

Prof. Dr. Ralf Janda

# Toxikologie der polymerisierbaren Füllungsmaterialien

## Zusammenfassung

Zur Toxikologie zahnärztlicher Werkstoffe gibt es nur wenig zusammenfassende Literatur. Dentale Materialien werden üblicherweise vor ihrer Markteinführung einer umfassenden toxikologischen Prüfung unterzogen. Gerade für Produkte, die seit vielen Jahren oder Jahrzehnten im klinischen Einsatz sind, gibt es eine große Zahl wissenschaftlicher Publikationen, die deren Auswirkungen auf den Menschen beschreiben. Die Sicherheit bezüglich einer guten biologischen Verträglichkeit der heutigen zahnärztlichen Materialien kann als hoch eingestuft werden. Natürlich bleibt, wie es für jeden Lebensbereich gilt, immer ein Restrisiko bestehen.

## Einleitung/Allgemeines

Die Wirkung eines Materials auf einen Empfänger beruht auf chemischen Stoffen, die von diesem Material freigesetzt werden und die lokal oder systemisch wirken können. Klar zu trennen von den toxischen Wirkungen sind die rein physikalischen, die ebenfalls von Materialien, wenn sie als Werkstücke im Körper verbleiben, ausgehen können. Hierzu zählen Reizungen aufgrund von Rauigkeiten oder Druckstellen aufgrund von Passungenauigkeiten. Diese Arten von „Unverträglichkeiten“ sind i. d. R. verarbeitungsbedingt, nicht materialinhärent und daher von den toxischen Wirkungen klar zu trennen; sie sollen im Folgenden nicht weiter betrachtet werden.

Ein wesentliches Instrumentarium zur Untersuchung und Bewertung der toxikologischen Eigenschaften von Medizinprodukten ist die Normenreihe EN ISO 10993 [1], die aus 18 Teilen besteht (Tabelle 1). Die EN ISO 10993 teilt die Medizinprodukten nach Art und Dauer des Körperkontaktes

ein. Polymerisierbare Füllungsmaterialien gehören nach dieser Norm zu den Medizinprodukten, die mit Gewebe, Knochen oder Pulpa/Dentin in Dauerkontakt kommen (länger als 30 Tage). Beschreibt die EN ISO 10993 die Möglichkeiten der toxikologischen Testung für alle Medizinprodukte, so konzentriert sich die EN ISO 7405 [2] ausschließlich auf die „Präklinische Beurteilung der Biokompatibilität von in der Zahnheilkunde verwendeten Medizinprodukten“. Die EN ISO 7405 übernimmt die Definitionen, Einteilungen und Prüfungen der EN ISO 10993, spezifiziert bzw. modifiziert diese teilweise für die zahnmedizinischen Materialien und fügt einige ergänzende Anwendungstests hinzu. Es ist selbstverständlich, die Normen betonen dies auch, dass nicht alle für die jeweilige Materialgruppe angebotenen Tests in je-

dem Fall immer durchzuführen sind, sondern dass im Einzelfall zu prüfen ist, welche Testkombination sinnvoll erscheint. Es kann in bestimmten Fällen durchaus auch sinnvoll sein, Tests anzuwenden, die nicht von diesen Normen explizit genannt werden, jedoch in anderen standardisierten Untersuchungsverfahren (z. B. OECD-Guidelines) beschrieben werden.

Aufgrund der Komplexität beschränkt sich der vorliegende Artikel nur auf die Toxikologie der polymerisierbaren Füllungsmaterialien. Die Schmelz- und Dentin-Adhäsive und Bondings werden nicht betrachtet. Diese Produktgruppen enthalten zwar z. T. die gleichen Inhaltsstoffe wie die Füllungsmaterialien, darüber hinaus aber eine Reihe zusätzlicher Substanzen. Auch sind die Zubereitungs- und Applikationsform grundsätzlich verschieden.

## Toxische Ereignisse

Toxische Ereignisse können reversibel oder irreversibel verlaufen, und ihre Wirkung kann sofort eintreten (akute Toxizität) oder erst nach längerer dauerhafter Exposition (chronische Toxizität). Die Wirkungsgröße einer toxischen Substanz wird durch drei Parameter beschrieben:

EN ISO	Titel: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil ...
10993-1	Beurteilung und Prüfung
10993-2	Tierschutzbestimmungen
10993-3	Prüfungen auf Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität
10993-4	Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut
10993-5	Prüfungen auf in vitro Zytotoxizität
10993-6	Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantationen
10993-7	Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände
10993-8	Auswahl und Eignung von Referenzmaterialien für biologische Prüfungen
10993-9	Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten
10993-10	Prüfungen auf Irritation und Allergien vom verzögerten Typ
10993-11	Prüfungen auf systemische Toxizität
10993-12	Probenvorbereitung und Referenzmaterialien
10993-13	Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren
10993-14	Qualitativer und quantitativer Nachweis von keramischen Abbauprodukten
10993-15	Qualitativer und quantitativer Nachweis von Anbauprodukten aus Metallen und Legierungen
10993-16	Entwurf und Ausdehnung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und Extrakten
10993-17	Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile
10993-18	Chemical characterization of materials (liegt nur als ISO Norm vor)
<b>7405</b>	<b>Präklinische Beurteilung der Biokompatibilität von in der Zahnheilkunde verwendeten Medizinprodukten</b>

Tab. 1: EN ISO Normenreihen zur biologischen Beurteilung von Medizinprodukten und von zahnärztlichen Materialien.

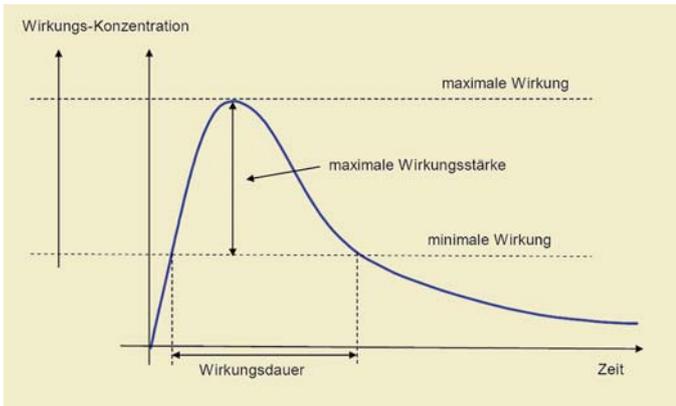


Abb. 1: Wirkungsverlauf einer toxischen Reaktion.

