

# Neueste Erkenntnisse zur Komposit-Toxikologie

Franz-Xaver Reichl

**Immer mehr Menschen wollen zahnfarbene Materialien als Zahn-Restaurationswerkstoffe. Diese Zahnfüllstoffe sollen aber nicht nur gut aussehen und gut halten, sondern sie müssen auch gut verträglich sein. Wachsendes Interesse erlangen deshalb Fragen nach der Toxikologie und Biokompatibilität dieser Werkstoffe.**

In den letzten Jahren sind zahlreiche Füllungsmaterialien beziehungsweise Materialtypen als Amalgamalternativen auf den Markt gekommen. Bei den zahnfarbenen Füllungsmaterialien unterscheidet man heute direkte und indirekte Materialien. Direkte Materialien müssen plastisch verarbeitbar sein und können deshalb direkt als Füllung appliziert werden. Indirekte Materialien müssen erst außerhalb des Mundraums gestaltet werden (wie Inlays, Kronen).

Bei den zahnfarbenen, direkten Materialien unterscheidet man nach der stattfindenden Abbinde-reaktion, also nach dem Aushärtungsvorgang. Man differenziert zwischen Glasionomern und Kompositen. Glasionomere härten über eine Säure-Base-Reaktion unter Wasserfreisetzung aus. Bei Kompositen erfolgt dieser Aushärtungsvorgang meist durch lichtinduzierte Polymerisation ohne Wasserabspaltung. Füllungs-glasionomere weisen im Vergleich zu Kompositen eine schlechtere Biegefestigkeit auf, weshalb heute den Kompositen in der Praxis der Vorzug gegeben wird.

## Toxikologie und Biokompatibilität

Aufgrund der Indikationseinschränkungen für Amalgam seit 1992 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie aufgrund der gestiegenen ästhetischen Ansprüche in der Bevölkerung werden von den Patienten zunehmend mehr zahnfarbene Werkstoffe für Zahnrestaurationen gewünscht. Dabei soll natürlich gewährleistet sein, dass diese Materialien nicht nur gut aussehen und gut halten, sondern dass sie auch gut verträglich sind. Wachsendes Interesse erlangen deshalb Fragen nach der Toxikologie und Biokompatibilität dieser Werkstoffe. (Ko)Monomereverbindungen werden in der Zahnmedizin in Komposit-Zahnfüllungen und in Dentinadhäsiven verwendet (Abbildung 1).

Um ein gutes Handling zu erzielen, müssen den sehr zähen Monomeren wie Bisphenolglycidylmethacrylat (BisGMA), Urethandimethacrylat (UDMA) die „Verdüner“, also Ko-Monomere wie Hydroxyethylmethacry-

lat (HEMA) oder Triethylenglycoldimethacrylat (TEGDMA), beigefügt werden. Selbst bei optimaler Belichtung werden nur etwa fünfzig Prozent der (Ko)Monomere polymerisiert. Dementsprechend verbleibt immer ein Anteil der freien Restmonomere. Nicht polymerisierte Verbindungen können aus diesen Zahnwerkstoffen freigesetzt und nach der Resorption in den menschlichen Organismus gelangen.

## Testverfahren und Metabolismus

Um die Toxikologie/Biokompatibilität von Zahnwerkstoffen ermitteln und vergleichen zu können, werden bestimmte Tests eingesetzt, wie die 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 Schädigungen 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 BisGMA 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 Verstoffwechslung Intermediate gebildet werden können, die

