



## Genetische Faktoren bei **Metall- unverträglichkeit**

Ursachen für individuelle Unterschiede  
in der Verträglichkeit von Dentalmetallen,  
insbesondere Amalgam

Von Dino Celeda

Burgunderstr. 36, 67435 Neustadt

Schwermetallbelastungen bzw. Schwermetallunverträglichkeiten sind schon seit Jahren bekannt und werden immer wieder kontrovers diskutiert. Die Vertreter der einen Gruppe sind davon überzeugt, dass Schwermetall aus Dentalmetallen wie z. B. Amalgam ausnahmslos schädlich sind und liefern dafür eindeutige Beispiele. Die Vertreter der Opposition sind davon überzeugt, dass Dentalmetalle, speziell Amalgam, nicht gesundheitsgefährdend sind und liefern ebenfalls eindeutige Beispiele.

Wer hat eigentlich recht? Sind Schwermetalle toxisch und wenn ja, warum zeigen einige Menschen Symptome der Vergiftung bzw. Belastung auf und andere nicht? Sind diese Belastungen rein zufällig oder steckt hier tatsächlich ein Prinzip dahinter?

Diese Fragen bringen uns immer näher zu einer ganzheitlichen Betrachtungsweise der Problemstellung. In der

Regel geht es jetzt nicht darum, dass z. B. Quecksilber toxisch ist, sondern vielmehr darum, weshalb Quecksilber gerade bei diesem Patienten problematisch ist und beim nächsten Patienten nicht.

Die bringt uns nunmehr wieder einen Schritt weiter, nämlich zu einer individuellen Betrachtungsweise des Patienten. Warum zeigt gerade dieser Patient Symptome einer Schwermetallbelastung auf und der nächste, der ebenfalls Amalgamfüllungen hat, nicht?

Es muss eine individuelle Ausprägung vorliegen, die zu einer höheren Intoxikation beim Einzelnen führt.

### Genetische Diagnostik in der Praxis

In der Wissenschaft werden seit mehreren Jahren Untersuchungen zu diesen individuellen Ausprägungen durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass es sich bei diesen Ausprägungen um genetisch bedingte, individuelle Veranlagungen handelt. Genetische Unterschiede in bestimmten Detoxifikationsenzymen sind dafür verantwortlich, dass die Funktion dieser Enzyme bei verschiedenen Menschen unterschiedlich ist, und damit Schwermetalle beim einen besser und beim anderen schlechter abgebaut werden.

In diesem Artikel wird auf die Enzyme der Glutathion-S-Transferasen eingegangen, speziell auf die Gene der Enzyme. GSTM1, GSTM3, GSTT1 und GSTP1, die unter anderem für den Abbau von Schwermetallen verantwortlich

sind (Cookson & Pentreath, 1996; Schmalz et al., 1997). Genetische Abweichungen sind hier weit verbreitet. Ein Schlüsselenzym der Glutathion-S-Transferasen, die GSM1, ist bei ca. 50% der deutschen Bevölkerung gar nicht vorhanden (Brockmüller et al., 1994, Baranov et al., 1996).

### Handhabung der Diagnostik

Heute ist man in der Lage, genetische Abweichungen bei den Glutathion-S-Transferasen routinemäßig aufzuspüren. Dabei verwendet man Methoden, bei denen lediglich ein paar Tropfen Blut oder Speichel auf einem Filterpapier benötigt werden. Das Filterpapier kann zudem in einem normalen Brief in das Labor eingeschickt werden und ist mehrere Wochen haltbar.

Demnach eignet sich der genetische Test problemlos für die Praxis. Die Bestimmung der genetischen Veranlagung verschafft dem Therapeuten enorme Vorteile in der Therapie, der Vorsorge, aber auch der Nachsorge. Sie erlaubt die Erstellung individueller Therapiepläne, die auf jeden Einzelnen zugeschnitten sind (siehe Tabelle 1 sowie Abschnitt „Genetische Analysen in der täglichen Praxis“).

