

ALLERGISCHE REACTIES OP KUNSTHARSEN\*)

DOOR

DR. K. E. MALTEN, Dermatoloog te Arnhem

Spreker wil zich beperken tot een dermatologische visie op het probleem van het ontstaan van allergische reacties bij de fabricage en het dragen van methacrylaat tandprothesen.

A. Allergie:

U hebt allen wel een idee over serumziekte, asthma, hooikoorts, sommige soorten van urticaria en anaphylactische shock. Bij al deze aandoeningen is een allergie van het z.g. „immediate type” in het spel.

Hierbij dringt het allergeen meestal binnen via de longen of de darm, en het lichaam antwoordt daarop met de vorming van circulerende antistoffen. In één bepaald weefsel (door het hele lichaam heen) speelt zich de allergische reactie af, b.v. alle gladde spieren in het hele lichaam, of het vaatendotheel, of het collageen. Binnen enkele minuten na het toedienen van het allergeen aan een gesensibiliseerd individu treedt de allergische reactie reeds op, vandaar de term: „immediate type allergy”. Men kan met behulp van scarificatie- of andere proeven proberen het oorzakelijke allergeen te achterhalen. Hiertegenover staan aandoeningen, waarbij sprake is van een „delayed type allergy”. Dit type allergie speelt een rol o.a. bij de tuberculine reacties of de trichophytine reacties, die ons echter op dit moment minder interesseren. Van groot belang in verband met ons onderwerp zijn echter de „delayed type allergy”-verschijnselen, zoals deze optreden bij het contact-eczeem.

Dit is een, dank zij voorafgaande, eventueel onopgemerkt gebleven contacten met een bepaalde (sensibiliserende) stof, verkregen specifieke overgevoeligheid van de huid. Voor het tot stand komen van een contact-eczeem is het (afgezien van experimentele omstandigheden) noodzakelijk dat het agens via de huid het lichaam binnendringt.

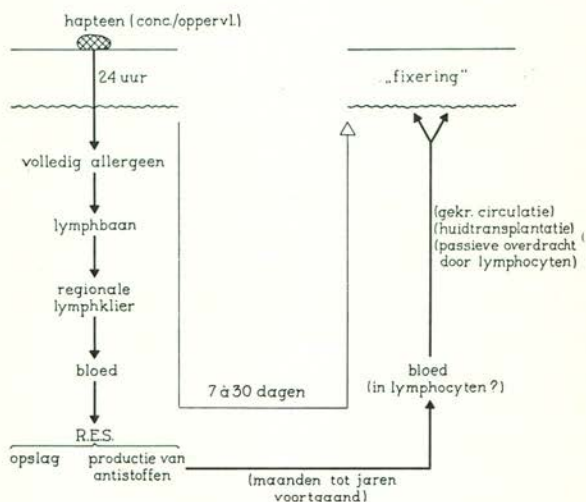
In tegenstelling tot de „immediate type allergy”, zijn bij het contact-eczeem geen circulerende antilichamen in eerste instantie aantoonbaar (zie later), en een verder verschil is, dat de allergische reactie, die bij een gesensibiliseerde na introductie van het agens via de huid ontstaat, uren nodig heeft om tot ontwikkeling te komen. Vandaar de naam „delayed

\*) Naar een voordracht voor de Nederlandse Vereniging van Tandartsen, gehouden op 11 november 1960 te Utrecht

type allergy". Verder bestaan er vanzelfsprekend ook histologische verschillen, maar hierop wil ik nu niet ingaan.

Op grond van klinische waarnemingen en (dier-) experimenteel werk van HAXTHAUSEN, MIESCHER, FREY en WENK (1, 1a, 2), kan men zich een voorstelling maken van de processen, die een rol spelen bij het tot stand komen van een contact-eczeem, (zie schema in fig. 1).

Een zekere concentratie van het agens en een zekere duur van het contact tussen agens en huid is nodig, alvorens het hele pathologische mechanisme in gang gezet wordt. Men stelt zich voor dat het agens zich in om-



EXPERIMENTEEL CONTACT-ECZEEM (HAXTHAUSEN, FREY & WENK)

Fig. 1

trent 24 uur als hapteen weet te binden met (vermoedelijk) een eiwit uit de huid tot een z.g. volledig allergeen. Dit volledige allergeen dringt voornamelijk via de lymphbanen het organisme binnen, waarbij de regionale lymphklieren een essentiële, maar nog onbegrepen rol spelen. Vandaar gaat het via de bloedbaan naar het reticulo-endotheliale systeem, waar het volledig allergeen wordt opgeslagen en waar die cellen, die gewoonlijk de serumglobulines produceren, nu specifiek tegen het allergeen gerichte anti-lichamen gaan vormen. Deze antilichaam-productie in het reticulo-endotheliale systeem blijft nog lang (jaren) doorgaan, ook al heeft het organisme geen uitwendig contact meer met het hapteen. De antilichamen worden via de bloedbaan (waarschijnlijk in de lymphocyten) naar de gehele huid getransporteerd en daar „gefixeerd“. De ontwikkeling van dit

hele proces, dus vanaf het moment dat een agens als haptien gaat werken, tot het moment dat de antistoffen in de huid aantoonbaar zijn, neemt minimaal 7 à 30 dagen in beslag. (Men noemt dit de incubatieperiode. Hieraan vooraf gaat de z.g. refractaire periode waarin het organisme wel in contact komt met het agens, maar dit agens nog niet als haptien werkt omdat het zich nog niet in de huid heeft verbonden met een grootmoleculaire stof tot volledig allergeen).

