Dental Tribune German Edition · Nr. 3/2012 · 7. März 2012

Toxikologie von Zahnkunststoff-Materialien – was darf ich verwenden?

Mit wachsendem Interesse der Patienten an zahnfarbenen Füllungsmaterialien steigt auch das Interesse an Fragen zur Toxikologie und Biokompatibilität dieser Werkstoffe. Im Folgenden werden verschiedene Testverfahren und aktuelle Studien näher vorgestellt. Von Univ.-Prof. Dr. Dr. Franz-Xaver Reichl, München.

Aufgrund der Indikationseinschränkungen für Amalgam seit 1992 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie der gestiegenen ästhetischen Ansprüche in der Bevölkerung werden in Deutschland zunehmend zahnfarbene Werkstoffe eingesetzt. Dabei soll natürlich gewährleistet sein, dass diese Materialien nicht nur gut ausschauen und gut halten, sondern dass sie auch gut verträglich sind. Wachsendes Interesse erlangen deshalb Fragen nach der Toxikologie und Biokompatibilität dieser Werkstoffe.

(Ko)Monomerverbindungen werden in der Zahnmedizin, z.B. in Kompositzahnfüllungen und Dentinadhäsiven verwendet ***(Abb. 1)***. Um ein gutes Handling zu erzielen, müssen den sehr zähen Monomeren z.B. Bisphenolglycidylmethacrylat (BisGMA), Urethandimethycrylat (UDMA), die „Verdünner", also (Ko)Monomere wie Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) oder Triethylenglycoldimethacrylat (TEGDMA), beigefügt werden. Selbst bei optimaler Belichtung werden nur etwa fünfzig Prozent der (Ko)-Monomere polymerisiert. Dementsprechend verbleibt immer ein Anteil freier Restmonomeren. Nicht polymerisierte Verbindungen können aus diesen Zahnwerkstoffen freigesetzt werden und nach der Resorption in den menschlichen Organismus gelangen.

Abb. 1: *(Ko)Monomere – Inhaltsstoffe von Komposit-Zahnmaterialien.*

Testverfahren und Metabolismus

Um die Toxikologie/Biokompatibilität von Zahnwerkstoffen ermitteln und vergleichen zu können werden bestimmte Tests eingesetzt, z.B. Tests auf Cytotoxizität, Mutagenität, Cancerogenität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Ein wichtiger Aspekt bei der Bewertung der Toxikologie ist die Aufklärung der Resorption, Distribution, Metabolismus und Elimination einer Substanz im Organismus. Nur resorbierte Substanzen können Schadwirkungen auslösen. Ein wichtiger Punkt ist die Aufdeckung des Metabolismus der zu untersuchenden Substanz. In Tierstudien mit radioaktiv markierten (Ko)Monomeren konnte gezeigt werden, dass die aus Kompositen freigesetzten und verschluckten (Ko)Monomere HEMA, TEGDMA und BisG-MA vollständig resorbiert und im Körper zu Kohlendioxid abgebaut werden (Reichl et al. 2001; Reichl et al. 2002 a,b,c; Reichl et al. 2008a; Durner et al. 2009; Durner et al. 2010c).

Es konnte ferner gezeigt werden, dass bei dieser Verstoffwechselung Intermediate gebildet werden können, die ihrerseits wieder starke toxische Wirkungen zeigen können – also „gegiftet" werden. Beim Abbau von HEMA und TEGDMA konnte in menschlichen Lebermikrosomen sogar die Bildung des Epoxy-Intermediats 2,3-Epoxymethacrylsäure nachgewiesen werden (Seiss et al. 2007). Epoxy-Verbindungen gelten als kanzerogene und mutagene Verbindungen.

Wegen der Detektion von Epoxiden beim Abbau von (Ko)Monomeren wurden weitere Untersuchungen zur Mutagenität von Zahnmaterialien mit dem Comet-Assay durchgeführt. Mit diesem Testsystem ist es möglich, DNA-Schäden zu quantifizieren. Es konnte in humanen Lymphozyten ein mutagenes/kanzerogenes Potenzial für TEGDMA, HEMA, BisGMA und UDMA nachgewiesen werden (Kleinsasser et al. 2004). In weiteren Experimenten wurde mit dem „Fluoroszenz-Mäuse-Stammzellen-Test" sogar ein teratogenes (fruchtschädigendes) Potenzial dieser Substanzen bzw. des detektierten Intermediats 2,3-Epoxymethacrylsäure gefunden (Schwengberg et al. 2005). In aktuellen Experimenten mit speziellen Tests (Gamma-H2AX Test, TUNEL- und FADU-Assay) wurde die Fähigkeit zur Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen von BisGMA, UDMA, TEGDMA und HEMA in humanen Gingivafibroblasten belegt ***(Abb. 2)*** (Urcan et al. 2010; Durner et al. 2010d). Zusätzlich wurde die Caspase-3-Aktivität auf Einzelzellniveau sowie im Western Blot nachgewiesen. TEGDMA zeigte dabei ein deutlich früheres Auftreten von Apoptose als HEMA (Reichl et al. 2006).

