### 14 Nanopartikel

### 14.1 Grundlagen

Das Wort "Nano" (lat. "nanus") bedeutet ,Zwerg'. Ein Nanometer ist ein Milliardstel Meter 10-9 m. Nanoteilchen besitzen spezielle chemische und physikalische Eigenschaften, die deutlich von denen von Festkörpern oder größerer Partikel abweichen. Dies sind z.B. höhere chemische Reaktivität durch große spezifische Oberfläche (große Teilchenoberfläche im Verhältnis zum Volumen). geringer Einfluss von Massenkräften (Gewichtskraft) und zunehmender Einfluss von Oberflächenkräften (z.B. Vander-Waals-Kraft), zunehmende Oberflächenladungen und thermodynamische Effekte (Brown'sche Molekularbewegung). Bei den Nanomaterialien werden verschiedene Materialgruppen unterschieden: kohlenstoffhaltige Nanopartikel (z.B. Ruß), Metall- und Halbmetall-Oxide (z. B., Titandioxid), Halbleiter (z. B. Silizium), Metalle (z. B. Gold) sowie Polymere (z. B. Blockcopolymere).

## 14.2 Nanostrukturen in der Natur

Nanometergroße Haare befinden sich z.B. an Fliegenbeinen, die es Insekten ermöglichen, an Decken und Wänden zu klettern. Das bekannteste "Natur-Nano-Beispiel" ist der Lotuseffekt: Feine Nanostrukturen sorgen dafür, dass Wasser auf dem Blatt der Lotosblume abperlt und die Haftung von Schmutzpartikeln minimiert wird (► Abb. 14.1a). Muschelschalen aber auch der menschliche Knochen enthalten organische und anorganische Nanomaterialien, die so eng aneinandergereiht sind, dass sie extrem stabil und widerstandsfähig sind.

## 14.3 Nanotechnologische Produkte

Zu den wichtigsten nanotechnologischen Produkten zählen viele Pigmente, z. B. Titandioxid und andere Zusatzstoffe (Additive) für Lacke und Kunststoffe, z. B. hochdisperse Kieselsäuren. Diese Produkte sind zum Teil seit über 40 Jahren auf dem Markt, erhalten aber im Zuge des allgemeinen Medienrummels ("Nano-Hype") oft im Nachhinein die Vorsilbe 'Nano'. Außerdem gibt es seit kurzer Zeit auch Kleidungsstücke, die einen Nanoverbund aufweisen und somit schmutzabweisend wirken. Dies beruht auf der Funktion, dass die Schmutzteilchen auf den winzigen Nano-Elementen nicht anhaften.

Besondere Einsatzgebiete der Nanotechnologie sind heutzutage die Beschichtung von Oberflächen oder die Herstellung von zahnärztlichen Füllungsmaterialien. Nanofüllkörper werden dann als "Nano" bezeichnet, wenn die darin enthaltenden Partikel kleiner als 100 nm sind. Nanofüllkörper verhalten sich bei diesen Anwendungen nicht mehr wie eine amorphe Substanz, sondern nehmen Eigenschaften von Flüssigkeiten an.

## 14.4 Nanopartikel in der Zahnmedizin

Immer mehr Zahnmaterialien enthalten Nanopartikel (z. B. Nano-Komposits, Nanofüller). Beim Patienten können Nanopartikel aus Zahnmaterialien (z. B. Nano-Komposits) während des Kauvorgangs freigesetzt werden (> Abb. 14.1b), mit dem Speichel verschluckt werden und in den Organismus gelangen (Ingestion). Zahnärzte, zahntechnisches Personal und Patienten können während des Schleifens/Polierens von Nano-Komposits bzw. Keramiken freigesetzte Nanopartikel (Stäube) über die Lunge aufnehmen (Inhalation). Das Tragen von FFP1-Masken reduziert die Aufnahme (> Abb. 14.1c).

Beim Schleifen/Polieren, z.B. von Nano-Komposits/Keramiken, entstehen verschiedene Staubpartikel: Grobstaub (Partikel bis 10 µm), Feinstaub (bis 5 µm), Feinstaub (bis 3 µm) und Nanopartikel (<100 nm). Während Grob-, Fein- und Feinststaub vorwiegend vom Nasenrachenraum abgefangen werden und schnell abgeatmet bzw. über die Zilien eliminiert werden können, können Nanopartikel bis in die Bronchiolen und Alveolen der Lunge gelangen, dort eingelagert werden und Nebenwirkungen verursachen (▶ Abb. 14.1d).