Met de aankomst van de antistoffen in de huid is nu opeens de reactiewijze van het organisme op een uitwendig contact met het agens totaal veranderd. Terwijl dit agens vroeger en eventueel lange jaren de patiënt niet deerde (of bij hoge concentratie en lange contact-duur hoogstens een chemische verbranding veroorzaakte) verschijnen nú (nadat de anti-lichaam-concentratie in de huid hoog genoeg gestegen is) enige uren na het begin van het hernieuwde contact met datzelfde agens t.g.v. de tot stand gekomen sensibilisering opeens huidveranderingen van het eczeem -type. Een aldus ontstane contact-overgevoeligheid blijft in het algemeen maanden tot jaren bestaan (ook al wordt elk nog zo gering contact met het oorzakelijke agens zorgvuldig vermeden) omdat de antistof-productie door het reticulo-endotheliale systeem steeds nog wordt voortgezet (mogelijk dank zij voortdurend aanbod van allergeen uit de opslag). Slaagt de patient erin het contact met de oorzakelijke stof te vermijden, dan blijft hij klinisch gezond.

Men kent stoffen die „nooit” sensibiliseren, zoals eenvoudige anorganische zuren en alcaliën. Men kent ook stoffen met een middelmatige sensibiliserende potentie, b.v. sulpha-paraeparaten, azokleurstoffen, locale anaesthetica, laagmoleculaire producten van sommige kunstharsen; stoffen die frequent sensibiliserend werken, zoals terpentijn, nikkel- en chroomzouten en tenslotte stoffen die vrijwel obligatoir sensibiliserend werken, zoals b.v. dinitrochlor-benzol, sommige plantenperssappen. Men is echter nog onvoldoende georiënteerd over de factoren, die 's mensen sensibiliseerbaarheid beheersen en het is voornamelijk onmogelijk een eventuele sensibiliserings-dispositie van tevoren te herkennen.

Op geleide van de anamnese en de localisatie van het contact-eczema kan men met enige ervaring komen tot een beperking van het in principe legio aantal oorzakelijke mogelijkheden. Door middel van lapjesproeven met de verdachte contact-stoffen in de juiste test-concentratie bestaat de mogelijkheid het oorzakelijke agens op te sporen. Dit geeft namelijk in de juiste concentratie op standaardwijze op de huid geapliceerd bij de overgevoelige een eczematueuse reactie, terwijl de gezonde door dit contact ongedeerd blijft. Het aflezen van lapjesproeven vereist grote ervaring.

Voor frequent voorkomende contact-allergenen bestaan lijsten van test-concentraties voor de huid (3, 4, 5, 6).

Het is zeer waarschijnlijk dat de contact-overgevoeligheid van het mondslijmvlies berust op hetzelfde pathogenetische mechanisme als boven omschreven.

B. *kunststoffen*, in het bijzonder de polymethylmethacrylaten:

Uitgaande van monomethylmethacrylaat (het monomeer) kan op de weg van de polymerisatie via laag- en middel-moleculaire tussenproducten een hoogmoleculair eindstadium (: het polymethylmethacrylaat) langs twee wegen worden bereikt, t.w.

1. door warm polymeriseren, d.i. de gangbare manier bij het fabriceren van een nieuwe prothese en

2. door koud polymeriseren, d.i. de gangbare manier om protheses bij te werken en te repareren. Daar bij het koud-polymeriseren een katalysator (b.v. dimethyl-para toluïdine) nodig is en een overmaat aan radicalendonor (b.v. benzoyl-peroxyde), terwijl er een grotere kans bestaat dat er laag-polymere producten in de kunststof-massa blijven bestaan, is dit proces ter bespreking van ons onderwerp het belangrijkste.

Allereerst echter iets over het chemisme van het polymerisatieproces. In principe gaat het bij dit polymerisatie-proces om een stof met een dubbele binding, voor te stellen als  $A=A$ . Na openbreken van de dubbele binding hebben deze  $A=A$  moleculen twee bindingsmogelijkheden gekregen:

$-A-A-$ , waardoor zij zich met elkaar tot een lange keten kunnen verbinden. De kunst is nu deze dubbele binding open te breken en wel: bij een zo groot mogelijk aantal moleculen en op een moment dat dit voor de fabricage van belang is.

Hiervoor maakt men gebruik van een radicalendonor, d.i. een stof, die na activering in staat is in ruime mate vrije radicalen te leveren. Een vrij radicaal is een vaak bijzonder reactieve substantie met een ongepaard electron dat gemakkelijk overgedragen wordt aan het eerste het beste molecuul, dat het vrije radicaal in zijn loop tegenkomt. Het radicaal verbindt zich met dit molecuul door middel van een normale atoombinding en de nieuw ontstane verbinding heeft opnieuw radicaal karakter. Als de radicalendonor voorgesteld wordt door  $R-R$ , dan hebben dus de volgende reacties plaats:



Aldus ontstaat dus een lang ketenradicaal, dat tenslotte opnieuw een radicaal tegenkomt, waarmee het een reactie aangaat, waardoor de keten groei beëindigd wordt.

