativ hohen Fallzahlen keine statistisch signifikanten Unterschiede im „allergenen Potential" nachzuweisen sind. Damit ist dieser Nachweis für einzelne Legierungen (geringere Fallzahlen) auch nicht zu erbringen. Deswegen wurde bisher auf eine weitere Spezifikation der Nebenfragestellungen (1) bis (5) verzichtet.

5.3.4.1 Reproduzierbarkeit der Testergebnisse von Klinik zu Klinik

Die Nebenfragestellung (6) (vgl. Anhang 4, Punkt 2.2) beschäftigt sich mit der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des Epikutantests einer Serie: Lassen sich die Resultate von einer Klinik auf eine andere übertragen? Um diese Frage zu überprüfen, stellen wir als Basis der statistischen Analyse in den nachfolgenden Tabellen 5/3/10 (a) bis (e) für die fünf verschiedenen Testserien die Zahl der Patienten mit einer allergenen Reaktion bei mindestens einer getesteten Dentallegierung - nach Kliniken differenziert – zusammen.

Tab. 5/3/10: Allergische Reaktionen in den Kliniken

(a) Testserie I

allergene Reaktion	Klinik 1	Klinik 3	Klinik 5	Klinik 14	Klinik 22	Klinik 27
ja	1	4	0	0	3	2
nein	24	12	40	24	15	6

(b) Testserie II

allergene Reaktion	Klinik 4	Klinik 6	Klinik 11	Klinik 14	Klinik 17
ja	1	1	0	5	11
nein	58	6	3	58	52

(c) Testserie III

allergene Reaktion	Klinik 2	Klinik 7	Klinik 13	Klinik 18	Klinik 21	Klinik 25
ja	0	5	0	7	4	0
nein	10	6	24	33	12	24

(d) Testserie IV

allergene Reaktion	Klinik 8	Klinik 12	Klinik 15	Klinik 19	Klinik 25
ja	6	7	0	9	2
nein	55	37	15	19	28

(e) Testserie V

allergene Reaktion	Klinik 9	Klinik 16	Klinik 20	Klinik 23
ja	0	6	5	0
nein	30	49	14	30

Um die Hypothese der Unabhängigkeit der positiven Reaktion bei mindestens einer getesteten Dentallegierung von der Klinik zu überprüfen, wird jeweils ein exakter Test von Fisher durchgeführt. Damit das globale Testniveau von 0,05 eingehalten wird, muß bei den 5 durchgeführten Tests ein nominelles Niveau von $\alpha = 0{,}01$ eingehalten werden (Bonferroni–Adjustierung). Als Ergebnis erhält man die folgenden $\hat{p}$–Werte:

Serie I: $< 0{,}001$
Serie II: 0,030
Serie III: $< 0{,}001$
Serie IV: 0,021
Serie V: 0,002

Damit ist statistisch nachgewiesen, daß zumindest bei den Kliniken, die die Testserien I, III und V verwendet haben, ein Zusammenhang zwischen der Variable allergische Reaktion und der Klinik besteht.

5.3.4.2 Statistische Assoziation zwischen dem „allergenen Potential“ und der Löslichkeit von Dentallegierungen

In der Nebenfragestellung (7) (vgl. Anhang 4, Punkt 2.2) geht es um statistische Assoziationen zwischen dem allergenen Potential und der im Korrosionstest in vitro bestimmten Menge der freigesetzten Ionen der Dentallegierungen.

Die Korrosionsfestigkeit ist ein entscheidender Faktor bei der Beurteilung der Biokompatibilität von Dentallegierungen. Im Abschnitt 2 des Forschungsberichtes über das Gesamtvorhaben ist durch die Beschreibung zahlreicher Versuche dargestellt worden, wie sich die

Versuchsanordnung und die Durchführung der Versuche auf die Ergebnisse also die Löslichkeitswerte auswirken. Die Resultate seien an dieser Stelle nochmals kurz zusammengefaßt: Von klinischer Bedeutung scheint die Menge der freigesetzten Ionen pro Zeiteinheit (Tag) unter Berücksichtigung längerer Verweildauer im Munde zu sein. Die hohe initiale Löslichkeit am ersten Tage kann für das Auftreten von Metallgeschmack verantwortlich sein, der aber oft mit der Minderung der Löslichkeit durch Passivierung bei Nichtedelmetallegierungen bzw. der Veredelung an der Oberfläche von Edelmetallegierungen verschwindet. Durch geeignete Behandlung des Zahnersatzes (Abbeizen, Absäuern) vor der Eingliederung kann die initiale Löslichkeit gemindert werden. Für die Bewertung des Korrosionsverhaltens der in diesem Vorhaben untersuchten Legierungen erscheinen uns die Werte der Löslichkeit der einzelnen Elemente in der dritten Einlagerungsperiode, also nach dem 5. bis 7. Tag, insbesondere für den Vergleich zum Verhalten der Legierungen im Epikutantest, die am besten auszuwertenden Ergebnisse in $\mu g/cm^2$ zu liefern (für genauere Aussagen sei hier auf den Abschnitt 6.1 des vorliegenden Forschungsberichts verwiesen).

Dieser Bericht beschränkt sich auf den Vergleich der Palladium–Legierungen, also der Gruppen „Goldreduziert–Palladium", „Palladium-Kupfer", „Palladium-Silber" und „Palladium-Silber-Gold-Zinn". Wegen der geringen Anzahl eindeutig positiver Reaktionen im Epikutantest ist es innerhalb der vier Legierungsgruppen nicht möglich, statistisch signifikante Unterschiede im „allergenen Potential" der einzelnen Legierungen in Abhängigkeit von der Löslichkeit festzustellen. Die Zusammenstellung dieser Gruppen erfolgte aber auch mit der Intention, ähnliche Legierungen zusammenzufassen – nicht zuletzt in deren Korrosionsverhalten. Deswegen ist ein Vergleich auf der Basis von Gruppenwerten durchaus sinnvoll. Bei den vier betrachteten Legierungsgruppen wurden folgende mittlere Löslichkeitswerte ermittelt (Angaben in $\mu g/cm^2$ pro Tag):

Goldred.-Palladium				In 2,11	Ga 0,85
Palladium–Kupfer	Pd 5,77	Cu 6,35			Ga 11,34
Palladium–Silber	Pd 0,08	Ag 0,10	Sn 0,68	In 2,15	Ga 1,56
Pall.–Sil.–Gold–Zinn	Pd 0,07	Ag 0,06	Sn 0,04	In 0,62	Ga 1,34

Die Unterschiede in der Löslichkeit der einzelnen Gruppen (Palladium-Kupfer-Legierungen weisen gegenüber den anderen Legierungen hohe Löslichkeiten auf) spiegeln sich nicht in den geschätzten „allergenen Potentialen" wider. Dieser Schätzwert liegt für die Gruppe „Goldreduziert–Palladium" bei 0,008, für „Palladium–Kupfer" bei 0,011, für „Palladium–Silber" bei 0,013 und für die Gruppe „Palladium–Silber–Gold–Zinn" bei 0,014. Zwischen diesen Werten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen. Um Trends aufzuweisen, muß man sich die 16 betroffenen Patienten im Detail anschauen:

Tab. 5/3/11: Patienten mit einer eindeutig positiven Reaktion bei einer Palladium-Legierung

Klinik/ Pat.-Nr.	Test	pos. Reaktion bei (Palladium-Legierungen)	pos. Reaktion bei (andere Legierungen)	Ni	Pd
6/5	2	Palladium-Silber Mittelgold	Hochgold	5	2
7/1*	3	Palladium-Kupfer	Nickel	3	2
8/37*	4	Goldreduziert-Palladium Palladium-Kupfer Palladium-Silber Pall.-Silber-Gold-Zinn		0	4
12/11*	4	Goldreduziert-Palladium Palladium-Kupfer Pall.-Silber-Gold-Zinn		4	4
14/30*	2	Goldreduziert-Palladium Palladium-Kupfer Palladium-Silber	Nickel	3	3
16/6	5	Palladium-Silber Pall.-Silber-Gold-Zinn	Hochgold Nickel Kobalt	6	4
18/6*	3	Palladium-Kupfer		0	1
18/27	3	Palladium-Silber		3	0
18/30	3	Palladium-Silber		0	0
18/36	3	Goldreduziert-Palladium		0	0
19/5*	4	Goldreduziert-Palladium Palladium-Kupfer Palladium-Silber Pall.-Silber-Gold-Zinn	Hochgold Gold-Universal Nickel Titan	3	2
19/6	4	Pall.-Silber-Gold-Zinn	Nickel Kobalt	4	4
20/18	5	Palladium-Silber		2	0
22/12	1	Pall.-Silber-Gold-Zinn	Silber Titan	4	0
22/18*	1	Palladium-Kupfer Pall.-Silber-Gold-Zinn	Silber Nickel		2
27/5*	1	Palladium-Kupfer Pall.-Silber-Gold-Zinn		0	4

* = Patienten, die auf eine der höher löslichen Pd-Cu-Legierungen reagiert haben

In den letzten beiden Spalten der Tabelle 5/3/11 sind die Scorewerte der Tests von Nickelsulfat und Palladiumchlorid aufgeführt. Diese Scores werden im Kapitel 5.4 genauer eingeführt; an dieser Stelle sei nur gesagt, daß ein Patient umso empfindlicher gegenüber der Testsubstanz ist, je größer der Scorewert ist (Maximum bei Nickelsulfat ist 6 und bei Palladiumchlorid 4). Beim Patient 22/18 wurde Nickelsulfat nicht getestet. Patienten, die auf eine der höher löslichen Palladium–Kupfer–Legierungen reagiert haben, sind durch einen Stern in der ersten Spalte der Tabelle gekennzeichnet. Diese Patienten bilden die Subpopulation A und die restlichen die Subpopulation B. Auffällig ist, daß alle Patienten der Subpopulation A auch einen von Null verschiedenen Scorewert beim Palladiumchlorid aufweisen. Bei den restlichen 8 Patienten der Subpopulation B finden wir dagegen sechsmal einen Scorewert von 0. Das deutet darauf hin, daß gegenüber Palladium sensibilisierte Personen auch eher auf eine Palladium-Kupfer-Legierung reagieren als auf andere Palladium beinhaltende Dentallegierungen. Vergleicht man zunächst die Subpopulation A mit der um diese Personen reduzierten Gesamtpopulation bezüglich der Verteilung der Palladiumchlorid-Scores mit dem exakten Test von Fisher, so erhält man einen $\hat{p}$-Wert kleiner als 0,0001. Patienten mit einer eindeutig positiven Reaktion auf eine der Palladium-Kupfer-Legierungen haben somit einen - statistisch nachgewiesenen - größeren Scorewert als alle übrigen Patienten. Dieser Nachweis gelingt nicht bei der Subpopulation B.

5.4 Kreuzvergleiche

5.4.1 Einleitung

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, ob und wenn ja, welcher Zusammenhang zwischen allergenen Reaktionen der Dentallegierungen und den darüber hinaus getesteten Metallen und Metallsalzen besteht. In der Tabelle B des Erhebungsbogens sind die Ergebnisse des Epikutantests bezüglich Nickelsulfat und Palladiumchlorid in verschiedenen Konzentrationen dokumentiert. Damit diese Information in die Analyse eingeht, werden folgende Scores vergeben:

Tab. 5/4/1: Scorezuweisung Nickelsulfat
(hier: „–“ = keine oder fragliche Reaktion und „+“ = eindeutige Reaktion)

5%	1%	0,5%	0,1%	0,01%	0,001%	Score
–	–	–	–	–	–	0
+	–	–	–	–	–	1
+	+	–	–	–	–	2
+	+	+	–	–	–	3
+	+	+	+	–	–	4
+	+	+	+	+	–	5
+	+	+	+	+	+	6

Tab. 5/4/2: Scorezuweisung Palladiumchlorid

1%	0,5%	0,1%	0,01%	Score
–	–	–	–	0
+	–	–	–	1
+	+	–	–	2
+	+	+	–	3
+	+	+	+	4

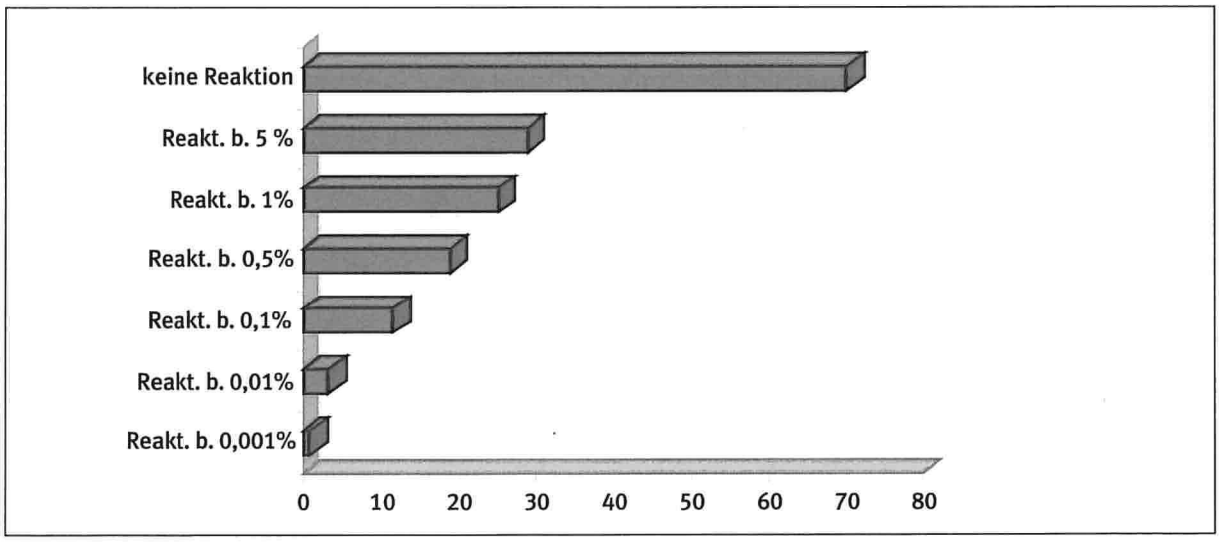
Durch diese Zuweisung soll die Sensitivität eines Patienten quantifiziert werden: Je größer der Score-Wert desto empfindlicher ist der Patient gegenüber Nickelsulfat bzw. Palladiumchlorid. Im Anhang 5 sind einige Beispiele für die Scorezuweisung aufgeführt.

Tab. 5/4/3: Häufigkeiten der Scores bei Nickelsulfat

Score	0	1	2	3	4	5	6
Anzahl (753 gesamt)	532	32	44	58	60	18	9

In der nachfolgenden Abbildung 5/4 wird diese Verteilung folgendermaßen visualisiert: Es wird zunächst der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, die bei keiner Konzentration von Nickelsulfat eine Reaktion zeigten (also Anzahl Score o durch Gesamtanzahl: 532/753 = 0,71). Anschließend wird der Anteil der Patienten angegeben, die eine allergene Reaktion bei einer 5 %-Konzentration zeigten (aufsummierte Anzahl Score 1 bis Score 6 durch Gesamtanzahl: 211/753 = 0,29). Dies wird bis zur Konzentration von 0,001 % weitergeführt (Anzahl Score 6 durch Gesamtanzahl: 9/753 = 0,01).

Abb. 5/4: Verteilung der allergenen Reaktionen bei Nickelsulfat in der Gesamtpopulation

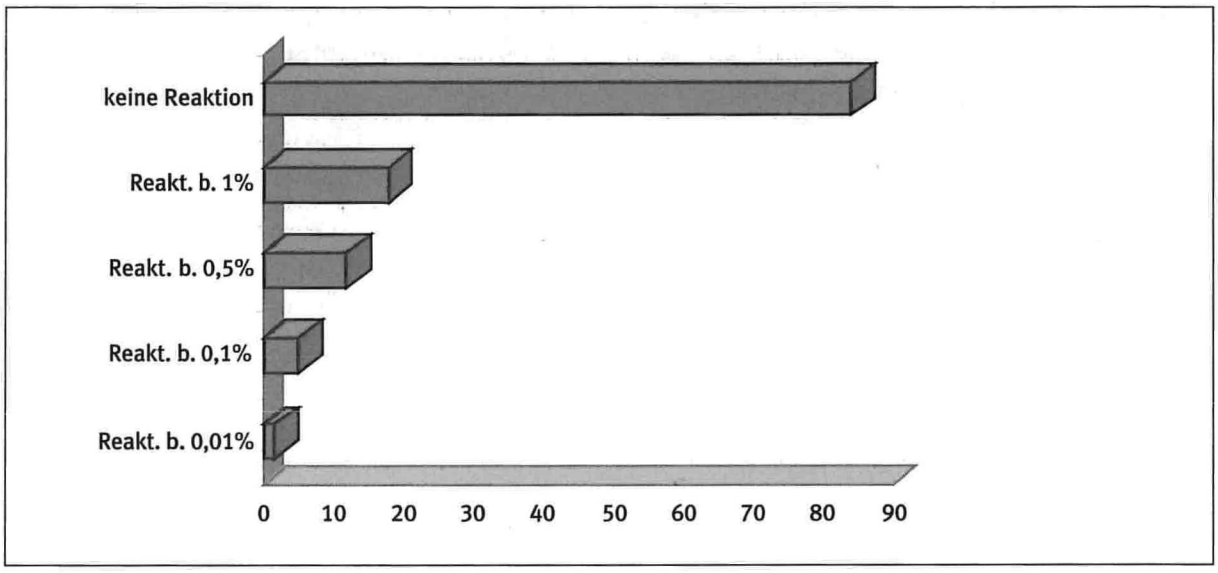


Die nachfolgende Tabelle 5/4/4 und Abbildung 5/5 stellen die entsprechenden Informationen für Palladiumchlorid dar:

Tab. 5/4/4: Häufigkeiten der Scores bei Palladiumchlorid

Score	0	1	2	3	4
Anzahl (754 gesamt)	622	42	55	23	12

Abb. 5/5: Verteilung der allergenen Reaktionen bei Palladiumchlorid in der Gesamtpopulation



Bevor man den Zusammenhang zwischen Reaktionen im Epikutantest einerseits auf Nickelsulfat und Palladiumchlorid und andererseits bei den entsprechenden Dentallegierungen analysiert, kann man untersuchen, ob es eine Korrelation zwischen diesen beiden Testsubstanzen gibt. Berechnet man aus den erhobenen Scores den Korrelationskoeffizienten nach Spearman, so erhält man einen Wert von 0,59, der signifikant größer als Null ist. Die Score-Werte von Nickelsulfat und Palldiumchlorid sind also positiv miteinander korreliert, d.h. Personen mit einem großen Nickelsulfat-Score haben tendenziell auch einen hohen Palladiumchlorid-Score.

Das Assoziationsmaß τ:

Um die Abhängigkeitsstrukturen in Kreuztabellen durch eine reelle Zahl zu beschreiben, sind in der Literatur viele verschiedene Ansätze vorgestellt worden. Die Vielzahl dieser Assoziationsmaße ist dadurch zu erklären, daß nicht alle Aspekte des Zusammenhanges in einer Zahl subsummiert werden können (eine Ausnahme bildet die (2 x 2)-Kontingenztafel).

In den nachfolgenden Abschnitten betrachten wir Kreuztabellen, bei denen die Reaktion auf bestimmte Dentallegierungen in Abhängigkeit der Ergebnisse des Epikutantests bei Metallen bzw. Metallsalzen dargestellt wird. Eine Idealvorstellung wäre es, wenn man aus der Kenntnis des Resultats der Metalltestung genau vorhersagen könnte, ob ein Patient

auch auf eine entsprechende Dentallegierung reagiert oder nicht. Diesem Konzept entspricht das Assoziationsmaß τ. Es gibt den Anteil an Unkenntnis über die Prognose der Reaktion bei der Dentallegierung an, der durch das Wissen des Testergebnisses des Metalls überwunden werden kann. In der oben beschriebenen Situation nähme τ den Wert 1 bzw. 100 % an. Liegt τ nahe 0, so liefert das Ergebnis der Metalltestung keine weiteren Informationen über das voraussichtliche Resultat des Tests der Dentallegierung.

Definition 3:
Sei W_U die Wahrscheinlichkeit einer falschen Vorhersage des Testergebnisses der Dentallegierung unter Unkenntnis des Resultats der Metalltestung und W_K die Wahrscheinlichkeit einer falschen Vorhersage unter Kenntnis des Resultats der Metalltestung, dann ist τ folgendermaßen definiert:

$$\tau = \frac{W_U - W_K}{W_U}$$

Für genauere Erläuterungen zum Assoziationsmaß τ sei hier auf die einschlägige Literatur verwiesen (z. B. Hartung, *Statistik*, S. 459ff).

5.4.2 Zusammenhang der Ergebnisse des Epikutantests bei Nickelsulfat und Nickel-Dentallegierungen

Beginnen wir nun mit der Analyse des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen der Testungen der Dentallegierungen und den Ergebnissen der Testungen der Metalle bzw. Metallsalze. Dazu betrachten wir zunächst Nickelsulfat und die Dentallegierungen, die der Gruppe 'Nickel' zugeordnet sind (diese werden durch die Codes x*, E, G, V und K gekennzeichnet). In der nachfolgenden Tabelle 5.4.5 sind die Zahlen der eindeutig positiven Reaktionen für die Legierungsgruppe „Nickel" in Abhängigkeit von den oben eingeführten Score-Werten für Nickelsulfat dargestellt.

Tab. 5/4/5: Zusammenhang zwischen Nickelsulfat-Scores und allergenen Reaktionen bei Nickel-Dentallegierungen

allergene Reaktion	0	1	2	3	4	5	6
nein	527	32	40	48	36	10	5
ja	3	0	4	10	24	8	4

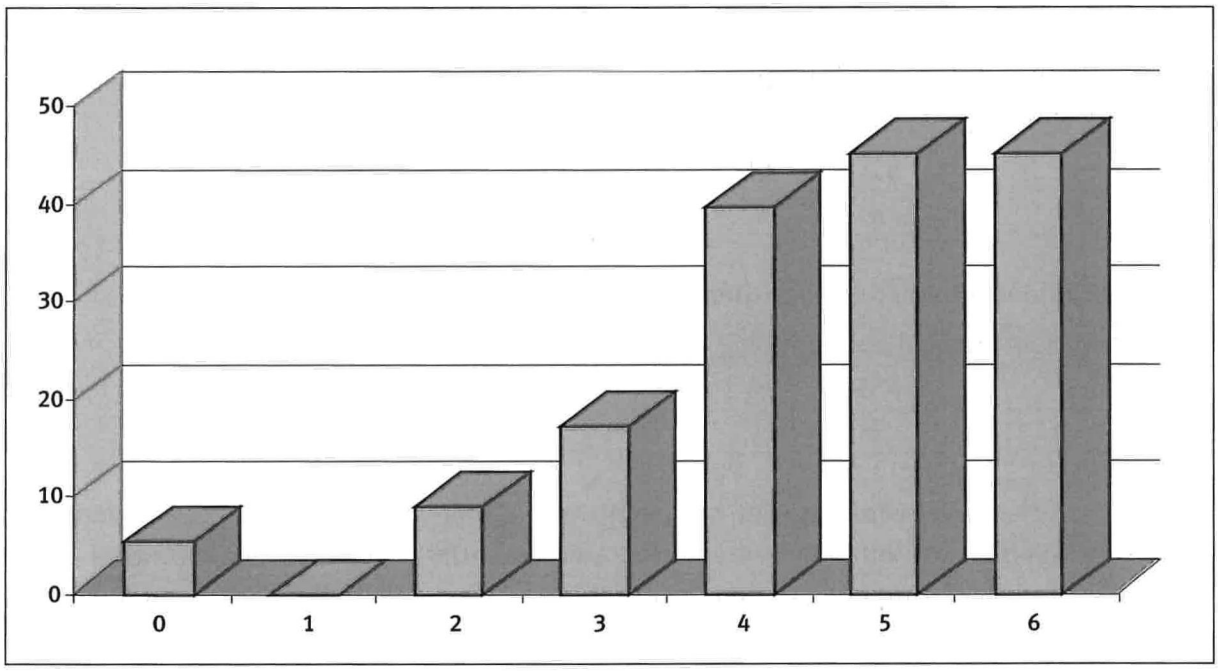
Führt man auch hier wiederum den exakten Test von Fisher durch, um die Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale zu überprüfen, so erhält man einen $\hat{p}$-Wert von kleiner als 0,001. Damit läßt sich die Hypothese statistisch signifikant mit den erhobenen Daten verwerfen.

