



Das ABC der Untersuchungen zur Biokompatibilität von Dental-Legierungen

C. HAFNER 
FÜR DENTALE EXZELLENZ

C.HAFNER GmbH + Co. KG
Gold- und Silberscheideanstalt
Bleichstrasse 13-17
D-75173 Pforzheim
Tel. (0180) 17231-02 bis -05 und -08
Fax (07231) 920-159
E-Mail: dental@c-hafner.de
www.c-hafner.de

02.2004. © C. HAFNER GmbH + Co. KG, Pforzheim. Änderungen vorbehalten. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

C. HAFNER 
FÜR DENTALE EXZELLENZ

*Sehr geehrte Interessentin!
Sehr geehrter Interessent!*

Alle C. HAFNER Qualitätslegierungen werden auf Ihre Bioverträglichkeit hin geprüft.

Wir geben Ihnen mit dieser Dental-Information eine Übersicht über die Methoden der Untersuchungsverfahren, wie sie bis heute zum Nachweis der Bioverträglichkeit dentaler Legierungen durchgeführt werden. Dies geschieht nach den Vorgaben nationaler (DIN), internationaler (ISO), europäischer (EN) und anderer Normen (z.B. ASTM aus den USA), in denen die Methodik der Untersuchungen und die Form der Deutung der Befunde festgeschrieben sind.

Damit Sie sich schnell aus unserer Fibel informieren können, haben wir die Darstellung **farblich strukturiert**. Der gesamte Text ist eine knappe Beschreibung der Prüfverfahren und ihrer Bewertungen, **die blauen Passagen enthalten alles Wissenswerte für den Schnelleser in Form von Stichworten**.

Für jede C. HAFNER Dental-Legierung können Sie eine detaillierte Information abrufen, die in komprimierter Form Auskunft über die Ergebnisse von Untersuchungen zur Bioverträglichkeit eines Metalls gibt.

Ein anregendes Studium wünscht Ihnen

Ihr

C. HAFNER DENTAL TEAM

[Die Prüfungen zur Bioverträglichkeit metallenen Zahnersatzes](#)

Neben der funktionellen Tauglichkeit und der ästhetischen Qualität ist die Bioverträglichkeit metallenen Zahnersatzes, seine Biokompatibilität, die wichtigste Eigenschaft, die wir von diesem Medizinprodukt, einer metallenen Restauration in der Mundhöhle, erwarten.

Die **Biokompatibilität eines Werkstoffes ist das Ergebnis**



Eine Edelmetall-Legierung von C. Hafner zur Herstellung von Zahnersatz

eines Wechselspiels zwischen dem Werkstoff bzw. seiner Korrosionsprodukte und dem spezifischen Reaktionsvermögen eines Organismus.

Soll die Biokompatibilität eines Metall's geprüft, seine mögliche Bioinkompatibilität ausgeschlossen werden, sind, wie dies für alle Medizinprodukte üblich ist, vier Arten toxikologischer und biologischer Untersuchungen nötig:

1. Die Prüfung seiner Beständigkeit, seine Korrosionsfestigkeit,
2. Die Prüfung auf mögliche toxische Wirkungen des Werkstoffs,
3. Die Prüfung zur Frage einer allergenen Potenz der Substanz,
4. Die Prüfung der Verträglichkeit des Biomaterials im klinischen Einsatz.

ad 1 - Untersuchungen zur Bestimmung des Korrosionsverhaltens metallenen Zahnersatzes.

Die Methoden

Drei Verfahren ermöglichen die Abschätzung des Löslichkeitsverhaltens eines Metalls:

a - Die Messung charakteristischer Merkmale des Werkstoffes im Hinblick auf seine elektrochemischen Reaktionen beim Korrosionsprozess werden im Potentiostaten durchgeführt. Bei dem Verfahren der **potentiodynamischen Polarisation** (nach der US-Norm ASTM Gg 5-78 / EN ISO 10271:2001) wird bevorzugt das sogenannte **Durchbruchpotential** bestimmt -

Angaben in mV - als Grenzwert zum Auftreten eines erhöhten Stromflusses, der in etwa dem Auftreten von Lochfrass entspricht. Je höher das Durchbruchpotential liegt, desto korrosionsresistenter ist das Metall. Korrosionsfestere