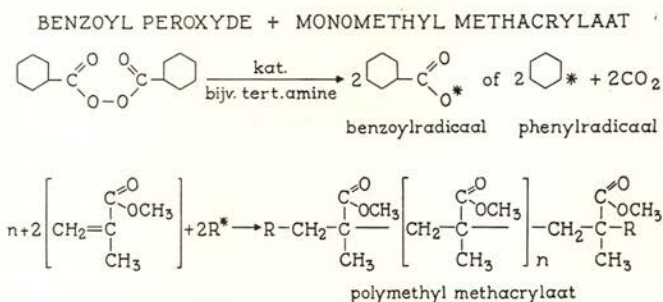


Fig. 2

Chemisch heeft de koude polymerisatie van methylmethacrylaat waarbij dus gebruik gemaakt wordt van een katalysator om de radicalendoror te activeren plaats zoals in fig. 2 is weergegeven en technisch heeft men de

„ ZELF POLYMERISERENDE ” METHYL METHACRYLAAT  
(koudhardend)

1. „monomeervloeistof”

- |  |           |  |
|--|-----------|--|
| <p>a. methyl methacrylaat<br/>methacrylzuur anhydride<br/>vinyl methacrylaat</p> <p>b. benzoyl peroxyde (overmaat)</p> <p>c. inhibitor : bijv. hydrochinon</p> <p>d. weekmaker : bijv. dibutyl phthalaat<br/>triphenyl fosphaat</p> <p>e. oplosmiddel : bijv. trichloor aethyleen<br/>methyleen chloride<br/>aethyleen chloride<br/>chloroform</p> | } netvorm | } kans op<br>laag-moleculaire<br>producten |
| <p>e. oplosmiddel : bijv. trichloor aethyleen <math>\text{CCl}_2 = \text{CHCl}</math><br/>methyleen chloride <math>\text{CH}_2 \text{Cl}_2</math><br/>aethyleen chloride <math>\text{CH}_2 \text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}</math><br/>chloroform <math>\text{CHCl}_3</math></p>   |           |  |

2. „polymeerpoeder”

- a. polymethyl methacrylaat (middelmoleculair)
- b. katalysator : bijv. dimethyl, p-toluïdine  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$
- c. kleurstof : vermiljoen, bruin, wit, blauw

Fig. 3

verschillende met elkaar reagerende substanties van elkaar gescheiden in twee substantie-mengsels, zoals in fig. 3 is aangegeven.

Onder bepaalde reactie-omstandigheden (temperatuur, druk, katalysator, radicalendor, oplosmiddel enz.) ontstaan in hoofdzaak ketens van een bepaalde lengte, maar er zullen ook, zij het in mindere mate, kleinere en grotere ketens gevormd worden. Men noemt nu het aantal monomeren per gemiddeld-groot polymeer molecule de polymerisatie-graad. Van de polymerisatiegraad en van het aantal grotere en kleinere ketens, m.a.w. van de verdelingsfunctie zijn eigenschappen als plasticiteit, elasticiteit, vastheid, rekbaarheid van het eindproduct afhankelijk. Het is dus zaak om de bereidingsvoorschriften strikt op te volgen ter vermindering van een minderwaardig eindproduct. Ook al doet men dit nog zo goed, toch blijft volgens AXELSSON (15) in het volkomen uitgepolymeriseerde methylmethacrylaat, nog 3 à 5 % restmonomeer ongebruikt achter, zonder verder aan de polymerisatie-reactie te hebben deelgenomen. (Onder restmonomeer wordt hier verstaan een fractie echt monomeer, een fractie di- tot pentameer en een (de grootste) fractie van langere ketens. Vanaf de dimeren zullen deze ongewenste laagmoleculaire bijproducten m.i. zeker radicaal fragmenten bevatten). Volgens NYQUIST (16) kan het restmonomeergehalte bij koud polymeriseren zelfs 12 % bedragen. Bij koud polymeriseren moet immers een overmaat aan radicaaldonor gebruikt worden, er zijn daardoor meer vrije radicalen in omloop en de kans, dat de ketengroei eerder besloten wordt is dus groter. Door hun kleinere afmeting zijn deze laag-moleculaire ongewenste bijproducten in het uitgepolymeriseerde materiaal bewegelijker en reactiever dan de macromoleculen. In het algemeen zal men deze laagmoleculaire bijproducten ook moeten verdenken van sensibiliserende eigenschappen. Indien er, in het algemeen t.o.v. een bepaalde kunststof namelijk een huidsensibilisatie is opgetreden, dan blijken de lapjesproeven met het monomeer en met laag- en middel-moleculaire producten (verkregen door „vergiftiging” van de polymerisatie-reactie) positief te reageren in de lapjesproef, terwijl het hoogmoleculaire werkelijke eindproduct meestal ongestraft verdragen wordt. Deze algemene regel is volgens het onderzoek van SPEALMAN en medewerkers (24) ook van toepassing bij experimentele huidsensibilisatie t.o.v. monomethylmethacrylaat.

Het methylmethacrylaat monomeer is nu, zij het gering, in water oplosbaar. Het blijkt dat, als men een niet goed uitgehard monster polymethylmethacrylaat gedurende een half jaar in water ondergedompeld houdt, het restmonomeer-gehalte slechts weinig is afgenomen. (Dit is vermoedelijk een gevolg van het feit, dat water moeilijk tussen de lange ketens binnen kan dringen, om het restmonomeer op te lossen en naar buiten te vervoeren). Men mag dus aannemen dat, hoewel de concentratie klein zal zijn,

het speeksel van dragers van een polymethylmethacrylaat-prothese *altijd* in lengte van jaren restmonomeer zal bevatten!

Van de sterkte van een eventueel opgetreden sensibilisatie zal het nu dus afhangen, of prothese dragers van deze geringe hoeveelheden restmonomeer in het speeksel allergische verschijnselen krijgen of niet. Aangezien bij het koud polymeriseren het restmonomeer gehalte groter is dan bij het warm polymeriseren, is het koud uitgeharde product allergologisch gevaarlijker dan het warm uitgeharde.