### Genetische Abweichungen in Detoxifikationsenzymen und ihre Folgen

Genetische Abweichungen sind für die Funktion der Enzyme verantwortlich. Sie führen dazu, dass entsprechende

körper eigene Detoxifikationsenzyme, je nach genetischem Erscheinungsbild, normal oder eingeschränkt funktionieren. Die genetischen Abweichungen gliedern sich in der Regel in zwei Erscheinungsformen auf, die routinemäßig diagnostiziert werden:

### 1. Deletion

In der Erbsubstanz liegt ein Fehlen des genetischen Codes vor. Das Enzym ist nicht vorhanden (wie bei der GSTM1 besprochen).

### 2. Austausch einzelner Basen durch sogenannte Punktmutationen

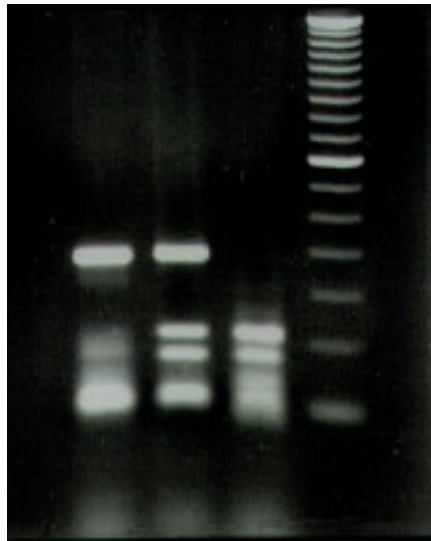
Im genetischen Programm (Code) des Enzyms ist ein einzelner Baustein (Base) in der Erbsubstanz ausgetauscht. Dies führt dazu, dass im resultierenden Enzym eine Aminosäure ausgetauscht wird. Dadurch besitzt das Enzym nicht mehr seine spezifische dreidimensionale Form und kann damit nicht seine volle Funktion ausüben.

Klassischer Fall ist hier die Sichelzellenanämie. Durch den Austausch einer Base im genetischen Code des Hämoglobins kommt es im anschließenden Protein auch zum Austausch einer Aminosäure (Valin zu Glutamin). Die Folge davon ist, dass das Hämoglobin seine natürliche dreidimensionale Form nicht bilden kann und die Erythrozyten dadurch die Form einer Sichelzelle aufweisen, was dieser Krankheit auch den Namen gegeben hat. Damit sind die Erythrozyten in ihrer Funktion beeinträchtigt und können Sauerstoff nur eingeschränkt binden.

Dieses Prinzip kann auf alle übrigen Entgiftungsenzyme der Phase I und der Phase II übertragen werden und wird zudem durch die Deletion in den Glutathion-S-Transferasen ergänzt. Beim Vorliegen einer genetischen Abweichung reichern sich Schadstoffe in den Zellen an und treten in Wechselwirkung mit Zellorganellen bzw. der Erbsubstanz (DNS) im Zellkern. Sie tragen hier zur Schädigung bei und können chronische Erkrankungen einleiten, die bis hin zu Krebs führen können. In der Tat sind bereits unzählige Arbeiten auf diesem Gebiet veröffentlicht worden, so dass hier nur ein paar Übersichtsartikel zitiert werden können (Liska 1998, Xie et al., 2001, Ambrosone et al., 1996).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) postulierte in diesem Zu-

sammenhang, dass ein Großteil der chronischen Erkrankungen durch Umweltschadstoffe und genetisch bedingte Unterfunktionen in bestimmten Entgiftungsenzymen verursacht wird. Zudem schätzt die WHO, dass sich ohne geeignete präventive Maßnahmen die Anzahl umweltbedingter Krebserkrankungen bei genetisch vorbelasteten Personen in 25 Jahren verdoppeln wird. Dabei benannte die WHO mehrere Schlüsselenzyme der Detoxifikation,



**Abb. 1: Genetische Analyse der Glutathion-S-Transferase P1 (GSTP1).**  
Von links nach rechts:

- 1. Patient a: homozygot negative Erscheinung, Normaltyp (beide Allele von Vater & Mutter weisen keine genetische Abweichung auf); normale Funktion der GSTP1.**
- 2. Patient b: heterozygote Erscheinung (Ein Allel von einem Elternteil besitzt eine genetische Abweichung, das andere ist normal); teilweise Einschränkung der Funktion der GSTP1.**
- 3. Patient c: homozygot positive Erscheinung (beide Allele von Vater & Mutter weisen eine genetische Abweichung auf); eingeschränkte Funktion der GSTP1.**
- 4. Marker zur Überprüfung der Länge der einzelnen Genfragmente**

wozu auch die Glutathion-S-Transferase M1 gezählt wurde.