- Art der Wirkung = Wirkungsqualität
- Intensität der Wirkung = Wirkungsstärke
- Dauer der Wirkung = Wirkungszeit

Die Abbildung 1 zeigt schematisch den durch eine toxische Substanz verursachten Wirkungsverlauf nach Fuhrmann [3] und Eisenbrand et al. [4]. Damit eine toxische Wirkung ablaufen kann, müssen drei Phasen durchlaufen werden:

- Expositionsphase
- toxikokinetische Phase
- toxikodynamische Phase

Nach der Exposition erfolgen während der toxikokinetischen Phase alle invasiven Vorgänge, die die Substanz zum Wirkort transportieren. Dort läuft dann die toxikodynamische Phase ab, d. h., es erfolgt die meist reversible Reaktion mit den entsprechenden Rezeptoren des Organismus, bei der die Substanz natürlich auch metabolisiert werden kann. Der abschließende Teil der toxikokinetischen Phase ist die Evasion, d. h. der Abtransport vom Wirkort (Abb. 2). Hierzu gehören neben der Ausscheidung auch Speicherung und Bindung der Substanz bzw. ihre Metabolisierung.

Auf die polymerisierbaren Füllungsmaterialien bezogen, ist die Expositionsdauer sehr lang, da sie mit der Lebensdauer der Füllung gleichgesetzt werden kann. Als besonders kritisch können die ersten sieben Tage angesehen werden, während der die überwiegende Menge der eluierbaren Materialbestandteile die Füllung verlässt. Das Eluat kann sowohl lokal als auch systemisch wirken. Auch nach dieser Zeit könnten durch direkten Kontakt mit

der Mundschleimhaut sowie durch Abriebsprozesse entstandene Mikropartikel oder durch Biodegradation erzeugte Molekülfragmente toxische Wirkungen hervorgerufen werden. Wie in Abbildung 2 dargestellt, ist, neben ihrem toxischen Potenzial, die Konzentration der Substanz für das Ausmaß ihrer Wirkung entscheidend. Beide Faktoren sind bezüglich der gegenwärtigen polymerisierbaren Füllungsmaterialien als deutlich gering bis sehr gering einzustufen.

## Testmethoden

Die Tabelle 2 zeigt die Auswahl toxikologischer Tests, die von der EN ISO 10993-1 für die Kategorie von Materialien, die von außen mit dem Körperinneren über einen Zeitraum von mehr als 30 Tagen in Kontakt kommen und als Kontaktflächen Gewebe, Knochen oder Dentin haben, in Erwägung gezogen werden müssen. Die EN ISO 7405 schränkt die Prüfungen für zahnärztliche Materialien der o. g. Kategorie einerseits etwas ein bzw. spezifiziert diese, andererseits nennt sie ergänzende Tests (Tabelle 3). Beide Normen gehen davon aus, dass die Medizinprodukte vorzugsweise in ihrer endgültigen Form und ihrem endgültigen Zustand geprüft werden sollen. Diese

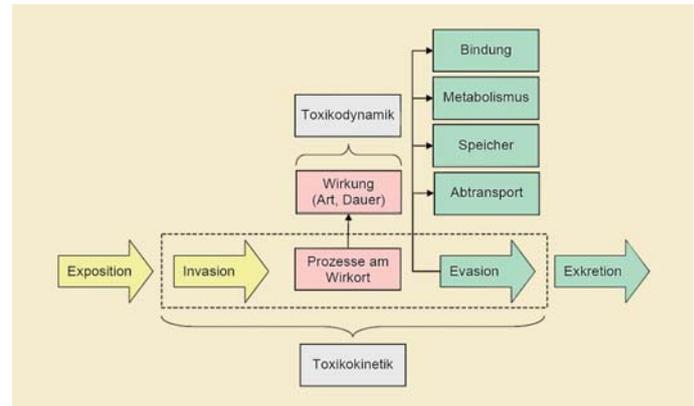


Abb. 2: Schematische Darstellung der Phasen während einer Intoxikation.

Vorgehensweise darf durchaus kritisch diskutiert werden. Zunächst betrachtet diese Art der Prüfung nur die Auswirkungen auf den Patienten, nicht jedoch auf Dritte (z. B. den Anwender: Zahnarzt, Helferin). Die möglichen Auswirkungen auf Dritte sind jedoch bei einem Medizinprodukt, aufgrund arbeitshygienischer Aspekte sowie zur Erfüllung der Grundlegenden Anforderungen im Rahmen der Konformitätsbewertung (notwendig zur Vergabe des CE-Zeichens) [5, 6], von höchster Relevanz. Weiterhin werden die vorliegenden Kenntnisse über die toxischen Eigenschaften der Ausgangsstoffe (Rohstoffe) nicht berücksichtigt. Es ist durchaus möglich und zulässig, aufgrund dieser Kenntnisse Rückschlüsse auf das Fertigprodukt zu ziehen, um bei diesem mit einer reduzierten Zahl von Prüfungen auszukommen. Dies wird durch die Tatsache unterstützt, dass nahezu alle Publikationen die toxischen Eigenschaften der polymerisierbaren Füllungsmaterialien anhand der Toxikologie der eluierten Bestandteile untersuchen.

EN ISO 10993-1 Beurteilung und Prüfung	
Tests zur grundlegenden Beurteilung	Tests zur zusätzlichen Beurteilung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytotoxizität</li> <li>• Sensibilisierung</li> <li>• Irritation oder intrakutane Reaktivität</li> <li>• Akute Systemische Toxizität (oral, inhalativ)</li> <li>• Subakute u. subchronische Toxizität</li> <li>• Genotoxizität</li> <li>• Implantation</li> <li>• Hämokompatibilität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Toxizität</li> <li>• Kanzerogenität</li> </ul>

Tab. 2: Auswahl toxikologischer Tests, die von der EN ISO 10993-1 für Materialien, die von außen mit dem Körperinneren über einen Zeitraum von mehr als 30 Tagen in Kontakt kommen und als Kontaktflächen Gewebe, Knochen oder Dentin haben, in Erwägung gezogen werden müssen.

Diese Eluate bestehen fast ausschließlich aus Gemischen löslicher Ausgangsstoffe bzw. Rohstoffe. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte wird in Tabelle 4 ein Vorschlag für eine Datendokumentation bzw., falls die Daten nicht aus der Literatur bekannt sind, ein Testregime gemacht, das für polymerisierbare Füllungsmaterialien (ohne Adhäsive und Bondings) geeignet erscheint.