Een tweede reden, waarom het koud uithardende procédé gevaarlijker zou kunnen zijn, is gelegen in het feit, dat men bij het koud uithardende proces de hulp van een katalysator moet inroepen om de radicalendoror te activeren (zie fig. 2). Daar katalysatoren vaak bijzonder reactieve stoffen zijn, chemisch gesproken, zou men „dus” ook pathofysiologisch hiervan gevaren hebben te duchten, indien tenminste door slecht uitharden de mogelijkheid zou bestaan, dat deze stof uit het eindproduct door langdurige inwerking van het speeksel weer zou worden vrijgemaakt. Ik heb in de literatuur, voor zover doorgewerkt, niet gevonden, dat men hiernaar gezocht heeft bij verdenking op allergische prothese-reacties. Anderzijds ben ik echter dimethyl-paratoluïdine ook niet tegengekomen als een bekende sensibiliserende stof. Wellicht is het dus aan de weinig sensibiliserende eigenschappen van deze stof te danken, dat men zo weinig polymethylmethacrylaat eindproduct – sensibilisaties te zien krijgt over het algemeen. Men zal zich echter hierop wel moeten bezinnen, mocht men om technische redenen soms neiging krijgen, het eens met een andere katalysator te proberen!

De derde reden voor het in principe gevaarlijker zijn van het koud hardende proces, is mogelijk gelegen in de overmaat aan radicalendoror: benzoylperoxyde. Mijn kennis is niet toereikend om te beoordelen of hiervan op zich zelf resten achtergebleven kunnen zijn in het koud uitgeharde eindproduct.

Wel zijn de laagmoleculaire ongewenste bijproducten waarschijnlijk met radicaal-fragmenten verbonden aan hun „kop” en „staart”. Het zou m.i. niet onmogelijk zijn, dat deze verbindingen juist hierdoor sensibiliserend zouden werken. In elk geval is ook benzoylperoxyde als zodanig, als een sensibiliserend agens bekend, en wel uit de meelverwerkende industrie (25) en uit de onverzadigde polyester kunststoffenfabricage (4). Men zij dus voorzichtig bij het omgaan met de zogenaamde monomeer-vloeistof, waarin deze radicaalendoror aanwezig is. Deze waarschuwing geldt à fortiori bij het aanmengen van de ingrediënten voor het koudhardende procédé, waarin benzoylperoxyde immers in overmaat gebruikt moet

worden, en de concentratie hiervan dus relatief hoog is. Voor het tot stand brengen van een sensibilisatie is n.l. de concentratie, waarin het agens op de huid komt, één van de belangrijkste (bevorderende) factoren.

Laten wij nu vervolgens aan de hand van figuur 3 nagaan welke stoffen er nog verder voorkomen in de mengsels waaruit methacryl protheses worden gemaakt. Zowel bij het koud als het warm uithardend procédé komt hydrochinon voor in de monomeer-vloeistof. Deze dient ertoe om, mochten er zich tijdens de opslag, toch vrije benzoylperoxyde radicalen

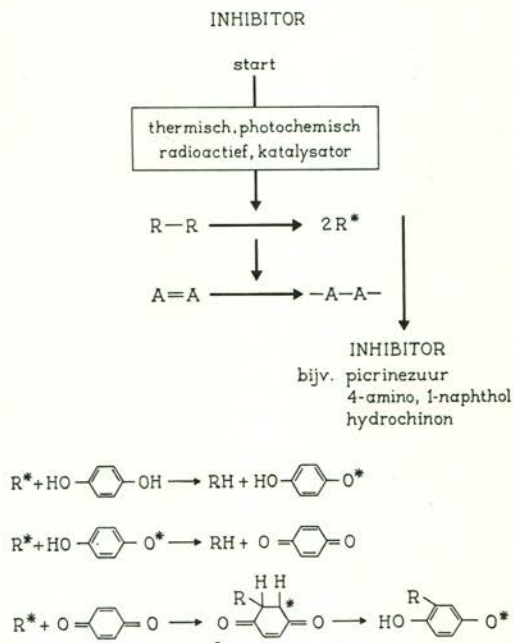


Fig. 4

hebben gevormd, deze vrije radicalen weg te vangen, alvorens zij zich zouden kunnen verbinden met monomeer-moleculen. Ook hydrochinon staat bekend als contact-sensibilisator. De werking van deze inhibitor staat schematisch weergegeven in fig. 4.

Betreffende de weekmakers het volgende:

Zoals beschreven, vormen zich bij de polymerisatie lange ketenmoleculen. Deze lineaire moleculen zijn onderling niet met elkaar verbonden door primaire valenties [tenzij men van copolymerisatie met een meer-dan-2 functioneel monomeer gebruik maakt, waarvoor methacrylzuur-anhydride of vinylmethacrylaat gebruikt zou kunnen worden (fig. 5).]



Tussen deze lineaire ketenmoleculen spelen echter de naar VAN DER WAALS genoemde aantrekkingskrachten een grote rol.