Bei den genetischen Untersuchungen, die hier vorgestellt werden, kann das Wissen über die Funktionalität der Enzyme und/oder Rezeptoren für eine gezielte Therapie, aber auch für die Vor- und Nachsorge, von großem Nutzen sein.

Ein zudem seit Jahren anerkanntes und klassisches Beispiel zur genetisch bedingten Fehlfunktion von Detoxifikationsenzymen, wäre die Pharmakogenetik bzw. die Arzneimittelunverträglichkeit (siehe Abbildung 2). Das Aufspüren genetischer Abweichungen kann hier für die Wahl des richtigen Arzneimittels von großer Bedeutung sein.

Jüngste Studien aus den USA zeigen, dass durch die Verabreichung falscher Arzneimittel, in Zusammenhang mit bestimmten Stoffwechseldefiziten, ca. 106 000 Todesfälle jährlich zu verzeichnen sind (Lazarou J., et al., 1998).

### Toxizität der Metalle

Seit mehreren Jahren werden Untersuchungen zur Toxizität der Dentalmetalle durchgeführt (Leirskar J., 1974; Wataha et al., 1991; Schedle A., et al., 1994; Cookson M. R. Pentreath V. W., 1996; Schmalz et al., 1997). Dabei konnte an L-929-Zelllinien gezeigt werden, dass Metall unterschiedliche Toxizitätsgrade aufweisen. Das toxischste Agens war in diesem Zusammenhang Silber Ag<sup>+</sup>, gefolgt von Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Au<sup>3+</sup>, Pt<sup>4+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Nb<sup>5+</sup>, Mo<sup>5+</sup>, Ga<sup>3+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, In<sup>3+</sup>, Sn<sup>2+</sup> (Schmalz et al., 1997).

Bei der Durchführung der Versuche wurden die Zellen unterschiedlichen Konzentrationen von Metallen ausgesetzt. Dabei wurde ihre Wachstumsrate beobachtet. Zusätzliche Zelllinien wie z.B. HaK-Zelllinien zeigten ebenfalls identische Resultate (Schmalz et al., 1997).

Weitere Arbeiten untersuchten die Enzymaktivitäten der körpereigenen Detoxifikationsenzyme bei Präsenz von Schwermetallen, die in Amalgam vorkommen (Cookson & Pentreath, 1996).

Es konnte deutlich gezeigt werden, dass ein Anstieg der Aktivität der Glutathion-S-Transferasen im Beisein von Schwermetallen zu messen war. Für die Durchführung wurden C6-Glioma-Zellen benutzt. Folgende Resultate konnten erzielt werden (Cookson & Pentreath, 1996):

### Kadmium

Bei der Inkubation der Zellen mit Kadmium konnte ein Anstieg der Aktivität der Glutathion-S-Transferasen um etwas weniger als das Doppelte verzeichnet werden.

## Anorganisches Quecksilber (Quecksilberchlorid)

Bei der Inkubation der Zellen mit anorganischem Quecksilber konnte ein Anstieg der Aktivität der Glutathion-S-Transferasen um etwas mehr als das Doppelte verzeichnet werden.

## Organisches Quecksilber (Methylquecksilber)

Bei der Inkubation der Zellen mit organischem Quecksilber war der Anstieg der Aktivität der Glutathion-S-Transferasen am höchsten. Der Anstieg der Aktivität konnte um weit über das Doppelte verzeichnet werden.

Die Untersuchung zeigte, dass beim organischen Quecksilber, das als äußerst toxisch eingestuft wird, der Anstieg der Aktivität der Glutathion-S-Transferasen am höchsten ist. Ebenfalls zeigte diese Untersuchung deutlich, dass die Glutathion-S-Transferasen an der körpereigenen Detoxifikation von Schwermetallen beteiligt sind.

Die in diesem Abschnitt vorgestellten Untersuchungen führen demnach zu folgendem Ergebnis: Dentalmetalle sind toxisch. Die Toxizität ist von Metall zu Metall unterschiedlich. Bestandteile von Dentalmetallen, wie Kadmium und Quecksilber (Amalgam), werden von den körpereigenen Enzymen, den Glutathion-S-Transferasen, abgebaut. Der Grad der Toxizität dieser Metalle korreliert mit der Aktivität dieser Enzyme.