In jedem Fall müssen die **Ausgangsstoffe** eindeutig identifiziert und möglichst bereits mit umfassenden toxikologischen Daten belegt sein. Wie bedeutsam die eindeutige chemische Charakterisierung für die Bewertung der Toxikologie einer Substanz ist, wird beispielhaft bei der Beschreibung der Monomere gezeigt werden. Als Basisdaten sollten immer die **akute orale Toxizität, Haut- und Schleimhautreizung** sowie **sensibilisierende Wirkung** vorliegen. Die akute orale Toxizität wird i. d. R. an der Ratte bestimmt und als LD<sub>50</sub> angegeben. Überwiegend wird heute dieser Test als **Limit-Test** durchgeführt, wobei die maximal zugeführte Menge bei 2.000 mg/kg Körpergewicht der Ratte abgebrochen wird. Daten zur **akuten inhalativen Toxizität** werden nicht benötigt, da die eingesetzten Ausgangsstoffe bei Normalbedingungen sehr niedrige Dampfdrucke haben und fast immer nur unter Vakuum zum Sieden gebracht werden können. Die **Hautreizung** wird an der Kaninchenhaut, die **Schleimhautreizung** am Kaninchenauge bestimmt. Insbesondere die Testung der Schleimhautreizung am Kaninchenauge ist stark umstritten. Gegenwärtig wird intensiv an Ersatzverfahren gearbeitet, die diese Tierversuche ersetzen sollen. Dennoch ist die Frage nach Reizwirkungen in Bezug auf den Arbeitsschutz bei der Herstellung sowie aber auch bei der Handhabung des unpolymersierten Fertigmateri als durch Zahnarzt oder Helferin von Bedeutung, da ein direkter Körperkontakt nicht ausgeschlossen werden kann. Günstig ist es, wenn bereits in früher Phase Erkenntnisse zur **Sensibilisierung** vorliegen, die im Maximierungstest am Meer-schweinchen oder mit geringerer Tierzahl im LLNA (Local Lymph Node Assay) an Mäusen getestet wird. Hier ist anzumerken, dass die Ergebnisse der Sensibilisie-

rungstests nicht immer auf den Menschen übertragbar sind und manchmal beim Menschen sogar die gegenteilige Reaktion beobachtet wird. Auch ein Test auf **Mutagenität** (Test an Zellkulturen, Ames-Test) wird im Rahmen der neuen EG-Chemikaliengesetzgebung (REACH = Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) immer verlangt werden. Dieser Test untersucht das mögliche Auftreten von, durch die Testsubstanz ausgelösten, Mutationen in Körperzellen, die u. U. Krebs auslösen könnten. In diesem Zusammenhang kann es sinnvoll sein, ebenfalls **Genotoxizitätstests** durchzuführen. Diese sind weitergehend als der Mutagenitätstest und prüfen auf DNA-Schäden sowie Gen-Mutationen; es handelt sich um spezielle Tests, die an Zellkulturen ausgeführt werden.

Für das **unpolymerisierte Fertigprodukt** bedeutet dies, dass im Falle negativer Ergebnisse für die o.g. Basisdaten der Ausgangsstoffe prinzipiell auf alle weiteren Untersuchungen verzichtet werden kann. Man sollte allerdings immer bemüht sein, die Rohstoffauswahl, wenn irgend möglich, so zu treffen, dass dies immer der Fall ist. Sollten sich bei den Rohstoffen Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung zeigen, so ist durchaus zu überlegen, ob das Fertigprodukt, wenn es stark pastös ist, die gleiche Wirkung zeigt. Die Literatur weist darauf hin, dass auch die Art des Vehikels von besonderer Bedeutung bei Testung der sensibilisierenden Wirkung ist [7].

Die Testung auf **subakute Toxizität** soll die schädigende Wirkung von Substanzen bei täglich wiederholter Verabreichung oder Exposition klären. Da die toxischen Wirkungen der hier besprochenen Materialien i. d. R. von denen, nur in sehr geringen Dosen freigesetzten, Eluaten ausgehen, erscheint diese Prüfung als

EN ISO 7405 Prüfungen zur präklinischen Beurteilung der Biokompatibilität von in der Zahnheilkunde verwendeten Medizinprodukten
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytotoxizität</li> <li>• Sensibilisierung</li> <li>• Hautirritation und Intraokulare Reaktivität</li> <li>• Akute Systemische Toxizität - inhalativ</li> <li>• Subchronische Toxizität - oral</li> <li>• Genotoxizität</li> <li>• Lokale Effekte nach Implantation</li> <li>• Pulpa-/Dentinprüfung</li> </ul>

Tab. 3: Auswahl toxikologischer Tests, die von der EN ISO 7405 zur präklinischen Beurteilung der Biokompatibilität von in der Zahnheilkunde verwendeten Medizinprodukten, die von außen mit dem Körperinneren über einen Zeitraum von mehr als 30 Tagen in Kontakt kommen und als Kontaktflächen Gewebe, Knochen oder Dentin haben, in Erwägung gezogen werden müssen.

nicht relevant. Die Testungen auf **subchronische** oder **chronische Toxizität** sind für die in den Produktionsfirmen tätigen Arbeiter evtl. von Bedeutung, aber nicht für Patient, Zahnarzt oder Helferin. Für polymerisierbare Füllungsmaterialien kann auf Implantations- sowie auf Pulpentoxizitätstests im Regelfall verzichtet werden.

## Toxische Eigenschaften polymerisierbarer Füllungsmaterialien

Zur Toxikologie zahnärztlicher Werkstoffe gibt es nur wenig zusammenfassende Literatur. Das Werk von Schmalz et al. [8] kann eine wertvolle Hilfe sein. Auch Welker [9], Gebhardt et al. [10] und Bahmer [11] haben Stellung zur Bioverträglichkeit genommen. Dentale Materialien werden üblicherweise vor ihrer Markteinführung einer umfassenden toxikologischen Prüfung unterzogen. Gerade für Produkte, die seit vielen Jahren oder sogar

Ausgangs-/Rohstoff	Fertigprodukt	
	unpolymerisiert	polymerisiert
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute orale Toxizität</li> <li>• Hautreizung</li> <li>• Schleimhautreizung</li> <li>• Sensibilisierung</li> <li>• Mutagenität</li> </ul>	falls Verdachtsmomente aus der Rohstoffprüfung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilisierung</li> </ul>	falls Verdachtsmomente aus der Rohstoffprüfung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytotoxizität</li> <li>• Sensibilisierung</li> <li>• Genotoxizität</li> </ul>

Tab. 4: Vorschlag für ein Testregime zur toxikologischen Prüfung von polymerisierbaren Füllungsmaterialien auf der Basis der EN ISO 7405 (ohne Adhäsive und Bondings).