Für das eingeführte Assoziationsmaß gilt bei dieser Kreuztabelle τ = 0,387 (95 %-Konfidenzbereich (0,299; 0,475)). Somit können 39 % der falschen Vorhersagen einer

allergenen Reaktion auf eine Nickel-Dentallegierung vermieden werden, wenn man den Score-Wert von Nickelsulfat der Patienten kennt.

Der bestehende Zusammenhang zwischen dem Nickelsulfat-Score und einer eindeutig positiven Reaktion bei einer getesteteten Nickel-Dentallegierung läßt sich folgendermaßen visualisieren: Auf der X-Achse sind die Nickelsulfat-Scores von 0 bis 6 abgetragen. Die Höhe der jeweiligen Säule gibt den prozentualen Anteil der Patienten mit dem entsprechenden Score-Wert und einer eindeutig positiven Reaktion bei einer Dentallegierung aus der Gruppe „Nickel" an. Betrachtet man exemplarisch den Nickelsulfat-Score von 3, den insgesamt 58 Patienten der Gesamtpopulation zugewiesen bekommen haben, so zeigten hier 10 Patienten oder 17,24 % eine positive Reaktion bei der Testung der Dentallegierung aus der Gruppe „Nickel".

Abb. 5/6: Prozentuale Anteile der Patienten mit eindeutig positiven Reaktionen bei Nickel-Dentallegierungen differenziert nach Nickelsulfat-Scores



Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Aussage statistisch gesichert ist, daß steigende Sensitivität eines Patienten gegenüber Nickelsulfat die Wahrscheinlichkeit einer allergenen Reaktion bei der Testung einer Dentallegierung aus der Gruppe „Nickel" erhöht.

5.4.3 Zusammenhang der Ergebnisse des Epikutantests bei Palladiumchlorid und Palladium-Dentallegierungen

Die Scores von Palladiumchlorid vergleichen wir nun mit den allergenen Reaktionen der Legierungen, die der Gruppe „goldreduziert Palladium" zugeordnet werden (diese werden durch die Codes y*, f*, z* und D gekennzeichnet), mit den Reaktionen auf Legierungen der

Gruppe „Palladium-Kupfer“ (diese werden durch die Codes j*, m*, t*, B, J und g* gekennzeichnet), mit den Reaktionen auf Legierungen der Gruppe „Palladium-Silber“ (diese werden durch die Codes s*, w*, F und d* gekennzeichnet) und mit denen der Gruppe „Palladium-Silber-Gold-Zinn“ (L, q*, n* und h*).

Tab. 5/4/6 : Zusammenhang zwischen Palladiumchlorid-Scores und eindeutig positiven Reaktionen bei verschiedenen Legierungsgruppen

(a) „Goldreduziert Palladium“

allergene Reaktion	0	1	2	3	4
nein	512	32	47	17	8
ja	2	0	0	1	2

(b) Palladium-Kupfer-Dentallegierungen

allergene Reaktion	0	1	2	3	4
nein	630	41	53	22	8
ja	1	0	2	1	3

(c) Palladium-Silber-Dentallegierungen

allergene Reaktion	0	1	2	3	4
nein	510	33	46	17	8
ja	4	0	1	1	2

(d) Palladium-Silber-Gold-Zinn-Dentallegierungen

allergene Reaktion	0	1	2	3	4
nein	459	30	38	17	7
ja	2	0	1	0	5

Auf eine grafische Darstellung der beobachteten relativen Häufigkeiten einer eindeutig positiven Reaktion in Abhängigkeit vom Palladiumchlorid-Score wird bei allen drei Gruppen verzichtet. Denn durch die geringen Fallzahlen würden solche Darstellungen Aussagen suggerieren, die statistisch nicht nachgewiesen werden können.

Analysiert man die vier vorliegenden Kontingenztafeln wiederum mit dem exakten Test von Fisher, so läßt sich die Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale (eindeutig positive Reaktion und Palladiumchlorid-Score) jeweils verwerfen. Die $\hat{p}$-Werte der Tabellen (b) und (d) sind kleiner als 0,001, der von Tabelle (a) ist gleich 0,001 und derjenige von (c) ist gleich 0,003. Damit wird folgende Aussage statistisch abgesichert: Auch bei den drei Vergleichen der Palladiumchlorid-Scores mit den verschiedenen Gruppen der Palladium-Dentallegierungen zeigt sich, daß der prozentuale Anteil der Patienten mit eindeutig positiven Reaktionen auf die entsprechende Dentallegierung mit wachsendem Score-Wert ansteigt.

Die Assoziationsmaße berechnen sich für die vier Tabellen wie folgt: (a) $\tau = 0{,}245$ (95 %-Konfidenzintervall (0; 0,520)); (b) $\tau = 0{,}332$ (95 %-Konfidenzintervall (0,101; 0,563)); (c) $\tau = 0{,}132$ (95 %-Konfidenzintervall (0; 0,310)); (d) $\tau = 0{,}387$ (95 %-Konfidenzintervall (0,115; 0,659)). Hier sieht man auch einen direkten Zusammenhang zwischen dem χ^2-Unabhängigkeitstest (bzw. in diesem Fall dem exakten Test von Fisher) und dem Assoziationsmaß τ. Je kleiner die Wahrscheinlichkeit ist, daß man die Hypothese der Unabhängigkeit fälschlicherweise ablehnt ($\hat{p}$-Wert), desto größer wird der Zusammenhang zwischen den beiden Variablen und somit auch τ. Die Interpretation von τ sieht in den vorliegenden Tabellen folgendermaßen aus: Kennt man den Score-Wert aller Patienten bezüglich Palladiumchlorid, so ließen sich in der Gruppe „goldreduziert Palladium" 24 % aller falschen Vorhersagen der Reaktion im Epikutantest vermeiden, in der Gruppe „Palladium-Kupfer" 33 %, in der Gruppe „Palladium-Silber" 13 % und in der Gruppe „Palladium-Silber-Gold-Zinn" 39 % der falschen Vorhersagen.

5.4.4 Zusammenhangsanalysen unter Berücksichtigung der Interaktionen zwischen den Reaktionen auf Nickelsulfat und Palladiumchlorid

Die höchste Wahrscheinlichkeit für eine echte Palladium-Allergie liegt nach Angaben der Literatur dann vor, wenn eine Testung von Nickelsulfat negativ und bei Palladiumchlorid - auch bei geringer Konzentration (Score > 1) - positiv ausfällt. Liegt bei beiden Tests ein positives Ergebnis vor, so ist die Reaktion auf Palladiumchlorid als ein immunologisches Epiphänomen anzusehen, da Nickel-sensibilisierte T-Zellen Palladiumchlorid nicht von Nickel unterscheiden können. Als sichere Palladium-Allergiker werden deswegen diejenigen Patienten definiert, die nicht auf Nickelsulfat reagiert haben und denen ein Score-Wert größer als 1 beim Palladiumchlorid zugewiesen wurde. Die nachfolgenden Tabellen 5/4/7 (a) bis (d) verdeutlichen die Ergebnisse der Testungen der vier Palladium-Legierungsgruppen in Abhängigkeit vom Status der Patienten bezüglich einer Palladium-Allergie.

Tab. 5/4/7 : Zusammenhang zwischen Allergiestatus (Palladium) und eindeutig positiven Reaktionen bei verschiedenen Legierungsgruppen

(a) „Goldreduziert Palladium"

allergene Reaktion	Allergiker	Nichtallergiker
nein	4	617
ja	1	4

(b) Palladium-Kupfer-Dentallegierungen

allergene Reaktion	Allergiker	Nichtallergiker
nein	10	744
ja	2	5

(c) Palladium-Silber-Dentallegierungen

allergene Reaktion	Allergiker	Nichtallergiker
nein	7	615
ja	1	7

(d) Palladium-Silber-Gold-Zinn-Dentallegierungen

allergene Reaktion	Allergiker	Nichtallergiker
nein	8	550
ja	2	6

Auch in diesen vier Vierfeldertafeln wollen wir die Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale statistisch überprüfen. Führen wir den exakten Test von Fisher durch, so erhalten wir für die Tabelle (a) einen p-Wert von 0,062, für die Tabelle (b) einen $\hat{p}$-Wert von 0,005, für die Tabelle (c) einen $\hat{p}$-Wert von 0,098 und für die Tabelle (d) einen $\hat{p}$-Wert von 0,007. Es gelingt uns also unter Berücksichtigung einer Adjustierung des Testniveaus und trotz der geringen Zahl echter Palladiumallergiker statistisch nachzuweisen, daß diese Allergiker ein erhöhtes Risiko für eine positive Reaktion bei Dentallegierungen der Gruppen Palladium-Kupfer und Palladium-Silber-Gold-Zinn haben. Für Dentallegierungen der Gruppen goldreduziert Palladium und Palladium-Silber gelingt dieser statistische Nachweis nicht, womit aber nicht gesagt ist, daß ein solcher Zusammenhang nicht existiert.

Der Vollständigkeit halber werden im folgenden die Maße τ für die vier Kreuztabellen angegeben: (a) τ = 0,068 (95 %-Konfidenzintervall (0; 0,248)); (b) τ = 0,109 (95 %-Konfidenzintervall (0; 0,301)); (c) τ = 0,035 (95 %-Konfidenzintervall (0; 0,139)); (d) τ = 0,092 (95 %-Konfidenzintervall (0; 0,261)).

In der Literatur wird zum Teil die Meinung vertreten, daß auch Nickelallergiker, die nicht auf Palladiumchlorid reagieren, Palladium-Legierungen meiden sollten. In der vorliegenden Studie konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den Reaktionen dieser Patienten auf palladiumhaltige Dentallegierungen zu den Reaktionen der verbliebenen getesteten Personen nachgewiesen werden.

Um diese Aussage zu verifizieren, wurde die Studienpopulation wie folgt eingeschränkt: Es wurden alle Patienten von der Analyse ausgeschlossen, die auf Palladiumchlorid reagiert haben. Dies sind insgesamt 631 Patienten. Hier ergeben sich die folgenden Häufigkeiten:

Tab. 5/4/8: Zusammenhang zwischen Nickelsulfat-Scores und eindeutig positiven Reaktionen bei verschiedenen Legierungsgruppen

(a) 'Goldreduziert Palladium'

allergene Reaktion	0	1	2	3	4	5	6
nein	424	17	26	23	18	2	3
ja	1	0	0	1	0	0	0

(b) 'Palladium-Kupfer'

allergene Reaktion	0	1	2	3	4	5	6
nein	509	24	34	30	20	2	3
ja	0	0	0	1	0	0	0

(c) 'Palladium-Silber'

allergene Reaktion	0	1	2	3	4	5	6
nein	424	17	25	22	18	2	3
ja	1	0	1	2	0	0	0

(d) 'Palladium-Silber-Gold-Zinn'

allergene Reaktion	0	1	2	3	4	5	6
nein	374	18	26	26	13	2	2
ja	0	0	0	1	1	0	0

Hier berechnen sich die $\hat{p}$-Werte des exakten Tests von Fisher zur Überprüfung der Unabhängigkeit einer allergischen Reaktion von Nickelsulfat-Score zu:

(a) $\hat{p}$-Wert = 0,236
(b) $\hat{p}$-Wert = 0,128
(c) $\hat{p}$-Wert = 0,012
(d) $\hat{p}$-Wert = 0,021

Berücksichtigt man hier die notwendige Adjustierung des Testniveaus von 5% aufgrund der multiplen Testsituation, so liegt der $\hat{p}$-Wert für das Testproblem der Unabhängigkeit einer allergischen Reaktion der Legierungsgruppe 'Palladium-Silber' vom Nickelsulfat-Score genau auf der Grenze zur Signifikanz. Alle anderen liegen darüber, so daß auch hier die Hypothese der Unabhängigkeit nicht verworfen werden kann. Aber auch dies ist kein Beweis dafür, daß solche Abhängigkeiten nicht existieren, insbesondere da zum Teil sehr wenige allergische Reaktionen beobachtet werden konnten.

5.4.5 Zusammenhang der Ergebnisse des Epikutantests bei den verbliebenen Metallen/Metallsalzen und den entsprechenden Dentallegierungen

5.4.5.1 Kobalt-Legierungen und Kobaltchlorid

Bei der Analyse des Zusammenhangs der Ergebnisse des Epikutantests der verschiedenen Kobalt-Legierungen und des Salzes Kobaltchlorid stehen uns - im Gegensatz zu Nickelsulfat und Palladiumchlorid - keine unterschiedlichen Score-Werte als Information zur Verfügung. Kobaltchlorid wurde ausschließlich in einer Konzentration von 1 % getestet. Deswegen lassen sich die Ergebnisse in der folgenden Tabelle 5/4/9 (Vierfeldertafel) zusammenfassen:

Tab. 5/4/9: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Legierungen der Gruppe Kobalt und dem Salz Kobaltchlorid

Reaktion auf Kobaltlegierung	Reaktion auf Kobaltchlorid	
	keine o. fraglich	positiv
keine o. fraglich	655	57
positiv	4	11

Führt man hier den exakten Test von Fisher zur Überprüfung der Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale durch, so erhält man einen $\hat{p}$-Wert kleiner als 0,001. Damit ist statistisch nachgewiesen, daß ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Epikutantests bei Kobaltchlorid und den Kobalt-Dentallegierungen existiert: Beobachtet man eine positive Reaktion bei Kobaltchlorid, so ist die Wahrscheinlichkeit einer positiven Reaktion bei der Kobalt-Legierung höher als bei dem Patienten, bei dem keine Reaktion während der Salz-Testung festgestellt werden konnte.

Das Assoziationsmaß τ berechnet sich hier zu 0,254 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von (0,097; 0,411). Kennt man also die Reaktion der Patienten auf Kobaltchlorid, so ließen sich 25% der falschen Vorhersagen des Resultates des Epikutantests auf eine Kobalt-Legierung vermeiden.

5.4.5.2 Gold-Legierungen und Natriumthiosulfatoaurat

Goldfreisetzende Dentallegierungen sind nach den Analysen des Abschnitts 6.1 des Forschungsberichtes in den Gruppen Hochgold und Mittelgold zu finden. Für beide Gruppen werden die Zusammenhänge zu den Reaktionen auf Natriumthiosulfatoaurat in der Tabelle 5/4/10 dargestellt.

Tab. 5/4/10 (a): Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Legierungen der Gruppe Hochgold und dem Salz Natriumthiosulfatoaurat

Reaktion auf Hochgoldlegierung	Reaktion auf Natriumthiosulfatoaurat	
	keine o. fraglich	positiv
keine o. fraglich	611	32
positiv	5	0

Tab. 5/4/10 (b): Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Legierungen der Gruppe Mittelgold und dem Salz Natriumthiosulfatoaurat

Reaktion auf Mittelgoldlegierung	Reaktion auf Natriumthiosulfatoaurat	
	keine o. fraglich	positiv
keine o. fraglich	612	32
positiv	2	0

Insgesamt gibt es jeweils 32 auswertbare Fälle, die auf Natriumthiosulfatoaurat eindeutig positiv reagierten. Von diesen Patienten reagierte aber keiner auf eine Hochgold- bzw. Mittelgoldlegierung, so daß hier die Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale nicht verworfen werden kann; die vorliegenden Daten deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer positiven Reaktion bei einer goldfreisetzenden Legierung hin, wenn der Patient bereits eine allergische Reaktion auf Natriumthiosulfatoaurat gezeigt hat. Eine Berechnung des Assoziationsmaßes ist deswegen hinfällig.

5.4.6 Risikofaktoren für eine Reaktion auf Amalgam im Epikutantest

Als letztes soll nun überprüft werden, welche positiven Reaktionen auf Metalle bzw. Metallsalze einen Risikofaktor für eine positive Testung der Amalgam-Dentallegierung darstellen. Aufgrund der zu geringen Anzahl von eindeutig positiven Reaktionen im Epikutantest werden Kaliumdicyanoaurat, Zinnchlorid, Kupfersulfat und Amalgamlegierungsmetalle von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Die statistische Methode für die Bestimmung von Einflüssen mehrerer Kovariablen auf eine Zielvariable ist die logistische Regression. Hierbei ist es aber erforderlich, daß bei allen Patienten auch alle Metalle getestet worden sind, die als potentieller Einflußfaktor in Frage kommen; dies ist aber nicht der Fall. Verzichtet man auf diese Patienten bei der logistischen Regressionsanalyse, so gehen von den 37 Fällen mit einer eindeutig positiven Reaktion der Amalgam-Dentallegierung 17 verloren. Da dieser Informationsverlust zu groß erscheint, wird nachfolgend eine separate Analyse für jede einzelne Kovariable durchgeführt.

In den Tabellen 5/4/11 (a) bis (h) werden die verschiedenen Häufigkeitsverteilungen in Form von Kontingenztafeln dargestellt:

Tab. 5/4/11 (a): Zusammenhang zwischen Nickelsulfat-Scores und allergenen Reaktionen bei Amalgam-Dentallegierungen

allergene Reaktion	0	1	2	3	4	5	6
nein	451	28	42	55	49	14	8
ja	28	1	0	0	4	1	0

Tab. 5/4/11 (b): Zusammenhang zwischen Palladiumchlorid-Scores und eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Dentallegierungen

allergene Reaktion	0	1	2	3	4
nein	537	36	44	19	10
ja	28	3	4	1	0

Tab. 5/4/11 (c): Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Kaliumdichromat

Reaktion auf Amalgam-Legierung	Reaktion auf Kaliumdichromat	
	keine o. fraglich	positiv
keine o. fraglich	600	18
positiv	35	0

Tab. 5/4/11 (d): Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Kobaltchlorid

Reaktion auf Amalgam-Legierung	Reaktion auf Kobaltchlorid	
	keine o. fraglich	positiv
keine o. fraglich	566	58
positiv	30	4

Tab. 5/4/11 (e): Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Quecksilberamidchlorid

Reaktion auf Amalgam-Legierung	Reaktion auf Quecksilberamidchlorid	
	keine o. fraglich	positiv
keine o. fraglich	595	15
positiv	18	18

Tab. 5/4/11 (f): Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Phenylquecksilberacetat

Reaktion auf Amalgam-Legierung	Reaktion auf Phenylquecksilberacetat	
	keine o. fraglich	positiv
keine o. fraglich	509	23
positiv	22	12

Tab. 5/4/11 (g): Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Amalgam

Reaktion auf Amalgam-Legierung	Reaktion auf Amalgam	
	keine o. fraglich	positiv
keine o. fraglich	600	15
positiv	22	14

Tab. 5/4/11 (h): Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Natriumthiosulfatoaurat

Reaktion auf Amalgam-Legierung	Reaktion auf Natriumthiosulfatoaurat	
	keine o. fraglich	positiv
keine o. fraglich	523	28
positiv	31	1

Um herauszufinden, mit welchen der getesteten Metalle bzw. Metallsalzen eine positive Reaktion der Amalgam-Dentallegierung zusammenhängt, wird wiederum für jede einzelne Kontingenztafel der exakte Test von Fisher durchgeführt. Da somit acht Tests erforderlich sind, muß das globale Niveau von 0,05 nach Bonferroni adjustiert werden: $\alpha = 0{,}00625$. Dieser Wert muß nun mit den einzelnen $\hat{p}$-Werten verglichen werden, die sich folgendermaßen berechnen:

Nickelsulfat	0,239
Palladiumchlorid	0,631
Kaliumdichromat	0,616
Kobaltchlorid	0,551
Quecksilberamidchlorid	< 0,001
Phenylquecksilberacetat	< 0,001
Amalgam	< 0,001
Natriumthiosulfatoaurat	1,000

Statistisch nachweisen läßt sich somit ein Zusammenhang zwischen einer positiven Reaktion bei der Epikutantestung der Amalgam-Dentallegierung und positiven Reaktionen bei Quecksilberamidchlorid, Phenylquecksilberacetat und Amalgam. Bei allen anderen getesteten Substanzen läßt sich eine solche Korrelation nicht statistisch verifizieren.

Für die drei Metalle, bei denen sich ein Zusammenhang nachweisen läßt, ist es sinnvoll, das Assoziationsmaß τ als ein Maß für die Stärke des Zusammenhanges zu berechnen. Quecksilberamidchlorid: $\tau = 0{,}252$ (95 %-Konfidenzintervall [0,122 ; 0,382]); Phenylquecksilberacetat: $\tau = 0{,}113$ (95 %-Konfidenzintervall [0,019 ; 0,207]); Amalgam: $\tau = 0{,}172$ (95 %-Konfidenzintervall [0,058 ; 0,286]). 25 % der falschen Vorhersagen bezüglich einer Reaktion auf eine Amalgam-Dentallegierung könnten durch Kenntnis des Testergebnisses von Quecksilberamidchlorid vermieden werden (bei Phenylquecksilberacetat 12 % und bei Amalgam 17 %). τ ist jedoch nur ein Maß für die Assoziation der beiden Merkmale einer Kreuztabelle. Um das zusätzliche Risiko eines positiven Tests bei einer Amalgam-Dentallegierung zu bestimmen, schätzen wir für die drei interessierenden Substanzen das Odds Ratio. Quecksilberamidchlorid: OR= 39,7 (95 %-Konfidenzintervall [17,3 ; 91]); Phenylquecksilberacetat: OR= 12,1 (95 %-Konfidenzintervall [5,3 ; 27,4]); Amalgam: OR= 25,5 (95 %-Konfidenzintervall [11,0; 59,3]). Patienten, die eine positive Testung bei Quecksilberamidchlorid vorweisen, haben somit ein mindestens 17fach erhöhtes Risiko gegenüber Personen mit negativem Test, auch auf eine Amalgam-Dentallegierung zu reagieren. Bei Phenylquecksilberacetat liegt dieser Faktor bei 5 und bei

Amalgam bei 11. Die Unterschiede des geschätzten Odds Ratios der drei Substanzen sind jedoch nicht statistisch signifikant.

5.5 Diskussion[2]

Die vollständige und korrekte Bezeichnung der vorliegenden Studie müßte lauten:

„Klinisch-epidemiologische Studie zum „allergenen/irritativen Potential" von Dentallegierungen auf der Basis eines multizentrischen Epikutantest-Screenings".

Der Epikutantest (ECT) sive Patchtest ist zwar einer der zuverlässigsten allergologischen In-vivo-Tests, seine morphologische Bewertung läßt in vielen Fällen aber keine eindeutige Differenzierung in allergische und nichtallergische (irritative) Reaktionen zu.

Auch eindeutig positive und stark positive Testreaktionen sind nicht absolut beweisend für eine allergische Spättypreaktion (Typ 4 b nach Coombs und Gell) im immunologischen Sinne.