## Die genetische Analyse in der täglichen Praxis

Die in diesem Artikel beschriebenen Glutathion-S-Transferasen sind speziell beim Abbau von Schwermetallen maßgeblich beteiligt. Treten genetische Abweichungen (Deletionen), wie z. B. beim Enzym GSTM1, korrelieren sie mit folgenden Erkrankungen:

Lungenkarzinom (81 %), Chronische Bronchitis (73,6 %), Endometriose (81 %) (Baranov et al., 1996). Weiterhin wird bei chronischen Erkrankungen, wie z. B. Fibromyalgie, ebenfalls eine genetische Abweichung der Glutathion-S-Transferasen in Zusammenhang mit Schwermetallbelastungen diskutiert (Celeda et al., 2001).

Wie wird nun eine genetische Analyse in der Praxis routinemäßig eingesetzt? Die folgenden Beispiele sollen den Einsatz der genetischen Analyse veranschaulichen (siehe Tabelle 3).

**Beispiel 1:** Bei einem Patienten ist eine Schwermetallbelastung mittels konventioneller Verfahren festgestellt worden.

Die genetische Analyse zeigt beim Patienten zusätzlich genetische Abweichungen in den Enzymen GSTM1 und/oder GSTM3 und/oder GSTT1 und/oder GSTP1. Dadurch kann seine körpereigene Detoxifikation nur bedingt Schwermetall abbauen.

In diesem Fall kann der genetisch bedingte Defekt durch die gezielte Zugabe von entsprechenden Antioxidantien (L-Glutaminsäure, L-Cystein, L-Glycin, Chlorophyll) zum Teil ausgeglichen werden, indem die Antioxidantien einen

Teil des Schwermetallabbaus übernehmen. Sie sollten regelmäßig eingenommen werden. Weitere Dentalmetalle sollten nicht eingesetzt werden.

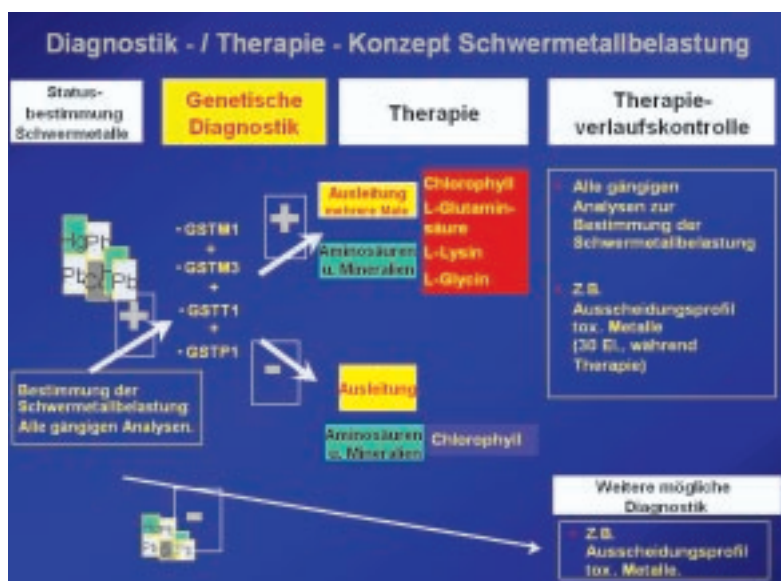
Es empfiehlt sich, vorhandene Dentalmetalle unter den üblichen Sicherheitsvorkehrungen (z. B. Kofferdamm) zu entfernen. Durch diese Maßnahmen wird das Risiko eines Rückfalls nach der Therapie gemindert.

Der genetische Test eignet sich daher auch zum Aufspüren der Ursache einer chronischen Intoxikation, die, wie hier am Beispiel der Schwermetalle, durch das Fehlen einer oder mehrerer Glutathion-S-Transferasen verursacht wird.