## 14.5 Wirkungen von Nanopartikel und Grenzwerte

Anorganische Stäube (z. B. Silikate), Metallstäube (z. B. Arsen) aber auch Holzstäube (z. B. Buchen- und Eichenholz) werden in der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) als mutagene/carcinogene Substanzen deklariert. Seit langem sind typische Pneumokoniosen (Silikosen) durch Einatmung, z. B. anorganischer Stäube bei Arbeitern bekannt, die z. B. Steine/Keramiken beschleifen.

Die Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW; engl. Threshold Limit Value, TLV; früher MAK-Wert) von Stäuben liegen bei 10 mg/m³ Luft für die einatembare/inhalierbare Partikelfraktion (5–10 μm) und bei 3 mg/m³ Luft für die alveolengängige/respiratorische Fraktion (< 3 μm) (▶ Abb. 14.1d).

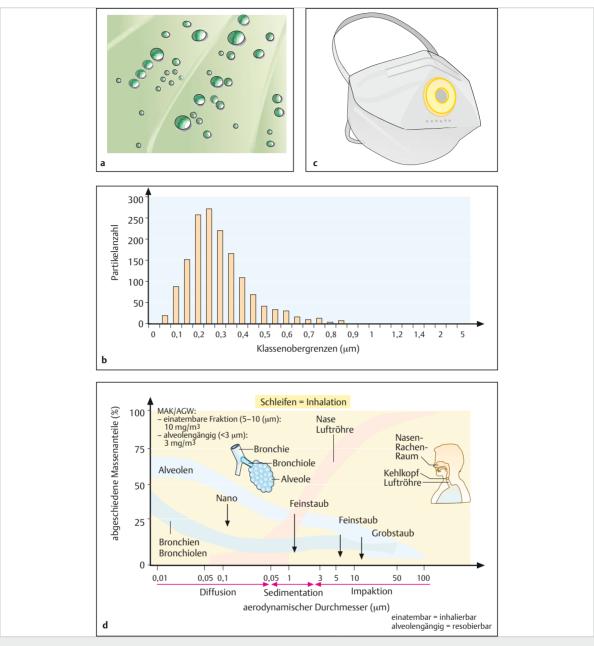


Abb. 14.1 Nanopartikel.

- a Lotuseffekt: Wasser perlt ab und reinigt.
- **b** Partikelverteilung nach dem Kauvorgang mit Filtek Supreme XT innerhalb von 24 h.
- c Partikelabsorbierende Schutzmaske (FFP-1).
- **d** Abscheidgrad von Stäuben im menschlichen Atemtrakt.