Legierungen ergeben Werte etwa ab 600 mV und darüber, solche also, wie sie unter biologischen Bedingungen in der Mundhöhle niemals auftreten.

b - Beim **statischen Immersionstest** wird die Löslichkeit eines Prüfkörpers in einem Bad unterschiedlicher Zusammensetzung (Elektrolytlösungen oder künstlicher Speichel) und unterschiedlichen pH's innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne bestimmt. Als Mass der Löslichkeit gelten der Masseverlust der Probe oder die Menge freigesetzter Ionen in das Inkubationsmedium. Nach der Norm DIN EN ISO 10271 dürfen aus einer Probe nur < 100 µg Ionen/cm² Oberfläche in 7 Tagen gelöst werden. Dieser Wert ist nach Übereinstimmung als "Normwert" festgelegt.

Die Untersuchungen werden in der Praxis nach den Normen ISO1562 bzw. neu nach EN ISO 10271 über 7 Tage hin bei 37 Grad Celsius durchgeführt. Eine Verlängerung der Inkubationszeit mit dem Wechsel der Inkubationsmedien, von Schwiekerath e. al. empfohlen, wurde in die Vorgaben nicht aufgenommen, weil sie keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringt.

c - Der **Nachweis gelöster Ionen im Gewebe** am Ort der Verankerung einer Restauration ist der sicherste Hinweis auf die Korrosion eines Biomaterials. Die Metallionen können qualitativ und mit erheblichem Aufwand auch quantitativ in Gewebeproben nachgewiesen werden. Die Befunde sichern zwar die Korrosion eines Materials, lassen aber keinen Schluss auf die Quantität der Freisetzung von Ionen aus dem Metall zu. Umsomehr als Teile der Metallionen aus dem Gewebe abfließen und deswegen der Bestimmung entzogen sind.

Das Problem

Die Untersuchungen im Reagenzglas ("in-vitro") ergeben Näherungswerte unter unphysiologischen Bedingungen. Das Ausmass der wahren Korrosion einer dentalen Legierung im Organismus, die Biokorrosion, ist kaum realistisch zu erfassen. Zu viele Einzelfaktoren in der Mundhöhle haben Einfluss auf das Löslichkeits-



Ansatz zum statischen Immersionstest

verhalten des Werkstoffs: die Mundhygiene, die Menge und die Zusammensetzung des Speichels, die Anlagerung bakterieller Plaques, wechselnde pH-Werte unter dem Einfluss unterschiedlicher Nahrungsbestandteile und anderes mehr. Die Ergebnisse der "in-vitro"-Teste können somit nur als Näherungswerte gesehen werden. Dies ist auch die Problematik für eine Festlegung von Normwerten, deren Unterschreiten aus physikalischen und biologischen Erwägungen als "zulässig" angesehen werden müsste.

ad 2 - Die Bestimmung der toxischen Potenz metallenen Zahnersatzes

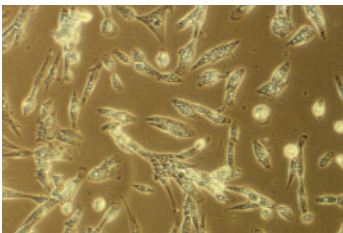
Die Methoden

Um mögliche toxische Wirkungen von in der Zahnmedizin verwandten Metallen zu untersuchen, werden, wie in der Toxikologie üblich, mit den Legierungen oder deren Eluaten **Reagenzglas (= "in-vitro" - Teste)** angewandt und **Tierversuche (= "in-vivo" - Teste)**. Sie dienen der Feststellung zytotoxischer, mutagener oder kanzerogener Eigenschaften auf lebende Gewebe.

a - "in-vitro"-Untersuchungen zur Bestimmung der Zytotoxizität von Legierungen.