Zijn deze krachten te groot, dan ontstaat een bij de gebruikstemperatuur te stug en te hard materiaal. Men kan het eindproduct nu weker en zachter maken door tussen de ketenmoleculen weinig-vluchtige stoffen te brengen, die de onderlinge afstand tussen de lineaire moleculen vergroot, waardoor de van der Waals krachten afnemen. Dergelijke stoffen heten uitwendige weekmakers. Het spreekt vanzelf dat een dergelijke weekmaker onder zeer bijzondere omstandigheden weer uit het eindproduct tevoorschijn zal kunnen komen, waardoor het eindproduct dus verouderingsverschijnselen (b.v. in de vorm van stugheid en brosheid) gaat vertonen. Van de weekmakers dibutylphtalaat en triphenylphosphaat is, in

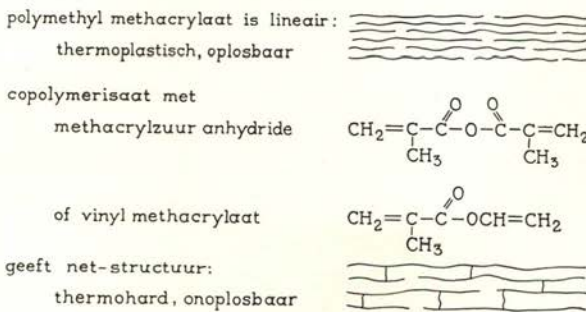


Fig. 5

allergische zin, weinig kwaads gezegd in de literatuur (7) (9 triphenylphosphite).

Wat betreft de oplosmiddelen het volgende: trichlooraethyleen heeft een kookpunt van 87° en zou dus in het warm uithardende procédé als gas vrij kunnen komen. DOWNING en MESSINA (8) hebben een patiënt beschreven, die een, waarschijnlijk op allergische bodem berustend, brandend en jeukend exantheem kreeg, na inademing van dit gas. Zette deze patiënt tijdens zijn werk een gasmasker op, dan had hij geen last.

DOWNING heeft verder een patiënt beschreven, die een herpetiforme gelaats-eruptie kreeg met verlies van smaaksensatie. Ook SCHWARTZ, TULIPAN en BIRMINGHAM (3) beschouwden trichloor-aethyleen als een huidallergeen. Methyleenchloride, aethyleenchloride en chloroform worden door dezelfde auteurs slechts in het algemeen genoemd als toxische en allergene substanties. Betreffende de kleurstoffen is weinig expliciet be-

kend of onderzocht. Azokleurstoffen kunnen sensibiliseren (10) en HUBER (26) kon overgevoeligheid aantonen voor kleurstoffen, die destijds door KULZER en BAYER werden geleverd.

Gaan wij tenslotte nog na, wat er in de literatuur bekend is over de uitwerking speciaal van methylmethacrylaten op verschillende weefsels, dan komt men tot de volgende opsomming:

a) Als oorzakelijke agentia voor het tot stand komen van beroeps-eczeem bij tandartsen worden door ZINGSHEIM (11) naast locale anaesthetica, aniline, sulfa, antidiabetica, tuberculostatica, kwik, desinfectantia, ook rubber en methacrylesters genoemd.

b) Uit experimenten bij *caviae*, waarbij monomeer bevattende polymethylmethacrylaten in de buik worden geïmplanteerd, besloot MOHR (12) in een uitstekend artikel, tot chemisch *toxische* uitwerking van het monomeer. De ernst van de aandoening, die bestond uit vreemdlichaamgranulomen, bloedingen en zenuwvernietiging, liep parallel met de monomeerconcentratie. Dit soort uitwerking berust niet op een allergisch mechanisme. MOHR wijst nog op een artikel van OPPENHEIMER en medewerkers (13) die concludeerden dat polymethylmethacrylaat in het lichaam wordt gedepolymeriseerd tot laagmoleculaire producten, die schadelijk werken (!)

c) Tenslotte de epimuqueuze uitwerking van methylmethacrylaat-tandprothesen op het mondslijmvlies: Volgens WERNER (14) is het onmogelijk uit de klinische verschijnselen aan het mondslijmvlies, bestaande uit roodheid, zwelling en granulering te besluiten tot een allergische genese van deze prikkelingsverschijnselen. Uit de prachtige histologische studie van ÖSTLUND (27) krijgt men als dermatoloog de indruk, dat bij het dragen van tandprothesen door mechanische en thermische invloeden reeds dussdanige histologische beelden kunnen ontstaan, dat deze nauwelijks te onderscheiden zijn van hetgeen men bij een werkelijke slijmvlies-contactallergie zou mogen verwachten. Met name kunnen zich, zónder dat van een allergie sprake is, hyperkeratosis, parakeratosis, acanthosis, spongiosis en infiltraat in het onder het epitheel gelegen bindweefsel manifesteren. Méér symptomen zouden zeker niet nodig zijn voor het stellen van de histologische diagnose: contact-eczema, en toch is van allergie in geen van ÖSTLUNDS gevallen sprake geweest! Zowel histologische als klinische gegevens blijken ons dus in de steek te laten bij het zoeken van argumenten voor een allergische genese, hoewel b.v. SPRENG (20) hier tegengesteld over denkt. Men zal dus langs andere wegen achter de pathogenese dienen te komen en wel:

1. Als de slijmvliesafwijkingen samengaan met huidverschijnselen elders aan het lichaam zoals cheilitis granulomatosa (23), urticaria (14),

dermatitis (22), eczema (19, 20), of met op allergische bodem berustende longverschijnselen (21) dan kan men door weglaten en weer dragen van de tandprothese nagaan of deze verschijnselen elders aan het lichaam simultaan optreden met het prothese-slijmvlies contact. Indien dit zo is, heeft men een zeer krachtig argument in handen ten gunste van een allergische genese, ook van de slijmvliesafwijkingen.