## 14.6 Inhalation von Zahn-Nanopartikeln (Staub)

In In-vitro-Versuchen wurden standardisierte Kompositblöcke hergestellt und mit einem Diamantbohrer beschliffen. Der freigesetzte Staub wurde über spezielle Filtersysteme gesammelt und die Anzahl und die Partikelgrößen der Staubfraktionen mit einem Transmissionselektronenmikroskop bestimmt. Es zeigte sich, dass bei gleicher Bearbeitung bei allen Komposits in vitro maximal 290 mg/m<sup>3</sup> inhalierbare Partikel (5–10 µm;  $AGW = 10 \text{ mg/m}^3 \text{ Luft}$ ) freigesetzt werden. Es wurden bis zu 60 mg/m<sup>3</sup> respiratorische Partikel (<3 µm) freigesetzt (AGW = 3 mg/m<sup>3</sup>, ► Abb. 14.2a). In klinischen Versuchen wurden spezielle Filter-, Mess- und Zählsysteme (Aerocet-531) am Kragen beim Zahnarzt befestigt und während der Behandlung am Patienten, nach dem Schleifen/ Polieren von Nanokomposits, z.B. FiltekSupreme XTE (3 M ESPE) die Anzahl und die Größe der freigesetzten Schleif/Nanopartikel bestimmt. Während der Behandlung wurden Partikel mit einer Größe von < 2,5 μm nur zu geringen Mengen (<0,9 mg/m<sup>3</sup>) freigesetzt. Bei Partikeln mit einer Größe von 2,5-7 µm wurde der AGW von 3 mg/ m<sup>3</sup> während der dreistündigen Behandlung nur kurzzeitig erreicht (► Abb. 14.2b). Allerdings wurden sowohl die In-vitro- als auch die klinischen Versuche jeweils ohne Wasserkühlung und Absaugung durchgeführt. Dennoch werden dem Zahnarzt beim Umgang mit dentalen (Nano-)Schleifstäuben heute folgende Empfehlungen gegeben: 1) Masken zur Infektionsreduzierung (Mundschutzmasken) schützen nicht vor der Aufnahme von dentalen Schleifstäuben. 2) Das Tragen von "FFP-1-Masken" wird empfohlen ("Filtering Face Piece Masks"). Dies sind Masken mit hoher Partikelfiltrationsrate (► Abb. 14.1c). 3) Eine gute Modellierung/Formung führt zur Reduzierung des Schleifvorgangs. 4) Gute Wasserkühlung, gute Absaugung und gute Belüftung sind einzuhalten. 5) Es sind keine Hinweise für eine gesundheitliche Gefährdung beim Zahnarzt/zahnärztliches Personal/Patient in der Literatur vorhanden.

## 14.7 Ingestion von Zahn-Nanopartikeln

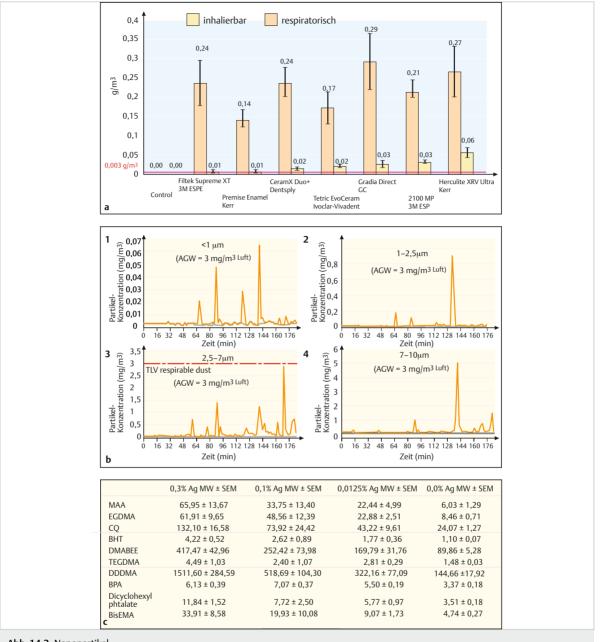
In einem Kausimulator wurden verschiedene (Nano-) Komposits, z. B. FiltekSupremeXT (3 M ESPE; Nanofüller), CeramX (Dentsply; Nanofüller), TetricEvoCeram (Ivoclar Vivadent, Nanohybrid) auf ihr Freisetzungsverhalten von Nanopartikeln während des Kauvorgangs bestimmt. Dabei zeigte sich, dass nur wenige Nanopartikel während des Kauvorgangs aus den untersuchten Zahnmaterialien freigesetzt werden (▶ Abb. 14.1b). Durch die geringen Mengen der abradierten/freigesetzten (Nano-)Partikel aus allen untersuchten Komposits ist das gesundheitliche Risiko beim Patienten nach dem Verschlucken dieser Partikel als äußerst gering einzustufen.

#### 14.8 Nano-Titan

Seit 2011 ist ein enormer Anstieg der Anfragen im "Internationalen Beratungszentrum für die Verträglichkeit von Zahnmaterialien an der LMU in München" zur Verträglichkeit/Biokompatibilität von Titan zu verzeichnen. Immer wieder wird Titan verantwortlich gemacht für das Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. Allergien), auch bei Titan-Implantatträgern. Die Folge ist, dass Patienten (aber auch Zahnärzte/Personal) verunsichert werden und Ängste entwickeln, die ihrerseits Krankheiten auslösen können. In eigenen Studien war in In-vitro- und In-vivo-Toxizitätstests Nano-Titan nicht toxischer im Vergleich zu anderen Zahnmaterialien, z. B. zu freigesetzten Methacrylaten aus Komposits. Das Auslösen von Titan-Allergien durch Einsetzen von Titan-Implantaten bei Patienten ist in der wissenschaftlichen Literatur nicht belegt.