Solche Teste können auf verschiedene Weise durchgeführt werden. Als Norm ist die ISO 10993-5 festgeschrieben. Allen Testen ist gemeinsam, dass die zu prüfenden Substanzen mit Zellverbänden in Kontakt gebracht werden und dass die Einwirkung des Stoffes auf das Wachstum oder andere Zeichen der Bioaktivität

der Zellen als Mass der Beeinflussung gewertet wird. Es unterscheiden sich die einzelnen Methoden in der Aufbereitung der Proben und in der Weise der Präsentation der zu prüfenden Substanz an die Zellen:



Beispiel: Toxisch geschädigte Zellen in Zellkultur

aa - Bebrütung einer Metallproben direktem Kontakt mit den Zellen oder im indirekten Kontakt mit ihnen, getrennt durch eine Agarschicht oder eine Dentinbarriere,

bb - Bebrütung der Zellen mit dem Eluat einer Metallprobe im Medium der Zellkultur oder einer Zellaufschwemmung, von z.B. menschlichen Blutkörperchen.

b - "in-vivo"-Untersuchungen zur Bestimmung der Toxizität von Legierungen

Durch "in-vitro"-Vorteste sollen Tierversuche auf das nötigste Minimum beschränkt werden (vergl. dazu ISO 10993-5). Wo für eine sichere Aussage nicht zu umgehen, werden die akute und chronische Toxizität von Werkstoffen im Tierversuch geprüft. Während, wie in der Toxikologie üblich, systemische Nebenwirkungen in Fütterungsversuchen mit Metallpulvern bzw. Metallsalzen oder mittels Injektionen von Salzen getestet werden, untersucht man mögliche örtliche Schädigungen anhand von Implantationen von Prüfkörpern aus Dentallegierungen, die wie im Dentallabor in typischer Weise vorbehandelt sind. Die histopathologischen Veränderungen um solche Implantate werden als Mass der Schädigung gewertet.

Die Angaben geschehen nach einer Bewertungsskala, die von 0-3, d.h. von untoxisch(0), über leicht(1)-, mässig(2)- bis zu schwer(3)-toxisch reicht.

Das Problem

So wertvoll und bedeutsam diese Prüfungen zur Frage der Nebenwirkung eines metallenen Zahnersatzes sind, so sehr haben sie doch nur **"Screening"-Charakter**. Sie lassen es zu, grob schädigende Substanzen (Grad 3) von weiteren Prüfungen auszuschliessen, sie lassen aber bei nur mässigen Reaktionen (Grade 2 und 3) eine sichere Voraussage auf eine Biokompatibilität der Substanz nicht zu. Dies gilt nicht nur für die vieldeutigen feingeweblichen Reaktionen, die durchaus die Biokompatibilität eines Werkstoffs nicht ausschliessen, dies gilt auch im Hinblick auf den sehr unterschiedli-

chen Stoffwechsel der korrodierten Metallionen im Organismus.

So können "in-vivo" nötige, essentielle Spurenelemente "in-vitro" hochtoxisch sein und sind es doch "in-vivo" nicht, wie z.B. das Kupfer. Die Wirkung nicht essentieller Fremdmetalle wiederum kann durch entgiftende Funktionen des Körpers überlagert und entschärft sein.

Diese Problematik gilt besonders für die **Deutung möglicher funktioneller Nebenwirkungen von Zahnersatz**, wie sie in reichlicher Zahl von Patienten reklamiert werden. Für sie ist eine Zuordnung zu Wirkungen bestimmter Legierungsbestandteile im Tierversuch kaum möglich. Sie bedürfen der klinischen Analyse.

ad 3 - Untersuchungen zur allergenen Potenz metallenen Zahnersatzes

Unter dem Begriff "Allergie" verstehen wir eine Reaktion des Immunsystems eines Organismus, die anders abläuft als gewohnt, das hiesse "normal", eine "Andersreaktion" also, die an örtlichen oder systemischen Krankheitszeichen sichtbar wird. Eine **Allergie entwickelt sich** – nur – **bei disponierten Personen in zwei Schritten**:

Über den Kontakt mit einer Fremdschubstanz, dem möglichen Allergen, wird den Zellen des Immunsystems eine Bereitschaft zur allergischen Reaktion aufgeprägt (=Sensibilisierung), dass sie vorbereitet sind, bei einem erneuten Kontakt mit dem Allergen mit einer allergischen Funktion zu reagieren (=Immunantwort).

Der Nachweis der allergenen Potenz einer Substanz kann nur "in-vivo" geführt werden, am lebenden Organismus oder an lebenden Zellen.

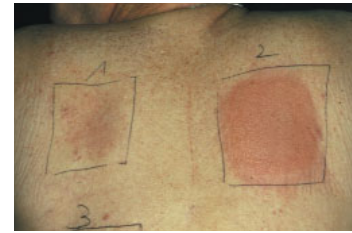
Die Methoden.