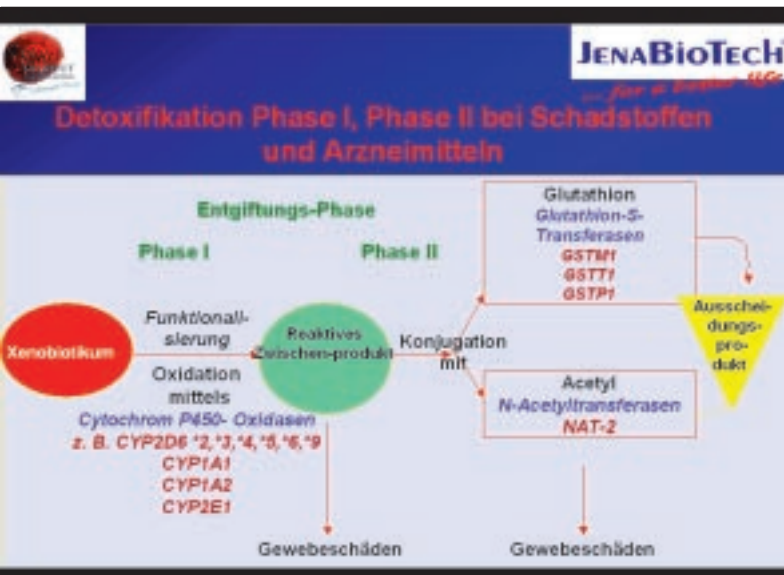
**Beispiel 2:** Der genetische Test kann zeigen, ob es sich beim Patienten nur um eine vorübergehende Intoxikation oder um eine chronische Intoxikation handelt. Die Gene der Glutathion-S-Transferasen wären bei vorübergehenden Intoxikationen intakt. Die Enzyme hätten somit eine ausreichende Funktion. Eine mit konventionellen Methoden diagnostizierte Intoxikation wäre demnach auf eine Überlastung des Körper zurückzuführen, ggf. in Begleitung eines Mangels an spezifischen KO-Faktoren.

Hier wäre es lediglich erforderlich, die gut funktionierenden Enzyme durch eine zeitlich begrenzte Zugabe gezielter Aminosäuren (L-Glutaminsäure, L-Cystein, L-Glycin) bzw. Chlorophyll zu unterstützen.

**Beispiel 3:** Ein junger Patient soll eine Zahnfüllung erhalten. Es handelt sich um die erste Füllung, so dass noch keine Symptome einer Schwermetallbe-



**Abb. 2:** Übersichtsdarstellung der Detoxifikation Phase I und Phase II. In der Phase I werden die Chemikalien (Schadstoffe der Umwelt, Arzneimittel...) je nach chemischer Beschaffenheit spezifisch von den einzelnen Enzymen in höchst reaktive Zwischenprodukte umgewandelt. Diese werden von der Phase II durch Konjugationsreaktionen in ausscheidungsfähige Produkte verstoffwechselt, die über Urin und/oder Stuhl ausgeschieden werden. Genetische Abweichungen in den einzelnen Enzymen führen zu deren Fehlfunktion und beeinträchtigen den kontinuierlichen Ablauf der Phase I- und Phase II-Detoxifikation (siehe Text).



**Abb. 3:** Schematische Darstellung der Eingliederung von genetischen Untersuchungen im Rahmen der Schwermetallbehandlung. Je nach genetischen Befund variiert die einzelne Behandlung.

lastung aufgetreten sein können. Eine genetische Überprüfung der Glutathion-S-Transferasen (GSTM1, GSTM3, GSTT1, GSTP1) dient hier der Vorsorge. Sie zeigt, ob der Patient individuell in der Lage ist, Schwermetalle normal abzubauen. Je nach genetischem Befund und Kostenerstattung sollte die Wahl der richtigen Füllung erfolgen, um eventuelle Spätfolgen zu vermeiden (siehe Tabelle 1).

**Beispiel 4:** Ein Patient kommt zur Routineüberprüfung, um zu sehen, ob noch Schwermetalle im Körper vorhanden bzw. ob die Dosis der Antioxidantien in Ordnung ist. Beim Patienten ist der ge-

netische Test der Glutathion-S-Transferasen bereits durchgeführt worden und es stellte sich heraus, dass er Schwermetalle nur unzureichend abbauen kann. Es wurde bereits erfolgreich eine Entfernung des Amalgams mit anschließender Ausleitung durchgeführt. Der Patient nimmt aufgrund der genetischen Abweichung vom Normaltyp die entsprechenden Aminosäuren (L-Glutaminsäure, L-Cystein, L-Glycin, Chlorophyll) in entsprechender Dosis ein (bestimmt mittels aller gängigen und zuverlässigen Verfahren). Hier handelt es sich um eine Routineüberprüfung, um bei Bedarf die Dosis der entsprechenden Aminosäuren zu ändern bzw. weitere Präparate, wie z. B. Algenpräparate, einzusetzen.