### 14.9 Silber-Nanopartikel

Sie haben antibakterielle Wirkung und werden deshalb oft in Zahnpasta eingebracht. Neuerdings wird von einigen Herstellern auch der Einsatz von Silber-Nanopartikel in Zahnmaterialien, z.B. in Komposits, empfohlen, um damit der Entstehung von Karies vorzubeugen. Die Silberionen gehen dabei Wechselwirkungen mit Proteinen der Bakterien ein und führen zur Denaturierung. Wie verhalten sich aber Silber-Nanopartikel in Komposits? Haben sie Einfluss auf den Polymerisationsprozess der Komposit-Inhaltsstoffe? In eigenen Studien wurden verschiedene Konzentrationen an Silber-Nanopartikel experimentellen Komposits (z.B. Tetric Flow<sup>R</sup>; Ivoclar Vivadent) beigemengt und die Freisetzungsrate der Komposit-Inhaltsstoffe im Eluat mittels Gaschromatografie/Flüssigkeitschromatografie-Massenspektrometrie nach 24 h bestimmt. Dabei führt die Zugabe von Silber-Nanopartikel zu höheren Mengen an freisetzbaren Inhaltsstoffen. Triethylenglycol-dimethacrylat (TEGDMA) und ethoxyliertes Bisphenol-A-dimethacrylat (BisEMA) werden z.B. bei Zugabe von Silber (0,01-0,3%) um ein Vielfaches stärker eluiert, im Vergleich zum Kontroll-Zahnmaterial, das kein Nano-Silber beinhaltet (► Abb. 14.2c). Ursache für die mangelnde Polymerisation und damit der stärkeren Freisetzung von Inhaltsstoffen ist die Reflexion und die Absorption von Licht-Photonen, sowie die Aufnahme oder Abgabe von Elektronen von Silber-Nanopartikel. Des Weiteren kommt es zur Bildung von Komplexen der Nanopartikel mit den Photoinitiatoren. Methacrylate sind bekannte Allergene. Durch die gesteigerte Freisetzung insbesondere von Methacrylaten wären Methacrylat-Allergiker bei Applikation von Silber-Nanopartikel-enthaltenden Komposits besonders betroffen. Aus toxikologischer/allergologischer Sicht ist der Zusatz von Silber-Nanopartikel in Zahnkunststoff-Materialien deshalb nicht zu empfeh-



#### Abb. 14.2 Nanopartikel.

- a Partikelfreisetzung nach Beschleifen in vitro. Partikel wurden nach Beschleifen der Kompositblöcke über spezielle Glasfaser-Filtersysteme gesammelt. Größenbestimmung: Transmissionselektronenmikroskop. Inhalierbare Partikel (5–10 µm; gelb) und respiratorische Partikel (<3 µm, orange). Balken sind Mittelwerte mit Standardabweichungen: Rote Linie: Arbeitsplatzgrenzwert respiratorische Partikel (AGW = TLV).
- **b** Partikelfreisetzung einer dreistündigen Behandlung (klinische Situation). Partikelmessgeräte am Zahnarztkragen bestimmen Anzahl und Größe der Nanopartikel beim Bearbeiten. Rote Linie: Arbeitsplatzgrenzwert (AGW = TLV).
- c Freisetzung von Inhaltsstoffen aus experimentellen Tetric FlowR nach Zugabe von Silber-Nanopartikeln nach 24-stündiger Elution. Mittelwerte und SEM (μmol/L in Methanol).

# 15 Biokompatibilität und Auswahl des verträglichsten Zahnmaterials

Immer mehr Menschen wollen zahnfarbene Materialien als Zahn-Restaurationswerkstoffe. 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, Biokompatibiliät und Verträglichkeit dieser Werkstoffe. (Co)Monomerverbindungen werden in der Zahnmedizin z.B. in Komposit-Zahnfüllungen und Dentinadhäsiven verwendet. Diese Verbindungen können aus diesen Zahnwerkstoffen freigesetzt und nach der Resorption in den menschlichen Organismus gelangen.