2. Als verschijnselen elders aan het lichaam ontbreken kan men nagaan of bekleding van de prothese met een goud- of tinfoolie, de mond-slijmvliesveranderingen duidelijk doet teruggaan. Mocht dit zo zijn, dan maakt SPRENG (20) door wegfransen kleine uitsparingen in de prothese aan de naar het slijmvlies toegekeerde zijde. Hierin kunnen dan alle stoffen waaruit de prothese werd gefabriceerd elk apart (in b.v. watten gedrenkt) geapliceerd worden, waardoor het slijmvlies strikt lokaal geëxponeerd wordt aan deze chemicalieën met meer of minder behoud van eventuele mechanische en thermische factoren. Hierbij moet men natuurlijk streng letten op de juiste concentratie van de te onderzoeken substanties en men mag deze wijze van onderzoeken pas toepassen als het slijmvlies enige weken geheel genezen is, klinisch gesproken. Wacht men hier niet op, dan bestaat mijns inziens alle kans dat men alleen non-specifieke prikkelingsverschijnselen opwekt. Ervaringen bij lapjesproeven op huidgedeelten, waarop kort tevoren nog eczeem aanwezig was, wijzen er op, dat men op deze wijze locale recidieven van eczematous karakter kan opwekken met een aantal niet als oorzakelijk allergeen in aanmerking komende substanties, óók als men deze in subtoxische doses aanwendt. Mij lijkt de Gold-mantechniek veiliger (zie later).

3. WERNER (14) zag met anderen de mogelijkheid dat speeksel door langdurige inwerking uit de tandprotheses stoffen vrij maakt, die als allergeen zouden kunnen werken. Om deze hypothese te bewijzen, liet hij speeksel van de patiënt 120 uur in de broedstoof inwerken op verschillend lang uitgeharde monsters polymethylmethacrylaat. Van de bovenstaande vloeistof maakte hij vervolgens een crème met vaseline en adeps lanae anhydricum en hiermee verrichtte hij lapjesproeven op de huid van de patiënt. Alleen met de crème, bereid uit speeksel dat in contact is geweest met een kort gepolymeriseerd monster methylmethacrylaat, verkreeg hij aldus na 72 uur een duidelijke positieve reactie op de lapjesproef, terwijl het monomeer als zodanig en het geheel uitgedepolymeriseerde methacrylaat als zodanig geen reacties gaven. Er traden evenmin reacties op met de crème bereid uit speeksel dat 72 uur in contact was met geheel uitgehard methacrylaat. Hij besloot hieruit tot een overgevoeligheid voor tussentrapen, die halverwege tijdens het polymerisatie-proces van methyl-

methacrylaat ontstaan. Door deze proefopzet wordt m.i. echter onvoldoende uitgesloten, dat de sensibilisatie zou kunnen berusten op benzoylperoxyde (eventueel in combinatie met laagpolymeer methylmethacrylaat), weekmaker of oplosmiddel, daar deze niet afzonderlijk werden onderzocht en het niet bekend is of zij in de onderzochte monsters voorkwamen. Tegen de regels is verder, dat bij een patiënt, die klinisch aan urticaria leed, (welke in zijn verschijning en verdwijning correleerde met dragen en weglaten van de prothese) een positieve lapjesproef werd gevonden na 72 uur. Bij een urticaria op allergische basis kan men in het algemeen door de lapjesproef (indien het agens de huid penetreert) hoogstens een z.g. directe reactie verwachten. Deze directe reactie treedt binnen de eerste 20 minuten op en verdwijnt in de daaropvolgende uren weer totaal en voor goed. Indien men van een urticaria een allergische genese wil bewijzen, dan zal men immers, zoals in de aanvang betoogd, circulerende antistoffen moeten aantonen. Dit gaat in het algemeen niet met de lapjesproef, maar eventueel wel met de schrapjesproef (waarbij men let op het ontstaan van de „immediate type” reactie in de vorm van een urticariële kwaddel, binnen de 20 minuten na applicatie van het allergeen op de scarificatie) of met de proef van PRAUSNITZ-KÜSTNER. Voor de door WERNER beschreven patiënt zou men dus een allergie moeten aannemen, die zowel de productie van circulerende antistoffen (want urticaria) als van in de huid gefixeerde antistoffen (want reactie na 72 uur) tengevolge heeft gehad. Dit is op zijn minst ongewoon.

Een bijzonder dramatische reactie heeft WALTHER (17) beschreven, bij een patiënte, die sinds jaren last had van een branderig gevoel van de tong, droogte van het mondslijmvlies en rhagaden van de lippen. Later ontwikkelden zich ook een branderig gevoel in keel en slokdarm en jeuk en branderigheid aan de ogen. Na weglaten van de Palaton-prothese verbeterden de mond- en oogverschijnselen duidelijk. Reeds 4 uur na reëxponering aan de prothese ontstond een bijna acute shock, met zwelling van mondslijmvlies en recidivering van de conjunctivitis! Na weglaten van de prothese verdwenen de acute verschijnselen snel.

Uit nogal wilde experimenten van NYQUIST (16) ter bepaling van het sensibiliserend vermogen van methacrylaat monomeer-vloeistof, kan geconcludeerd worden, dat het hierbij toch gaat om een stoffenmengsel van aanmerkelijke sensibiliserende potentie. Negen van de twintig proefpersonen (hiervoor dienden nota bene leerling-tandarts-assistentes!) werden na een contact van 48 uur met 5 % monomeer-vloeistof (opgelost in paraffine of olijfolie onder een cup op de huid geapliceerd) reeds gesensibiliseerd. Het is nog niet bekend welke component uit dit stoffenmengsel (zie fig. 3)

voor deze zo snel tot stand gebrachte sensibilisatie verantwoordelijk moet worden gesteld. Uit 13 jaar tevoren door SPEALMAN et al. (24) verrichte soortgelijke experimenten had NYQUIST kunnen weten dat monomethylmethacrylaat sensibiliseert in een hoog percentage van de experimenteel blootgestelde personen.