Bei niedriger Sensibilisierungsintensität bzw. geringer Reaktionsbereitschaft der Haut können andererseits auch bei Allergien nur schwache/fragliche Reaktionen resultieren. Insbesondere bei erhöhter Reaktionsbereitschaft der Haut, z. B. bei atopischer Diathese, floriden entzündlichen Hauterkrankungen oder in der Umgebung anderer positiver Testreaktionen, erzeugen fakultative Irritantien nichtallergische Testreaktionen, die zwar meist nur schwach bzw. erkennbar irritativ sind, keineswegs selten aber auch vom Erfahrenen nicht eindeutig von allergischen 1+ und 2+ Reaktionen unterschieden werden können. Hier sind dann Testkontrollen mit Verdünnungsreihen, offene Anwendungstests, klinische Daten etc. für die Urteilsfindung notwendig, d. h. Kriterien, die in dieser Studie nicht verfügbar waren. Völlig vermeidbar ist der genannte Mangel an Spezifität des ECT nicht, da zu geringe Testkonzentrationen dessen Sensitivität beeinträchtigen würden. Für die üblichen Testsubstanzen sind aus großen Anwendungsstudien optimierte Testkonzentrationen bekannt. Relativ ungünstig ist selbst hier der Spezifitäts-/Sensitivitäts-Index bei den Metallsalzen. Für Legierungsscheiben fehlen entsprechende Daten und sind rein physikalisch zusätzliche Irritationen zu erwarten. Alle mit dem Kurzterminus „allergene Potenz" getroffenen Aussagen der Studie unterliegen - mehr oder weniger - dieser Einschränkung, d. h., daß sie sich auf allergische oder irritative Reaktionen stützen, und andererseits von den dabei nicht berücksichtigten fraglichen Reaktionen ein nicht quantifizierbarer Anteil allergischer Pathogenese sein kann.

Unabhängig von ihrer Pathogenese besagen positive Hauttests allein nichts über einen Kausalzusammenhang zwischen getesteten Noxen und aktuellen Symptomen bzw. Beschwerden. Der Beweis, daß es sich nicht nur um reine Koinzidenzen handelt, erfordert subtile Einzelfall-Diagnostik und ist speziell bei Dentallegierungen (DL) schwierig. Falls DL

[2] Autor: Prof. Dr. med. G. Richter, Dresden

allergische Patchtest-Reaktionen auslösen, so ist damit nichts über den primären Sensibilisierungsmodus gesagt. In der Regel kommen DL-Metalle auch in zahlreichen anderen Noxen vor und erfolgt die Sensibilisierung durch entsprechende Hautkontakte, nicht durch DL via Schleimhaut. Die diesbezüglich relevanten immunologischen Begründungen und epidemiologischen Daten sowie generelle Hinweise zur Problematik der Testung von Dentalwerkstoffen sind in aktuellen Publikationen aus der DKG zusammengefaßt [4, 9, 10, 11].

Die vorliegende Studie kann als epidemiologisches Screening mit multizentrischer Datengewinnung naturgemäß keine eindeutigen Aussagen zur Genese von Sensibilisierungen und Relevanz von Testbefunden machen. Die Unsicherheit betreffs deren pathogenetischer Wertung (allergisch oder irritativ) wurde mit dieser Einleitung begründet. Dessen ungeachtet bieten die vorliegenden Daten eine Reihe interessanter Aspekte und Konsequenzen, die in der Reihenfolge der „Statistischen Datenauswertung" vor dem Hintergrund einschlägiger eigener früherer Analysen [8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16] und der internationalen Literatur diskutiert werden sollen.

Die Deskription der Daten zeigt eine sehr unterschiedliche Beteiligung der einzelnen Kliniken/Praxen (von 3 bis 87 Fälle), aus der aber primär keine systemische Beeinflussung der Ergebnisse ableitbar ist. Auch die Verteilung auf unterschiedliche Regionen (alte/neue Bundesländer, Berlin, Graz und Zürich) dürfte nicht von wesentlicher Bedeutung für die Ergebnisse sein. Die regelmäßigen Analysen der gesamten Testdaten von z. Z. 29 deutschsprachigen Kliniken im Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) zeigen zwar durchaus regionale Differenzen bei einzelnen Substanzen bzw. in kürzeren Zeiträumen, aber keine prinzipiellen Unterschiede bei den hier interessierenden Metallen. Die mit 81,2 % überproportionale Beteiligung der Frauen (Anteil an den 1996 im IVDK erfaßten 9600 Patienten: 64,6%) erklärt sich daraus, daß Frauen sowohl in der Klientel mit vermeintlicher Dentalwerkstoff-Unverträglichkeit als auch in der mit Metallallergien (speziell gegen Nickel) bei nahezu allen Untersuchungen überrepräsentiert sind. Die Quoten von vermutlicher oder sicherer Hautatopie (27,8 %) liegen deutlich über den für „jetziges oder früheres atopisches Ekzem" in der IVDK-Gesamtklientel (1996: 18,3%) und könnten so eine etwas erhöhte Irritabilität unter den Patienten dieser Studie erwarten lassen. Allerdings ließ sich für das erhöhte Odds Ratio (OR) bei vermutlicher Hautatopie [1, 3] bzw. klinisch sicherer Hautatopie [2, 6] kein signifikanter Einfluß auf die Testreaktionsquoten nachweisen. Bei der IVDK-Studie [10] waren Atopiker in der Gruppe „Patienten mit Mundschleimhaut-/Dentalwerkstoff-Problemen" sogar unterrepräsentiert. Am ehesten dürfte sich die Eigenschaft der Atopikerhaut, auf Metallsalzkontakte vermehrt mit follikulären Reaktionen zu reagieren, in der Quote fraglicher Reaktionen niederschlagen, die in die Studienwertung nicht direkt einbezogen wurden.

Ein Vergleich der Altersstrukturen mit den IVDK-Daten ist wegen differenter Klasseneinteilungen nicht möglich und für die Studie auch entbehrlich.

Das Konzept der Studienplanung (s. Abschn 5.1) konnte in der Praxis nicht immer voll realisiert werden. Die unterschiedliche Besetzung der Testgruppen wurde im Statistik-Kapitel

bereits dargestellt. Die Vorstellung, daß sich etwa je die Hälfte der Probanden aus Patienten mit gesicherten Metallallergien (unabhängig von deren Provenienz und der Art des Metalls) bzw. mit Mundschleimhautbeschwerden rekrutieren würde, erfüllte sich nicht. Es wurden auch Patienten mit nicht an der Mundschleimhaut lokalisierten Beschwerden einbezogen. Die Gruppeneinteilung im Schlußbericht interferiert stark mit dem Basisteil, so daß letztlich 3 Kollektive resultieren.

A) „Patienten mit früher nachgewiesener Metallallergie", im wesentlichen nach Unverträglichkeitsreaktionen an der Haut (s. Tab. 5/2/2). In Einzelfällen wurde die Metallallergie auch bei anderen Verdachtsdiagnosen diagnostiziert (Endoprothesen, Gingivo-Stomatitis u.a.m.).
B) Patienten mit „Verdacht auf Metallallergie", der sich vorwiegend gründete auf
   B1) objektivierbare Mundsymptome oder
   B2) subjektive Mund- bzw. sonstige Symptome, jeweils bei Versorgung des Gebisses mit Dentallegierungen.

Die in der „Statistischen Datenanalyse" zu diesen sich überlappenden Teilmengen angegebenen Daten (s. Odds Ratio, Tab. 5/3/1) zeigen: Die Quoten positiver DL-Tests nehmen in der Reihenfolge A > B 1. (>) B 2. ab, d. h., sie sind eher Epiphänomene bei bekannter Metall-/Metallsalzallergie als Folge des Kontaktes mit DL bzw. Ursache von Beschwerden im Mund.

Daß Frauen ein signifikant höheres OR (3,8) für positive DL-Tests aufweisen, ist weder aus einer generell gesteigerten unspezifischen Irritabilität noch einer spezifischen DL-Intoleranz zu erklären. Am ehesten kommt eine Korrelation mit o. g. Gruppeneinteilung (A - B 2.) in Betracht, da die häufigsten Metallallergien (gegen Nickel und Kobalt) vorrangig Frauen betreffen.

Die statistische Datenanalyse (Tab. 5/3/6) zur ersten Hauptfragestellung verdeutlicht die in der Diskussionseinleitung dargelegte Problematik: Epikutantests mit Dentallegierungen können nur „Allergien" im alten Pirquet'schen Sinne nachweisen, d. h. erhöhte Empfindlichkeit jedweder Genese. Mit immunologisch definierten Allergien im Sinne von Antigen-Antikörper-Reaktionen ist das keineswegs gleichzusetzen. Letztere sind wahrscheinlicher bei 2+ Testreaktionen, rein irritative/nichtallergische Pathomechanismen dagegen bei den fraglichen Testausfällen. Die korrekte Bezeichnung der sogenannten Zielvariablen dieser Studie wäre deshalb „Intoleranz-Potential". Immunologisch relevante Patchtest-Ergebnisse sind am sichersten mit Testsubstanzen zu erfassen, die kaum irritative Hautreizungen verursachen und dennoch ausreichen, um als sogenannte Haptene im Testfeld eine allergische Kontaktekzemreaktion auszulösen. Eine Maßzahl, um diese Eignung von Testsubstanzen zu evaluieren, ist der Reaktionsindex RI nach Brasch et al. [1]:

$$RI = (a-q-i) : (a+q+i),$$

wobei a für allergische, q für fragliche und i für erkennbar irritative Testreaktionen steht. In Tab. 5/3/6 sind q+i unter „fragliche Reaktionen" zusammengefaßt. Für die dort aufgeführten Gruppen ergibt o. g. RI folgende Rangfolge:

1. Nickel (RI: +0,67)
2. Amalgam (+0,15)
3. Kobalt (± 0)
4. Silber (-0,2)
5./6. Pall.-Sil.-Gold-Zinn und Pall.-Silber (-0,24)
7./8. Pall.-Kupfer und Hochgold (-0,33)
9. Titan (-0,38)
10. Goldred.-Pall. (-0,44)
11. Goldred.-Silber (-0,6)
12. Mittelgold (-0,7)
13. Gold-Universal (-0,88)

Innerhalb der Gruppe „Nickel" erreichen

Ni 65	Cr 23	Mo 10	den RI 1,0
Ni 76	Cr 13	Mo 3	den RI 0,74
Ni 61	Cr 21	Mo 9	den RI 0,71
Cu 75	Al 15	Ni 7	den RI 0,63
Ni 59	Cr 26	Mo 11	den RI 0,43

Im IVDK-Gesamtpool errechneten sich bei Metallen im Standardtestblock für Nickelsulfat +0,68, Kobaltchlorid 0,28, Kaliumdichromat 0,2 und für Quecksilberamidchlorid ein RI von +0,06 [1]. Aus diesen Zahlen ergibt sich: Nickel-DL sind zur Auslösung positiver Testreaktionen ebenso geeignet wie die Standard-Testsubstanz 5% Nickelsulfat in Vaseline. Besonders viele positive Reaktionen (11,2 %) löste Rexillium III (Legierung E in Tab. 5/3/6), d. h. die DL mit der höchsten Nickelfreisetzung (127 µg/cm^2 pro Tag) aus. Ähnliche Ergebnisse, d.h. positive Korrelation von positiven Hauttests und höherer Löslichkeit im Korrosionstest [8, 14, 16] bzw. Abnahme der Testquote bei verringerter Ionen-Freisetzung nach Passivierung [13, 14] sind aus früheren Untersuchungen bekannt.

Angesichts der hohen Prävalenzen von Nickelallergien in fast allen Patientenkollektiven dermatologischer Testabteilungen (IVDK 1996: 15,2 %) aber auch in Stichproben aus der Gesamtpopulation (bis über 20 % bei Mädchen/jungen Frauen) sind hier die positiven Tests vorrangig als Ausdruck echter „immunologischer" Allergien zu interpretieren. Auch wenn die immunologische Reaktionsfähigkeit der MSH geringer ist als die der Haut und allergische Fernreaktionen durch orale/enterale Nickelresorption eher selten und schwer objektivierbar sind, so zwingen alle hier ermittelten Daten der Gruppe „Nickel"-DL zur Empfehlung, auf derartige DL bei Nickelallergikern generell zu verzichten.

Interessant ist hier eine europäische Multizenter-Studie [6], in der sich abzeichnet, daß orale Exposition mit Nickel-DL bei noch nicht allergischen Kindern die Quote der späteren

Nickelsensibilisierungen durch Modeschmuck/Ohrstecker reduzieren kann, d. h., daß eine gewisse Immuntoleranz erzeugt wurde.

Der RI +0,15 bei Amalgam spricht im Zusammenhang mit der positiven Korrelation zu anderen Quecksilbertests (siehe Abschn. 5/4/6) ebenfalls für einen Großteil echter allergischer Testreaktionen; gleiches kann - in geringerem Umfang - auch noch für die Gruppe Kobalt gelten.

Bei den übrigen DL mit negativen RI's überwiegen die fraglichen Tests und kann eine pathogenetische Wertung der Reaktionen nur wie bereits erwähnt im Komplex mit weiteren Informationen (Anamnese, Verlauf unter Karenz, Klinik, flankierende bzw. wiederholte Testungen) erfolgen.

In jedem Falle verdeutlichen sie das „Intoleranz-Potential" der DL (siehe Tab. 5/3/7 bis 5/3/9). Würden hierzu auch die nur fraglichen Tests mit einbezogen, dann könnten die negativen Testquoten (Tab. 5/3/6/Spalte 3) als Richtwert für die Verträglichkeit von DL-Scheiben auf der Haut gelten. Diese Rangfolge (statistisch unbearbeitet) weicht zwar etwas von der der „geschätzten allergenen Potentiale" (Tab. 5/3/7/Spalte 3) ab: Hochgold Rang 3 bei negativen Tests versus 5 bei „geschätztem allergenen Potential", Mittelgold 4 versus 3, Gold-Universal 8/9 versus 1, Goldred.-Pall. 5 versus 6, Goldred.-Silber 1 versus 1, Palladium-Kupfer 7 versus 7, Palladium-Silber 6 versus 8, Pall.-Silber-Gold-Zinn 8/9 versus 10, Silber 2 versus 4, Nickel 12 versus 12, Titan 10/11 versus 8, Kobalt 10/11 versus 11. Bis auf „Gold-Universal" sind die Differenzen jedoch unerheblich. Das stützt die Annahme einer engen Korrelation zwischen den beiden Bewertungskategorien.

Interessant wären hier die Assoziationen zwischen fraglichen und positiven Tests im Einzelfall sowie die isolierte Betrachtung der Probanden mit nur einzelnen positiven Tests, denn in der Testpraxis gelten multiple Reaktionen, sofern sie nicht auf ein gemeinsames Hapten/Gruppenallergen bezogen werden können, als suspekt für unspezifische Empfindlichkeitsreaktionen. Eine statistische Analyse derartiger Fälle erübrigte sich allerdings, da bereits die Gesamtheit positiver Tests keine signifikante Differenzierung zwischen den Gruppen (exkl. Nickel), geschweige denn zwischen den Einzellegierungen erlaubte.

Neben den noch zu besprechenden Legierungen, deren Inhaltsstoffe z. T. separat getestet wurden, erscheinen bemerkenswert:

- Titan mit hohen Reaktionsquoten (Rang 8; inkl. fragliche Reaktionen Rang 10/11). Klinisch relevante, hinreichend gesicherte Allergien finden sich in der einschlägigen Literatur [2, 3, 5, 11, 12] extrem selten. Im Gewebe gilt Titan als besonders verträgliches, inertes Metall. Diese Annahme muß für epidermale Kontakte (48 h okklusiv auf schwitzender Rückenhaut) sehr relativiert werden. Auch wenn die genaue Pathogenese dieser Reaktionen unklar bleibt, muß mit ihnen, zumindest bei empfindlicher Haut, durchaus gerechnet werden.

- Hohe Unterschiede der Reaktionsquoten zwischen Legierungen aus gleichen Metallen, mit lediglich veränderten Prozentsätzen bzw. geringfügigen Zusätzen. Analoges ist für das Löslichkeits-/Liberationsverhalten aus werkstoffkundlichen Forschungen zwar bekannt, bei Verträglichkeits- bzw. allergologischen Hauttests müßte das aber sicher noch mehr beachtet werden. Die übliche Testpraxis, die gerade verfügbaren Legierungsscheiben aus der gleichen Gruppe mit lediglich gleicher qualitativer Zusammensetzung zu verwenden, trägt dem gleichfalls nicht Rechnung. In der Einzelfalldiagnostik muß die tatsächlich eingesetzte Legierung beschafft und getestet werden.

Bei den Nebenfragestellungen ist zunächst bemerkenswert, daß für die Testserien I, III und V ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen Reaktionsquote und testender Klinik besteht. Hier gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten:

1) zumindest während des Untersuchungszeitraumes betreffs Allergielage/Irritabilität unterschiedliche Patientenklientel (im Sinne von Clustern);
2) Differenzen bei der Testablesung, was angesichts der Bewertungsstandardisierung in der DKG allerdings nicht sein dürfte. Eine Entscheidung ist anhand der Datenlage nicht möglich.

Von besonderem Interesse ist die Fragestellung nach den Assoziationen zwischen „allergenem/irritativem Potential" (aiP) der Dentallegierungen (DL), Löslichkeit der Metalle aus den Legierungen (L) und positiven Epikutantests (ECT), mit den einschlägigen DKG-Testblöcken bzw. den speziell für diese Studie von der Firma Hermal hergestellten Palladiumchlorid(PdCl)- bzw. Nickelsulfat-Testreihen. Logik und Erfahrungen aus vergleichbaren Teststudien mit anderen komplexen Noxen lassen erwarten, daß L und aiP straff miteinander korrelieren und die Metallsalz-ECT's dem folgen, sofern das aiP durch echte (immunologische) Allergien dominiert wird.

Letztgenannter Zusammenhang müßte umso deutlicher werden, je ausgeprägter die Sensibilisierung ist (hoher Score-Wert bei den Tests mit Konzentrationsreihen).

Wie schon bei den Reaktionsindices besprochen, erweist sich auch hier (Tab. 5/4/5) für die Gruppe „Nickel" eine signifikante Assoziation. Allerdings steigt die Quote der Reaktionen auf Nickel-DL erst ab einem Titrations-Score ≥ 2, d. h.1 % Nickelsulfat in Vaseline, bis zum Score 4 (0,1 % NiSO4) deutlich, danach bis Score 5 (0,01 % NiSO4) noch gering und bis Score 6 (0,001 %) dann nicht mehr weiter. Bei Patienten mit ausschließlich positiver Reaktion auf 5% NiSO4 reagierten keineswegs mehr DL als bei Probanden mit völlig negativen Nickeltests. Diese Daten unterstreichen nachdrücklich die hohe Bedeutung von Testtitrationen für die Vorhersage der Mitreaktions-Wahrscheinlichkeit komplexer Noxen.

Diese Aussage gilt ebenfalls für die Zusammenhänge zwischen Palladium-DL und der Testtitration mit Palladiumchlorid (1 %, 0,5 %, 0,1 % und 0,01 % in Vaseline = Score 1 bis 4). Statistisch wird sie schwächer (siehe Tab. 5/4/6) in der Reihenfolge: a) goldreduziertes Palladium; b) Palladium-Kupfer; c) Palladium-Silber und d) Palladium-Silber-Gold-Zinn.

Stellt man zu diesen 4 Gruppen alle verfügbaren Parameter (Löslichkeiten; Assoziationsmaße und Signifikanzniveaus jeweils für Palladiumchlorid-Allergiker gesamt bzw. ohne gleichzeitige Nickelallergie (Tab. 5/4/7); „allergene" Potenz; Reaktionsindex und Quote völlig negativer Tests skalierend in einer Matrix zusammen, so resultiert kein einheitliches Bild. Das kann bei Würdigung aller bisherigen Testerfahrungen und der gesamten Datenlage nicht überraschen: relativ geringe Häufigkeiten bei sicher positiven DL-Tests, hohe Überlagerung durch fragliche und/oder irritative Testreaktionen, sowohl bei den DL wie auch bei Palladiumchlorid. Hilfreicher als die statistische Gesamtbetrachtung ist hier die Konzentration auf Einzelfälle (siehe Tab. 5/3/11). Dabei zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen hoher Palladiumliberation aus DL und hohem Score im Palladiumchlorid-Test. Andererseits sind die fraglichen DL-Reaktionen vermehrt mit niedrigen Scores kombiniert. Das bedeutet: Analog zu den Nickellegierungen erzeugen auch Palladium-DL mit höherer Löslichkeit vermehrt echte allergische Kontaktreaktionen, für deren Vorhersage Tests mit Palladiumchlorid hilfreich sind, insbesondere wenn diese auch noch mit geringen Testkonzentrationen positiv ausfallen. Bei den anderen Palladium-DL ist, wie bei den meisten DL, die Überlagerung durch fraglich positive/irritative Testreaktionen so groß, daß derartige Assoziationen zwar ebenfalls anzunehmen, statistisch aber nicht faßbar sind. Bei den fraglich positiven DL-Tests mit positivem PdCl-Test kann eine echte Allergie vorliegen, muß es aber nicht. Bei negativem PdCl-Test ist eine irritative Reaktion anzunehmen. Welche Rolle dabei die Freisetzung von Indium und/oder Gallium spielt, bleibt offen. Bei Patchtestungen wegen Kontaktstomatitis ergaben Indium-II-chlorid (10% W) und Galliumchlorid (10% W) bei 17 Patienten keine Reaktionen [7].

Unter den ausgewiesenen Allergenen werden beide Metalle in den wichtigsten Monographien [2, 3, 5, 12] nicht erwähnt. Auch wenn sie in der vorliegenden Studie nicht separat mitgetestet wurden, scheiden sie als alternative Haptene praktisch aus. Die Frage, ob Patienten mit isolierter Palladiumallergie (ohne Nickelallergie) eher auf Pd-DL reagieren, als Nickelallergiker mit zusätzlicher PdCl-Testreaktion, läßt sich anhand des vorliegenden Materials nicht entscheiden. Auch erstere zeigten ein erhöhtes Risiko für positive Reaktionen auf Palladium-DL (siehe Tab. 5/4/7); die Assoziationen waren aber geringer als bei letzteren, annehmbar aufgrund der sehr geringen Häufigkeiten.

Daß Palladiumchlorid-Reaktionen fast immer (>80%) mit einer Nickelallergie gekoppelt sind und andererseits metallische Palladiumscheiben dabei nur sehr selten mitreagieren, ist aus der Literatur bekannt [11]. Ein bemerkenswertes Ergebnis dieser Studie ist, daß auch die aus der Testtitration beider Metallsalze gewonnenen Score-Werte hochsignifikant ($r = 0{,}59$) miteinander korrelieren.

Das heißt in der Zusammenschau der Daten: Je höher der Grad der Nickelsensibilisierung, umso größer die Wahrscheinlichkeit einer hohen Intensität der PdCl-Allergie, umso höher die Chance von allergischen Reaktionen auf DL, die hinreichende Pd-Mengen freisetzen.

Diese Aussage gilt nicht für eine isolierte Nickelallergie; sie legt aber nahe, zumindest bei entsprechender Fragestellung, beide Metallsalze in einer Verdünnungsreihe zu testen.

Auch zwischen positiven Tests auf Kobalt-DL und Kobaltchlorid besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang (siehe Tab. 5/4/9). Kobalt kommt in vielen Noxen vor und ist zudem ein Kopplungsallergen bei Chromat- und Nickelsensibilisierungen. Dementsprechend hoch ist seine Positivquote im Testscreening (IVDK 1996: 4,6 %). Es wurde in der Studie nicht speziell in einer Verdünnungsreihe mitgetestet. Die Verknüpfung aller ermittelten Parameter mit den Testwerten der einzelnen DL fällt auch hier uneinheitlich aus. Dessen ungeachtet ähnelt die Gesamtbewertung der bei den Pd-Legierungen. Da Kobalt-DL mit einem Reaktionsindex ± 0 noch vergleichsweise gut testfähig sind, sollten sie bei entsprechenden Fragestellungen auch in Kombination mit einer Kobaltchlorid-Testtitration überprüft werden.