Um die Toxikologie/Biokompatibiltät von Zahnwerkstoffen ermitteln und vergleichen zu können, müssen bestimmte Testverfahren eingesetzt werden. Man unterscheidet hier In-vitro- und In-vivo-Methoden sowie Tests, z.B. 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 konnte gezeigt werden, dass die aus Komposits freigesetzten und verschluckten (Co)Monomere Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), Triethylenglycoldimethacrylat (TEGDMA) und Bisphenolglycidylmethacrylat (BisGMA) vollständig resorbiert und im Körper zu Kohlendioxyd abgebaut werden. 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. Epoxy-Verbindungen gelten als cancerogene und mutagene Verbindungen (s. Kap. 7: Komposits).

Für eine wissenschaftlich fundierte Risikoabschätzung muss jedoch 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.

(Co)Monomere erreichen im Speichel des Menschen nach der Elution aus Komposit-Füllungen maximal 'nur' micromolare Konzentrationen. Toxische Wirkungen dieser Stoffe treten jedoch erst im millimolaren Bereich auf. Signifikante mutagene Effekte in Zellen treten erst bei (Co)Monomer-Konzentrationen in vitro auf, die um den Faktor 5 000 höher liegen, im Vergleich zur physiologischen Situation bei Komposit-Trägern.

Dennoch ist zu beobachten, dass bei einer steigenden Anzahl von Patienten nach der Zahnrestauration, z. B. mit Kunststoff-Zahnfüllungen, Nebenwirkungen auftreten. Diese Nebenwirkungen können von unangenehmen lichenoiden Reaktionen bis hin zu schwerwiegenden allergischen Symptomen (z. B. Asthma) reichen (▶ Abb. 15.1a, ▶ Abb. 15.1b). Mittlerweile konnten als Auslöser solcher Reaktionen, die in der Zahnmedizin häufig verwendeten Methacrylate, wie z. B. HEMA und TEGDMA, eindeutig identifiziert werden.

Dabei sind nicht nur Patienten, sondern zunehmend auch Zahntechniker, zahnärztliches Personal und natürlich Zahnärzte betroffen, die mit diesen Stoffen während der Arbeit ständig exponiert sind (▶ Abb. 15.1c). In eigenen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass z. B. das in der Zahmedizin sehr häufig eingesetzte Methylmethacrylat in der Raumluft in Zahnarztpraxen Konzentrationen bis zu 140 mg/m³ erreichen kann.

In weiteren Untersuchungen wurde von vielen kommerziell verfügbaren Komposits/Dentinadhäsiven/Prothesenwerkstoffen u.a. die Freisetzungsrate solcher Inhaltsstoffe qualitativ und quantitativ bestimmt. Durch diese Untersuchungen konnte die weltweit größte Datenbank zur Freisetzungsrate dieser Inhaltsstoffe aus Kunststoff-Zahnmaterialien aufgebaut werden.

In Zusammenarbeit mit Kliniken an der LMU München wurde ein Allergie-Testverfahren entwickelt, zum Nachweis einer evtl. bestehenden Allergie gegenüber Inhaltsstoffen aus Zahnmaterialien. Patienten mit nachgewiesener Allergie gegenüber solchen Stoffen sollten kein Zahnmaterial erhalten, das diese Stoffe in den Körper freisetzen kann. Unter Nutzung dieser Datenbank ist es auch möglich, festzustellen, ob der Patient ein Zahnmaterial im Mund trägt, das verantwortlich ist für seine bestehende Symptomatik.

Heute ist es möglich, nach einer Allergietestung für den betroffenen Patienten das für ihn optimalste d. h. verträglichste Füllungsmaterial vor einer anstehenden Zahnrestauration auszuwählen (▶ Abb. 15.1d). Hilfe bietet das Internationale Zahn-Beratungszentrum an der LMU (www. dentaltox.com).