Synergistische Wirkungen

Wenn humane Zellen mit der Kombination TEGDMA + Peroxid (jeweils in subtoxischen Konzentrationen) exponiert werden, konnte sogar eine synergistische Zunahme der Toxizität von TEGDMA gefunden werden (Franz Xaver et al. 2003 und Reichl et al. 2008). Peroxide werden z.B. zur Desinfektion und zum Bleichen der Zähne (Bleaching) eingesetzt (Franz Xaver et al. 2003).

Bewertung dieser Befunde für den Menschen

Zunächst ist festzuhalten, dass die vorangestellten Ergebnisse nur auf Zellebene gelten und eine direkte Übertragung auf den Menschen nicht zulässig ist. Für eine wissenschaftlich fundierte Risikoabschätzung muss bekannt sein, wie viel von einer Substanz aus den Materialien freigesetzt wird, wie viel tatsächlich vom Organismus resorbiert wird und ab wann mit gesundheitlichen Problemen bei Betroffenen zu rechnen ist. (Ko)Monomere erreichen im Speichel des Menschen nach der Elution aus Kompositfüllungen maximal „nur" mikromolare Konzentrationen. Die oben beschriebenen toxischen Wirkungen dieser Stoffe treten jedoch erst im millimolaren Bereich auf. Das heißt, das Risiko einer toxikologischen Gefährdung für den Menschen ist heute als sehr gering einzustufen.

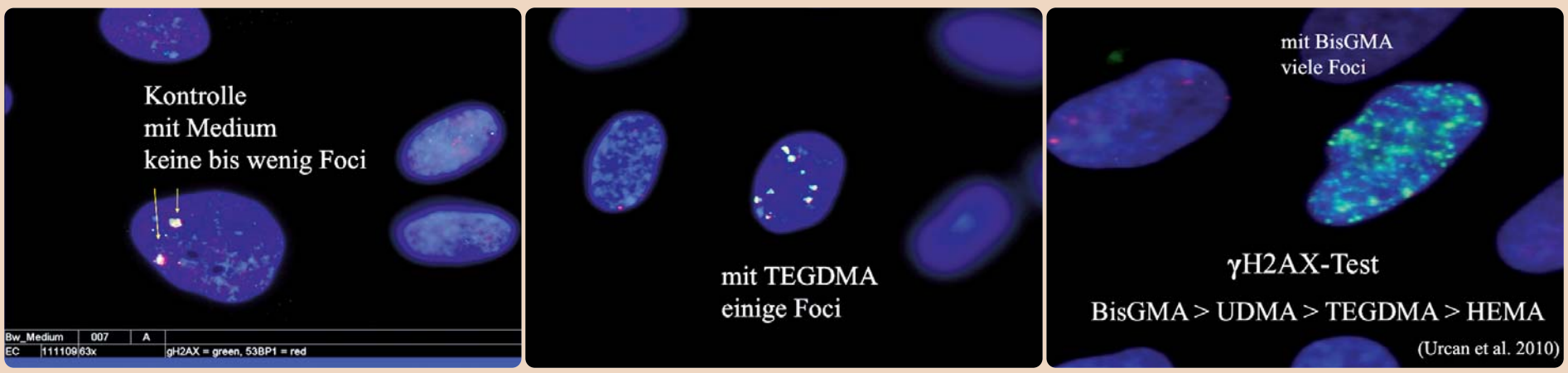


Abb. 2: *H2AX-Test – Gamma-H2AX-Test zum Nachweis von Doppelstrangbrüchen in menschlichen Gingivafibroblasten nach Exposition von Methacrylaten. Jeder Lichtspot (Focus) repräsentiert einen stattgefundenen DNA-Doppelstrangbruch. Kontrolle mit Medium: Wenig bis keine Foci. Exposition mit TEGDMA: Einige Foci. Exposition mit BisGMA: viele Foci.*

Neu bei Centrix!