Testungen mit Goldsalzen führen oft zu Irritationen, sind schlecht reproduzierbar und werden in der Literatur betreffs ihrer Korrelation zur klinischen Intoleranz von Goldlegierungen kontrovers diskutiert [11]. In den meisten Publikationen gilt letztere als selten, wobei im Einzelfall kaum zu entscheiden ist, ob der Test mit einem Goldsalz (am günstigsten ist noch Natriumthiosulfatoaurat 0,5 % V) falsch positiv, d. h. lediglich eine irritative Säurereaktion war, oder ob doch eine Allergie besteht und die Liberation aus der Goldlegierung nur zu gering ist, um eine allergische Testreaktion auszulösen. Die Daten der Studie sprechen mehr für die erste Erklärung. Es wurden etliche DL mit nachgewiesener Goldfreisetzung und zahlreichen fraglichen oder positiven Testreaktionen mitgeführt und noch nicht einmal die zu erwartende Zufallskoinzidenz mit den positiven Natriumthiosulfatoaurat-Tests erreicht. Die Konsequenz hieraus sollte größte Zurückhaltung bei der Annahme einer klinisch relevanten Gold-DL-Allergie allein aufgrund positiver Goldsalztests sein.

Praktisch bedeutsame Ergebnisse lieferte die zusätzliche Testung mit einer Amalgam-Legierungsscheibe: 37 (5,4%) positive Reaktionen (davon 12 stark positiv) und 27 (3,9%) fragliche Reaktionen; einen akzeptablen Reaktionsindex von +0,15; außerdem signifikante Zusammenhänge zu den Testquoten mit Quecksilber(II)-amid-chlorid 1 % V, Amalgam 5 % V und Phenylquecksilberacetat 0,05% V. Mit den ersten beiden Testsubstanzen war bei echter Amalgam-Allergie die Assoziation zu erwarten. Für die letzte stellt sie eine Überraschung dar, denn die organischen Quecksilberverbindungen gelten üblicherweise nicht als Indikator für eine Amalgamallergie [4, 9]. Die flankierenden Analysen - auch der anderen positiven Metallsalztests (siehe Tab. 5/4/11) - belegen mit den nichtsignifikanten Assoziationen, daß es sich hier um ein Spezifikum der Quecksilberverbindungen und nicht um eine pauschale Hyperreaktivität auf Metallsalze handelt.

5.6 Zusammenfassung der Diskussion

Zusammenfassend ergibt dieser allergologisch-epidemiologische Studienteil ein zwiespältiges Resultat, bei dem aber beide Anteile praktisch bedeutsam sind.

1. Zahnmedizinisch auf Biokompatibilität und klinische Verträglichkeit geprüfte Dentallegierungen führen bei 48stündiger okklusiver Applikation auf der Haut relativ häufig zu Reaktionen (bis zu 13 % Gruppe Nickel, 10 % Amalgam, 6,5 % übrige), davon i. a. mehr

fragliche als eindeutig positive oder gar stark positive. Diese Reaktionen sind z. T. nichtallergischer Genese - physikalisch durch Metallscheibe plus Okklusion bzw. chemisch durch Metallionen plus Schweiß; z. T. sind sie Ausdruck einer allergischen Spättyp-Reaktion. Eine sichere Trennung ist allein anhand der Morphe des Epikutantestergebnisses nicht immer möglich. Die ermittelten und berechneten Maßzahlen geben zunächst nur das „allergene und irritative Potential" der DL wieder. Dieses ist selbst innerhalb der Gruppen nicht einheitlich und korreliert nur z. T. mit den Löslichkeitswerten. Deshalb sollte die Testung von DL möglichst mit der verwendeten oder zu verwendenden Legierung erfolgen, da nach den bisherigen Unterlagen Querschlüsse allein aufgrund qualitativ gleicher Zusammensetzungen unsicher erscheinen.

2. Die Aufdeckung von allergischen Reaktionen im immunologischen Sinne (Ag-AK-Reaktionen, Typ 4 b nach Coombs und Gell) erfordert subtile Einzelfalldiagnostik: mit (ggf. wiederholten) Testungen von DL und Metallsalzen in Konzentrationsreihen sowie mit kritischer Würdigung von Anamnese, Klinik und Verlauf. Obwohl das mit diesem multizentrischen Screening so nicht realisierbar war, ergaben sich durchaus signifikante Assoziationen zwischen Testtitrations-Scores von Nickelsulfat und Palladiumchlorid bzw. Reaktionsquoten von Kobaltchlorid und Quecksilberverbindungen einerseits und „allergenem Potential" der entsprechenden Legierungsgruppen andererseits.

3. Die Ergebnisse positiver Hauttests mit DL, gleich ob irritativer oder allergischer Genese, dürfen zwar keinesfalls schematisch auf deren Verträglichkeit im Mund übertragen werden. Sie stellen aber, flankiert von Testungen mit den einzelnen Inhaltsstoffen in Verdünnungsreihen sowie Kenntnissen über deren Freisetzung aus den DL, noch immer die aussagefähigsten diagnostischen Parameter dar.

5.7 Literatur zur Diskussion

1. Brasch, J., Geier, J., Henseler, T.: Evaluation of patch test results by use of the reaction index - An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Contact Dermatitis 33: 375-380 (1995)

2. Cronin, E.: Contact Dermatitis. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York (1982)

3. Foussereau, J., Benezra, C., Maibach, H.: Occupational Contact Dermatitis. Munksgaard, Kopenhagen (1982)

4. Fuchs, Th.: Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergiegruppe der DDG zur Amalgam-Allergie. Dermatosen 4:74 (1994)

5. de Groot, A. C.: Patch Testing. Elsevier, Amsterdam, London, New York, Tokio (1994)

6. von Hoogstraten, I. M. W. et al.: Preliminary results of a multicenter study on the incidence of nickel allergy in relationship to previous oral and cutaneous contacts. In:

Frosch, P. J., et al. (Eds.) Current Topics in Contact Dermatitis. Springer Verlag, Berlin (1989)

7. van Loon, L. A. J., van Elsas, P.W., van Joost, Th., Davidson, C. L.: Contact stomatitis and dermatitis to nickel and palladium. Contact Dermatitis 11: 294-297 (1984)

8. Merk, H. F., Schwickerath, H., Goca, I.: Aufbrennfähige Dentallegierungen im Epikutantest. Z Hautkr 68: 646-649 (1993)

9. Richter, G.: Zur Problematik allergologischer Testungen bei vermuteter Dentalwerkstoff-Unverträglichkeit. ZM 84: 53-55 (1994)

10. Richter, G., Geier, J.: Dentalwerkstoffe - Problemsubstanzen in der allergologischen Diagnostik? Teil I: Analyse der Testergebnisse bei Patienten mit Mundschleimhaut/-Dentalwerkstoff-Problemen. Hautarzt 47: 839-843 (1996)

11. Richter, G.: Dentalwerkstoffe - Problemsubstanzen in der allergologischen Diagnostik? Teil II: Patchtestdiagnostik und Relevanzbewertung bei ausgewählten Dentalwerkstoffgruppen. Hautarzt 47: 844-849 (1996)

12. Rietschel, R. L., Fowler, J. F.: Fisher's Contact Dermatitis (Fourth Edition). Williams & Wilkins, Baltimore (1995)

13. Schwickerath, H.: Zur Passivierung von Dentallegierungen. Quintessenz Zahntech 19: 403-408 (1993)

14. Schwickerath, H.: Korrosionsprüfung und klinische Relevanz. Phillip Journal 10: 147-150 (1993)

15. Schwickerath, H., Merk, H. F.: Reaktionen auf Palladiumlegierungen im Epikutantest. ZWR 102: 866-867 (1993)

16. Schwickerath, H., Merk, H.F.: Schmucklegierungen, ihr Verhalten bei der Korrosions-Prüfung und im Epikutantest. Zeitschrift für Hautkrankheiten H+G 68: 778-781 (1993)

17. Uter, W., Fuchs, Th., Häusser, M., Ippen, H.: Patch test results with serial dilutions of nickel sulfate (with and without detergent), palladium chloride, and nickel and palladium metal plates. Contact Dermatitis 32: 135-142 (1995)

5.8 Addendum

Für die Gesamtstudie zeichnet verantwortlich: Prof. Dr. Schwickerath, für die „Statistische Datenauswertung": Dr. Schneider, für die wertende Diskussion der „Klinisch-epidemiologischen Studie zum „allergenen Potential" von Dentallegierungen": Prof. Dr. Richter.

Frau Dr. Matthies, Firma Hermal, Reinbek, gilt besonderer Dank für die wiederholte Bereitstellung der Nickelsulfat- und Palladiumchlorid-Testsalben.

Dr. Schnuch und Dr. Geier (IVDK-Zentrale, Göttingen) danken wir für die aktuellen Bezugsdaten aus dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken.

Für die Datengewinnung ist den Ärzten und Ärztinnen in eigener Niederlassung bzw. in den allergologischen Abteilungen der Kliniken zu danken:

Dr. Rothe, Berlin	
Dr. v. Mayenburg, München	
PD Dr. Wehrmann, Münster	
Universitäts-Hautklinik der TU Dresden	Frau Dr. Heidelbach, Prof. Dr. Richter
Universitätsklinik für ZMK Freiburg	Dr. Nagursky
Universitäts-Hautklinik Graz	Prof. Dr. Aberer
Universitäts-Hautklinik Jena	Prof. Dr. Wollina, Dr. Gebhardt
Universitäts-Hautklinik Regensburg	Prof. Dr. Stolz
Universitäts-Hautklinik Charité Berlin	Dr. Laubstein, Dr. Zuberbier
Universitäts-Hautklinik der FU Berlin	PD Dr. Grabbe, Dr. Pfrommer
Universitäts-Hautklinik Homburg	OA Dr. Koch
Hautklinik Zentralklinikum Augsburg	Dr. Mohr, Dr. Ludwig
Universitäts-Hautklinik Hamburg	Dr. Kiehn
Universitäts-Hautklinik der RWTH Aachen	Prof. Dr. Merk
Universitäts-Hautklinik Göttingen	PD Dr. Fuchs
Universitäts-Hautklinik Zürich	Prof. Dr. Elsner
Universitäts-Hautklinik Linden MHH Hannover	Dr. Werfel
Hautklinik des Klinikums der Stadt Gera	PD Dr. Meyer
Universitäts-Hautklinik Lübeck	Dr. Dr. Kreusch, Dr. Amon
Universitäts-Hautklinik Münster	OA Dr. Brehler
Universitäts-Hautklinik Köln	Prof. Dr. Krieg, Dr. Hunzelmann
Universitäts-Hautklinik Halle	Prof. Dr. Lübbe
Universitäts-Hautklinik der LMU München	Prof. Dr. Przybilla, Dr. Rueff
Dermatologische Klinik Krefeld	Prof. Dr. Wassilew

ERHEBUNGSBOGEN EPIKUTANTEST DENTALLEGIERUNGEN

◯ Zutreffendes ankreuzen, ⌊__⌋ Zahlen einsetzen (Schlußbericht und Unterschrift auf der Rückseite)

Klinik/Praxis ⌊__⌋ /⌊__⌋

.....

BASISTEIL

1. Patient: lfd. Nr. ⌊__⌋ Geschlecht: ◯ männl. ◯ weibl. Alter bei Testung, in Jahren: ⌊__⌋
2. Haut-Atopie: ◯ nein ◯ vermutlich ◯ klinisch sicher
3. Metallunverträglichkeit im Munde: ◯ nein ◯ entfällt (keine Metalle im Mund)
   ◯ ja, objektive Symptome ◯ nur subjektive Symptome

   Art der Symptome und Metalle: _____
4. Metallunverträglichkeit auf der Haut: ◯ nein ◯ ja

   Art der Symptome und Metalle: _____
5. Metallallergie durch Testung gesichert: ◯ nein ◯ lt. Anamnese ◯ durch eigene Testung (Ergebnis in Block C eintragen)

EPIKUTAN-TESTUNG

Datum des Testes: ⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋
T T M M J J

A. Dentallegierungen

	Buch-stabe	48 h	72 h	... h	... h	KR
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11	AM**					

B. Nickelsulfat/Palladiumchlorid

Konzentration		24 h	48 h	72 h	... h	KR
Nickel(II)-sulfat	5,0%					
Nickel(II)-sulfat	1,0 %					
Nickel(II)-sulfat	0,5 %					
Nickel(II)-sulfat	0,1 %					
Nickel(II)-sulfat	0,01 %					
Nickel(II)-sulfat	0,001 %					
Palladiumchlorid	1,0 %					
Palladiumchlorid	0,5 %					
Palladiumchlorid	0,1 %					
Palladiumchlorid	0,01 %					

Bereits positive Tests mit 5 % Ni bzw. 1 % Pd können übernommen werden, sie sind hinter Zeile 1 bzw. 7 mit A (Alt) und 24 h oder 48 h (Exposition) zu kennzeichnen.

C. Weitere Testresultate mit Metallen/Metallsalzen

Metalle/Metallsalze	Reaktion nach:	24 h	48 h	72 h	... h	KR
1. Kaliumdichromat	0,5 %					
2. Kobalt(II)-chlorid	1,0 %					
3. Quecksilber(II)-amid-chlorid	1,0 %					
4. Phenylquecksilberacetat	0,05 %					
5. Amalgam	5,0 %					
6. Kaliumdicyanoaurat	0,002 %					
7. Natriumthiosulfatoaurat	0,5 %					
8. Zinn-II-chlorid	0,5 %					
9. Cadmiumchlorid	0,5 %					
10. Kupfer-II-sulfat	1,0 %					
11. Amalgam-Legierungsmetalle	20,0 %					
12.						
13.						

SCORE entspr. DKG/IVDK:
- negativ;
+ Erythem, Infiltrat, evtl. diskrete Papeln;
++ Erythem, Infiltrat, reichlich Papeln, Vesikel;
+++ Erythem, Infiltrat, konfluierende Vesikel;
? alle fraglichen oder irritativen Reaktionen, ohne weitere Differenzierung

KR = Klinische Relevanz
F = früher
J = jetzt
? = nicht feststellbar

Bitte wenden!

Bögen bitte monatlich sammeln und bis zum 3. Tage des Folgemonats
an das Projektsekretariat senden:

Projektsekretariat
Institut der Deutschen Zahnärzte
Postfach 41 01 69

50861 Köln

Klinikstempel

Schlußbericht:

Der Test wurde
- ○ protokollgemäß durchgeführt
- ○ vorzeitig abgebrochen (Gründe bitte unten erläutern)
- ○ nicht begonnen
- ○ Patient willigte nicht ein
- ○ Selektionskriterien nicht erfüllt (bitte unten näher erläutern)

Gruppeneinteilung:
- ○ **a)** Patient mit früher nachgewiesener Metallallergie
- ○ **b)** Patient mit begründetem Verdacht auf Metallallergie

Bemerkungen (Besonderheiten, die für die Interpretation der Befunde von Bedeutung sind. Gründe für evtl. vorzeitiges Ausscheiden):

Für die Richtigkeit der Angaben:

.....

Datum und Unterschrift des Arztes/der Ärztin

Bitte wegen evtl. Rückfragen zusätzlich Namen in Druckbuchstaben und Telefon-Durchwahl

.....

Name Telefon-Durchwahl

Forschungsvorhaben zur Verträglichkeit von Dentallegierungen

gefördert vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde - Bundeszahnärztekammer - Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung

Projektsekretariat: IDZ, Universitätsstr. 71-73, 50931 Köln
Telefon 0221/4001-141, Telefax 0221/404886

Merkblatt zur Durchführung des Epikutantestes

Jede Klinik/Praxis erhält eine Prüfstellen-Nr. vorgegeben; außerdem erhält jeder Patient eine laufende Nummer. Die Personaldaten und die lfd. Nr. des Patienten sind im **Protokollbuch** und die Basisdaten im **Erhebungsbogen** einzutragen.
Ihre Klinik/Praxis: .....

erhält die Prüfstellen-Nr.: . . . / . .

Durchführung des Testes:

(1) Die Prüfplättchen sind in Form von 1 mm dicken Scheiben zu 5 mm Durchmesser hergestellt. Jede Prüfstelle erhält einen Plastikumschlag mit 12 voneinander getrennten Plastiktaschen. In jeder von 10 Taschen befinden sich je 5 Prüfplättchen einer Legierung. Die Plättchen tragen auf einer Seite einen Code-Buchstaben, der auch auf der Tasche aufgezeichnet ist. In der 12. Tasche befinden sich 5 Prüfplättchen aus dem Füllungswerkstoff Amalgam, das nur nach besonderer Vereinbarung mit dem Patienten aufgelegt wird (s. Einwilligungserklärung).

(2) Die Buchstaben auf den Taschen sind in alphabetischer Reihenfolge angeordnet. Die Prüfplättchen sollen in dieser Reihenfolge den Taschen entnommen und in derselben Reihenfolge in den Teststreifen eingelegt werden.

(3) Vor der Anwendung im Epikutantest wird aus jeder Plastiktasche genau 1 Prüfplättchen entnommen, mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel (z.B. Crutasept) desinfiziert und auf der unbeschrifteten Seite mit 1200er Naßschleifpapier gesäubert: Dafür ist nur das beiliegende Schleifpapier zu benutzen, das denselben Codebuchstaben trägt wie das zu säubernde Plättchen.

(4) Die Legierungsscheiben müssen 48 Stunden auf der Haut belassen werden, damit eine Freisetzung möglicher Allergene erfolgen kann. Unbedingt abzulesen ist die 72-Stunden-Reaktion (nach Aufbringen der Testscheiben), da dieser Befund das entscheidende Auswertungskriterium darstellt. Zusätzliche Ablesungen sind zwischen dem 4. und 7. Tage erlaubt.

Dokumentation auf dem Erhebungsbogen:

Die Hautreaktion an jeder Kontaktstelle der Testreihe mit 10 Dentallegierungen - bei Einwilligung des Patienten zusätzlich Amalgam - (in Tab. A) sowie mit den Metallen/Metallsalzen (in Tab. B und C) wird bezüglich der *klinischen Qualität* nach den DKG-Kriterien (*IVDK-Bewertungsschema* vom 3.5.1993) beurteilt und in den Erhebungsbogen eingetragen. Die Nickel-/Palladiumtitration (Tab. B) und die übrigen Metalle/Metallsalze können so, wie es in Ihrer Einrichtung üblich ist, getestet werden. Bitte tragen Sie in Tab. C nur selbst erhobene Befunde (auch bereits vorliegende) ein. Es sollten bitte nur eindeutig positive Testreaktionen dokumentiert werden; alle fraglichen (?), unklaren follikulären (f) oder irritativen (i 1 bis 4) Reaktionen werden zusammenfassend als ? festgehalten, d.h. müssen nicht feiner aufgeschlüsselt werden.

Score:

-	**negativ**
+	**Erythem, Infiltrat, evtl. diskrete Papeln**
++	**Erythem, Infiltrat, reichlich Papeln, Vesikel**
+++	**Erythem, Infiltrat, konfluierende Vesikel**
?	**alle fraglichen oder irritativen Reaktionen, ohne weitere Differenzierung**

KR (klinische Relevanz): F = früher J = jetzt ? = nicht feststellbar

Unerwünschte Wirkungen und Begleitmedikationen werden zusätzlich als Freitext erfaßt.

Liste der Beobachtungen mit mindestens einem fehlenden Wert bei der Epikutan-Testung der Dentallegierungen zu den Zeitpunkten 48 und 72 Stunden

Nummer	Klinik	Patient
1	1	9
2	1	10
3	1	11
4	1	24
5	1	27
6	3	13
7	4	33
8	6	5
9	7	3
10	8	8
11	8	30
12	8	69
13	11	2
14	12	10
15	12	38
16	13	10
17	13	11
18	13	12
19	13	15
20	13	20
21	13	22
22	13	24
23	14	10
24	14	19
25	14	29
26	14	30
27	14	31
28	14	35
29	14	39
30	14	46
31	14	50
32	14	58
33	14	81
34	14	85
35	17	55
36	18	6
37	18	30
38	18	31
39	18	32
40	18	34
41	19	10
42	19	24
43	20	13
44	20	15
45	22	17
46	22	18
47	27	5

Auszüge aus dem

STUDIENPROTOKOLL ZUR KLINISCH-EPIDEMIOLOGISCHEN STUDIE ZUM „ALLERGENEN POTENTIAL" VON DENTALLEGIERUNGEN

2.1. Hauptfragestellung

(1) Konfidenzschätzungen der Inzidenz innerhalb von 3 Tagen im Epikutantest eindeutig positiver Hautreaktionen (nachfolgend kurz als "allergenes Potential" bezeichnet) von 49 Legierungen, die sich in 10 Legierungsklassen zusammenfassen lassen:

Gold-85%, Gold-70%, Gold-50%, Palladium, Palladium-Silber, Silber, Nickel, Kobalt, Kupfer, Titan in 49 Dentalgußlegierungen.

(2) Gibt es statistisch nachweisbare Unterschiede im "allergenen Potential" der sechs Legierungsklassen mit den Basismetallen Gold-85%, Gold-70%, Gold-50%, Palladium, Palladium-Silber und Kobalt?

2.2. Nebenfragestellungen

Wie in 2.1 wird "allergenes Potential" als Inzidenz innerhalb von 3 Tagen im Epikutantest eindeutig positiver Hautreaktionen ausgedrückt.

(1) Gibt es zwischen ausgewählten Legierungen der Klassen Gold-85%, Gold-70%, Gold-50% (mit Silber- oder mit Palladiumanteilen), Palladium, Palladium-Silber, Silber, Nickel, Kobalt, Titan, statistisch nachweisbare Unterschiede im "allergenen Potential"?

(2) Gibt es zwischen ausgewählten Legierungen der Klassen Gold-85%, Gold-70% (ohne oder mit Kupferanteilen), Gold-50% (mit Silber- oder mit Palladiumanteilen), Palladium, Palladium-Silber, Silber, Kobalt, Kupfer statistisch nachweisbare Unterschiede im "allergenen Potential"?

(3) Gibt es zwischen ausgewählten Legierungen der Klassen Gold-85%, Gold-70% (ohne oder mit Palladiumanteilen), Gold-50% (mit Palladiumanteilen), Palladium (mit Kupfer-Gallium-, Zinn-Silber- oder Zinn-Kupfer-Anteilen) und Palladium-Silber, Kobalt statistisch nachweisbare Unterschiede im "allergenen Potential"?

(4) Gibt es zwischen ausgewählten Legierungen der Klassen Gold-85%, Gold-70% (ohne oder mit Kupferanteilen), Gold-50% (mit Palladiumanteilen), Palladium (mit Kupfer- oder mit Indium-Kupfer-Anteilen) und Palladium-Silber, Nickel, Kobalt statistisch nachweisbare Unterschiede im "allergenen Potential"?

(5) Gibt es zwischen ausgewählten Legierungen der Klassen Gold-85%, Gold-70% (ohne oder mit Palladiumanteilen), Gold-50% (mit Silber- oder mit Palladiumanteilen), Palladium (mit Kupfer–Gallium- oder Silber-Gallium-Anteilen) und Palladium–Silber, Nickel, Kobalt statistisch nachweisbare Unterschiede im "allergenen Potential"?

(6) Ist das "allergene Potential" von Legierungen derselben Klasse in verschiedenen Populationen (Kliniken) reproduzierbar?

(7) Besteht für einzelne Legierungen eine statistische Assoziation zwischen dem "allergenen Potential" (ausgedrückt als Inzidenz innerhalb von 3 Tagen im Epikutantest eindeutig positiver Hautreaktionen) und der im Korrosionstest in vitro bestimmten Menge der freigesetzten Ionen ?

9.3. Statistische Methoden

(1) 1. Hauptfragestellung (s. 2.1):

Es wird für jede Legierung eine einseitige obere (1-α)-Konfidenzschranke vorgegebener "Länge nach oben" für die unbekannte Inzidenz p_i zu berechnen sein.

Für die Berechnungen wird eine Approximation durch die Standard-Gauß-Verteilung benutzt:

$$\hat{p}_i + u_{1-\alpha} \left(\frac{\hat{p}_i(1-\hat{p}_i)}{n} \right)^{\frac{1}{2}} , \quad \hat{p}_i = \frac{S_{n,i}}{n} .$$

Dabei ist $u_{1-\alpha}$ das entsprechende Quantil der Standard-Gauß-Verteilung.