### Zusammenfassung

Die genetischen Analysen in Verbindung mit konventionellen Analysen, stellen in der Praxis im Hinblick auf die Schwermetallbelastung eine sinnvolle Kombination dar. Durch die Bestimmung der genetischen Abweichungen wird eine individuelle Behandlung des Patienten ermöglicht. Mit Hilfe der konventionellen Labormethoden lässt sich die individuelle Behandlung des Patienten überprüfen.

Dieses Konzept kann bei der Therapie, der Nachsorge, aber auch der Vorsorge eingesetzt werden. Für den genetischen Test benötigt man lediglich ein paar Tropfen Blut oder Speichel. Diese werden auf ein spezielles Filterpapier aufgetragen und getrocknet. Dadurch ist die Probe mehrere Wochen haltbar und kann im Briefumschlag per Post in das Labor geschickt werden.

### Literatur

- Ambrosone C.B., Freudenheim L., Saxon G., Marshall J.R., Vena J.E., Brasure J.R., Arthur M.M., Laughlin R., Nemoto T., Gillenwater K.A., Harrington M.A., Shields P.G.: Cigarette Smoking, N-Acetyltransferase 2 Genetic Polymorphisms, and Breast Cancer Risk. *JAMA*, Nov. 13, Vol. 276, No18, 1996
- Baranov V.S., Ivaschenko T., Bakay B., Aseev M., Belotserkovskaya R., Baranova H., Malet P., Perriot J., Mouraire P., Baskakov V.N., Savitskiy G.A. Gorbushin S., Deyneka S.I., Michnin E., Barchuk A., Vakhlovsky V., Pavlov G., Shilko V.I., Guembitzkaya T., Kovaleva L.: *Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases.* *Hum Genet*, 97:516-520, 1996.
- Brockmüller J., Kerb R., Drakoulis N., Staffeldt B., Roots I.: *Glutathione S-transferase M1 and its variants A and B as host factors of bladder cancer susceptibility: a case-control study.* *Cancer Res.*, 54:4103-4111, 1994.
- Celeda D., Gehring T.: *Die Rolle von Enzymdefekten.* *Leben mit Rheuma*, 02 pp.17-19, 2001
- Cookson M.R. & Pentreath V.W.: *Protective Roles of Glutathione in the Toxicity of Mercury and Cadmium Compounds to C6 Glioma Cells.* *Toxicology in Vitro*, 10, 257-264, 1996.
- Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N.: *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.* *JAMA* Apr 15;279(15):1200-5, 1998
- Liska J.: *The Detoxification Enzymes Systems.* *Altern Med Rev*, 3(3):187-198, 1998
- Schmalz G., Arenholt-Bindslev D., Pfüller S., Schweikl H.: *Cytotoxicity of Metal Cations used in Dental Cast Alloys.* *ATLA* 25, 323-330, 1997
- Xie H.G., Kim R.B., Wood J.A., Stein C.M.: *Molecular Basis Of Ethnic Differences In Drug Disposition And Response.* *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41:815-50, 2001



Dr. rer. nat.  
**Dino Celeda,**

B.S.

Burgunderstr. 36  
67435 Neustadt

Jahrgang: 1958

1980 bis 1984 Studium in Alberta, Kanada, Tiffin, Ohio, USA

1984 Diploms Bachelor of Science

1984 bis 1989 Hauptstudium der Biologie an der Universität Heidelberg

1989 Erlangung des Diploms in Biologie

1993 Promotion

1990 bis 1998 Tätigkeit in den Bereichen Molekulare Biotechnologie Umweltmedizin Jena

seit Mai 2001 Gründung und Leitung des Institutes für präventive Biomedizin, Dr. Celeda und der Firma JenaBioTech® e. K., Neustadt/Weinstr.

Geschäftsführender Gesellschafter der JenaBioTech GmbH und der JBT Labor für präventive Biomedizin GmbH.