CENTRIX GripStrip™

GREIFEN SIE ZU!

Centrix GripStrip - innovative Griffenden, sicherer Halt, wie kaum ein anderer Proximalstrip auf dem Markt.

Sie haben ein besseres Instrument für das Finieren und Polieren Ihrer Restaurationen gesucht? GripStrip bietet die Lösung.

Breite, perforierte Griffenden ermöglichen Ihnen eine ergonomische Handhabung und eine sichere, kontrollierbare Arbeitsweise. Haltbar, stark und doch flexibel, kann GripStrip eingesetzt werden, ohne zu brechen oder zu reißen. Die GripStrip sind einseitig diamantiert, mit zwei getrennten Bereichen in den Körnungen 40µm (rot) bzw. 15µm (gelb). So können Sie in nur einem Arbeitsgang finieren und polieren, ohne das Instrument wechseln zu müssen. Der mittlere Bereich ist unbeschichtet, um Ihnen den Zugang zu Ihrem Arbeitsbereich über den Kontaktpunkt an der Restauration zu erleichtern.

- Zwei Arbeitsfelder zum Finieren und Polieren mit einem Instrument
- Der nichtdiamantierte Mittelteil ermöglicht den Zugang zum Arbeitsbereich über den Kontaktpunkt
- GripStrip ist eine ideale Ergänzung Ihres Komposit-Instrumentensatzes
- Sterilisierbar, mehrfache Anwendung

Centrix, Inc.
Andreas Lehmann
Schlehdornweg 11a 50858 Köln
Telefon: 0800centrix (0800 2368749)
Telefax: 0221 530978-22
koeln@centrixdental.com

BESTELLINFORMATIONEN:

GripStrip™
Eine Verpackungseinheit (Art.-Nr.: 860010) enthält 12 einzeln verpackte, unsterile Streifen

Bestellen ist einfach. Rufen Sie uns an (freecall 0800 2368749) oder besuchen Sie uns im Internet unter www.centrixdental.de für weitere Informationen.

centrix®

Macht Zahnheilkunde einfacher.℠

Dental Tribune German Edition · Nr. 3/2012 · 7. März 2012

Nebenwirkungen von Komposits

Dennoch ist zu beobachten, dass bei einer steigenden Anzahl von Patienten nach der Zahnrestauration, z.B. mit Kompositfüllungen, Nebenwirkungen auftreten. In mehreren Studien der letzten Jahre konnte eine Zunahme allergischer Reaktionen/Nebenwirkungen (z.B. Lichen planus, Gingivitis, Ulzerationen, Ekzeme, Erytheme ***(Abb. 3 & 4)*** und Atemwegserkrankungen, insbesondere bei Zahnärzten und zahnärztlichem Personal, gegenüber diesen Stoffen beobachtet werden (Alanko et al. 1996; Kanerva 2001; Lindstrom et al. 2002; Piirila et al. 2002; Hamann et al. 2004; Goon et al. 2006). Als Hauptursache für die Zunahme der allergischen Reaktionen wird in diesen Studien übereinstimmend die starke Zunahme der Verwendung zahnfarbener kunststoffbasierter Materialien angegeben. Mittlerweile konnten als Auslöser solcher Reaktionen die in der Zahnmedizin häufig verwendeten Methacrylate, wie z.B. HEMA und TEGDMA, eindeutig identifiziert werden.

Raumluft-Messungen

In der eigenen Arbeitsgruppe erfolgte die Quantifizierung von HEMA, TEGDMA, Methylmethacrylat (MMA) und Ethylenglykoldimethacrylate (EGDMA) in der Raumluft in dentalen Praxen, Laboren und in den Kurssälen an der Zahnklinik der LMU in München mit speziell dafür entwickelten Messsystemen. Die maximalen Konzentrationen beim Legen einer Füllung in der Praxis lagen bei 21 mg/m³ Luft für MMA, 45 µg/m³ für HEMA, 13 µg/m³ für EGDMA und 45 µg/m³ für TEGDMA, was für MMA bereits einem Zehntel des MAK-Wertes entspricht (Marquardt et al. 2009).