(2) 2. Hauptfragestellung (vgl. 2.1):

In jeder 10er Serie wird für jeden Paarvergleich zur Entscheidung zwischen der Hypothese H_i und der Alternative A_i ein Binomialtest (mit Approximation der Verteilung unter der Hypothese durch die Standard-Gauß-Verteilung) mit der Prüfgröße

$$T_{n_i} = \frac{\left| \hat{q}_i - \frac{1}{2} \right|}{\sqrt{\frac{\hat{q}_i(1-\hat{q}_i)}{n}}} , \quad \hat{q}_i = \frac{T_{n_i}}{n}$$

durchgeführt, $i = 1,...,15$.

9.4. Adjustierungen für multiples Schätzen und Testen

(1) 1. Hauptfragestellung (s. 2.1):

Es wird ein globales Konfidenzniveau von 0,90 angestrebt.

Das nominelle, für jede einzelne Legierung anzuwendende Konfidenzniveau 1-α richtet sich dann nach der Anzahl der gleichzeitig zu überprüfenden Legierungen (multiples Schätzproblem für 49 statistische Modelle):

$$Prob \{ \; 1 \leq i \leq 49 : p_i > \hat{p}_i + \delta \} < 0,10 .$$

Nach dem Satz von Bonferroni erfordert dieses globale Konfidenzniveau von 0,90 in jedem Einzelfall ein nominelles Konfidenzniveau von

$$1 - \alpha_i = 1 - \frac{0,10}{49} = 0,998 .$$

(2) 2. Hauptfragestellung (vgl. 2.1):

In jeder 10er Serie wird die Durchschnittshypothese "H: $q_i = 1/2$ $(i = 1,...,15)$" gegen die Vereinigungsalternative "A: für mindestens ein i, $i = 1,...,15$, $q_i \neq 1/2$" zum globalen Testniveau $\alpha = 0,01$ geprüft, damit die Wahrscheinlichkeit, in allen fünf 10er Serien zusammen einen Unterschied zwischen zwei Legierungen fälschlich als signifikant zu beurteilen, mit 0,05 kontrolliert wird.

In jeder 10er Serie wird für jeden Paarvergleich ein nominelles Testniveau von 0,00067 angewandt, so daß für alle 15 Paarvergleiche derselben Serie ein globales Testniveau von 0,01 eingehalten wird.

(3) Bei der Analyse der Nebenfragestellungen (1) bis (5) ist von 30 weiteren Paarvergleichen pro 10er Serie auszugehen und dementsprechend eine Adjustierung des nominellen Testniveaus von 0,01 innerhalb jeder Serie um 1/45 vorzunehmen. Jeder Paarvergleich wird dann mit nominellem Niveau 0,00022 durchgeführt.

B. Nickelsulfat/Palladiumchlorid

Konzentration		24 h	48 h	72 h	120 h	KR
Nickel(II)-sulfat	5,0%	—				
Nickel(II)-sulfat	1,0 %					
Nickel(II)-sulfat	0,5 %					
Nickel(II)-sulfat	0,1 %	—				
Nickel(II)-sulfat	0,01 %	—				
Nickel(II)-sulfat	0,001 %	—				
Palladiumchlorid	1,0 %					
Palladiumchlorid	0,5 %	—				
Palladiumchlorid	0,1 %					
Palladiumchlorid	0,01 %	—				

Bereits positive Tests mit 5 % Ni bzw. 1 % Pd können übernommen werden, sie sind hinter Zeile 1 bzw. 7 mit A (Alt) und 24 h oder 48 h (Exposition) zu kennzeichnen.

Scores:
Nickelsulfat 3
Palladiumchlorid 0

B. Nickelsulfat/Palladiumchlorid

Konzentration		24 h	48 h	72 h	96 h	KR
Nickel(II)-sulfat	5,0%					
Nickel(II)-sulfat	1,0 %					
Nickel(II)-sulfat	0,5 %					
Nickel(II)-sulfat	0,1 %					
Nickel(II)-sulfat	0,01 %					
Nickel(II)-sulfat	0,001 %					
Palladiumchlorid	1,0 %					
Palladiumchlorid	0,5 %					
Palladiumchlorid	0,1 %					
Palladiumchlorid	0,01 %					

Bereits positive Tests mit 5 % Ni bzw. 1 % Pd können übernommen werden, sie sind hinter Zeile 1 bzw. 7 mit A (Alt) und 24 h oder 48 h (Exposition) zu kennzeichnen.

Nickelsulfat 3
Palladiumchlorid 3

B. Nickelsulfat/Palladiumchlorid

Konzentration		24 h	48 h	72 h	— h	KR
Nickel(II)-sulfat	5,0%					
Nickel(II)-sulfat	1,0 %					
Nickel(II)-sulfat	0,5 %					
Nickel(II)-sulfat	0,1 %					
Nickel(II)-sulfat	0,01 %					
Nickel(II)-sulfat	0,001 %					
Palladiumchlorid	1,0 %					
Palladiumchlorid	0,5 %					
Palladiumchlorid	0,1 %					
Palladiumchlorid	0,05%					

Bereits positive Tests mit 5 % Ni bzw. 1 % Pd können übernommen werden, sie sind hinter Zeile 1 bzw. 7 mit A (Alt) und 24 h oder 48 h (Exposition) zu kennzeichnen.

Nickelsulfat 5
Palladiumchlorid 2

B. Nickelsulfat/Palladiumchlorid

Konzentration		24 h	48 h	72 h	144 h	KR
Nickel(II)-sulfat	5,0%					
Nickel(II)-sulfat	1,0 %					
Nickel(II)-sulfat	0,5 %					
Nickel(II)-sulfat	0,1 %					
Nickel(II)-sulfat	0,01 %					
Nickel(II)-sulfat	0,001 %					
Palladiumchlorid	1,0 %					
Palladiumchlorid	0,5 %					
Palladiumchlorid	0,1 %					
Palladiumchlorid	0,01 %					

Bereits positive Tests mit 5 % Ni bzw. 1 % Pd können übernommen werden, sie sind hinter Zeile 1 bzw. 7 mit A (Alt) und 24 h oder 48 h (Exposition) zu kennzeichnen.

Nickelsulfat 4
Palladiumchlorid 4

6. Zusammenfassung

(H. Schwickerath)

Eine gezielte Auswahl von 49 Dentallegierungen, die die hauptsächlich vorkommenden Zusammensetzungen repräsentieren, wurde auf ihr Korrosions-/Löslichkeitsverhalten, ihre Zelltoxizität und ihr „allergenes Potential" überprüft. Ziel der Untersuchungen war es, aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen Hinweise auf die Verträglichkeit (Biokompatibilität) der Legierungsgruppen ableiten zu können.

6.1 Korrosion

Grundsätzlich kann festgestellt werden, daß die Menge der bei der Korrosion freigesetzten Ionen eines Metalles in keinem Zusammenhange mit dem Anteil des Metalles in der Legierung steht. So gehen in der Korrosions-Periode vom 5.-7. Tag bei der Legierung Cehadentor mit einem Kupferanteil von 14,5 Gew.-% nur 0,02 µg/cm^{2}d in Lösung, bei Pangold Ker SF mit einem Kupferanteil von nur 8,5 Gew.-% dagegen 7,62 µg/cm^{2}d (vgl. Tab. 2/8).

Die Korrosions-/Löslichkeitsuntersuchungen konnten eine Abhängigkeit von der Güte der Herstellung der Prüfkörper, von ihrer Vorbehandlung (Temperaturbeanspruchung beim Keramikbrand, Bearbeiten der Oberfläche, Absäuern), vom Korrosionsmedium (pH-Wert, Verhältnis der Menge der Lösung zur Oberfläche der Prüfkörper) und vom Einlagerungszeitraum nachweisen.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen wird eine Prüfanordnung vorgestellt, die die angegebenen Einflüsse berücksichtigt und so unter verschärften mundähnlichen Beanspruchungen die Freisetzung von Metall-Ionen aus Dentallegierungen im Langzeitversuch bestimmen läßt (vgl. Tab. 2/9).

Die Ionenfreisetzung am ersten Tage wird stark von der Vorbehandlung der Prüfkörper bestimmt und variiert deshalb sehr. Bereits längere Lagerung an der Luft oder Absäuern mindert die initiale Löslichkeit. Für die Bewertung und Abschätzung des Korrosionsverhaltens der Dentallegierungen im klinischen Einsatz halten wir die Ermittlung der Menge der freigesetzten Ionen jedes Elementes der Legierung aus den Einlagerungsperioden vom 5.-7. Tag und vom 40.-42. Tag für notwendig.

Von 19 Legierungen wurde noch die potentiodynamische Polarisation getestet [6]. Aus den aufgezeichneten Kurven wurden das Korrosionspotential E_R, das Durchbruchspotential E_0, die Stromdichte bei 600 mV, die Stromdichte im Durchbruchspotential, der Polarisationswiderstand bzw. der Korrosionswiderstand abgelesen bzw. errechnet. Auch mit diesem Verfahren kann das Korrosionsverhalten in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Immersionstestes bestimmt werden.

Für die klinische Beurteilung der Verträglichkeit einer Legierung sind die Werte der Freisetzungsraten der einzelnen Metalle im Immersionstest wesentlich aussagekräftiger als die Ergebnisse der elektrochemischen Versuche.

6.2 Korrosion und MTT-Test

Die Ergebnisse aus den vorgenannten Zellkulturuntersuchungen sind mit einigen Ergebnissen aus den Korrosions-/Löslichkeitsuntersuchungen, die im Abschnitt 2 beschrieben wurden, in der Tabelle 6/1 vergleichend aufgelistet.

Die Edelmetallegierungen sowie die Nichtedelmetallegierungen in Tab. 6/1 sind mit steigendem Wert der Zellaktivität in Pozent aufgeführt.

Tab. 6/1: Vergleichende Zusammenstellung verschiedener Werte aus den Ergebnissen der Korrosions- und Zellkulturuntersuchungen

Edelmetallegierungen

Legierungsname	Elem.	Degulor M	Main-gold SG	Bond on 4	Alba SG	Herador NH	Degu-dent H	Deva 4	Alba-bond B	Pors on 4
Zellakt. %		64,5	74	84,4	85	85,5	87,9	88	88,3	88,5
Bew. n. ISO		1	1	0	0	0	0	0	0	0
Bew. Wataha		c	b	b	b	b	b	b	b	b
Zusammens.	Au	70	71	1	10	77,8	84,5	51,1	5,3	-
Gew.-%	Pd	2	1,9	79,9	21	9,1	5	38,5	74,4	57,3
	Ag	13,5	12,2	-	57	1,3	-	-	6,5	30
	Pt	4,4	2	1	-	9,5	8	-	-	-
	Cu	8,8	12,3	5	10	0,3	-	-	-	-
	Sn	-	-	6,5	-	0,6	-	-	8	6
	Zn	1,2	0,5	-	2	-	-	-	-	2
	In	-	-	-	-	1,2	2,5	9	1	4
	Ga	-	-	6	-	-	-	1,2	4,5	-
	Ir	x	-	-	-	x	0,1	x	-	x
	Ru	-	-	x	-	x	0,1	-	0,3	-
	Fe	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-
Löslichkeit	Pd	<	<	0,28	<	<	<	<	0,2	0,13
Eluat	Ag	<	<	-	0,32	0,27	-	-	<	0,23
ppm	Cu	5,12	0,71	0,1	0,23	0,21	<	-	-	-
	Sn	-	-	-	-	<	-	-	<	<
	Zn	1,66	0,07	-	-	0,08	-	-	-	0,74
Löslichkeit	Pd	<	<	3,13	0,1	<	<	0,17	0,75	0,37
Summe µg/cm²	Ag	0,16	0,05	-	0,41	<	-	-	<	0,39
1.-4.d	Cu	5,87	1,1	0,26	0,59	<	<	-	-	-
nicht oxidiert	Sn	-	-	2,32	-	<	-	-	0,16	0,16
	Zn	1,7	0,3	-	0,16	-	-	-	-	0,25
	In	-	-	-	-	<	0,72	0,22	<	0,13
	Ga	-	-	0,43	-	-	-	-	0,14	-

Legierungsname	Elem.	Degulor M	Main-gold SG	Bond on 4	Alba SG	Herador NH	Degu-dent H	Deva 4	Alba-bond B	Pors on 4
Löslichkeit	Pd	<	<	5,87	-	<	<	0,2	1,03	0,68
7d Norm	Ag	0,12	<	-	-	<	-	-	<	0,69
µg/cm²	Cu	4,63	1,05	0,96	-	<	<	-	-	-
	Sn	-	-	<	-	<	-	-	0,12	0,12
	Zn	1,28	0,21	<	-	<	-	-	-	0,2
	In	-	-	-	-	<	1,07	0,22	<	0,1
	Ga	-	-	0,72	-	-	-	<	0,11	-
Löslichkeit	Pd	<	<	5,1	0,08	<	<	0,06	0,2	0,3
5.-7.d	Ag	<	0,05	-	0,02	<	-	-	<	0,1
µg/cm²d	Cu	0,02	0,04	0,56	<	<	<	-	-	-
	Sn	-	-	0,1	-	0,12	-	-	<	1,3
	Zn	<	<	-	<	-	-	-	-	1,5
	In	-	-	-	-	1,43	0,3	1,6	0,07	2,7
	Ga	-	-	1,2	-	-	-	0,3	0,5	-

Legierungsname	Elem.	Stabilor NF	Alba-bond E	Hera SG	Hera-dor G	Hera-bond	Hera KF	Degu-dent G	Realor	Degulor NF IV
Zellakt. %		88,9	89,2	89,3	92,4	98,8	99,4	102	103	104
Bew. n. ISO		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bew. Wataha		b	b	b	a	a	a	a	a	a
Zusammens.	Au	55	1,6	55,6	87,5	51,5	55	86	20	71
Gew.-%	Pd	9,9	78	3,7	-	26,6	9,9	-	20	2
	Ag	29	-	24,4	-	18	30	-	38	10
	Pt	-	-	1	11	-	-	10,4	x	12,9
	Cu	-	10,8	14	0,6	0,2	-	-	-	-
	Sn	1	0,2	-	-	2,7	-	-	-	-
	Zn	1	0,2	1	-	-	2	-	4	4
	In	4	1,3	0,2	1,7	0,9	2,5	1,5	16	-
	Ga	-	7,5	-	-	-	-	-	-	-
	Ir	-	-	-	0,1	x	-	-	x	x
	Ru	-	0,4	-	-	x	-	Rh1,6	-	-
	Fe	-	-	-	o,3	-	-	-	-	-
Löslichkeit	Pd	<	0,27	-	-	<	<	-	<	<
Eluat	Ag	0,14	-	-	-	<	0,13	-	0,27	<
ppm	Cu	-	0,14	0,63	0,07	0,05	-	-	-	-
	Sn	<	-	-	-	<	-	-	-	-
	Zn	0,13	0,09	0,07	-	<	-	-	0,4	0,12
Löslichkeit	Pd	<	3,8	<	-	<	<	-	0,1	<
Summe µg/cm²	Ag	0,33	-	0,46	-	<	0,28	-	0,35	<
1.-4.d	Cu	-	0,69	0,98	<	<	-	-	-	-
nicht oxidiert	Sn	<	<	-	-	<	-	-	-	-
	Zn	0,16	-	0,13	-	-	0,21	-	0,39	0,43
	In	0,23	<	<	0,17	<	0,18	0,16	0,88	-
	Ga	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-

Legierungsname	Elem.	Stabilor NF	Alba-bond E	Hera SG	Herador G	Hera-bond	Hera KF	Degu-dent G	Realor	Degulor NF IV
Löslichkeit	Pd	<	5,5	<	-	<	<	-	<	<
7d Norm	Ag	0,55	-	0,6	-	0,8	0,51	-	0,54	<
µg/cm²	Cu	-	0,39	0,88	<	<	-	-	-	-
	Sn	<	0,5	<	-	<	-	-	-	-
	Zn	0,12	<	0,1	-	-	0,16	-	0,3	0,33
	In	0,18	-	<	0,13	<	0,14	0,12	0,88	-
	Ga	-	0,57	<	-	-	-	-	-	-
Löslichkeit	Pd	<	5,8	<	-	<	<	-	<	<
5.-7.d	Ag	0,08	-	0,1	-	<	0,08	-	0,09	<
µg/cm²d	Cu	-	6,3	0,03	<	<	-	-	-	-
	Sn	<	0,25	-	-	<	-	-	-	-
	Zn	<	0,4	0,04	-	-	0,02	-	<	-
	In	0,1	2,2	0,04	0,07	0,4	<	0,3	<	-
	Ga	-	13	-	-	-	-	-	-	-

Nichtedelmetallegierungen

Legierungsname	Elem.	NPG	Rexillium III	Wiron 99	Heraenium	Biosil	Titan
Zellakt. %		48	85,8	90,5	96,2	99,9	106
Bew. n. ISO		3	0	0	0	0	0
Bew. Wataha		c	b	a	a	a	a
Zusammens.	Ni	4,3	76	65	-	-	-
Gew.-%	Co	-	0,5	-	63,5	64,8	-
	Mo	1,6	3	9,5	6,5	5,1	-
	Cr	-	13	22,5	28	28,5	-
	Ti	-	2	-	-	-	99,9
	Al	7,8	-	-	-	-	-
	Mn	-	-	-	x	x	-
	Be	-	1,5	-	-	-	-
	Fe	4	-	0,5	-	-	-
	Nb	-	-	1	-	-	-
	Ga	-	1	-	-	-	-
	Si	-	1	-	-	-	-
	Ce	-	-	0,5	-	-	-
	Cu	79,3	-	-	-	-	-
	Zn	3	-	-	-	-	-
Löslichkeit	Ni	<	0,46	0,37	-	-	-
Eluat	Co	-	<	-	0,61	<	-
ppm	Mo	-	<	<	<	<	-
	Ti	-	-	-	-	-	<
	Al	<	<	-	-	-	-
	Mn	0,14	<	-	<	-	-
	Cu	8,45	-	-	-	-	-
	Zn	0,16	-	-	-	-	-

Legierungsname	Elem.	NPG	Rexillium III	Wiron 99	Heraenium	Biosil	Titan
Löslichkeit	Ni	96	234	2,83	-	-	-
Summe µg/cm²	Co	-	0,44	-	1	8,5	-
1.-4.d	Mo	-	2,5	<	<	0,65	-
nicht oxidiert	Cr	-	5,7	<	<	0,4	-
	Ti	-	<	-	-	-	1,17
	Al	168,8	2,02	-	-	-	-
	Mn	44	-	-	<	<	-
	Be	-	19,7	-	-	-	-
	Fe	63,9	-	<	-	-	-
	Cu	1740,7	-	-	-	-	-
	Sn	54,1	-	-	-	-	-
Löslichkeit	Ni	162,7	344,3	2,9	-	-	-
7d	Co	-	0,66	-	1	9,07	-
Norm	Mo	-	4,77	<	<	0,74	-
µg/cm²	Cr	-	11,3	<	<	1,01	-
	Ti	-	0,26	-	-	-	1,08
	Al	286,1	3,48	-	-	-	-
	Mn	76	-	-	<	0,4	-
	Be	-	40	-	-	-	-
	Fe	109,2	-	<	-	-	-
	Cu	2967	-	-	-	-	-
	Zn	2,02	-	-	-	-	-
Löslichkeit	Ni	66,7*	127	0,08	-	-	-
5.-7.d	Co	-	0,3	-	<	0,57	-
oxi	Mo	-	6,2	<	<	0,14	-
µg/cm²d	Cr	-	4,5	<	<	0,09	-
	Ti	-	0,2	-	-	-	0,13
	Al	117,3*	1,9	0,08	-	-	-
	Mn	32*	-	-	<	<	-
	Be	-	-	-	-	-	-
	Fe	45,3*	-	<	-	-	-
	Cu	1226*	-	-	-	-	-
	Zn	0,72*	-	-	-	-	-

- = nicht geprüft (nicht enthalten) < = unter der Nachweisgrenze x = <1% * = nicht oxidiert

Es ist deutlich zu erkennen, daß bei den Legierungen mit dem geringsten Wert der Zellaktivität in Prozent, wie bei der Goldlegierung Degulor M und vor allem der Kupferlegierung NPG, bei denen nach Wataha die Toxizitätsantwort unter „c" einzuordnen ist, hohe Anteile an Cu- und Zn-Ionen im Eluat zu finden sind. Nur entsprechend hohe Löslichkeiten beeinflussen die Zelltoxizität. So lautet auch die Bewertung nach Wataha für alle anderen Legierungen „a" und „b" also „nicht oder schwach zelltoxisch".

Die Prüfplättchen wurden im Zellkulturmedium im nicht oxidierten Zustande für 72 Stunden eingelegt. Deswegen ist auch in der Tabelle die Summe der Löslichkeitswerte bis zum 4. Tag nach Einlagerung im „nicht oxidierten Zustande" aus den Ergebnissen der

Korrosionsversuche (Tab. 2/1) eingetragen. Es ist eine gute Korrelation zwischen den Werten der Korrosionsuntersuchungen und denen der Zellkulturtests insbesondere bei denen mit mittlerer Zelltoxizität nach der Bewertung nach Wataha zu finden.

Degulor M hat mit 64,5% Zellaktivität den niedrigsten Wert bei den Edelmetallegierungen. Sie ist eine sehr bekannte und seit langen Jahren mit am meisten verwendete, komplikationslose Legierung. Die Minderung der Zellaktivität ist ohne Zweifel auf den hohen Anteil von Cu- und Zn-Ionen im Eluat zurückzuführen. Die gute Verträglichkeit im Munde kann dadurch erklärt werden, daß die hohen Anteile von Cu und Zn im Eluat durch die große initiale Löslichkeit bestimmt werden. Die Angaben in der Tabelle 6/1 zur Ionenfreisetzung in der Periode vom 5.-7. Tag weisen aber nur noch sehr geringe Werte aus. Auch aus diesem Beispiel ist zu erkennen, welche Aussagekraft die Ergebnisse der Langzeituntersuchungen für die Abschätzung des klinischen Risikos haben und wie die Ergebnisse von Zellkulturuntersuchungen kritisch ausgewertet und eingeordnet werden müssen.

Bei den Nichtedelmetallegierungen liegen die Löslichkeitswerte aus den Korrosionsuntersuchungen wesentlich höher als die aus den Eluaten. Dies ist auf den Unterschied im pH-Wert zurückzuführen, der in der Korrosionslösung 2,3 und im Eluat etwa 7,0 beträgt. Wie aus den Grafiken der Abb. 2/3 deutlich zu erkennen ist, wirken sich niedrige pH-Werte der Korrosionslösung besonders auffällig bei korrosionsanfälligen Legierungen, wie hier bei Rexillium III mit einem niedrigen Cr-Anteil, auf die Löslichkeit aus.

Aufbrennfähige Legierungen werden beim Aufbrennen von Keramik einer thermischen Beanspruchung ausgesetzt. Aber auch nichtaufbrennfähige Legierungen können beim Löten stark erhitzt werden. Die Eluate aus den nichtaufbrennfähigen wärmebehandelten Prüfkörpern weisen stark erhöhte Werte der Cu- und Zn-Ionen auf. Das führt zu einer deutlichen Minderung der Zellaktivität. Nach 10-tägiger Lagerung an der Luft und einer weiteren Extraktion stieg die Zellaktivität im MTT-Test mit diesem Eluat der „gelagerten Prüfkörper" wieder z. T. deutlich an. Daraus ist abzuleiten, daß bei wiederholter Extraktion derselben Prüfkörper die Menge der im Eluat freigesetzten Metallionen abnimmt, wie auch beim Immersionsversuch sich eine Minderung der Löslichkeit nach mehreren Einlagerungsperioden in eine neue Korrosionslösung zeigt.