Hoewel vanzelfsprekend niet de gehele literatuur doorgezien is, mag samenvattend toch wel gezegd worden, dat het zinvol zou zijn om bij patiënten met subjectieve of objectieve verschijnselen, die op anamnestiche of klinische gronden in verband gebracht zouden kunnen worden, met het dragen van een tandprothese uit methylmethacrylaat, een uitvoerig onderzoek in te stellen. Het verdwijnen van mondslijmvlies-verschijnselen bij het weglaten van de prothese en het prompte recidief bij het weer dragen van de prothese vormen op zichzelf een onvoldoende argument voor een allergische pathogenese (FISHER 18), indien tenminste huidverschijnselen op afstand ontbreken. Door lapjesproeven en schrapjesproeven met alle in aanmerking komende componenten apart en zonodig met combinaties van de in de mengsels voorkomende stoffen, dient men na te gaan, of een huidsensibilisatie is opgetreden. (Hierbij dient de door WERNER (14) aangegeven werkwijze nader uitgewerkt te worden). Slaagt men er niet in een huidsensibilisatie aan te tonen, dan bedenke men, dat het voorkomt, dat in een aantal gevallen de huid niet, maar het mondslijmvlies wél overgevoeligheidsverschijnselen toont bij allergisch onderzoek (ook het omgekeerde kan trouwens het geval zijn). Men zal in zulke gevallen moeten overgaan tot het verrichten van epimuqueuze contactproeven onder voortdurende observatie van de patiënt (shock!). Men verrichte deze onderzoeken bij voorkeur niet op het mondslijmvlies van palatum en processus alveolaris, ook al is dit klinisch schijnbaar genezen. Door GOLDMAN (25) en FARRINGTON (26) zijn hiervoor methodieken ontwikkeld, waarbij kleine zacht-rubber kamertjes aan de buitenzijde van de tanden worden gefixeerd. In deze kamertjes bevestigt men dan een propje watten, waarop de te onderzoeken substantie wordt geapliceerd. Op deze wijze kunnen de te onderzoeken stoffen zonder moeite gedurende b.v. een half uur met het wangslimvlies in contact gebracht worden.

Ook kan men meerdere stoffen simultaan onderzoeken, terwijl de ernst van de reactie door oplichten van lip of wang gemakkelijk gecontroleerd kan worden. Met deze methodieken bepale men eerst bij gezonden de toxische concentratie van een te onderzoeken stof, in een niet te vluchtig, niet toxisch, vehiculum. Daartoe moet men een aantal in meetkundige reeks toenemende concentraties van de te onderzoeken stof in dat bepaalde vehiculum bereiden. Na in een voorproef ernstig toxisch werkende hoge

concentraties te hebben uitgeschakeld, exponeert men vervolgens een aantal proefpersonen aan alle nog overblijvende, niet te toxisch werkende concentraties volgens een standaard-methode, b.v. een half uur met de GOLDMAN-FARRINGTON techniek. Vervolgens zet men in een grafiek op de horizontale as de logaritmie uit van de onderzochte concentraties en in verticale richting telkens het aantal van de proefpersonen, die op elk van de onderzochte concentraties reageert. Aldus krijgt men een gerekt s-vormige figuur van links onder naar rechts boven, met een schuinoplopend lang, vrij recht, tussenstuk. Uitgaande van het punt op de verticale as, waarop de helft van het aantal proefpersonen staat aangegeven, trekt men een horizontale tot deze de s-vormige curve snijdt. Vanuit dit snijpunt gaat men verticaal naar omlaag en vindt aldus de log van de concentratie, waarop de helft van de proefpersonen met een toxische reactie reageert. Per definitionem kan men dit „de” toxische concentratie noemen. (Deze werkwijze heeft het voordeel, dat men aldus bij andere gezonde proefpersonen kan nagaan, of iemand van nature een goede (geen reactie op de als toxisch gedefinieerde concentratie) of een slechte (wel een reactie) weerstand tegen de onderzochte stof in dat bepaalde vehiculum heeft).

Vervolgens moet men nu een geschikte testconcentratie voor allergisch onderzoek vaststellen. Deze moet zó gekozen worden, dat zo min mogelijk normaal-gevoeligen – niet-gesensibiliseerden hierop reageren, terwijl zo véél mogelijk, ook zwak gesensibiliseerden, hierop wél een reactie geven. Voor deze keuze zijn mijns inziens nog steeds geen regels gegeven; hier begint dus de genees„kunst”. Voor de huid van de mens kan men aannemen veilig te zijn, als men werkt met test-concentraties die ter hoogte van een tiende tot een kwart van de toxische concentratie liggen. (Dit hangt natuurlijk van de spreiding van het aantal toxische reacties af.) Hoe dit voor het mondslijmvlies ligt, is mij onbekend. Men zal hiermee eerst ruime ervaring moeten opdoen alvorens tot een standaardmethode te geraken.

Bij het hanteren van deze onderzoek methoden bedenke men, dat men niet ongestraft van vehiculum kan wisselen en dat men werkt met handelspreparaten van uiteenlopende samenstelling en concentratie. Ook zonder waarschuwing wordt soms een fabrikaat van samenstelling gewijzigd. Men zal dus steeds opnieuw zijn test-concentratie bij gezonden moeten verifiëren, als men niet met de zuivere samenstellende substanties kan werken, (b.v. omdat deze niet (alle) bekend gemaakt zijn).