Einfluss des Bleachings auf die Freisetzung von Inhaltsstoffen in Komposits

In neuesten Versuchen der Arbeitsgruppe wurde der Einfluss des Bleachings mit Wasserstoffperoxid, H_2O_2 (15 % und 30 %) auf die Freisetzung von Inhaltsstoffen in Komposits untersucht. Dabei zeigte sich, dass sowohl bei 15%igem H_2O_2 (Homebleaching, fünf Stunden Einwirkzeit) als auch bei 30%igem Wasserstoffperoxid (Chairside-Bleaching = beim Zahnarzt in der Praxis, 0,5 Stunden Einwirkzeit) vermehrt Inhaltsstoffe, z.B. TEGDMA, freigesetzt werden können. Das polymerisierte 3-D-Netzwerk an der Oberfläche wird dabei zerstört und die nicht vernetzten Restmonomere können aus der Tiefe der Kompositfüllung schneller und effektiver ausgewaschen werden, in den Speichel gelangen und verschluckt werden (Durner et al. 2011).

Erhöhte Allergieauslösung

In einer anderen Studie wurde eine hoch sensibilisierende Wirkung von Methacrylaten mit Ausbildung von Kreuzallergien bei Betroffenen festgestellt (Kanerva 2001). Es wird daraus gefolgert, dass sich eine allergische Sensibilisierung auf ein bestimmtes Methacrylat-basierendes Monomer auch auf weitere Methacrylat-basierende Monomere ausdehnen kann. Das hat zur Folge, dass durch die stetige Entwicklung und den Einsatz neuer und/oder modifizierter Zahnmaterialien sowohl Zahnärzte, zahnärztliches Personal als auch Patienten ständig neuen Produkten auf Methacrylat-Basis in Form von Komposits, Haftvermittlern usw. ausgesetzt sind und das Risiko einer Sensibilisierung dadurch zukünftig noch stärker steigen wird.

Freisetzung von Inhaltsstoffen aus Komposits/Adhäsiven

In weiteren Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe wurde von kommerziell verfügbaren Komposits und Dentinadhäsiven die Freisetzungsrate solcher Inhaltsstoffe qualitativ und quantitativ bestimmt. Hier wurde der Einfluss des Kau- und Abrasionsverhaltens auf die Freisetzung von (Ko)Monomeren (z.B. TEGDMA) anhand dreier, speziell für diese Untersuchungen umgebauter Kausimulatoren untersucht. Es zeigte sich, dass der Kauakt keinen signifikanten Einfluss auf die Freisetzung von Methacrylaten (z.B. TEGDMA) hat (Durner et al. 2010a).

In Elutionsexperimenten wurden bisher aus Komposits und Adhäsiven die daraus eluierbareren Substanzen charakterisiert und quantifiziert. Daneben wurden auch die Bestandteile der ungehärteten Materialien charakterisiert und quantifiziert (Durner et al. 2010b). Bereits bei diesen wenigen Untersuchungen konnten Substanzen, wie z.B. das Allergen 2/3-*endo*-Hydroxyepikampher, ein Reaktionsprodukt des Photoinitiators Campherquinon, gefunden werden, die während der Polymerisation erst entstehen (gefunden im Eluat von gehärteten Komposits, jedoch nicht in der ungehärteten Kompositpaste). Im umgekehrten Fall konnte z.B. das Allergen 2,5-Furandion nur in der ungehärteten Paste gefunden werden. Interessant ist, dass nicht nur unvernetzte Inhaltsstoffe, sondern auch Reaktions- und Destruktionsprodukte eluiert werden können. Reaktionsprodukte sind Produkte, die erst während des Polymerisationsprozesses (Licht-, chemisch-, und/oder physikalisch-induziert) entstehen. Destruktionsprodukte sind Produkte, die erst während des Elutionsprozesses mit dem Elutionsmittel gebildet werden. Reaktions- und Destruktionsprodukte können natürlich auch durch Verschlucken mit dem Speichel in den Organismus gelangen.

Aufbau einer Datenbank

Durch die vorangegangenen Elutionsversuche konnte bereits eine Datenbank zur Freisetzungsrate dieser Inhaltsstoffe aus Kunststoff-Zahnmaterialien aufgebaut werden, die ständig aktualisiert und erweitert wird. Sie stellt derzeit die weltweit größte Datenbank zum Elutionsverhalten von Zahnmaterialien dar. In Zusammenarbeit mit anderen Kliniken an der LMU München wurde ein Allergie-Testverfahren entwickelt, zum Nachweis einer evtl. bestehenden Allergie gegenüber freisetzbaren Stoffen aus Zahnmaterialien. Patienten mit einer nachgewiesenen Allergie gegenüber solchen Stoffen sollten kein Zahnmaterial erhalten, aus dem Substanzen freigesetzt werden können, gegen die der Patient eine Allergie hat.