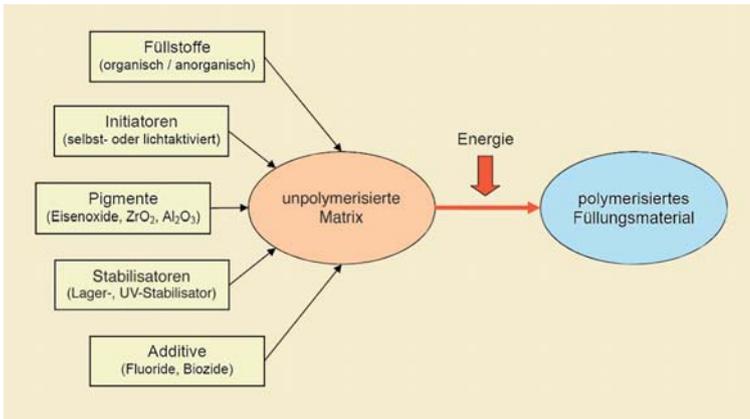


Abb. 3: Schematische Darstellung der Zusammensetzung polymerisierbarer Füllungsmaterialien.

Jahrzehnten im klinischen Einsatz sind, gibt es eine große Zahl wissenschaftlicher Publikationen, die deren Auswirkungen auf den Menschen beschreiben. Die Sicherheit bezüglich einer guten biologischen Verträglichkeit der heutigen zahnärztlichen Materialien kann als hoch eingestuft werden. Natürlich bleibt, wie es für jeden Lebensbereich gilt, immer ein Restrisiko bestehen.

Bei der Diskussion der Bioverträglichkeit polymerer Materialien für die Zahnmedizin sind einerseits immer die Anwender, also die Zahnärzte und Helferinnen, andererseits die Patienten zu betrachten. Die Auswirkungen auf beide können nicht nur unterschiedlich ausgeprägt, sondern auch überhaupt unterschiedlicher Art sein. Meistens sind es die Einflüsse auf den Verarbeiter, denen das primäre Augenmerk gelten muss. Negative Auswirkungen auf den Patienten sind immer äußerst selten und in sehr abgeschwächter Form, in der Regel als allergische Reaktion, zu beobachten. Die polymerisierbaren Füllungsmaterialien sind Produkte mit einer sehr komplexen Zusammensetzung, die in Abbildung 3 schematisch gezeigt ist und an anderen Stellen ausführlich diskutiert wurde [12, 13].

Im Folgenden soll nun versucht werden, die wesentlichen bekannten toxikologischen Eigenschaften der Ausgangsstoffe sowie der fertigen polymerisierbaren Füllungsmaterialien anhand publizierter Daten übersichtsartig zu beschreiben.

## Monomere

Bekannte Monomere, die in polymerisierbaren Füllungsmaterialien eingesetzt

werden, sind beispielsweise TEDMA, TEGDMA, Bis-GMA, Bis-EDMA oder UDMA (Janda, DFZ 05/2007). Vereinzelt werden auch HEMA oder HPMA verwendet. Die chemischen Bezeichnungen zu den Abkürzungen sind in Tabelle 5 angegeben. Es darf hier nicht unerwähnt bleiben, dass neben den hier Genannten natürlich noch andere Monomere angewandt werden, die

jedoch nicht in der Literatur bekannt sind. Einige wesentliche toxikologische Basisdaten gibt die Tabelle 6 wieder. Nicht enthaltene Daten bedeutet nicht, dass diese Daten nicht vorhanden wären, sondern lediglich, dass sie nicht in öffentlich zugänglichen Datenbanken zu finden sind. Die Daten der Tabelle 6 zeigen, dass die hier beschriebenen Monomere sehr günstige toxikologische Eigenschaften haben. Sie haben nur sehr moderate bzw. teilweise sogar keine haut- und schleimhautreizenden Wirkungen. Auch bezüglich der sensibilisierenden Wirkung im Tierversuch sowie mutagener Effekte verhalten sich die meisten dieser Monomere unauffällig. Nicht erwähnt werden Angaben zu Zytotoxizität, da davon auszugehen ist, dass alle Monomere mehr oder weniger stark zytotoxisch sind. Die Zytotoxizität der Monomere ist jedoch nur eine „temporäre“ Erscheinung und verschwindet, wenn diese vom monomeren in den polymeren

Produkt	Chemische Bezeichnung
HEMA	2-Hydroxyethylmethacrylat
HPMA	3-Hydroxypropylmethacrylat
TEDMA	Triethylenglycoldimethacrylat
TEGDMA	Tetraethylenglycoldimethacrylat
Bis-GMA	2,2-Bis[4(3'-methacryloyl-oxy-2'-hydroxy)propoxyphenyl]propan
Bis-EDMA	2,2-Bis[4(3'-methacryloyl-oxy)ethoxyphenyl]propan
UDMA	7,7,9-Trimethyl-4,13-dioxo-3,14-dioxa-5,12-diazahexadecan-1,16-dioxy-dimethacrylat
UDA	7,7,9-Trimethyl-4,13-dioxo-3,14-dioxa-5,12-diazahexadecan-1,16-dioxy-acrylat
HQ	Hydrochinon
HQME	Hydrochinonmonomethylether
CC	Campherchinon

Tab. 5: Ausgangsstoffe, Abkürzungsverzeichnis.