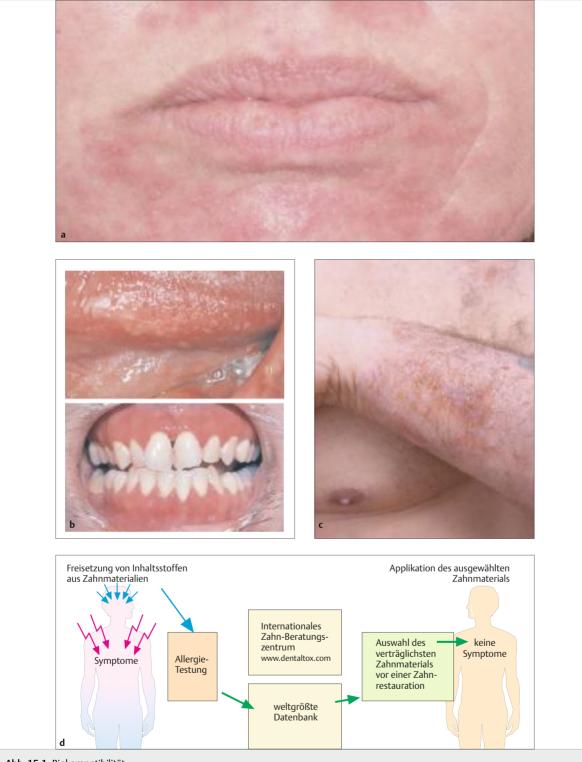


Abb. 15.1 Biokompatibilität.

- a Periorale Dermatitis nach Applikation eines Keramik-Inlays mit einem Adhäsiv.
- **b** Allergische Stomatitis nach Kontakt mit Methacrylaten.
- c Kontaktallergie bei einem Zahntechniker gegen Methacrylate.
- **d** Auswahl des verträglichen Zahnmaterials vor einer Zahnrestauration.

### 16 Fluoride

Fluoride sind Bestandteile vieler Mundhygieneprodukte wie Zahnpasten, Mundspüllösungen, Lacke und Bleichmittel. Diese Produkte werden meist den Kosmetika zugeschrieben und so über das Kosmetikgesetz zugelassen. Sie unterliegen deshalb nicht den strengen Kriterien der Zulassung über das Arzneimittel- oder Medizinproduktegesetz (Kap. 5.1). Die Gefährlichkeit der Verwendung von Mundhygieneprodukten besteht darin, dass sie ohne ärztliche Verordnung vom Patienten selbst gekauft werden und durch eine falsche Handhabung (z. B. Überdosierung) zu einer gesundheitlichen Gefährdung führen können.

#### 16.1 Historie

Fluoride (F-) sind Salze des Fluors (F). Das Wort "Fluor" entspringt der althergebrachten Verwendung von Flussspat (CaF<sub>2</sub>) als Flussmittel (lat. fluor. fließend). Im 17. Jahrhundert entdeckte man die ätzende Eigenschaften der Flusssäure (Fluorwasserstoffsäure, HF) sowie die merkwürdige Eigenart des CaF2, beim Erhitzen Licht zu emittieren (Fluoreszenz). 1886 gelingt Moissan die Isolierung von Fluor, für die er 1906 den Nobelpreis für Chemie erhielt. 1930 erkannte Deans den Zusammenhang zwischen verringertem Auftreten von Karies und der Zufuhr von F- durch Trinkwasser. 1940/41 waren die Anfänge der industriellen Fluorgasproduktion, vorwiegend in Großbritannien und den USA zur Herstellung von Uranhexafluorid (UF<sub>6</sub>). Fluoride werden aus Erzen gewonnen, z. B. CaF<sub>2</sub>, das vorwiegend in Frankreich, Russland, China, Mexiko und Südafrika abgebaut wird.

Schon 5 000 v.Chr. war die Bedeutung der Fluoridierung der Zähne bekannt. Damals wurde Siwak benutzt. Siwak (arab.) steht für Zahnbürste oder Zahnholz, das meist aus Zweigen des Arakbaumes (*Salvadora persica*) oder Siwakbaumes gewonnen wurde ( $\triangleright$  Abb. 16.1a). Das Holz besitzt einen hohen Fluoridgehalt von 8–22 ppm.