Jede im Zusammenhang mit dentalen kunststoffbasierenden Zahnmaterialien beobachtete Überempfindlichkeitsreaktion muss ausreichend geklärt werden, mit dem Ziel, den Auslöser zu identifizieren. Eine Unterlassung kann schwere Reaktionen bei erneuter Exposition des Patienten zur Folge haben oder zu einer ungerechtfertigten Einschränkung der Therapiemöglichkeiten führen.

Verfahren zur Allergietestung

Zur Testung einer allergischen Reaktion gegenüber Zahnmaterialien wird heute als Standardverfahren der Epikutantest durchgeführt. Hierbei wird eine Serie von Testpflastern auf die Haut geklebt, um festzustellen, ob eine Allergie gegen die getestete Substanz vorliegt. Dieser Test zeigt, ob eine Kontaktallergie vom Spättyp vorliegt (Przybilla et al. 2008).

Es sei hier auch ausdrücklich hervorgehoben, dass fertige Prüfkörper aus polymerisierten Materialien nicht im Epikutantest eingesetzt werden können, da aus eigenen Untersuchungen bekannt ist, dass einige relevante Inhaltsstoffe aus Komposits erst nach ca. drei Monaten freigesetzt werden. Ein Epikutantest dauert aber nur drei Tage, weshalb hier diese Substanzen damit gar nicht erfasst werden können.

Andererseits ist bekannt, dass Allergien und Kreuzallergien durch Anwendung des Epikutantests erst getriggert werden können. Dies wäre beim Lymphozytentransformations-Test (LTT) nicht der Fall, da keine direkte Exposition mit dem Allergen erfolgt (Guidelines for diagnostic validity 2008). Aufgrund der von den Allergologischen Gesellschaften und vom Robert Koch-Institut proklamierten (derzeit) eingeschränkten Anwendung des LTT zur Testung von Zahnmaterialien bei Patienten mit Unverträglichkeiten/Allergien gegenüber dentalen Restaurationsmaterialien besteht allerdings derzeit keine Alternative zum Epikutantest für diese Materialien (Guidelines for diagnostic validity 2008).

Für die Auswahl des verträglichsten Materials für den Patienten müssen alle eluierbaren Inhaltsstoffe, Reaktions- und Destruktionsprodukte getestet werden. Auch durch die relativ hohe Anzahl der zu testenden Substanzen kann der LTT nicht angewandt werden, da die Kosten dafür schon unbezahlbar werden würden.

Oft wird zwischen dem Auftreten einer klinischen Symptomatik und dem Nachweis einer bestehenden Allergie im Epikutantest (ohne klinische Symptomatik) unterschieden. Patienten sollten kein Material erhalten, aus dem Substanzen freigesetzt werden können, gegen die der Patient eine im Epikutantest positive Reaktion zeigt. Dies ist unabhängig von seiner klinischen Symptomatik. Nach positiver Diagnostik im Epikutantest (erst in diesem Falle spricht man von einer nachgewiesenen Allergie) erfolgt die Ausstellung eines Allergiepasses. Fachkollegen aus der Allergologie/Dermatologie führen an, wenn ein Patient mit einer nachgewiesenen bestehenden Allergie (ohne klinische Symptomatik) einen Stoff erhält bzw. dem Stoff ständig exponiert ist, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer klinischen Symptomatik zu einem späteren Zeitpunkt wesentlich höher.

Patienten mit einer klinischen Symptomatik und positiven Epikutantest dürfen unter keinen Umständen ein Zahnmaterial erhalten, gegen das der Patient eine Allergie zeigt. Festzuhalten bleibt, dass es nicht allein entscheidend ist, ob der Patient eine klinische Symptomatik zeigt gegen ein aus Zahnmaterialien eluiertes Allergen oder nicht. Selbst in der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) wird aufgeführt, dass ein Komposit kontraindiziert ist bei Patienten mit (klinisch) relevanten Allergien gegenüber Inhaltsstoffen von Komposits bzw. Adhäsiven (Stellungnahme der DGZ und DGZMK 2005). DT