Die Menge der in Lösung gehenden Metallionen, die damit ja erst auf das Gewebe bzw. die Zellen wirken können, sei es in der Korrosionslösung oder im Eluat, kann allein noch keinen Hinweis auf den Grad ihrer Wirkung auf die Minderung der Zellaktivität geben. Um die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Metallionen in Abhängigkeit von ihren Konzentrationen abschätzen zu können, sind die Ergebnisse der TC 50-Werte für Metall-Kationen von großer Bedeutung (siehe Tab. 3/1).

So ist z. B. für eine 50%ige Minderung der Zellaktivität die etwa 6 ½fache Menge in ppm an Cu-Ionen gegenüber 0,7 ppm In-Ionen notwendig. So könnte es möglich sein, daß in den vorliegenden Zellkultur-Ergebnissen geringste Anteile von In und/oder Ga im Eluat, die unter der analytischen Nachweisgrenze liegen, den Wert der Zellaktivität mitbestimmt haben. Die Ergebnisse zeigen aber in gleichem Maße, daß die Menge der freigesetzten

Ionen die zelltoxische Wirkung bestimmt. Wenn auch die Ergebnisse mit Kupfer einen gewissen Schwellwert erkennen lassen, bei dessen Überschreiten es zu zelltoxischen Wirkungen kommt, so scheint es uns z. Z. nicht möglich, solche Schwellwerte für die Freisetzung von Ionen für den klinischen Gebrauch festzulegen. Eine Bewertung der Ionen-Freisetzung der verschiedenen Elemente an Hand der Kenntnisse ihrer TC 50-Werte scheint uns aber sinnvoll.

Von der Konzentration eines Metallions zusammen mit seinem TC 50-Wert wird seine zytotoxische Wirkung bestimmt. Es ist bekannt, daß beim Zusammenwirken verschiedener Ionen sowohl additive (synergetische) als auch reduzierende oder sich aufhebende (antagonistische) toxische Wirkungen entstehen können (siehe Tab. 3/2). Um den Zusammenhang zwischen dem ICP-Analysenergebnis, dem TC 50-Wert und dem Zytotoxizitätsgrad eines Legierungseluates zu finden, wurde eine Formel entwickelt, mit der es möglich ist, die „effektive Zytotoxizität (Z_{eff})" eines Legierungseluates in erster Annäherung abzuschätzen (siehe Abschnitt 3.5.3).

Die Bedeutung einer Berechnung der Z_{eff}-Werte liegt darin, daß der Zytotoxizitätsgrad der Legierung schon durch die Berechnung des Z_{eff}-Wertes mittels eines Immersionstestes im Zellkulturmedium, statt einer Zellkulturprüfung, abgeschätzt werden kann, nachdem die TC 50-Werte von allen Metallionen festgestellt und die Konzentration der Ionen im Eluat durch eine ICP-Analyse bestimmt sind. Dadurch können Zeit und Kosten eingespart werden.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen den Werten der Löslichkeit der Metalle im Eluat und denen in der Korrosionslösung beim Immersionstest. So kann bereits aus den Ergebnissen des Immersionstestes abgeschätzt werden, welche Abstufungen zwischen den Konzentrationen der Metallionen im Eluat zu erwarten sind.

Deshalb ist nach unserer Meinung der Immersionstest eine brauchbare Grundlage zur Bewertung der Verträglichkeit von Dentallegierungen. Es erscheint uns wichtig, das Korrosions-/Löslichkeitsverhalten nach längerer Einlagerung in die Korrosionslösung zu bestimmen.

Die Ergebnisse der Langzeitversuche haben gezeigt, daß es dabei deutliche Unterschiede im Korrosionsverhalten zwischen verschiedenen Legierungen gibt. Eine ständige Freisetzung von Metallionen in das umliegende Gewebe und/oder ein Abtransport in verschiedene Organe birgt die Möglichkeit des Entstehens von gesundheitlichen Schäden in sich. Deshalb ist zur Risikominderung unter Berücksichtigung der systemischen Toxizität der Metalle durch Transport und Einlagerung in Organe (siehe Abschnitt 6.3) eine Korrosionsprüfung sinnvoll, die unter erschwerten mundähnlichen Beanspruchungen die Freisetzung von Ionen im Langzeitversuch bestimmen läßt. Eine solche Prüfanordnung ist in der Tabelle 2/9 beschrieben.

Durch die in vielen Versuchen von mehreren Autoren festgestellte initiale hohe Freisetzung von Ionen kann es ohne Zweifel zu unangenehmen Mißempfindungen beim Patienten nach

Eingliederung eines Zahnersatzes kommen. Durch geeignete Vorbehandlungen, wie Absäuern des Zahnersatzes vor der Eingliederung, sollte diese initiale hohe Freisetzung von Ionen gemindert werden. Ein Einbeziehen dieser initialen hohen Löslichkeitswerte in einen „Korrosionswert", wie er in µg/cm^2 nach der ISO CD 10271 nach 7 Tagen Einlagerung in eine Korrosionslösung vorgesehen ist (vgl. Tab. 6/1, „7d Norm"), kann keine Aussage über die Abgabe von Ionen während einer längeren Tragezeit im Munde abgeben. Entsprechende Methoden zur Minderung der initialen Löslichkeit sind auch bei der Korrosions-/Löslichkeitsprüfung anzuwenden. Der „7-Tage-Wert" läßt aber keinen Schluß auf die Langzeit-Löslichkeit zu und erlaubt somit keine Abschätzung des klinischen Risikos (vgl. die Angaben in der Tab. 6/1 und das vorgeschriebene Beispiel von Degulor M).

Der nachgewiesene Einfluß der Herstellungs- und Bearbeitungsverfahren auf das Korrosionsverhalten von metallischem Zahnersatz zwingt zu einer konsequenten Qualitätssicherung im Dentallabor. Neben strikt einzuhaltenden Verarbeitungsvorschriften erscheint eine Oberflächeninspektion mit 10facher Meßlupe vor der Auslieferung an den Zahnarzt oder dem Eingliedern beim Patienten notwendig. Metallischer Zahnersatz mit Lunkern und/oder sichtbaren Veränderungen im Gefüge darf nicht eingesetzt werden. Es fehlen aber noch genaue Hinweise zur Durchführung einer solchen Qualitätskontrolle und der Bewertung der Oberflächenbefunde.

6.3 Korrosion und Verträglichkeit

Hinweise aus der Literatur über klinische Erfahrungen mit Nickellegierungen lassen deutlich erkennen, daß bei den Problemfällen fast ausnahmslos Legierungen zum Einsatz kamen, denen in unseren Korrosionsuntersuchungen hohe Ionenabgaben zuzuordnen sind [1, 8, 9, 10, 11].

Bei den Untersuchungen von Reuling [4, 5] zur Biokompatibilität von Dentallegierungen zeigte sich ebenfalls sowohl beim Vergleich der Organreaktionen bei Ratten nach oraler täglicher Applikation von Legierungspulver als auch der lokalen Gewebsreaktionen nach intramuskulärer Implantation bei Kaninchen sowie nach intracranialer Implantation bei Meerschweinchen eine stärkere Reaktion beider Legierungen mit niedrigem Cr-Anteil (Ni76Cr13Mo3Be2 und Ni66Cr14Ga8) gegenüber den beiden anderen Nickellegierungen mit hohem Cr-Anteil (Ni64Cr24Mo4 und Ni64Cr22Mo9). Die Legierungen mit niedrigem Chromanteil liegen mit ihren Korrosionsraten weit über den beiden anderen Nickellegierungen.

Auch bei einem tierexperimentellen Korrosionsmodell [2, 4, 5] fand sich im periimplantären Lagergewebe nach intramuskulärer Implantation eine stärkere Anreicherung der Legierungselemente Ni und Cr bei den Legierungen mit niedrigem Chromanteil. Besonders ungünstig lagen die Ergebnisse bei der berylliumhaltigen Legierung. Diese Legierung fällt auch bei den Untersuchungen zur subakuten oralen Toxizität von Legierungen [2] auf, wo sie signifikant stärkere Organreaktionen als die anderen untersuchten edelmetallfreien Legierungen hervorrief.

Auch in unseren Korrosionsuntersuchungen und bei den Epikutantestungen liegt diese berylliumhaltige Nickellegierung mit niedrigem Chromanteil eindeutig an der Spitze der Löslichkeitswerte und der allergenen Reaktionen.

Bei den Edelmetallegierungen zeigt sich in allen Untersuchungen, daß eine hohe Löslichkeit von Palladium keinen Einfluß auf die Zellaktivität wohl aber auf allergische Reaktionen erkennen läßt. Bei allen hier vorgestellten Zellkulturtests liegen die Ergebnisse der Zellaktivität in Prozent bei den Legierungen mit hoher Palladiumlöslichkeit im oberen Bereich aller untersuchten Legierungen. Die Höhe der Ionenabgabe von Nichtedelmetallanteilen aus den Legierungen wie insbesondere Kupfer, Indium und Gallium scheint dagegen von Einfluß.

Bei den Untersuchungen zur subakuten oralen Toxizität von Legierungen [2, 4, 5] wurden auch zwischen den untersuchten Edelmetallegierungen Unterschiede in den Organreaktionen beschrieben. Bei der Bewertung der signifikant stärkeren Gesamtorganreaktionen der PdCuIn- und PdSnCu-Legierungen gegenüber der AuPtPd-Legierung sollte man aber berücksichtigen, daß bei täglich verfütterten 1000 mg Legierungspulver pro kg Körpergewicht der Versuchstiere aufgrund der unterschiedlichen Dichte bei den Pd-Legierungen gegenüber der Au-Legierung die 1,6fache Menge (Volumen) den Versuchstieren eingegeben wurde.

Es zeigen sich jedoch bei gleichen verfütterten Mengen der Legierungen auf Palladiumbasis deutliche Unterschiede bei den Gesamtorganreaktionen der PdCuIn- und PdSnCu-Legierungen gegenüber der PdAgSn-Legierung, die wesentlich schwächere Reaktionswerte aufweist. Dies wäre mit der geringeren Korrosionsanfälligkeit der Legierungen der Gruppe „Palladium/Silber" gegenüber der Legierungsgruppe „Palladium/Kupfer" zu erklären, wie die Werte in der Tabelle 2/4 aufweisen.

Die Notwendigkeit solcher Tierversuche zur Prüfung der systemischen Toxizität ist zu diskutieren.

6.4 Korrosion und „allergenes Potential"

Die epidemiologische Studie zum „allergenen Potential" von Dentallegierungen zeigt die Schwierigkeiten aber auch die Möglichkeiten des Epikutantestes für den qualifizierten Allergologen. Da bei positiven Hautreaktionen auf Legierungen häufig nicht zu entscheiden ist, ob es sich um allergische Reaktionen im immunologischen Sinne oder eher um irritative Wirkungen handelt, steht der Terminus „allergenes Potential" hier generell für Intoleranzreaktionen im weitesten Sinne, nachgewiesen durch 48-stündige okklusive Exposition an der Haut. Unabhängig von den weiteren Auswertungen der Ergebnisse für die allergologische Praxis und daraus resultierende Hinweise für die Zusammenarbeit zwischen dem Allergologen und dem Zahnarzt können einige Schlußfolgerungen gezogen werden.

Für den Einsatz von Legierungen als Zahnersatz in der zahnärztlichen Praxis scheint es keine Legierung oder Legierungsgruppe zu geben, die vollkommen ohne „allergenes Potential“ ist. In der Tabelle 6/2 ist die Rangfolge der geschätzten „allergenen Potentiale“ der Legierungsgruppen, die aus der Tab. 5/3/7 entnommen sind, aufgelistet. Mit Ausnahme der Gruppe Nickel gibt es aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tab. 6/2: Rangfolge der geschätzten "allergenen Potentiale" der Legierungsgruppen (vgl. Tab. 5/3/7)

Legierungsgruppe	Rang
Gold-Universal	1
Goldred.-Silber	1
Mittelgold	3
Silber	4
Hochgold	5
Goldred.-Palladium	6
Palladium-Kupfer	7
Palladium-Silber	8
Titan	8
Pall.-Sil.-Gold-Zinn	10
Kobalt	11
Nickel	12

Für Nickellegierungen wird die Empfehlung bestätigt, daß bei Patienten, bei denen Reaktionen auf eine Nickelsulfat-Testlösung festgestellt wurde, keine Nickellegierung eingegliedert werden sollte. Grundsätzlich aber sind Legierungen mit hoher Nickellöslichkeit im Korrosionsversuch nicht zu empfehlen, wie die Ergebnisse mit der Nickellegierung Rexillium III zeigen, bei der bei einer Nickellöslichkeit, die deutlich die der anderen getesteten Legierungen übersteigt, auch die weitaus höhere Anzahl von allergischen Reaktionen beobachtet wurde.

Interessant ist hier eine europäische Multizenter-Studie, in der sich abzeichnet, daß orale Exposition mit Nickel-DL bei noch nicht allergischen Kindern die Quote der späteren Nickelsensibilisierungen durch Modeschmuck/Ohrstecker reduzieren kann, d. h., daß eine gewisse Immuntoleranz erzeugt werden kann.

Da auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen den positiven Tests bei Kobaltlegierungen und Kobaltchlorid besteht, sollten auch hier bei positiven Reaktionen auf Kobaltchlorid keine Kobaltlegierungen eingesetzt werden.

Palladiumlegierungen mit höherer Pd-Löslichkeit, wie sie bei den Legierungen der Gruppe "Palladium/Kupfer" gefunden wurden, erzeugen vermehrt echte allergische Kontaktreaktionen. Tests mit Palladiumchlorid können hier hilfreich sein, insbesondere wenn diese auch noch mit den geringen Testkonzentrationen positiv ausfallen.

Bemerkenswert erscheinen die hohen Reaktionsquoten von Titan (Rang 8/9). Im Gewebe gilt Titan als besonders verträgliches, inertes Material. Diese Annahme muß für epidermale Kontakte sehr relativiert werden.

Zur Risikominimierung sollten Legierungen mit einem Löslichkeitsverhalten, wie sie die Legierungen der "Palladium-Kupfer-Gruppe" in dieser Studie zeigen, nicht mehr eingesetzt werden. Dabei wird noch einmal besonders auf das Korrosions-/Löslichkeitsverhalten im Langzeitversuch hingewiesen. Von besonderer Bedeutung erscheinen uns neben den Löslichkeitswerten in der Einlagerungsperiode vom 5.-7. Tag die vom 40.-42. Tag für die Bewertung des Langzeitverhaltens und damit auch des zu erwartenden klinischen Verhaltens zu sein.

Amalgame zeigten im Hauttest eine gute Korrelation mit den Ergebnissen der übrigen Quecksilber-Testzubereitungen. Da eine solche Koinzidenz positiver Tests für eine echte Allergie spricht, sollten - in Analogie zu den Nickellegierungen - bei derartigen Patienten keine Neuversorgungen mit Amalgam erfolgen.

6.5 Zur Diagnose von Unverträglichkeiten

Mit keinem der angesprochenen "alternativen Verfahren" konnte bisher nachgewiesen werden, daß eine Hilfe bei der Diagnose zur Verträglichkeit von Dentallegierungen möglich ist. Es kam trotz aller Bemühungen zu keiner praktischen und erfolgversprechenden Mitarbeit.

Eine Ausnahme bildet die von Prof. Dr. G. Siebert durchgeführte Studie an der FU Berlin, deren bisher veröffentlichte Ergebnisse aber noch keinen Hinweis auf die hier gewünschte Hilfe bei der Diagnostik von Verträglichkeiten von Dentallegierungen erkennen lassen und einer weiteren Bearbeitung bedürfen. Es besteht z. Z. ein reger Kontakt zwischen der Projektleitung und den an der Studie Beteiligten.

Die Bemühungen der Interessengemeinschaft der Zahnmetallgeschädigten (IGZ) zur Dokumentation ihrer "Fälle" wurden unterstützt und die Unterlagen der IGZ "Auswertung der Erkrankungssymptome unerwünschter Nebenwirkungen dentaler Legierungen (Edelmetall)" dem Institut für Statistik in der Medizin der Universität Düsseldorf zu einer Stellungnahme vorgelegt.

Es wird darin folgender Schluß gezogen: "Die vorliegende Untersuchung leistet keinen Beitrag dazu, daß durch wissenschaftliche Studien Klarheit über unerwünschte Nebenwirkungen von Dentallegierungen geschaffen wird. Die vorliegenden Daten können höchstens die Frage klären, ob Betroffene mit unterschiedlichen Dentallegierungen auch unterschiedliche Nebenwirkungen melden. Als Ergebnis erhält man ein 'Nebenwirkungsprofil' der Legierungsgruppen.

Keinerlei Schlußfolgerungen können mit den Daten bzgl. der Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen nach Eingliederung bestimmter Legierungen gemacht werden. Somit ist es auf Basis der dargestellten Auswertungen völlig unzulässig, Vergleiche zwischen Legierungsgruppen hinsichtlich ihrer Verträglichkeit durchzuführen.

Die Dokumentation von Betroffenenangaben durch die IGZ halte ich aber dennoch für wichtig, um wissenschaftliche Untersuchungen anzustoßen. Es sollte jedoch nicht mehr in die Daten hineininterpretiert werden als sie tatsächlich aussagen."

6.6 Schlußfolgerungen

Das Korrosionsverhalten von Dentallegierungen kann im Immersionsversuch und auch durch den Polarisationswiderstand im elektrochemischen Versuch bestimmt werden. Für die klinische Beurteilung der Verträglichkeit einer Legierung sind die Werte der Freisetzungsraten der einzelnen Metalle im Immersionstest wesentlich aussagekräftiger. Die vorgeschlagene Prüfanordnung berücksichtigt das Verhalten unter extremen Mundsituationen. Die Kenntnis von der Art und Menge der im Korrosionsversuch freigesetzten Metallionen bildet die Grundlage zur Bewertung der Verträglichkeit. Zur Qualitätssicherung und somit zum Schutze des Patienten ist es notwendig, Grenzwerte für die Elemente festzulegen.

Von der Größe des Anteils eines Metalles in einer Legierung kann nicht auf die Menge der in Lösung gehenden Ionen dieses Metalles geschlossen werden.

Eine Zellkulturtestung muß immer mit einer umfassenden ICP-Analyse einhergehen, um Artefakte herauszufinden und Falschaussagen über die untersuchte Legierung zu vermeiden.

Die Ermittlung der Metallionen-Konzentration im Eluat in Verbindung mit den sich aus den Zellkulturtests ergebenden TC 50-Werten und unter Berücksichtigung synergetischer sowie antagonistischer Effekte machen in erster Annäherung Abschätzungen der Zelltoxizität durch Berechnung der "effektiven Zelltoxizität (Z_{eff})" möglich.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen den Werten der Löslichkeit der Metalle im Eluat und denen in der Korrosionslösung beim Immersionstest. So kann bereits aus den Ergebnissen des Immersionstestes abgeschätzt werden, welche Abstufungen zwischen den Konzentrationen der Metallionen im Eluat zu erwarten sind.

Im MTT-Test zeigte sich Palladium als nicht zelltoxisch, dagegen Kupfer, Zink, Indium und Gallium als stark zelltoxisch. Jedoch dürfen diese Informationen des Zellkulturtestes nicht ohne weiteres auf das toxische Verhalten einer Legierung beim Menschen übertragen werden. Beispielsweise sind Zink und Kupfer essentielle Spurenelemente, deren Zelltoxizität bei einer Risikobewertung nicht als so schwerwiegend angesehen werden darf, wie die von Indium und Gallium, deren Wirkung im menschlichen Organismus nahezu unbekannt ist.

Zellkulturuntersuchungen sollten kritisch ausgewertet und eingeordnet werden, da im Eluat die hohen Anteile stark zelltoxischer Elemente wie Cu und Zn auf Grund der großen initialen Löslichkeit enthalten sind. Sie geben nicht die Situation der Zelltoxizität einer Legierung bei längerer Verweildauer im Munde wieder. Die Werte der Ionenfreisetzung aus den Einlagerungsperioden vom 5.-7. und vom 40.-42. Tag der Langzeitkorrosionsuntersuchungen besitzen die höchste Aussagekraft für die Abschätzung des klinischen Risikos. Bei der Festlegung von Grenzwerten bei der Auswertung von Ergebnissen der Korrosionsprüfung müssen unbedingt die TC 50-Werte in die Beurteilung einbezogen werden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur "allergenen Potenz" von Dentallegierungen lassen eine Rangfolge aufstellen (Tab. 6/2), deren Unterschiede (außer Nickel) jedoch statistisch nicht signifikant sind.

Sie bestätigen die Empfehlungen, daß bei Patienten, bei denen Reaktionen auf eine Nickelsulfat-Testlösung festgestellt wurde, keine Nickellegierung eingegliedert werden sollte.

Interessant ist hier eine europäische Multizenter-Studie, in der sich abzeichnet, daß orale Exposition mit Nickel-Dentallegierungen bei noch nicht allergischen Kindern die Quote der späteren Nickelsensibilisierungen durch Modeschmuck/Ohrstecker reduzieren kann, d. h., daß eine gewisse Immuntoleranz erzeugt werden kann.

Auch bei Reaktionen auf Kobaltchlorid besteht ein höheres Risiko bei der Verwendung von Kobaltlegierungen.

Bei Patienten, die auf die in der Studie (Abschnitt 5) untersuchten Quecksilber-Testzubereitungen reagiert haben, sollten keine Neuversorgungen mit Amalgam erfolgen.

Grundsätzlich sind Legierungen mit hoher Nickel- oder Palladium-Löslichkeit im Korrosionsversuch nicht zu empfehlen (Vorschlag: Grenzwert für Nickel, Kobalt und Palladium nach der Einlagerung vom 5.-7. und 40.-42. Tag $<2\ \mu g/cm^2 d$).

Das Festlegen von Grenzwerten und die Festschreibung dieser Werte in die harmonisierten Normen ist von größter Bedeutung für die Qualitätssicherung von Werkstoffen. Das CE-Zeichen darf nicht nur anzeigen, daß eine Prüfung nach einer harmonisierten Norm durchgeführt wurde, sondern muß auch gewährleisten, daß kritische Werte, z. B. bei der Korrosion, bei den Versuchen nicht überschritten wurden.

Bemerkenswert erscheinen die hohen allergischen Reaktionsquoten von Titan (Rang 8/9). Im Gewebe gilt Titan als besonders verträgliches inertes Material. Diese Annahme muß für epidermale Kontakte sehr relativiert werden.

Der Nachweis, daß "alternative Verfahren" eine Hilfe bei der Diagnose zur Verträglichkeit von Dentallegierungen geben können, konnte bisher nicht erbracht werden. Es kam trotz

aller Bemühungen zu keiner praktischen und erfolgversprechenden Zusammenarbeit mit den entsprechenden Verbänden oder Einzelpersonen.

Die Ergebnisse einer von Prof. Dr. G. Siebert in Berlin durchgeführten Studie, deren bisher veröffentlichte Ergebnisse aber noch keine Erkenntnisse in bezug auf die hier gewünschte Hilfe bei der Diagnostik von Verträglichkeiten von Dentallegierungen erbringen, sind noch weiter zu bearbeiten und auszuwerten.

Bisher konnte nur bei wenigen Fällen von "Unverträglichkeiten" auf Dentallegierungen eine ausreichende Dokumentation erstellt werden, in die auch die Ergebnisse einer Therapie insbesondere auch der weitere Verlauf nach Eingliederung mit einem "verträglicheren" Material eingingen. Die Arzneimittelkommission-Zahnärzte von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung (AK-Z) ist bemüht, eine solche Dokumentation aufzubauen. Es ist dringend erforderlich, die Zahnärzte zur Meldung von "Vorkommnissen" von Unverträglichkeiten auf Dentalwerkstoffe zu veranlassen und eine gezielte Ursachenforschung zu installieren.