Produkt	Molmasse [g/mol]	LD50 Ratte [mg/kg]	Derm. Tox. [mg/kg]	Hautreizung	Schleimhautreizung	Sensibilisierung	Mutagenität
HEMA	130	> 5000 *	> 3000 *	reizend *	reizend * (Auge)	schwache [56, 57]	keine
HPMA	144	> 5000 *	> 3000 *	nicht reizend	leicht reizend * (Auge)	keine bzw. schwache * [57, 58]	keine *
TEDMA	286	> 5000 *	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine [58, 59]	keine (Ames) [60, 61]
TEGDMA	330	> 5000 *	> 3000 *	nicht reizend *	nicht reizend *	keine * [59]	keine *
Bis-GMA	512	> 5000 [48]	keine Angabe	leichte	keine (Auge)	keine bzw. schwache [18, 62]	keine [61, 63]
Bis-EDMA	452	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	starke [18]	keine Angabe
UDMA	471	> 5000 [48]	keine Angabe	keine *	keine *	schwach [17]	keine * [61, 63]

\*) Sicherheitsdatenblatt

Tab. 6: Toxikologische Eigenschaften einiger Monomere.

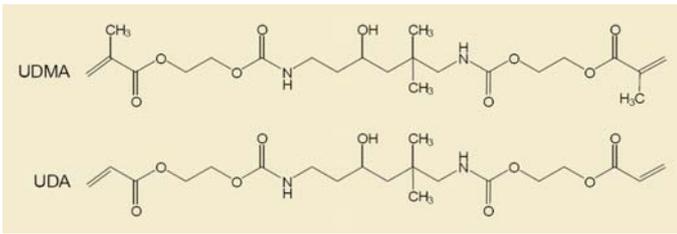


Abb. 4: Strukturen von UDMA und UDA.

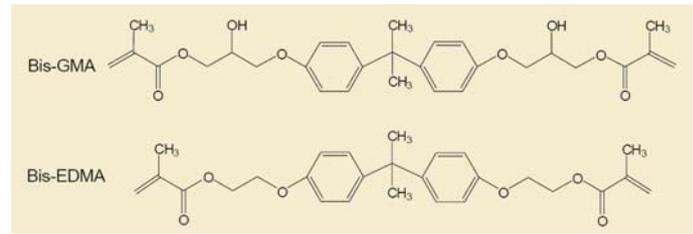


Abb. 5: Strukturen von Bis-GMA und Bis-EDMA.

Zustand übergegangen sind, d. h. ausgehärtet sind. Anzumerken ist hier jedoch, dass dafür ein hoher Umsetzungsgrad erforderlich ist. Es hat sich auch gezeigt, dass die Zytotoxizität von polymeren Füllungsmaterialien deutlich abnimmt, wenn die nach der Polymerisation verbleibende Inhibitionsschicht durch Beschleifen und Polieren entfernt wurde [8].

Anzumerken ist jedoch, dass die gleichen Verbindungen auch manchmal nicht in Form von Methacrylaten, sondern von Acrylaten eingesetzt werden. Haben die Methacrylatversionen keine oder nur sehr schwache sensibilisierende Wirkung, so sind die Acrylatversionen häufig recht starke Allergene [14]. Dies macht deutlich, dass das Fehlen einer Methylgruppe ( $-CH_3$ -Gruppe), nur das ist der Unterschied zwischen Methacrylat und Acrylat, einen erheblichen Einfluss auf die Verträglichkeit haben kann. Diese Beobachtung wird unterstützt durch die Arbeit von Björkner [15], der die sensibilisierende Wirkung von UDMA im Vergleich zum entsprechenden Acrylat UDA untersucht hat (Abb. 4). Er kommt zu dem Ergebnis, dass das Methacrylat nur ein sehr mildes allergenes Potenzial hat, was deutlich unter dem des Acrylates liegt. Einen ähnlichen Sachverhalt beobachtet man beim Vergleich von Bis-GMA und Bis-EMA, die sich bezüglich Molmasse und Struktur (Abb. 5) nur sehr gering unterscheiden, aber extrem starke Unterschiede in der sensibilisierenden Wirkung zeigen [16]. Erschwert wird die Bewertung der Monomere noch durch die Tatsache, dass sie in der Regel in Form unterschiedlicher Gemische vorliegen. So wird beim Bis-GMA, das je nach Synthese als Gemisch dreier unterschiedlicher Isomere vorliegt, beobachtet, dass manche Isomere allergen wirken, andere nicht [17]. Darüber hinaus ist auch zu berücksichtigen, dass die Monomere noch Rückstände aus der Synthese in Form von Ver-

unreinigungen sowie immer auch Stabilisatoren enthalten. Wir wollen diese sehr komplizierte Thematik an dieser Stelle jedoch nicht weiter vertiefen, sondern lediglich zeigen, wie schwierig die korrekte Bewertung ist.

Eine sehr interessante Untersuchung stammt von Gebhardt et al. [10], aus der auch die Tabelle 7 dieses Artikels entnommen wurde. Es wurden Epikutantests an Zahn Technikern und Patienten durchgeführt, wobei auch wesentliche Inhaltsstoffe polymerisierbarer Füllungsmaterialien zum Einsatz kamen. Die beobachteten Positivreaktionen waren je nach Substanz bei Zahn Technikern und Patienten z. T. sehr unterschiedlich. Bezüglich der Stoffe TEDMA und HQ zeigten die Zahn Techniker eine höhere Rate an Positivreaktion als die Patienten. UDMA, HQME und CC (Abkürzungen in Tabelle 5) spielten bei beiden Gruppen nur eine sehr untergeordnete Rolle. Eine ähnliche sehr umfassende retrospektive Studie wurde an der Universität Manchester (UK) an vielen hundert Patienten durchgeführt, die im Verlauf ihres Lebens Kontakt mit Acrylaten oder Methacrylaten hatten [18]. Auch hier zeigte sich eine höhere Allergierate gegenüber Acrylaten sowie eine Verringerung mit zunehmender Molmasse des als Testsubstanz eingesetzten Acrylates oder Methacrylates. Die Molmasse scheint eine wesentliche Rolle bezüglich einer möglichen sensibilisierenden Wirkung zu haben. So machen Björkner [19] und Bos [20] die Aussage, dass die meisten Haptene Molmassen unter 500 g/mol haben. Dies bedeutet, dass die sensibilisierende Wirkung mit steigender Molmasse des Monomers oder Oligomers abnimmt [19].

Ebenso sind schon vor vielen Jahren Untersuchungen zur Pulpentoxizität einiger Stoffe gemacht worden [21]. Die Testsubstanzen (Bis-GMA, TEDMA, HQME) wurden in 100%iger Konzentration in

Klasse-V-Kavitäten von Affenzähnen eingebracht, die dann histologisch ausgewertet wurden, wobei keine nennenswerten Irritationen beobachtet wurden.