#### 16.2 Verwendung

Fluorid entsteht als Nebenprodukt in der Aluminium-, Stahl-, Glas- und Porzellanindustrie sowie bei der Kunstdüngerherstellung. HF wird z.B. für Ätzungen in der Glasindustrie verwendet. Eine großtechnische Produktion gibt es erst seit 1939 (Manhattan-Projekt). Heute erreicht die Jahresproduktion in der westlichen Welt rund 12 000 t. Fluoride werden auch zur Anreicherung von Uran, z.B. für die Herstellung von Brennstäben in der Kernenergie, aber auch für Atombomben verwendet.

Der Einsatz von Fluor in der Zahnmedizin geht auf die amerikanische Aluminiumindustrie zurück, die am Anfang des 20. Jahrhunderts eine Verwendungsmöglichkeit für das Abfallprodukt Fluorid suchte.

#### 16.3 Toxizität

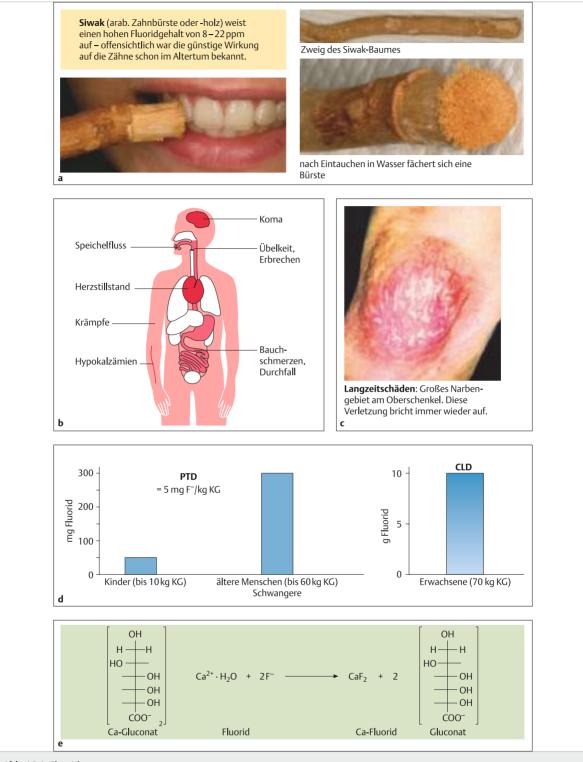
Akute Fluoridvergiftungen beim Menschen wurden verursacht durch Unfälle in suizidaler Absicht oder durch fehlerhafte Fluoridierung des Trinkwassers. Symptome sind meist Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Krämpfe, starker Speichelfluss, gefolgt von Koma und Herzstillstand. Schwere Hypokalzämien wurden beobachtet ( Abb. 16.1b).

Aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit besitzt HF ein starkes Penetrationsvermögen im menschlichen Gewebe. HF erzeugt äußerst schmerzhafte Verätzungen (► Abb. 16.1c). Sie gehen in hartnäckige Geschwüre mit sehr schlechten Heilungstendenzen über. Mit Calcium des Gewebes bildet sich unlösliches Calciumfluorid. Häufig tritt Herzkammerflimmern auf. Längere Exposition kann die Knochen irreversibel schädigen.

Als PTD ("probably toxic dose") gilt 50 mg Fluorid für kleine Kinder und 300 mg für schwache ältere Menschen, d. h. jeweils 5 mg Fluorid/kg KG. Als sicher tödliche Dosis ("certainly lethal dose", CLD) wird für Erwachsene eine Menge von 5–10 g Fluorid (0,07–0,14 g/kg KG) angegeben (» Abb. 16.1d).

### 16.4 Therapie

Sie besteht in der Bindung der Fluoridionen im Körper durch Zufuhr von Calciumionen (▶ Abb. 16.1e), z. B. Calciumgluconat-Gel an der Haut oder Calciumgluconat-Lösung bzw. Infusion von 10 ml Calciumgluconat (20 %ig) z. B. im Magen/Darm über mindestens vier Stunden.



#### Abb. 16.1 Fluoride.

- a Fluoridierung der Zähne 5 000 v. Chr.
- **b** Akute Toxizität von Fluorid.
- c Verätzung durch Flusssäure (HF).
- **d** Probably Toxic Dose (PTD) und Certainly Lethal Dose (CLD) von Fluorid.
- e Therapie bei Vergiftung mit Fluorid.