6.7 Literaturverzeichnis

1. Eisenring, R., Wirz, J., Rahn, B. A., Geret, V.: Biologische Prüfung von zahnärztlichen Aufbrennlegierungen. Schweiz Monatsschr Zahnmed 96, 500 (1986)

2. Fuhrmann, R.: Zur subakuten oralen Toxizität dentaler Legierungen - eine tierexperimentelle Studie. - Med. Diss., Marburg 1992

3. Klötzer, W. T.: Metalle und Legierungen - Korrosion, Toxikologie, sensibilisierende Wirkung. ZWR 100, 300 und 398 (1991)

4. Reuling, N.: Biokompatibilität dentaler Legierungen. Habil. Schr., Marburg 1990; Hanser, München (1992)

5. Reuling, N., Fuhrmann, R. und Keil, M.: Experimentelle Untersuchungen zur systemischen Toxizität edelmetallfreier Dentallegierungen. Schweiz Monatsschr Zahnmed 102, 818 (1992)

6. Veiel, S.: Experimentelle Untersuchungen über das Korrosionsverhalten von Dentallegierungen und den Einfluß eines Oxidationsbrandes. Med. Diss., Freiburg 1995

7. Weber, H.: Zum Korrosionsverhalten dentaler Legierungen. Dtsch. Zahnärztl. Z. 40, 254 (1985)

8. Weber, H., Sauer, K. H., Paulssen, W.: In-vivo-Korrosionsuntersuchungen an edelmetallfreien Legierungen. Dtsch. Zahnärztl. Z. 40, 838 (1985)

9. Weber, H., Sauer, K.-H., Geis-Gerstorfer, J., Kratzenstein, B.: Zur Metallaufnahme durch implantologische und prothetische Maßnahmen. Dtsch. Z. Zahnärztl. Implantol. II, Sonderheft, 65 (1986)

10. Wirz, J.: Sind die neuen Legierungen biokompatibel? Dent Lab 34, 1113 (1986)

11. Wirz, J., Jäger, K., Schmidli, F.: Klinische Korrosion. Schweiz Monatsschr Zahnmed 97, 1151 (1987)

7. Summary

A selection of 49 dental alloys chosen as representative of the most common compositions were tested for corrosion/solubility performance, cytotoxicity and "allergenic potential". The results of these tests were to be used to provide indications of the likely compatibility (i.e., biocompatibility) of the relevant alloy groups.

7.1 Corrosion

A basic finding is that the quantity of ions of a metal released in corrosion bears no relation to the proportion of that metal contained in the alloy. For example, in the corrosion period from day 5 to day 7, only 0.02µg/cm^{2}d of the alloy Cehadentor, which contains 14.5% w/w copper, passed into solution, whereas in the case of Pangold Ker SF (with only 8.5% w/w copper), 7.62µg/cm^{2}d passed into solution (cf. Table 2/8).

The corrosion/solubility tests revealed a correlation with the fabrication quality of the test specimens, their pretreatment (temperature stress during porcelain bonding, surface machining and acid treatment), the corrosive medium (pH and ratio of solution quantity to specimen surface area) and exposure time.

These studies led to the development of a test set-up that allows for the factors mentioned above and thereby permits determination of the release of metal ions from dental alloys under long-term experimental exposure to an intensified simulated oral environment (cf. Table 2/9).

Ion release on the first day depends greatly on the pretreatment of the specimens and therefore varies substantially. A relatively long period of atmospheric exposure or acid treatment already reduces the initial solubility. For rating and estimation of the corrosion performance of dental alloys under clinical conditions, we consider it necessary to determine the quantity of released ions of each element in the alloy for the exposure periods from day 5 to day 7 and from day 40 to day 42.

Nineteen alloys also underwent a potentiodynamic polarization test [6]. The plots were used to read off or determine the corrosion potential E_R, the breakdown potential E_O, the current density at 600 mV, the current density at breakdown potential and the polarization resistance/corrosion resistance. Corrosion performance as determined by this technique is found to be in good agreement with the results of the immersion test.

The release rates of the individual metals in the immersion test are appreciably more significant for clinical assessment of the biocompatibility of an alloy than the results of the electrobiochemical tests.

7.2 Corrosion and the MTT test

The results of the cell culture tests mentioned above are compared in Table 7/1 with some of the results of the corrosion/solubility tests described in Section 2.

The precious metal alloys and the base metal alloys are presented in Table 7/1 in increasing order of cell activity.

Table 7/1: Comparison of certain values based on the results of the corrosion and cell culture tests

Precious metal alloys

Alloy name	Elem.	Degulor M	Main-gold SG	Bond on 4	Alba SG	Herador NH	Degu-dent H	Deva 4	Alba-bond B	Pors on 4
cell activity %		64,5	74	84,4	85	85,5	87,9	88	88,3	88,5
ISO grade		1	1	0	0	0	0	0	0	0
Wataha´s grade		c	b	b	b	b	b	b	b	b
Composition	Au	70	71	1	10	77,8	84,5	51,1	5,3	-
% w/w	Pd	2	1,9	79,9	21	9,1	5	38,5	74,4	57,3
	Ag	13,5	12,2	-	57	1,3	-	-	6,5	30
	Pt	4,4	2	1	-	9,5	8	-	-	-
	Cu	8,8	12,3	5	10	0,3	-	-	-	-
	Sn	-	-	6,5	-	0,6	-	-	8	6
	Zn	1,2	0,5	-	2	-	-	-	-	2
	In	-	-	-	-	1,2	2,5	9	1	4
	Ga	-	-	6	-	-	-	1,2	4,5	-
	Ir	x	-	-	-	x	0,1	x	-	x
	Ru	-	-	x	-	x	0,1	-	0,3	-
	Fe	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-
Solubility in	Pd	<	<	0,28	<	<	<	<	0,2	0,13
the eluate	Ag	<	<	-	0,32	0,27	-	-	<	0,23
ppm	Cu	5,12	0,71	0,1	0,23	0,21	<	-	-	-
	Sn	-	-	-	-	<	-	-	<	<
	Zn	1,66	0,07	-	-	0,08	-	-	-	0,74
Total solubility	Pd	<	<	3,13	0,1	<	<	0,17	0,75	0,37
of day 1 - day 4,	Ag	0,16	0,05	-	0,41	<	-	-	<	0,39
non-oxidized,	Cu	5,87	1,1	0,26	0,59	<	<	-	-	-
in µg/cm²	Sn	-	-	2,32	-	<	-	-	0,16	0,16
	Zn	1,7	0,3	-	0,16	-	-	-	-	0,25
	In	-	-	-	-	<	0,72	0,22	<	0,13
	Ga	-	-	0,43	-	-	-	-	0,14	-
Solubility in 7d	Pd	<	<	5,87	-	<	<	0,2	1,03	0,68
according to	Ag	0,12	<	-	-	<	-	-	<	0,69
standard in	Cu	4,63	1,05	0,96	-	<	<	-	-	-
µg/cm²	Sn	-	-	<	-	<	-	-	0,12	0,12
	Zn	1,28	0,21	<	-	<	-	-	-	0,2
	In	-	-	-	-	<	1,07	0,22	<	0,1
	Ga	-	-	0,72	-	-	-	<	0,11	-

Alloy name	Elem.	Degulor M	Main-gold SG	Bond on 4	Alba SG	Herador NH	Degu-dent H	Deva 4	Alba-bond B	Pors on 4
Solubility	Pd	<	<	5,1	0,08	<	<	0,06	0,2	0,3
of day 5 - day 7	Ag	<	0,05	-	0,02	<	-	-	<	0,1
in µg/cm²d	Cu	0,02	0,04	0,56	<	<	<	-	-	-
	Sn	-	-	0,1	-	0,12	-	-	<	1,3
	Zn	<	<	-	<	-	-	-	-	1,5
	In	-	-	-	-	1,43	0,3	1,6	0,07	2,7
	Ga	-	-	1,2	-	-	-	0,3	0,5	-

Alloy name	Elem.	Stabilor NF	Alba-bond E	Hera SG	Hera-dor G	Hera-bond	Hera KF	Degu-dent G	Realor	Degulor NF IV
cell activity %		88,9	89,2	89,3	92,4	98,8	99,4	102	103	104
ISO grade		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wataha´s grade		b	b	b	a	a	a	a	a	a
Composition	Au	55	1,6	55,6	87,5	51,5	55	86	20	71
% w/w	Pd	9,9	78	3,7	-	26,6	9,9	-	20	2
	Ag	29	-	24,4	-	18	30	-	38	10
	Pt	-	-	1	11	-	-	10,4	x	12,9
	Cu	-	10,8	14	0,6	0,2	-	-	-	-
	Sn	1	0,2	-	-	2,7	-	-	-	-
	Zn	1	0,2	1	-	-	2	-	4	4
	In	4	1,3	0,2	1,7	0,9	2,5	1,5	16	-
	Ga	-	7,5	-	-	-	-	-	-	-
	Ir	-	-	-	0,1	x	-	-	x	x
	Ru	-	0,4	-	-	x	-	Rh1,6	-	-
	Fe	-	-	-	o,3	-	-	-	-	-
Solubility in	Pd	<	0,27	-	-	<	<	-	<	<
the eluate	Ag	0,14	-	-	-	<	0,13	-	0,27	<
ppm	Cu	-	0,14	0,63	0,07	0,05	-	-	-	-
	Sn	<	-	-	-	<	-	-	-	-
	Zn	0,13	0,09	0,07	-	<	-	-	0,4	0,12
Total solubility	Pd	<	3,8	<	-	<	<	-	0,1	<
of day 1 - day 4,	Ag	0,33	-	0,46	-	<	0,28	-	0,35	<
non-oxidized,	Cu	-	0,69	0,98	<	<	-	-	-	-
in µg/cm²	Sn	<	<	-	-	<	-	-	-	-
	Zn	0,16	-	0,13	-	-	0,21	-	0,39	0,43
	In	0,23	<	<	0,17	<	0,18	0,16	0,88	-
	Ga	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-
Solubility in 7d	Pd	<	5,5	<	-	<	<	-	<	<
according to	Ag	0,55	-	0,6	-	0,8	0,51	-	0,54	<
standard in	Cu	-	0,39	0,88	<	<	-	-	-	-
µg/cm²	Sn	<	0,5	<	-	<	-	-	-	-
	Zn	0,12	<	0,1	-	-	0,16	-	0,3	0,33
	In	0,18	-	<	0,13	<	0,14	0,12	0,88	-
	Ga	-	0,57	<	-	-	-	-	-	-

Alloy name	Elem.	Stabilor NF	Alba-bond E	Hera SG	Herador G	Hera-bond	Hera KF	Degu-dent G	Realor	Degulor NF IV
Solubility	Pd	<	5,8	<	-	<	<	-	<	<
of day 5 - day 7	Ag	0,08	-	0,1	-	<	0,08	-	0,09	<
in µg/cm²d	Cu	-	6,3	0,03	<	<	-	-	-	-
	Sn	<	0,25	-	-	<	-	-	-	-
	Zn	<	0,4	0,04	-	-	0,02	-	<	-
	In	0,1	2,2	0,04	0,07	0,4	<	0,3	<	-
	Ga	-	13	-	-	-	-	-	-	-

Non precious metal alloys

Alloy name	Elem.	NPG	Rexillium III	Wiron 99	Heraenium	Biosil	Titan
cell activity %		48	85,8	90,5	96,2	99,9	106
ISO grade		3	0	0	0	0	0
Wataha´s grade		c	b	a	a	a	a
Composition	Ni	4,3	76	65	-	-	-
% w/w	Co	-	0,5	-	63,5	64,8	-
	Mo	1,6	3	9,5	6,5	5,1	-
	Cr	-	13	22,5	28	28,5	-
	Ti	-	2	-	-	-	99,9
	Al	7,8	-	-	-	-	-
	Mn	-	-	-	x	x	-
	Be	-	1,5	-	-	-	-
	Fe	4	-	0,5	-	-	-
	Nb	-	-	1	-	-	-
	Ga	-	1	-	-	-	-
	Si	-	1	-	-	-	-
	Ce	-	-	0,5	-	-	-
	Cu	79,3	-	-	-	-	-
	Zn	3	-	-	-	-	-
Solubility in	Ni	<	0,46	0,37	-	-	-
the eluate	Co	-	<	-	0,61	<	-
ppm	Mo	-	<	<	<	<	-
	Ti	-	-	-	-	-	<
	Al	<	<	-	-	-	-
	Mn	0,14	<	-	<	-	-
	Cu	8,45	-	-	-	-	-
	Zn	0,16	-	-	-	-	-
Total solubility	Ni	96	234	2,83	-	-	-
of day 1 - day 4,	Co	-	0,44	-	1	8,5	-
non oxidized,	Mo	-	2,5	<	<	0,65	-
in µg/cm²	Cr	-	5,7	<	<	0,4	-
	Ti	-	<	-	-	-	1,17
	Al	168,8	2,02	-	-	-	-
	Mn	44	-	-	<	<	-
	Be	-	19,7	-	-	-	-
	Fe	63,9	-	<	-	-	-
	Cu	1740,7	-	-	-	-	-
	Sn	54,1	-	-	-	-	-

Alloy name	Elem.	NPG	Rexillium III	Wiron 99	Heraenium	Biosil	Titan
Solubility in 7d according to standard in µg/cm²	Ni	162,7	344,3	2,9	-	-	-
	Co	-	0,66	-	1	9,07	-
	Mo	-	4,77	<	<	0,74	-
	Cr	-	11,3	<	<	1,01	-
	Ti	-	0,26	-	-	-	1,08
	Al	286,1	3,48	-	-	-	-
	Mn	76	-	-	<	0,4	-
	Be	-	40	-	-	-	-
	Fe	109,2	-	<	-	-	-
	Cu	2967	-	-	-	-	-
	Zn	2,02	-	-	-	-	-
Solubility of day 5 - day 7 in µg/cm²d	Ni	66,7*	127	0,08	-	-	-
	Co	-	0,3	-	<	0,57	-
	Mo	-	6,2	<	<	0,14	-
	Cr	-	4,5	<	<	0,09	-
	Ti	-	0,2	-	-	-	0,13
	Al	117,3*	1,9	0,08	-	-	-
	Mn	32*	-	-	<	<	-
	Be	-	-	-	-	-	-
	Fe	45,3*	-	<	-	-	-
	Cu	1226*	-	-	-	-	-
	Zn	0,72*	-	-	-	-	-

- = not examined < = under the limit of detection x = <1% * = non oxidized

The results show clearly that high proportions of Cu and Zn ions are found in the eluate of the alloys with the lowest percentage cell activities, such as the gold alloy Degulor M and, in particular, the copper alloy NPG, for both of which Wataha places the toxicity response in class "c". Only correspondingly high solubilities affect the cytotoxicity. Hence Wataha's grade for all other alloys is "a" and "b" – i.e., "non-cytotoxic or slightly cytotoxic".

The test specimens were placed in a cell culture medium in the non-oxidized state for 72 hours. For this reason the table includes the sum of the solubility values up to the fourth day after commencement of exposure in the "non-oxidized state", taken from the results of the corrosion tests (Table 2/1). A good correlation is found to exist between the corrosion test and cell culture test results, especially for the alloys with medium Wataha cell toxicity grades.

At 64.5% cell activity, Degulor M has the lowest value of all the precious metal alloys. This very well known material has been one of the most widely used alloys for many years without giving rise to complications. The reduction in cell activity is surely attributable to the high proportion of Cu and Zn ions in the eluate. Its good oral compatibility can be explained by the fact that the high proportions of Cu and Zn in the eluate result from the high initial solubility. However, the ion release figures for the period from day 5 to day 7

given in Table 7/1 show that the relevant values are by then very low. This example again demonstrates the importance of the long-term test results for estimation of the clinical risk and the need for critical evaluation and classification of the cell culture test results.

In the case of the base metal alloys, the solubility results obtained in the corrosion tests are appreciably higher than the figures obtained in the cell culture medium. This is due to the difference in pH, which is 2.3 for the corrosion solution and about 7.0 for the cell culture medium. As the graphs in Figure 2/3 clearly show, a low corrosion solution pH has a particularly marked effect on solubility in alloys susceptible to corrosion, such as, in this case, Rexillium III, which has a low Cr content.

Metal ceramic alloys are exposed to thermal stress during the firing of the ceramic material. However, cast alloys may also be intensely heated during soldering. The eluates of heat-treated specimens of a cast alloy show greatly increased values for Cu and Zn ions. This results in an appreciable reduction of cell activity. After ten days' atmospheric exposure and a further extraction, the cell activity resulting from this "exposed specimen" eluate, as revealed by the MTT test, again increased appreciably in some cases. This indicates that the quantity of metal ions released in the eluate falls with repeated extraction of the same test specimens, just as a reduction in solubility is observed in the immersion test after several periods of exposure to a new corrosion solution.

The quantity of metal ions dissolved – these can, after all, have effects on tissue or cells only when in solution – whether in the corrosion solution or in the eluate, is in itself insufficient to indicate the intensity of their cell-activity-reducing effect. For estimation of cell sensitivity to different concentrations of metal ions, the TC 50 values determined for metal cations are very important (see Figure 3/1 and Table 3/1).

For example, whereas 0.7 ppm of In ions are needed for a 50% reduction in cell activity, the equivalent figure for Cu ions is about 61/2 times as high. Minute quantities of In and/or Ga in the eluate, below the analytical limit of detection, may therefore possibly have influenced the cell activity value in our cell culture results. However, the results show equally that the quantity of ions released determines the cytotoxic effect. Even if the copper results indicate the existence of a certain threshold value above which cytotoxic effects are observed, it seems to us at present impossible to specify threshold ion release values of this kind for clinical use. But we consider it reasonable to rate ion release of the various elements on the basis of a knowledge of their TC 50 values.

The concentration of a metal ion together with its TC 50 value determines its cytotoxic effect. When different ions interact, the toxic effect is known to be sometimes additive (synergistic) and sometimes subtractive or cancelling (antagonistic) (see Table 3/2). To determine the correlation between the result of ICP analysis, the TC 50 value and the cytotoxicity of an alloy eluate, a formula was developed whereby the "effective cytotoxicity" (effektive Zytotoxizität = Z_{eff}) of an alloy eluate can be estimated as a first approximation (see Section 3.5.3).

The significance of calculation of the Z_{eff} values is that the cytotoxicity of the alloy can already be estimated by calculation of Z_{eff} value on the basis of an immersion test in the cell culture medium instead of a cell culture test, after the TC 50 values of all metal ions have been established and the concentration of the ions in the eluate has been determined by an ICP analysis. Time and expense can thereby be saved.

The solubility values of the metals in the eluate are correlated with those in the immersion-test corrosion solution. Hence the immersion test results can already be used to estimate the likely gradations between the metal ion concentrations in the eluate.

In our view, the immersion test is therefore a useful basis for rating the compatibility of dental alloys. We consider it important to determine corrosion/solubility performance after relatively prolonged exposure to the corrosion solution.

The results of the long-term tests have in this connection revealed appreciable differences in corrosion performance between individual alloys. If metal ions are constantly released into the surrounding tissue and/or transferred to different organs, this may constitute a health hazard. For this reason it is appropriate to try to reduce the risk, having regard to the systemic toxicity of metals due to transport and deposition in organs (see Section 7.3), by conducting a corrosion test involving determination of long-term ion release by experimental exposure to an intensified simulated oral environment. A test set-up of this kind is described in Table 2/9.

Many tests carried out by a number of authors have shown that ion release is initially high, potentially resulting in unpleasant sensations for a patient with a new dental prosthesis. This initial high ion release should be reduced by appropriate preparation, such as acid treatment of the prosthesis before insertion. If these initially high solubility values are included in a "corrosion value", such as that specified by ISO CD 10271 in $\mu g/cm^2$ after 7 days' exposure to a corrosion solution (cf. Table 7/1, "7 d standard"), this does not afford a valid indication of ion release during prolonged exposure in the mouth. Corresponding methods of reducing initial solubility should also be applied in the corrosion/solubility test. The "7-day value", however, does not allow any conclusions to be drawn as to long-term solubility, so that no estimate of the clinical risk is possible either (cf. the figures given in Table 7/1 and the example of Degulor M mentioned earlier).

In view of the proven effect of the fabrication and machining processes on the corrosion performance of metal dental prostheses, consistent quality assurance in the dental laboratory is essential. In addition to strict observance of the relevant specifications, surface inspection with a 10x measuring magnifier before delivery to the dentist or inserting in the patient's mouth seems essential. Metal prostheses with shrinkholes and/or visible defects in their structure must not be inserted. However, detailed specifications for a quality control of this kind and assessment of the surface findings do not yet exist.

7.3 Corrosion and biocompatibility

Literature reports on clinical experience with nickel alloys clearly indicate that problems have arisen almost exclusively with alloys shown by our corrosion tests to have high ion release rates [1, 8, 9, 10 and 11].

Reuling's studies of the biocompatibility of dental alloys [4 and 5] also showed that the two alloys with a low proportion of Cr (Ni76Cr13Mo3Be2 and Ni66Cr14Ga8) had stronger effects, in terms of organ reactions in the rat after daily oral application of alloy powder, local tissue reactions after intramuscular implantation in the rabbit and intracranial implantation in guinea pigs, than the other two nickel alloys, which had a high Cr content (Ni64Cr24Mo4 and Ni64Cr22Mo9). The low-chromium alloys have much higher corrosion rates than the other two nickel alloys.

A corrosion model based on animal experiments [2, 4 and 5] also revealed higher concentrations of the elements Ni and Cr in the tissue surrounding an intramuscular implant when low-chromium alloys were used. The results with the beryllium-containing alloy were particularly unfavourable. The results for this alloy in the subacute oral toxicity studies [2], in which it evoked significantly more intense organ reactions than the other base metal alloys examined, were also conspicuous.

In our corrosion tests too, as well as in the patch tests, this beryllium-containing low-chromium nickel alloy unequivocally possesses the highest solubility values and gives the most intense allergenic reactions.

In the case of the precious metal alloys, all studies show that high palladium solubility has no effect on cell activity but does give rise to allergic reactions. The percentage cell activity results for the alloys with high palladium solubility are in the upper range of all alloys studied in all the cell culture tests presented here. Conversely, the level of ion release from base metal components of the alloys, such as in particular copper, indium and gallium, does seem to have an effect.

In the studies of subacute oral toxicity of alloys [2, 4 and 5], differences in organ reactions between the precious metal alloys examined were also described. However, in assessment of the significantly stronger overall organ reactions of the PdCuIn and PdSnCu alloys compared with those of the AuPtPd alloy, it should be borne in mind that, when the experimental animals were fed with 1000 mg of alloy powder per kg body weight daily, the volumes ingested differed by a factor of 1.6 owing to the difference in density between the Pd alloys and the Au alloy.

But when the same quantities of palladium-based alloys are fed to animals, appreciable differences in overall organ reactions are observed between the PdCuIn and PdSnCu alloys on the one hand and the PdAgSn alloy on the other: this last alloy has appreciably lower reaction values. This may be attributable to the fact that the "palladium-silver" alloys are less susceptible to corrosion than the "palladium-copper" group, as the values set out in Table 2/4 show.

The need for animal experiments of this kind in the testing of systemic toxicity is debatable.

7.4 Corrosion and "allergenic potential"

The epidemiological study of the "allergenic potential" of dental alloys demonstrates not only the difficulties but also the value of the patch test for the qualified allergologist. Because it is often impossible to distinguish whether positive skin reactions to alloys are allergic reactions in the immunological sense or in fact irritative effects, the term "allergenic potential" is here used to denote intolerance reactions of all kinds, observed after 48 hours' occlusive skin exposure. Whatever the outcome of further evaluation of the results for the practice of allergology and the ensuing indications for collaboration between allergologists and dentists, certain conclusions can be drawn.

For the prosthetic use of alloys in dental practice, no alloy or group of alloys appears to be completely free of "allergenic potential". Table 7/2 ranks the alloy groups in order of their estimated "allergenic potential" in accordance with Table 5/3/7. Except for the nickel group, however, there are no statistically significant differences between the groups.