Jüngere Untersuchungen, die in Schmalz et al. (Biokompatibilität zahnärztlicher Werkstoffe, S. 107) [8] diskutiert werden, beschreiben mögliche östrogene Wirkungen des Bisphenol-A, welches aus den Monomeren Bis-EDMA und Bis-GMA entstehen kann. Schmalz kommt zu dem Schluss, dass erst ab einer Dosis von 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht Effekte zu beobachten sind und kann kein Risiko erkennen. Zu erwähnen ist, dass auch durch die Nahrung östrogenartige Substanzen aufgenommen werden (Phytoöstrogene, z. B. Soja).

Es wurden ebenso Untersuchungen zur Teratogenität einiger Monomere durchgeführt [22], die für HEMA TEDMA und UDMA negativ verliefen, für Bis-GMA jedoch bis zu Konzentrationen von  $10^{-7}$  mol embryotoxische Wirkungen nachwies. Die Menge von  $10^{-7}$  mol entspricht 51,2  $\mu\text{g}$  Bis-GMA und stellt nach unseren Betrachtungen (siehe unten) kein reales Risiko dar.

Die Metabolisierung von Monomeren ist ebenfalls ein Thema in der Literatur [8, 23–26]. Bislang liegen jedoch nur, wenn auch sehr fundierte, Untersuchungen zu HEMA und TEDMA vor [23–27, 29]. Diese Arbeiten zeigen, dass die größte Menge sowohl von HEMA als auch von

Substanz	Zahn Techniker % Positivreaktionen / Patientenzahl	andere Patienten % Positivreaktionen / Patientenzahl
TEDMA, 2 % Vas.	4,9 / 41	0,3 / 724
HQ, 1 % Vas.	2,4 / 42	0,7 / 725
HQME, 2 % Vas.	0 / 35	0,2 / 606
UDMA 2% Vas.	0 / 30	0,2 / 427
CC, 2 % Vas.	0 / 37	0 / 636
HEMA, 1% Vas.	---	2,1 / 193

Tab. 7: Ergebnisse von Epikutantests an Zahn Technikern und Patienten, nach Gebhardt et al. [10].

TEDMA ( $\approx 65\%$ ) innerhalb von 24 Stunden als  $\text{CO}_2$ -Metabolit über die Lunge ausgeatmet wird. Untersucht man die Mengen HEMA und TEDMA, die nach 24 Stunden noch in den Geweben verbleiben, so ergibt sich für HEMA eine Konzentration, die mindestens eine Million Mal unter den bekannten toxischen Dosen liegt [30] und für TEDMA eine mindestens Hunderttausend Mal geringere [25]. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch eine Untersuchung des Einflusses von HEMA und TEDMA auf Lungenzellen, die zu dem Ergebnis kommt, dass eine Schädigung durch diese Substanzen sehr unwahrscheinlich ist [30].

Aus der Textmenge lässt sich schwer erkennen, dass die Monomere der Schwerpunkt der toxikologischen Forschung sind. Dies ist logisch, da es auch sie sind, die bei weitem den höchsten Anteil an den im Laufe der Tragezeit eluierten Substanzen haben und somit auch ihr toxisches Potenzial als am relevantesten einzuschätzen ist. Allerdings wird auch deutlich, dass die Anzahl der in der Literatur beschriebenen Monomere äußerst gering ist und bei weitem nicht das tatsächlich eingesetzte Spektrum abdeckt. Hier sei aber erneut betont, dass dies nicht bedeutet, dass nicht doch entsprechende Unterlagen bei den jeweiligen Herstellern vorliegen. Es darf auch davon ausgegangen werden, dass Monomere mit einem längeren Kohlenwasserstoffgerüst mit hoher Sicherheit sich nicht ungünstiger verhalten werden, als die hier beschriebenen Monomere.

## Initiatoren

Die polymerisierbaren Füllungsmaterialien sind weit über 90% sogenannte lichthärtende Produkte, d. h. sie werden durch Bestrahlung mit geeigneten Lichtquellen ausgehärtet. Sie enthalten daher nur Photoinitiatoren und unterscheiden sich in dieser Hinsicht von den selbst- oder dualhärtenden Produkten. Als Photoinitiator dient für alle Produkte ausnahmslos das Campherchinon, welches in Masseanteilen zwischen 0,02 bis 0,1% enthalten sein kann. Toxikologische Basisdaten zu Campherchinon, wie Haut- und Schleimhautreizung und akute orale Toxizität, sind zwar

nicht veröffentlicht, aber bekannt. Diese Daten können zunächst keine Gefährdung erkennen lassen. Im Gegensatz zu den Monomeren, die bei der Polymerisation in zunehmend „ungefährlichere“ Reaktionsprodukte übergehen, können chemisch veränderte Campherchinonbruchstücke (Radikale) aber auch unreaktives Campherchinon im Füllungsmaterial zurückbleiben. Diese Bestandteile können natürlich, ebenso wie die Restmonomere, eluiert werden [31]. Aufgrund der sehr geringen Einsatzmengen gehen auch nur extrem geringe Mengen in Lösung. Zytotoxizitätsuntersuchungen konnten nachweisen, dass Campherchinon signifikant weniger zelltoxisch als Bis-GMA ist [32]. Zelltoxische Effekte von Campherchinon wurden mit der Schlussfolgerung untersucht, dass diese Substanz gut tolerabel in zahnärztlichen Kunststoffen ist [33]. Es konnten auch keine genotoxischen Wirkungen beobachtet werden [34].

Zusätzlich zum Campherchinon werden manchmal andere Photoinitiatoren, wie beispielsweise bestimmte Acylphosphine oder Benzyl dimethylketale verwendet. Auch kommen tertiäre aliphatische und aromatische Amine als sogenannte Synergisten zum Einsatz, die die Polymerisation beschleunigen. Die Einsatzmengen liegen in der gleichen Größenordnung wie beim Campherchinon. Diese Substanzen sind seit vielen Jahrzehnten bekannt und werden in großen Mengen zur Herstellung von photopolymerisierenden zahnärztlichen Kunststoffen, Beschichtungslacken oder Beschichtungen von Lebensmittelverpackungen verwendet. Ihre toxischen Eigenschaften sind bereits von den Herstellerfirmen sehr gut untersucht und auch in Sicherheitsdatenblättern beschrieben. Da diese Verbindungen jedoch bisher nicht in der zahnmedizinischen Literatur beschrieben wurden und auch die von den Herstellern veröffentlichten Daten keine Gefährdungen erkennen lassen, sollen sie hier nicht vertieft besprochen werden.