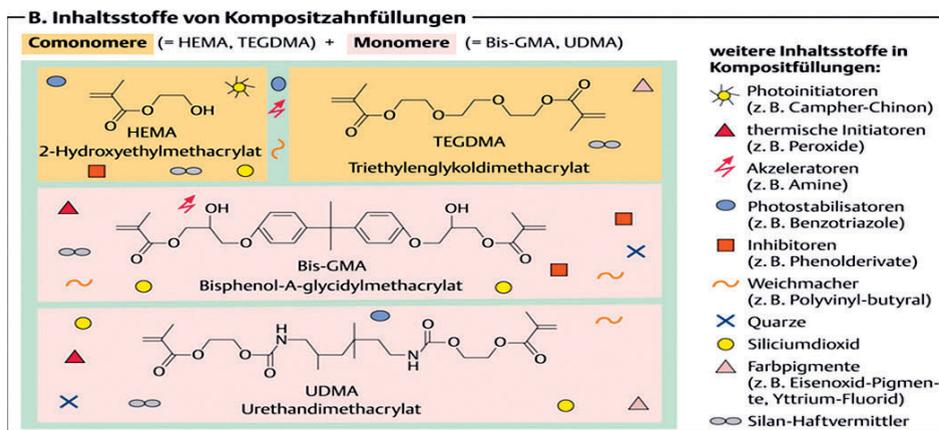


Abbildung 1: Inhaltsstoffe von Komposit-Zahnmaterialien



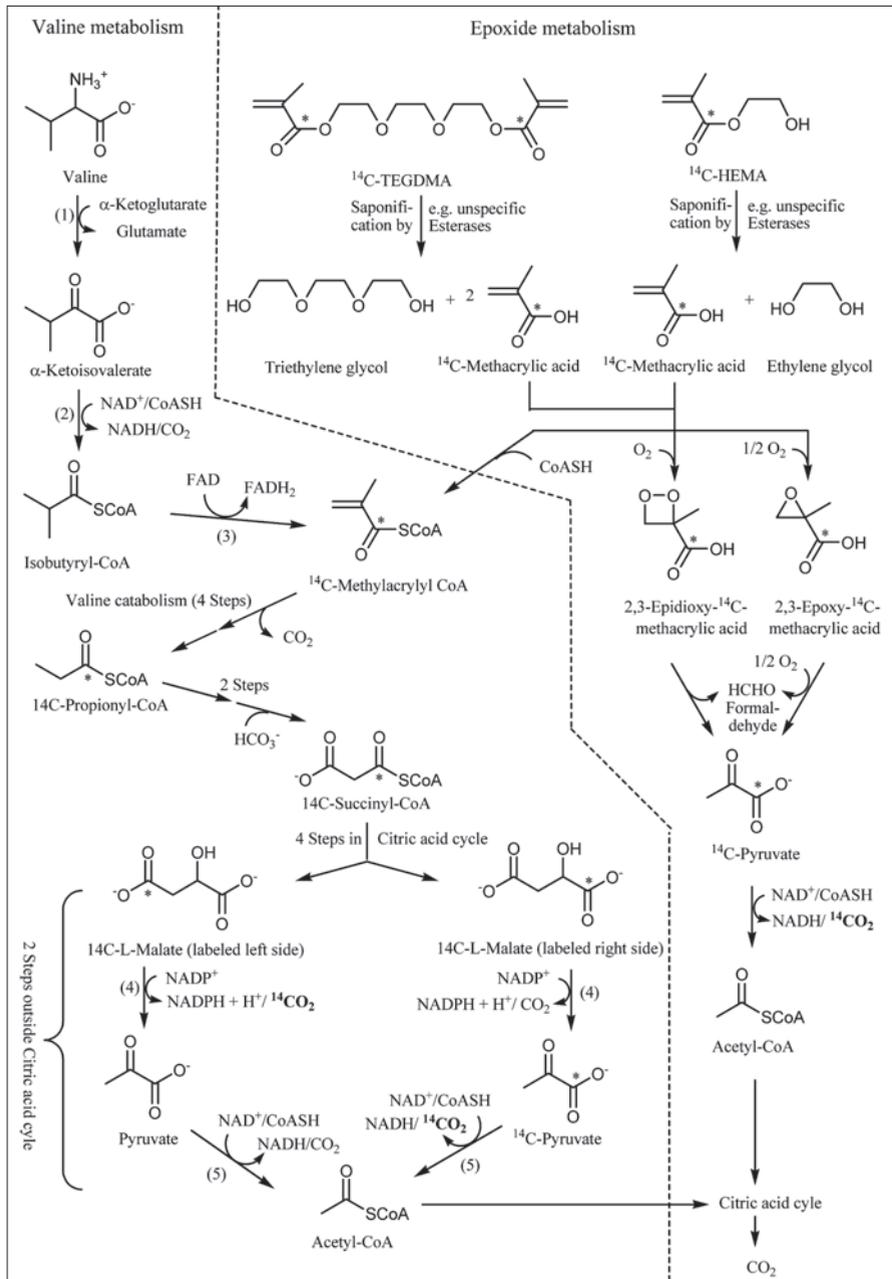


Abbildung 2: Stoffwechselweg für HEMA und TEGDMA durch Versuche mit radioaktiv markierten 14C-HEMA beziehungsweise 14C-TEGDMA: Durch unspezifische Esterasen wird aus HEMA und/oder TEGDMA Methacrylsäure gebildet. Diese Methacrylsäure kann durch Mono- oder Dioxygenasen oxidiert werden (rechte Seite, Epoxid-Metabolismus) oder verestert werden zu 14C-Methacrylyl-CoA und weiter verstoffwechselt werden zur physiologisch vorkommenden Aminosäure Valin (linkes Bild, Valin-Stoffwechsel). Dabei können zwei Formen des 14C-L-Malats (14C markiert am C-Atom 1 oder am C-Atom 4) gebildet werden. C14-L-Malat (am C-Atom 1 markiert) führt zur Bildung von 14C-Pyruvat, welches ein Intermediat im Epoxy-Stoffwechselweg darstellt. Beteiligte Enzyme: (1) Aminotransferase für Aminosäuren mit verzweigten Ketten (EC 2.6.1.42); (2)  $\alpha$ -Ketoisovalerat Dehydrogenase (EC 1.2.4.4); (3) Acyl CoA Dehydrogenase (EC 1.3.99.3); (4) Malic enzyme (EC 1.1.1.40); (5) Pyruvat Dehydrogenase (EC 1.2.4.1). \*markiert mit 14C.

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-Epoxymeth-acrylsäure nachgewiesen

werden (siehe Abbildung 2) [Seiss et al., 2007]. Epoxy-Verbindungen gelten als cancerogene 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/cancerogenes Potenzial für TEGDMA, HEMA, BisGMA und UDMA nachgewiesen werden [Kleinsasser et al., 2004]. In weiteren Experimenten wurde mit dem „Fluoreszenz-Mäuse-Stammzellen-Test“ sogar ein teratogenes (fruchtschädigendes) Potenzial dieser Substanzen beziehungsweise des detektierten Intermediats 2,3-Epoxy-methacrylsäure 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 Gingiva-fibroblasten belegt (siehe Abbildung 3) [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 plus 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]. So werden zum Beispiel Peroxide zur Desinfektion sowie 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 Pro-

blemen bei Betroffenen zu rechnen ist. (Ko)Monomere erreichen im Speichel des Menschen nach der Elution aus Komposit-Füllungen maximal „nur“ micromolare 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.