Table 7/2: Alloy groups in order of estimated "allergenic potential" (cf. Table 5/3/7)

Alloy group	Position
Gold universal	1
Low-gold-silver	1
Medium-gold	3
Silver	4
High-gold	5
Low-gold-Palladium	6
Palladium-copper	7
Palladium-Silver	8
Titanium	8
Pall.-silver-gold-tin	10
Cobalt	11
Nickel	12

The results for nickel confirm the recommendation that nickel alloy should not be used in patients who have shown a reaction to a nickel sulphate test solution. However, alloys found in the corrosion test to have high nickel solubility should preferably never be used: results with the nickel alloy Rexillium III show by far the largest number of allergenic reactions in a material whose nickel solubility appreciably exceeds that of the other alloys tested.

The results of a European multi-centre study are interesting in this connection, suggesting as they do that oral exposure to dental nickel alloys may reduce the incidence in not yet allergic children of later nickel sensitization due to costume jewellery or earring posts – that is to say, that a certain immune tolerance may be produced.

Since there is also a significant correlation between the positive tests with cobalt alloys and cobalt chloride, cobalt alloys should again not be used in patients who exhibit positive reactions to cobalt chloride.

Palladium alloys with relatively high Pd solubility, as found in the "palladium-copper" group, are found to give rise to larger numbers of genuine allergic contact reactions. Tests with palladium chloride may be helpful here, especially if the results are positive even at low concentrations.

The high incidence of allergic reactions to titanium (position 8/9) is noteworthy. Titanium has always been regarded as a particularly well tolerated, inert material in tissue. This assumption must be called into question where epidermal contact is concerned.

To minimize risk, alloys with solubility as high as that found in our study in the "palladium-copper group" should no longer be used. The importance of corrosion/solubility performance as indicated by long-term tests is again emphasized here. In the assessment of long-term performance and hence also of expected clinical performance, particular significance in our view attaches not only to the solubility values in the exposure period from day 5 to day 7 but also to those for day 40 to day 42.

In skin tests, the results for amalgams were found to be in good correlation with those of the other mercury test preparations. Since such a coincidence of positive tests suggests a genuine allergy, such patients should – by analogy with the nickel alloy situation – not receive new amalgam restorations.

7.5 Diagnosis of compatibility problems

No proof has yet been forthcoming that any of the "alternative methods" referred to can assist in the diagnosis of dental alloy compatibility. Practical and promising cooperation was not achieved despite all our efforts.

An exception is the study carried out by Prof. Dr. G. Siebert at Berlin Free University, although the results published so far do not yet give any indication that it might afford the help here deemed desirable in the diagnosis of dental alloy compatibility; further work on these results is necessary. The project management is currently in close contact with those involved in the study.

Support was given to the efforts of the Interessengemeinschaft der Zahnmetallgeschädigten [Association of Persons Harmed by Dental Metal] (IGZ) to document their

"cases", and the IGZ's material on "evaluation of symptoms due to unwanted side-effects of dental alloys (precious metal)" was submitted to Düsseldorf University's Institute of Statistics in Medicine for its opinion.

The Institute's conclusion is as follows:

> „This report does not contribute to the provision of clear information based on scientific studies about unwanted side-effects of dental alloys. These data can at most show whether subjects with different dental alloys also report different side-effects. The result obtained is a "side-effect profile" of the groups of alloys.
>
> No conclusions can be drawn from the data as to the probability of side-effects after the insertion of specific alloys. It is therefore wholly impermissible to use the evaluations presented for the purpose of comparing alloy groups in terms of their compatibility.
>
> I nevertheless consider the documentation of details of affected patients by the IGZ to be important as a spur to scientific investigation. But no more should be read into the data than they actually indicate."

7.6 Conclusions

The corrosion performance of dental alloys can be determined both by the immersion test and by their polarization resistance as revealed in the electrochemical test. For clinical assessment of the biocompatibility of an alloy, the immersion test results for the release rates of the individual metals are appreciably more relevant. The proposed test set-up measures performance in extreme oral situations. A knowledge of the nature and quantity of the metal ions released in the corrosion test is the basis for assessment of biocompatibility. It is essential to set limits for the relevant elements so as to assure quality and hence to protect the patient.

The content of a metal in an alloy affords no indication of the quantity of ions of this metal that pass into solution.

A cell culture test must always be accompanied by a comprehensive ICP analysis to identify artefacts and to avoid spurious results in regard to the alloy under investigation.

Determination of metal ion concentrations in the eluate in conjunction with the TC 50 values yielded by the cell culture tests, with due allowance for synergistic and antagonistic effects, permits an initial approximate estimate of cytotoxicity by calculation of the "effective cytotoxicity (Z_{eff})".

A correlation exists between the solubility values of the metals in the eluate and those in the corrosion solution in the immersion test. The results of the immersion test can there-

fore already be used to estimate the likely gradations between the metal ion concentrations in the eluate.

The MTT test showed palladium to be non-cytotoxic, whereas copper, zinc, indium and gallium proved highly cytotoxic. However, this information from the cell culture test cannot automatically be translated into terms of an alloy's human toxicity. For example, zinc and copper are trace elements *par excellence*, whose cytotoxicity must not be deemed as serious in a risk assessment as that of indium and gallium, the effects of which in the human organism are virtually unknown.

Cell culture studies should be critically evaluated and classified, since the high levels of intensely cytotoxic elements such as Cu and Zn in the eluate are due to the high initial solubility. They are unrepresentative of the cytotoxicity situation of an alloy under conditions of prolonged exposure in the mouth. The ion release values for the exposure periods from day 5 to day 7 and from day 40 to day 42 in long-term corrosion tests are the most relevant for estimation of the clinical risk. In the setting of limits based on evaluation of the results of corrosion tests, it is essential to include the TC 50 values in the assessment.

The results of studies of "allergenic potential" show that dental alloys can be listed in rank order (Table 7/2), although the differences (except in the case of nickel) are not statistically significant.

They confirm the recommendation that nickel alloys should not be used in patients who show a positive reaction to a nickel sulphate test solution.

The results of a European multi-centre study are relevant in this connection, suggesting as they do that oral exposure to dental nickel alloys may reduce the incidence in not yet allergic children of later nickel sensitization due to costume jewellery or earring posts – that is to say, that a certain immune tolerance may be produced.

Reactions to cobalt chloride are also indicative of a higher risk in the use of cobalt alloys.

Patients reacting to the mercury test preparations examined in the study (Section 5) should not receive new amalgam restorations.

Alloys with high nickel or palladium solubility as revealed by the corrosion test should never be used. (A suggested limit for nickel, cobalt and palladium after exposure from day 5 to day 7 and from day 40 to day 42 is $< 2\ \mu g/cm^2 d$.)

The setting of limits and their incorporation in harmonized standards is of the utmost importance for the quality assurance of materials. The CE mark must not only show that a test has been conducted in accordance with a harmonized standard but also guarantee that critical values – e.g. for corrosion – were not exceeded during testing.

The high incidence of allergic reactions to titanium (position 8/9) is noteworthy. Titanium has always been regarded as a particularly compatible, inert material in tissue. This assumption must be called into question where epidermal contact is concerned.

It has so far been impossible to prove that "alternative methods" might assist in diagnosis of the compatibility of dental alloys. Practical, promising collaboration with the relevant associations or individuals was not forthcoming despite every effort to achieve it.

The hitherto published results of a study by Prof. Dr. G. Siebert, Berlin, have not yielded new information that might help us in the diagnosis of dental alloy compatibilities; these results call for further work and evaluation.

Adequate documentation on dental alloy "incompatibilities"– including details of any therapy and, in particular, of developments after insertion of a "compatible" material – has hitherto been compiled for only a small number of cases. The „Arzneimittelkommission Zahnärzte" [Dental Therapeutics and Medicinal Products Commission] (AK-Z) is working on the establishment of a body of documentation of this kind. It is urgently necessary for dentists to be encouraged to report "incidents" of intolerance of dental materials and for a programme of research on the causes to be instituted.

7.7 References

1. Eisenring, R., Wirz, J., Rahn, B. A., Geret, V.: Biologische Prüfung von zahnärztlichen Aufbrennlegierungen. Schweiz Monatsschr Zahnmed 96, 500 (1986)

2. Fuhrmann, R.: Zur subakuten oralen Toxizität dentaler Legierungen - eine tierexperimentelle Studie. - Med. Diss., Marburg 1992

3. Klötzer, W. T.: Metalle und Legierungen - Korrosion, Toxikologie, sensibilisierende Wirkung. ZWR 100, 300 und 398 (1991)

4. Reuling, N.: Biokompatibilität dentaler Legierungen. Habil. Schr., Marburg 1990; Hanser, München (1992)

5. Reuling, N., Fuhrmann, R. und Keil, M.: Experimentelle Untersuchungen zur systemischen Toxizität edelmetallfreier Dentallegierungen. Schweiz Monatsschr Zahnmed 102, 818 (1992)

6. Veiel, S.: Experimentelle Untersuchungen über das Korrosionsverhalten von Dentallegierungen und den Einfluß eines Oxidationsbrandes. Med. Diss., Freiburg 1995

7. Weber, H.: Zum Korrosionsverhalten dentaler Legierungen. Dtsch. Zahnärztl. Z. 40, 254 (1985)

8. Weber, H., Sauer, K. H., Paulssen, W.: In-vivo-Korrosionsuntersuchungen an edelmetallfreien Legierungen. Dtsch. Zahnärztl. Z. 40, 838 (1985)

9. Weber, H., Sauer, K.-H., Geis-Gerstorfer, J., Kratzenstein, B.: Zur Metallaufnahme durch implantologische und prothetische Maßnahmen. Dtsch. Z. Zahnärztl. Implantol. II, Sonderheft, 65 (1986)

10. Wirz, J.: Sind die neuen Legierungen biokompatibel? Dent Lab 34, 1113 (1986)

11. Wirz, J., Jäger, K., Schmidli, F.: Klinische Korrosion. Schweiz Monatsschr Zahnmed 97, 1151 (1987)

8. Danksagungen

Zunächst sei den Förderern des Forschungsvorhabens gedankt

- so dem ehemaligen Bundesgesundheitsamt (BGA) und jetzigem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit der stets ansprechbereitenFrau Dr T. Zinke für die Übernahme der Kosten für die Statistik der „Epidemiologischen Studie zum 'allergenen Potential' von Dentallegierungen"
- sowie der Bundeszahnärztekammer und der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung für die Bereitstellung des Sekretariats und die Übernahme der diesbezüglichen Kosten.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Dr. F. Sperner für seine stets tatkräftige Mitarbeit bei allen Fragen und insbesondere der Koordination zwischen der Projektleitung und den Herstellern.

Für die Bereitstellung der Metalle und Legierungen zur Herstellung der Probekörper für die Korrosionsprüfungen, die Zellkulturprüfungen und den Epikutantest sowie die Übernahme der Kosten für die Durchführung der Analysen, des MTT-Testes und der Epikutanteste danke ich den Firmen und den jeweiligen Ansprechpartnern für ihre stets wohlwollende Unterstützung bei vielen Fragen:

Dr. H.-W. Gundlach, Bego, Wilhelm-Herbst-Str. 1, 28359 Bremen
Dr. J. Rothaut, Degussa, Rodenbacher Chaussee 4, 63457 Hanau-Wolfgang
Dr. K. Päßler, Dentaurum, Turnstr. 31, 75228 Ispringen
Dr. H. Knosp, Hafner, Bleichstr. 13 - 17, 75173 Pforzheim
Dipl.-Ing. W. Denninger, Heimerle + Meule, Dennigstr. 16, 75179 Pforzheim
Dr. W. Brämer, Heraeus Kulzer, Grüner Weg 11, 63450 Hanau
Dr. J. Lindigkeit, Krupp Medizintechnik, Harkortstr. 65, 45145 Essen
Dr. M. Stümke, Wieland Edelmetalle, Schwenninger Str. 13, 75179 Pforzheim

Weiter bedanke ich mich bei Prof. Dr. W. Rammensee und Dr. Nachtveyh, Institut für Mineralogie und Geochemie der Universität Köln, für die fachliche Beratung und die Durchführung der ICP-Analysen.

Nochmals sei allen Mitarbeitern an der „Klinisch-epidemiologischen Studie zum 'allergenen Potential' von Dentallegierungen" gedankt und auf die speziellen Hinweise und namentlichen Nennungen hierzu unter dem Addendum in Abschnitt 5.8 hingewiesen.

Dem Projektsekretariat beim Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ), vor allem Frau D. Fink sowie Frau I. Bayer und Frau U. Oestreich, gebührt besonderer Dank für die Verwaltungsarbeit und insbesondere für die Mühen bei der Erstellung der Endfassung des Abschlußberichts.

Köln, im März 1998 Prof. Dr. H. Schwickerath

9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 2/1: Anteil an der Gesamtmenge der in 1 Tag freigesetzten Ni-Ionen nach Einlagerung in eine Korrosionslösung mit pH 2,3 für 2 und weitere 22 Stunden

Abb. 2/2: Ni-Löslichkeit einer Ni65Cr23Mo10-Legierung nach Einlagerung frisch nach der Herstellung und nach 1 Jahr Lagerung an der Luft bei Raumtemperatur in eine Korrosionslösung mit pH 2,3

Abb. 2/3: Summe der freigesetzten Ni-Ionen in $\mu g/cm^2$ nach 1+3+3 oder 7 Tagen Einlagerung in jeweils eine frische Korrosionslösung mit pH 2,3 ohne Keramikbrand

Abb. 2/4a: Ni-Löslichkeit nach unterschiedlicher Einlagerungsdauer in Korrosionslösung mit pH 2,3

Abb. 2/4b: Ni-Löslichkeit nach unterschiedlicher Einlagerungsdauer in Korrosionslösung mit pH 6,5

Abb. 2/5: Mittlere Zunahme an Ni gegenüber Leerspeichelproben nach 7 Tagen Tragezeit und 10 sec Spülen mit Coca-Cola

Abb. 5/1: Anzahl der durchgeführten Tests in den 24 Zentren

Abb. 5/2a: Altersstruktur der getesteten Frauen (Angaben in %)

Abb. 5/2b: Altersstruktur der getesteten Männer (Angaben in %)

Abb. 5/3: Anzahl der Epikutan-Testungen mit den Serien I bis V

Abb. 5/4: Verteilung der allergenen Reaktionen bei Nickelsulfat in der Gesamtpopulation

Abb. 5/5: Verteilung der allergenen Reaktionen bei Palladiumchlorid in der Gesamtpopulation

Abb. 5/6: Prozentuale Anteile der Patienten mit eindeutig positiven Reaktionen bei Nickel-Dentallegierungen differenziert nach Nickelsulfat-Scores

Tab. 2/1: Zusammensetzung und Löslichkeit der Legierungen

Tab. 2/2: Ergebnisse von Langzeituntersuchungen zum Korrosionsverhalten unterschiedlicher Legierungstypen

Tab. 2/3: Mehrfachverguß-Versuche (Arbeitsanweisung und Ergebnisse)

Tab. 2/4: Zusammenfassung von 20 mit allen Elementen analysierten Legierungen in verschiedene Gruppen gemeinsamer Zusammensetzung

Tab. 2/5: Korrosionsversuche der Universität Köln

Tab. 2/6: Legierungen Siebert/Hafner, Einteilung der Reihen

Tab. 2/7: Korrosionsversuche Siebert/Hafner-Legierungen

Tab. 2/8: Aufstellung der Siebert/Hafner-Legierungen nach fallenden Pd- und Cu-Anteilen mit deren Löslichkeitswerten

Tab. 2/9: Vorschlag zur Versuchsanordnung Löslichkeit/Korrosion

Tab. 3/1: TC 50-Werte von Metall-Chloriden
Tab. 3/2: Synergetische und antagonistische Effekte binärer Kationen-Systeme (nach Wataha et al.)
Tab. 3/3: Zusammensetzung der Legierungen und Einteilung in Gruppen
Tab. 3/4a: Bewertung der Zytotoxizität nach ISO 10933-5 (1996)
Tab. 3/4b: Klassifikation in Gruppen nach Toxizitätsantworten
Tab. 3/5: Ergebnisse der Hauptversuche in % der Negativkontrolle
Tab. 3/6: Ergebnisse (in %) der 75%igen Legierungsextrakte mit Signifikanzen
Tab. 3/7: Zytotoxizitätsgrade der Gruppen A und B der 75%igen Extrakte-Bewertung nach ISO 10993-5 (1996) und Wataha
Tab. 3/8: Korrosiv gelöste Spurenelemente (in ppm) bei 75%igen Legierungsextrakten und TC 50-Werte (in ppm) der gefundenen Metall-Kationen
Tab. 3/9: Wärmebehandlung der Legierungsproben für den MTT-Test (aus Lü)
Tab. 3/10: ICP-Analysenergebnisse von 10 Legierungseluaten ohne und mit Wärmebehandlung (ppm)
Tab. 3/11: Veränderung der Zytotoxizität durch Wärmebehandlung
Tab. 3/12: Ergebnisse von 6 wärmebehandelten Legierungen, die nach der ersten Extraktion und nach anschließender Lagerung von 10 Tagen an Luft erneut extrahiert wurden (ohne erneute Politur)
Tab. 3/13: Siebert/Hafner-Legierungen, Zusammensetzung (Gew.-%) und korrosiv gelöste Ionen im Eluat (ppm)
Tab. 3/14: Auswertung Zellkulturprüfung
Bewertung, Zusammensetzung der Legierungen und korrosiv gelöste Ionen im Eluat
Tab. 3/15: Normalkonzentrationen verschiedener Spurenelemente im menschlichen Blut
Tab. 3/16: Effektive Zytotoxizität (Z_{eff}) und Zellaktivität in % (ZA %) von Legierungen mit und ohne Wärmebehandlung

Tab. 5/1/1: Liste der eingesetzten Legierungen mit ihrer Zusammensetzung und der Einteilung in Gruppen
Tab. 5/1/2: Einteilung der Legierungen in die Testgruppen
Tab. 5/2/1: Häufigkeiten der verschiedenen Symtome
Tab. 5/2/2: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome auf der Haut
Tab. 5/2/3: Verteilung der Gesamtheit aller Reaktionen
Tab. 5/2/4: Matrix der Reaktionen pro Person
Tab. 5/2/5: Relative Häufigkeiten der Ergebnisse des Epikutantests der Tabelle C
Tab. 5/3/1: Univariates OR und Ergebnisse der logistischen Regression im Vergleich
Tab. 5/3/2: Gruppeneinteilung in den Subpopulationen der verschiedenen Testserien
Tab. 5/3/3: Allergische Reaktionen in Abhängigkeit von der Testserie
Tab. 5/3/4: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome im Mund
Tab. 5/3/5: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome auf der Haut
Tab. 5/3/6: Beobachtete allergische Reaktionen der 49 Dentallegierungen (alle Patienten) und Amalgam

Tab. 5/3/7: Geschätzte „allergene Potentiale“ der 49 Dentallegierungen und Amalgam
Tab. 5/3/8: Vergleich des „allergenen Potentials“ zwischen den Legierungsgruppen
Tab. 5/3/9: p̂-Werte für den Vergleich der relevanten Legierungsgruppen
Tab. 5/3/10a-e: Allergische Reaktionen in den Kliniken
Tab. 5/3/11: Patienten mit einer eindeutig positiven Reaktion bei einer Palladium-Legierung
Tab. 5/4/1: Scorezuweisung Nickelsulfat
Tab. 5/4/2: Scorezuweisung Palladiumchlorid
Tab. 5/4/3: Häufigkeiten der Scores bei Nickelsulfat
Tab. 5/4/4: Häufigkeiten der Scores bei Palladiumchlorid
Tab. 5/4/5: Zusammenhang zwischen Nickelsulfat-Scores und allergenen Reaktionen bei Nickel-Dentallegierungen
Tab. 5/4/6a-d: Zusammenhang zwischen Palladiumchlorid-Scores und eindeutig positiven Reaktionen bei verschiedenen Legierungsgrupppen
Tab. 5/4/7a-d: Zusammenhang zwischen Allergiestatus (Palladium) und eindeutig positiven Reaktionen bei verschiedenen Legierungsgruppen
Tab. 5/4/8a-d: Zusammenhang zwischen Nickelsulfat-Scores und eindeutig positiven Reaktionen bei verschiedenen Legierungsgruppen
Tab. 5/4/9: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Legierungen der Gruppe Kobalt und dem Salz Kobaltchlorid
Tab. 5/4/10a: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Legierungen der Gruppe Hochgold und dem Salz Natriumthiosulfatoaurat
Tab. 5/4/10b: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Legierungen der Gruppe Mittelgold und dem Salz Natriumthiosulfatoaurat
Tab. 5/4/11a: Zusammenhang zwischen Nickelsulfat-Scores und allergenen Reaktionen bei Amalgam-Dentallegierungen
Tab. 5/4/11b: Zusammenhang zwischen Palladiumchlorid-Scores und eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Dentallegierungen
Tab. 5/4/11c: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Kaliumdichromat
Tab. 5/4/11d: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Kobaltchlorid
Tab. 5/4/11e: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Quecksilberamidchlorid
Tab. 5/4/11f: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Phenylquecksilberacetat
Tab. 5/4/11g: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Amalgam
Tab. 5/4/11h: Zusammenhang zwischen eindeutig positiven Reaktionen bei Amalgam-Legierungen und Natriumthiosulfatoaurat

Tab. 6/1: Vergleichende Zusammenstellung verschiedener Werte aus den Ergebnissen der Korrosions- und Zellkulturuntersuchungen
Tab. 6/2: Rangfolge der geschätzten „allergenen Potentiale“ der Legierungsgruppen

Table 7/1: Comparison of certain values based on the results of the corrosion and cell culture tests
Table 7/2: Alloy groups in order of estimated „allergenic potential“

Das Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ) ist eine gemeinsame Einrichtung der Bundeszahnärztekammer – Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Zahnärztekammern e.V. (BZÄK) und der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung K.d.ö.R. (KZBV). Das IDZ erfüllt die Funktion, für die Berufspolitik der deutschen Zahnärzte praxisrelevante Forschung, Entwicklung und Beratung im Rahmen der Aufgabenbereiche von BZÄK und KZBV zu betreiben. Das IDZ hat seinen Sitz in Köln.

Das „Forschungsvorhaben zur Verträglichkeit von Dentallegierungen unter besonderer Berücksichtigung 'alternativer' Verfahren zur Diagnostik" umfaßte Korrosionsprüfungen, Zellkulturuntersuchungen sowie eine klinisch-epidemiologische Studie zum „allergenen Potential" der verschiedenen Gruppen von Dentallegierungen. Aus dem Abschlußbericht, der der Fachöffentlichkeit als IDZ-Sonderband zur Verfügung gestellt wird, leiten sich eine Reihe von Ergebnissen ab, die für die Bewertung der Dentallegierungen von großer Bedeutung sind. Es werden hier die Grundlagen für sinnvolle und klinisch relevante Prüfanordnungen erarbeitet. Auf der Basis der vorgestellten Prüfergebnisse werden zum Schutz des Patienten, Zahnarztes und Anwenders im Hinblick auf die CE-Kennzeichnung Grenzwerte für die Löslichkeit der Elemente Nickel, Kobalt und Palladium vorgeschlagen. Die Bedeutung des MTT-Tests zur Abschätzung der Zelltoxizität mit einer Formel zur Berechnung einer „Effektiven Zelltoxizität", die zu erheblichen Einsparungen bei den Testungen führen kann, wird dargestellt.

Die umfangreichen Daten der klinisch-epidemiologischen Studie zum „allergenen Potential" von Dentallegierungen haben bekannte Hinweise bestätigt sowie auch neue Erkenntnisse zu Fragen eines höheren Allergierisikos gebracht.

Das Projekt wurde von der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) sowie von der Bundeszahnärztekammer (BZÄK) und der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung (KZBV) unterstützt. Die klinisch-epidemiologische Studie, die in Zusammenarbeit mit Mitgliedern der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe durchgeführt wurde, wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gefördert.

ISBN 3-7691-7845-9