Als besluit moge ik U wijzen op een schema van SPRENG in het in 1957 onder redactie van HANSEN uitgegeven leerboek „Allergie”, waarin sub-

jectieve en objectieve verschijnselen, die als gevolg van de aanwezigheid van „corpora aliena” in de mond kunnen optreden, staan vermeld.

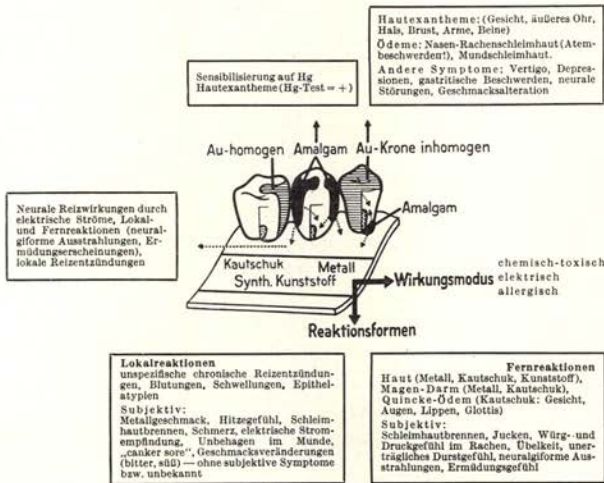


Abb. 6. Zusammenstellung von Beobachtungen über Stoffwirkungen, ausgehend von Füllungen, Kronen, Brücken und Prothesen, seit 1938

Fig. 6

Literatuurlijst

1. HAXTHAUSEN, H., Acta Dermato-Venereol. 31 (1951) 42.
- 1a. MIESCHER, G., Le mécanisme physio-pathologique de l'eczema. Masson, Paris 1954.
2. FREY, J. R. & WENK, P., Experimental studies on the pathogenesis of contact-eczema in the guinea pig. Int. Arch. Allergy & Appl. Imm. 11 (1957) 81. Dermatologica 112 (1956) 265.
3. SCHWARTZ, L., TULIPAN, L., BIRMINGHAM, D. J., Occupational diseases of the skin, Lea & Febiger (1957).
4. MALTEN, K. E., Beroepseczeem bij het verwerken van kunststoffen. Proefschrift, Amsterdam 1956.
5. MALTEN, K. E., Beroepseczeem bij schoenherstellers door gebruik van nieuwe typen lijm. Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde 102 (1958) 268.
6. VLOTEN, TH. J. v., Een onderzoek bij allergische huidverschijnselen veroorzaakt door sulfa-paraferaten. Proefschrift Amsterdam 1950.
7. SMITH, C. C., Toxicity of butylstearate enz. Arch. Ind. Hyg. & Occ. Med. 4 (1953) 310.
8. DOWNING J. G. & MESSINA, S. J., Occupational dermatoses, New England J. of Med. 235 (1946) 475.
9. MALETTE, F. & VON HAAM, E., Studies on the toxicity and skin effects of compounds enz. Arch. Ind. Hyg. & Occ. Med. 5 (1952) 311.
10. MALTEN, K. E., Occupational eczema in those, who print cotton by hand, Occupational Allergy, Stenfort Kroese, Leiden 1958.

11. ZINGSHEIM, M., Berufsdermatosen der Hände bei Zahnärzte, Deutsche Zahnärztliche Zeitsch. 13, (1958) 214.
12. MOHR, H. J., Pathologische Anatomie und kausale Genese der durch selbstpolymerisierendes Methacrylat hervorgerufenen Gewebsveränderungen, Z.f. d.gesamte experimentelle Medizin 130 (1958) 41.
13. OPPENHEIMER, B. S. & et al., Cancer Research 11 (1955) 333, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 79 (1952) 366.
14. WERNER, M., Zur Diagnostik der Paladon-Allergie, Allergie und Asthma 4 (1958) 1.
15. AXELSSON, B., Degree of polymerization of methyl methacrylate in relation to curing time and temperature, Odont. Rev. 6 (1955) 124.
16. NYQUIST, G., Sensitivity to methylmethacrylate, Transactions Roy. Schools of Dent. Stockholm & Umeå 1 (1958) 35.
17. WALTHER, G., Über Zungenbrennen und Allergie, Die Medizinische (1952) 448.
18. FISHER, A. A., Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic denture materials, J. A. M. A., (1954) 238.
19. BRUMMEL, M., Thèse Univers, Paris 1948.
20. SPRENG, M., Allergie und Asthma 1 (1955) 99 en 249.
21. SYLLA A. & FINDEISEN, D. G. R., Allergie des Atmungs- und Verdauungssystems und der Haut, Barth., Leipzig 1957.
22. BRADFORD, E. W., A Case of allergy to methylmethacrylate, Brit. Dent. Journal (1948) 195.
23. TAPPEINER, S., Zur Klinik und Pathogenese der Cheilitis granulomatosa Miescher, der Hautarzt, 4 (1953) 130.
24. SPEALMAN, C. et al., Monomeric methylmethacrylate; studies on toxicity, Industr. Med. 14 (1945) 293.
25. GROSFELD, J. C. M., Onderzoekingen over het ontstaan van eczeem bij bakkers, Proefschrift, Amsterdam 1951.
26. HUBER, J. P., Über die Irritationen der Mundschleimhaut ausgelöst durch werkstoffliche Faktoren, Proefschrift, Frankfurt am Main 1955.
27. ÖSTLUND, S. G., The effect of complete dentures on the gum tissues, Acta Odont. Scandin. 16 (1958) 1.