## Nebenwirkungen von Kompositen

Dennoch ist zu beobachten, dass bei einer steigenden Anzahl von Patienten nach der Zahnrestauration, zum Beispiel mit Kompositfüllungen, Nebenwirkungen auftreten. In mehreren Studien der letzten Jahre konnte eine Zunahme allergischer Reaktionen/Nebenwirkungen (wie Lichen planus, Gingivitis, Ulzerationen, Ekzeme, Erytheme (siehe Abbildungen 4 und 5) 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; Coon 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 HEMA und TEGDMA, eindeutig identifiziert werden.

## Raumluft-Messungen

In der eigenen Arbeitsgruppe erfolgte die Quantifizierung von HEMA, TEGDMA, Methylmethacrylat (MMA) und Ethylen-glyoldimethacrylate (EGDMA) in der Raumluft in dentalen Praxen, Laboren und in den Kurssälen an der Zahnklinik der LMU



Abbildung 3: 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

in München mit speziell dafür entwickelten Messsystemen. Die maximalen Konzentrationen beim Legen einer Füllung in der Praxis lagen bei 21 mg/m<sup>3</sup> Luft für MMA, 45 µg/m<sup>3</sup> für HEMA, 13 µg/m<sup>3</sup> für EGDMA und 45 µg/m<sup>3</sup> für TEGDMA, was für MMA bereits einem Zehntel des MAK-Wertes entspricht [Marquardt et al., 2009].

## 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 Kompositen, Haftvermittlern und mehr ausgesetzt sind und dass das Risiko einer Sensibilisierung dadurch zukünftig noch stärker steigen wird.

## Freisetzung von Inhaltsstoffen

In weiteren Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe wurde von kommerziell verfügbaren Kompositen und Dentinadhäsiven die Freisetzungsraten solcher Inhaltsstoffe qualitativ und quantitativ bestimmt. Hier wurde der Einfluss des Kau- und des Abrasionsverhaltens auf die Freisetzung von (Ko)Monomeren (wie TEGDMA) anhand dreier, speziell für diese Untersuchungen umgebauter Kausimulatoren untersucht. Es zeigte sich, dass der Kauakt keinen signifikanten Einfluss auf die Freisetzung von Methacrylaten (wie TEGDMA) hat [Durner et al., 2010a]. In Elutionsexperimenten wurden bisher aus Kompositen und Adhäsiven die daraus eluierbaren 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 zum Beispiel das Allergen 2/3-endo-Hydroxyepikampher, ein Reaktionsprodukt des Photoinitiators Campherqui-

non, gefunden werden, die während der Polymerisation erst entstehen (gefunden im Eluat von gehärteten Kompositen, jedoch nicht in der ungehärteten Kompositpaste). Im umgekehrten Fall, konnte zum Beispiel 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.