## Füllstoffe

Die verwendeten Füllstoffe sind feinstteiliges Siliziumdioxid, Zirkoniumoxid, Borosilikatgläser, Barium- und Strontiumsilikatgläser, Yttrium- und Ytterbium-

fluorid und seltener auch Quarz. Details zu dieser Thematik sind in dieser Zeitschrift zu finden (Janda, DFZ 05/2007). Ihre Löslichkeiten, die sehr gut bekannt sind, sind äußerst gering, so dass selbst eventuell in geringsten Mengen gelöste Bariumionen als gesundheitlich völlig irrelevant bezeichnet werden müssen. Silizium-, Strontium-, Yttrium-, Ytterbium-, Natrium-, Kalium- oder Borionen werden ebenfalls in so geringen Mengen gelöst, dass sie hier keiner weiteren Betrachtung bedürfen. Die Füllstoffe sind also biologisch als nahezu vollkommen inert zu betrachten, es sei denn, sie gelangen in größeren Konzentrationen als scharfkantiger Schleifstaub in Kontakt mit Haut oder Schleimhaut, wo sie mechanische Irritationen auslösen können.

## Pigmente und andere Additive

Es werden fast ausschließlich **Pigmente** auf der Basis von Eisenoxid, Titanoxid, Aluminiumoxid oder anderen Metalloxiden sowie auch in sehr seltenen Fällen organische Pigmente zum Färben der polymerisierbaren Füllungsmaterialien eingesetzt. Diese Pigmente sind ausnahmslos sehr gut spezifiziert und toxikologisch untersucht. Sie sind i. d. R. zugelassen zur Einfärbung von Arzneimitteln, Kosmetika oder Lebensmittelverpackungen. Die eingesetzten Mengen liegen je Pigment bei etwa 0,01%.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass uns nicht bekannt ist, dass heute immer noch, wie manche Publikationen behaupten, Cadmiumpigmente in zahnmedizinischen Kunststoffen Einsatz finden.

**Andere Additive**, die Verwendung finden, sind Stabilisatoren, wie Hydrochinon oder Hydrochinonmonomethylether, die i. d. R. schon im angelieferten Monomer enthalten sind. Bezogen auf das Fertigprodukt sind diese Substanzen in Konzentrationen von etwa 0,03% enthalten. Zusätzlich werden häufig noch andere Stabilisatoren zugesetzt, die jedoch auch für den Einsatz von Lebensmittelverpackungen zugelassen sind, so dass diese toxikologisch sehr gut bekannt und unbedenklich sind. Weiterhin können UV-Stabilisatoren Anwendung finden, die die



Vita

### Prof. Dr. rer. nat. Ralf Janda

Jahrgang 1953

Studium der Chemie (Freie Universität Berlin)

1978 Diplomprüfung zum Dipl.-Chem.

1979 Promotion zum Dr. rer. nat.

1992 Habilitation und Erteilung der *Venia Legendi* im Fach Zahnärztliche Werkstoffkunde (Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/M.).

Seit 1981 Leiter der Forschung und Entwicklung und Herstellungs- und Kontrollleiter zahlreicher führender Dentalunternehmen. Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Normenausschüsse.

Von 1987 bis 2000 Berufung durch den Bundesminister für Gesundheit zum Mitglied der Arzneimittelkommission A am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin.

Nacheinander Lehraufträge am Fachbereich Werkstoffwissenschaften der Technischen Universität Berlin, am Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/M. über Nichtmetallische Dentalwerkstoffe, am Zentrum für Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin im Fach Werkstoffwissenschaften in der Zahnerhaltung.

Über 100 Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Buchbeiträgen und Patenten, Gutachten für Behörden und Gerichte, über 60 Fachvorträge.

Mitglied des Editorial Board und Reviewer der Zeitschrift „The Journal of Adhesive Dentistry“ (Impact Journal), Quintessenz Verlag, Berlin, Deutschland.

Reviewer der Zeitschrift *Journal of Dentistry* (Impact Journal), Elsevier Ltd., Oxford, UK.

Mitglied der Redaktion der Zeitschrift „Quintessenz Zahntechnik“, Quintessenz Verlag, Berlin.

Forschungsschwerpunkte: Zahnärztliche und zahntechnische Kunststoffe, Metall-Kunststoff-Verbundsysteme, Dentin-Adhäsive, Keramiken und Abformmassen. Wissenschaftliche Grundlagenforschung vor allem auf den Gebieten der Schmelz- und Dentinmorphologie sowie der Schmelz- und Dentinhaftung.

Polymere gegen UV-Strahlung schützen (Solarien, Höhenstrahlung, intensives Sonnenlicht). Hier wird häufig 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon verwendet, eine Substanz, die auch in kosmetischen Sonnenschutzmitteln zu finden ist. Insgesamt lässt sich feststellen, dass auch in der Gruppe der **anderen Additive** gegenwärtig keine die Gesundheit gefährdenden Substanzen identifiziert werden können.

## Wertung der Fertigprodukte

Wie bereits mehrfach erwähnt, geben Schmalz et al. [8] eine recht umfassende Übersicht über die Biokompatibilität zahnärztlicher Werkstoffe. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Publikationen, die die Toxizität von polymerisierbaren Füllungsmaterialien untersuchen. Es seien nur einige Beispiele zitiert [29, 35–45]. Allen diesen Untersuchungen gemeinsam ist jedoch, dass sie die toxischen Ereignisse immer den, aus den polymerisierten Materialien eluierten, Ausgangsstoffen zuweisen. Mit anderen Worten, sind die toxikologischen Daten der Ausgangsstoffe sowie Menge und Zusammensetzung des spezifischen Eluats bekannt, so sind auch die zu erwartenden toxischen Ereignisse bekannt. Dies betrifft natürlich die Entstehung möglicher Metabolite, die auch an den Ausgangsstoffen untersucht wurde (siehe oben).