Literaturliste

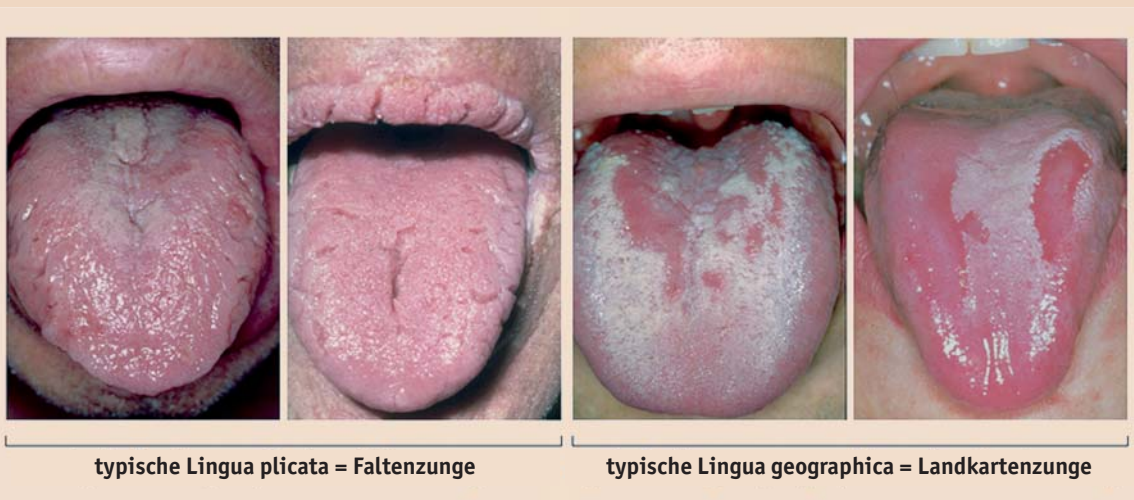


Abb. 3: *Lingua plicata – Nebenwirkungen bei Patienten mit Komposit/Adhäsiv-Applikationen. Lingua plicata (Faltenzunge) und Lingua geographica (Landkartenzunge).* – ***Abb. 4:*** *Perorale Dermatitis. Perorale Dermatitis nach Applikation eines Keramik-Inlays mit einem Adhäsiv.*

Auswahl des verträglichsten Zahnmaterials

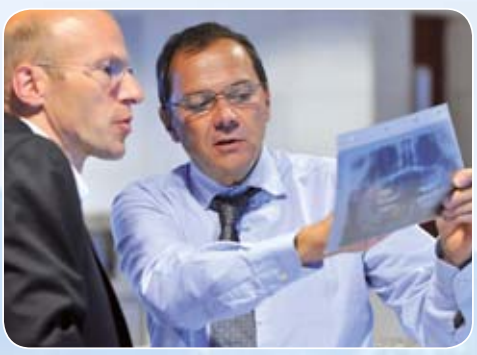
Heute ist es möglich, aufgrund der vorhandenen weltweit größten Datenbank nach dieser Allergietestung für den betroffenen Patienten das für ihn optimale, d.h. für ihn verträglichste Füllungsmaterial, vor einer anstehenden Zahnrestauration auszuwählen. Patienten mit bestehenden Allergien und Unverträglichkeitsreaktionen wird dringend empfohlen, vor einer anstehenden Zahnrestauration die zahntoxikologische Beratungsstelle an der LMU aufzusuchen (Hilfe bietet die „Internationale Beratungsstelle für die Verträglichkeit von Zahnmaterialien an der LMU München", E-Mail: reichl@lmu.de).

Univ.-Prof. Dr. Dr. Franz-Xaver Reichl
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der LMU; Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie der LMU
Nussbaumstraße 26, 80336 München
Tel.: 089 218073842, Fax: 089 218073841
reichl@lmu.de

Neues Konzept

PraWissimo

100 Prozent Praxisrelevanz auf wissenschaftlicher Basis



3. – 7. Oktober 2012
9. Jahreskongress der DGOI
Sporthotel Achental
Grassau/Chiemgau

Die DGOI hat für ihren Jahreskongress ein neues Konzept entwickelt, das sich an das „Erfolgsmodell“ des Wintersymposiums in Zürs anlehnt: intensive Fortbildung in kollegialer Atmosphäre.
Das Sporthotel Achental in Grassau/Chiemgau bietet den idealen Rahmen für diesen Kongress, der einen deutlichen Schwerpunkt auf hochwertige Workshops legt. Merken Sie sich diesen besonderen Termin heute schon vor!

DGOI
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ORALE IMPLANTOLOGIE

Information & Anmeldung: www.dgoi.info

Deutsche Gesellschaft für Orale Implantologie e.V. (DGOI)
Bruchsaler Straße 8 . 76703 Kraichtal . Tel. 07251 618996-0 . Fax: 07251 618996-26 . mail@dgoi.info