## -B. Orale Beschwerden bei Patienten mit Dental-Legierungen



typische Lingua plicata = Faltenzunge

typische Lingua geographica = Landkartenzunge

Abbildung 4: Nebenwirkungen bei Patienten mit Komposit/Adhäsiv-Applikationen: Lingua plicata (Faltenzunge) und Lingua geografica (Landkartenzunge)

### INFO

#### Auswahl des verträglichsten Zahnmaterials

Heute ist es möglich, nach dieser Allergietestung für den betroffenen Patienten das für ihn optimale, das heißt für ihn verträglichste, Füllungsmaterial vor einer anstehenden Zahnrestauration auszuwählen. Patienten mit bestehenden Allergien wird empfohlen, vor einer anstehenden

Zahnrestauration eine zahntoxikologische Beratungsstelle aufzusuchen (Hilfe bietet die „Beratungsstelle für Zahnmaterialien an der LMU München“)

reichl@lmu.de  
Tel.: 089/2180-73842

### Aufbau einer Datenbank

Nach Abschluss dieser Elutionsversuche ist geplant, eine Datenbank zur Freisetzungsrate dieser Inhaltsstoffe aus Kunststoff-Zahnmaterialien aufzubauen. In Zusammenarbeit mit der Dermatologischen Klinik an der LMU München wurde ein Allergie-Testverfahren entwickelt, zum Nachweis einer eventuell bestehenden Allergie gegenüber freisetzbaren Stoffen aus Zahnmaterialien. Patienten

mit einer nachgewiesenen Allergie gegenüber solchen Stoffen sollten kein Zahnmaterial erhalten, das diese Moleküle in den Körper freisetzen kann.

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 aufgeklebt, 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 Kompositen erst nach 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



Abbildung 5: perorale Dermatitis nach Applikation eines Keramik-Inlays mit einem Adhäsiv

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 Restaurationmaterialien 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 die eluierten Inhaltsstoffe, Reaktions- und Destruktionsprodukte getestet werden.

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 beziehungsweise

diesem ständig exponiert ist, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer klinischen Symptomatik zu einem späteren Zeitpunkt wesentlich höher.

Patienten mit einer klinischen Symptomatik und positivem 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 Kompositen beziehungsweise Adhäsiven [Stellungnahme der DGZ und DGZMK 2005].



### Franz-Xaver Reichl

Geb. 1953 in Tegernsee, Abitur 1974, 1975 bis 1985 Studium der Mikrobiologie an der TU München und Humanmedizin an der LMU München, 1980 Diplom, 1983 Promotion, 1994 Habil. für Pharmakologie und Toxikologie in München, 2002 Berufung dort zum C3 Univ.-Professor an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, seit 2002 Leiter der Abt. Dental-Toxikologie an der Zahnklinik München, Leiter des Beratungszentrum für die Verträglichkeit von Zahnmaterialien (BZVZ)  
Publikationen: 140 Originalarbeiten, 12 Lehrbücher  
Hauptarbeitsgebiete: Toxikologie und Verträglichkeit von zahnärztlichen Materialien, Verträglichkeit von Umweltschadstoffen, Diagnostik und Therapie in der Umweltmedizin, Risikomanagement

Prof. Dr. Dr. Franz-Xaver Reichl  
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der LMU und Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie der LMU  
Nussbaumstr. 26  
80336 München  
reichl@lmu.de



Die Literaturliste kann im Bereich Download auf [www.zm-online.de](http://www.zm-online.de) abgerufen oder in der Redaktion angefordert werden.

**Franz-Xaver Reichl**

Geb. 1953 in Tegernsee; Abitur 1974, 1975 bis 1985 Studium der Mikrobiologie an der TU München und Humanmedizin an der LMU München, 1980 Diplom, 1983 Promotion, 1994 Habil. für Pharmakologie und Toxikologie in München, 2002 Berufung dort zum C3 Univ.-Professor an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, seit 2002 Leiter der Abt. Dental-Toxikologie an der Zahnklinik München, Leiter des Beratungszentrum für die Verträglichkeit von Zahnmaterialien (BZVZ),

Publikationen: 140 Originalarbeiten, 12 Lehrbücher, Hauptarbeitsgebiete: Toxikologie und Verträglichkeit von zahnärztlichen Materialien, Verträglichkeit von Umweltschadstoffen, Diagnostik und Therapie in der Umweltmedizin, Risikomanagement