Anders könnte die Situation sein, wenn durch Reaktion des polymerisierten Materials mit dem Mundmilieu andere, neue und nicht bekannte Substanzen entstehen würden. Dies betrifft einmal eine mögliche östrogene Wirkung durch Bis-GMA, aus welchem östrogenes Bisphenol-A u. U. freigesetzt werden kann [46] oder eine mögliche Entstehung von Formaldehyd durch Oxidationsprozesse in der Inhibitionsschicht [47]. Diese beiden Arbeiten stehen jedoch ziemlich allein und konnten nicht durch andere Autoren bestätigt werden (siehe oben). Insbesondere die Arbeit zur Formaldehyd-Entstehung ist sehr alt (1988) und bisher nicht mehr bestätigt worden. Hier ist auch anzumerken, dass sich die Qualität der polymerisierbaren Füllungsmaterialien in den letzten 20 Jahren ganz sicher deutlich gesteigert hat.

Insgesamt gesehen besitzen die modernen polymerisierbaren Füllungsmaterialien sehr komplexe und unterschiedliche Monomermischungen, so dass es nicht einfach ist, allgemeingültige Aussagen zur Bioverträglichkeit zu machen. Es ist also nicht möglich, eine Pauschalaussage zu machen, sondern man muss tatsächlich die Zusammensetzung des betreffenden Einzelproduktes betrachten. Trotzdem soll versucht werden, in einem äußerst unwahrscheinlichen „Worst-Case-Szenario“ eine Abschätzung des Risikos vorzunehmen.

Wie uns aus eigenen Untersuchungen aber auch aus vielen Publikationen [48–51] bekannt ist, betragen die Löslichkeiten der gegenwärtigen polymerisierbaren Füllungsmaterialien im Mittel um  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^3$ . Die zahnärztliche Norm EN ISO 4049 gibt einen maximal zulässigen Wert von  $7,5 \mu\text{g}/\text{mm}^3$ , ein Grenzwert, der von keinem Material mehr erreicht wird. Wir wollen diesen Grenzwert als maximal mögliche gesamte Menge an eluierbaren Stoffen in wässriger Umgebung für unsere Berechnung annehmen. Weiter wollen wir annehmen, dass 12 Seitenzähne mit Füllungen der Abmessung ( $3 \times 3 \times 8$ ) mm und 12 Frontzähne mit Füllungen der Abmessungen ( $2 \times 2 \times 5$ ) mm gefüllt sind. Hieraus ergibt sich ein Gesamtvolumen von inkorporiertem Füllungsmaterial von rund  $1.100 \text{ mm}^3$ , das bei der angenommenen Löslichkeit von  $7,5 \mu\text{g}/\text{mm}^3$  ein Gesamteluat von  $8.250 \mu\text{g} = 8,25 \text{ mg}$  über einen Zeitraum von sieben Tagen freisetzt. Aus frühen Arbeiten der Normengruppe und der Literatur weiß man, dass über diesem Zeitraum die eluierte Menge asymptotisch abnimmt und danach fast keine Elution mehr stattfindet [8, 52]. Also sind nur die ersten sieben Tage nach Inkorporation mit dem berechneten Eluat relevant (wir gehen natürlich von optimaler Verarbeitung aus). Wir wollen davon ausgehen, dass eine Person von 70 kg Körpergewicht dem Eluat im schlimmsten Fall in einer sofortigen massiven Dosis ausgesetzt und so mit  $0,118 \text{ mg}/\text{kg} = 118 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht belastet wird. Das Eluat stellt die Summe aller in Wasser eluierbaren Bestandteile dar. Geht man davon aus, dass alle Additive (Initiatoren, Stabilisatoren, UV-Stabilisatoren, Synergisten) zu 100% eluiert

werden würden, so käme man auf ca. 0,5 %, d. h. 99,9 % wären eine Mischung der verschiedenen Monomere, was bedeutet, dass die „Additivbelastung“ bei ca. 0,6 µg/kg und die Belastung mit jedem einzelnen Monomer sehr viel kleiner als 100 µg/kg Körpergewicht wäre. Natürlich kann nun angeführt werden, dass in „harten“ Lösungsmitteln, wie beispielsweise Aceton oder DMSO, eine ungünstigere Bilanz zu ziehen ist, da deutlich mehr Eluat als in Wasser entsteht, was für theoretisch akademische Betrachtungen durchaus relevant ist. In realitas sind diese Lösungsmittel im Mund aber nun einmal nicht zu finden.

Basierend auf den o. g. Erkenntnissen und dem „Worst-Case-Szenario“, dessen Eintreten sicher als äußerst unwahrscheinlich zu bewerten ist, können, aufgrund der sehr geringen eluierbaren Mengen an Chemikalien, akut toxische, chronische oder subchronische sowie genotoxische Wirkungen, ausgehend von korrekt verarbeiteten polymerisierbaren Füllungsmaterialien, auf den Patienten und Verarbeiter mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen sind jedoch allergische Reaktionen, da hier Dosis/Wirkungs-Beziehungen noch nicht ausreichend erforscht sind und eindeutig definiert werden können. Ihr Auftreten ist aufgrund der vorliegenden Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung der verwendeten Monomere sowie der Epikutantests nur äußerst selten zu erwarten. Auch werden allergische Reaktionen gegenüber Füllungen aus polymerisierbaren Materialien in der Literatur nur sehr selten berichtet.

## Schlussfolgerungen

Für Zahnarzt und Helferin gilt, dass die arbeitshygienischen Grundlagen im Umgang mit Chemikalien und anderen Stoffen beachtet werden müssen. Hierzu gehört der geeignete Haut- und Atemschutz sowie die geeignete Hautpflege. Es ist zu beachten, dass auch nicht toxische, inerte Stäube zu unspezifischen Erkrankungen der Atemorgane führen können. Hier gilt, ebenso wie für Dämpfe und Gase, dass grundsätzlich bei jedem Bearbeitungsvorgang ein effektiver Abtransport notwendig ist. Höchste Sicherheit für den Patienten wird durch sachgerechte Indikation, Verwendung geprüfter Materialien sowie durch deren werkstoffgerechte Verarbeitung gewährleistet. Zahlreiche gesetzliche Bestimmungen unterstützen das ureigenste Anliegen der Zahnmedizin, biologisch erfolgreich mit minimalem Risiko zu therapieren. Die polymerisierbaren Füllungsmaterialien bieten eine hohe Sicherheit.

*Korrespondenzadresse:*

*Prof. Dr. Ralf Janda*

*Heinrich-Heine-Universität*

*Westdeutsche Kieferklinik*

*Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde*

*Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf*

*E-Mail: ralf.janda@uni-duesseldorf.de*

*Das Literaturverzeichnis kann bei der*

*Redaktion angefordert werden:*

*Telefon 02 28/85 57-0, Fax 02 28/34 54 65.*