Der **Nachweis der allergenen Potenz** einer Substanz wird mittels eines Tierversuches geführt, vorzüglich an

Meerschweinchen, die durch das Angebot eines Fremdstoffes zusammen mit sogen. Freund`schem Adjuvans sensibilisiert werden. Deren Immunsystem reagiert auf einen erneuten Kontakt mit dem Allergen hin am Ort der Exposition mit einer histopathologisch typischen Immunantwort als Zeichen einer Allergie.

Es hat sich gezeigt, dass in solchen Testen (z.B. im "Maximierungstest") positive Substanzen auch beim Menschen als Allergen sensibilisierend wirken können.

Die allergene Potenz von allen Metallen (ausser von Titan?), die in dentalen Legierungen verarbeitet sind, ist nachgewiesen. Deshalb sind Tierversuche zu dieser Frage nicht mehr nötig. Sie wären nicht zu umgehen für Werkstoffe oder ihre Bestandteile, die bisher nicht verwendet wurden und also neu in die Zahnmedizin eingeführt werden.



Beispiel: Positiver Patch-Test, Rückenhaut
Foto mit frdl. Genehmigung von Dr. Koehler,
Hautklinik, Karlsruhe

Das Problem

Allergien werden nur bei dazu disponierten Patienten ausgelöst. Somit ist das Zusammentreffen der allergenen Potenz eines Stoffes und das Auftreten einer Allergie auf diesen Stoff beim Menschen an individuelle Voraussetzungen gebunden. **Eine Vortestung** jedoch mittels eines "Patch-Testes" an der Rückenhaut eines Patienten mit der Frage nach einer zu erwartenden allergischen Reaktion an der Mundschleimhaut (**sog. "prophetischer" Test**) gibt keine sichere Antwort auf diese Frage, ja bei positivem Test an der Rückenhaut kann ein intraorales Symptom um ein Metall ausbleiben und umgekehrt. Und so ist der "Patch-Test" nur zur Bestätigung einer vermuteten allergischen Ursache bei Schleimhautschäden im Mund der diagnostische Test der Wahl.

ad 4 - Die Prüfung der Verträglichkeit metallenen Zahnersatzes im klinischen Einsatz.

Bislang wurden systematische Untersuchungen zur Bestimmung des klinischen Risikos bei der Verwendung von metallenen Restaurationen nur in beschränkter Zahl vorgelegt. Aus Skandinavien liegen Berichte vor, die zeigen, dass bei Verwendung der bekannten Legierungen nur in den seltensten Fällen bleibende Nebenwirkungen aufgetreten sind. Für Legierungen, die z.Z. in Deutschland auf dem Markt sind, wird als Nachweis der klinischen Bewährung angesehen die Zahl **von Reklamationen bezogen auf die geschätzte Menge des eingesetzten Werkstoffes und auf die Dauer seiner Verwendung seit Einführung.**

Für neue, bislang nicht benutzte Werkstoffe müsste das Risiko von Nebenwirkungen nach experimentellen Voruntersuchungen über eine klinische Erprobung bestimmt werden.

Das europäische Zertifikat der Qualität: das CE - Zeichen.

Alle Medizinprodukte müssen vor dem "Inverkehrbringen" eine Qualitätskontrolle durchlaufen.

Dentale Legierungen sind gemäß der Richtlinie 93/42/EWG des Rates der Europäischen Gemeinschaft Medizinprodukte der Klasse IIa und müssen nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) über eine "benannte Stelle" ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen, durch das die Übereinstimmung von Untersuchungen der Produkte mit den Richtlinien 93/42/EWG zum Schutze von Patienten und Anwendern festgestellt wird. Durch das CE-Kennzeichen auf einem Produkt wird bestätigt, dass die grundlegenden Anforderungen nach den gesetzlichen Bestimmungen erfüllt sind und dass ein Konformitätsverfahren für das Produkt durchlaufen ist.



Das Verfahren hat nicht zuletzt das Ziel einer Risikominimierung bei der Anwendung eines Medizinproduktes. Die Qualitätslegierungen der Firma C. Hafner durchlaufen seit 1995 dieses Verfahren und tragen das CE-Zeichen.

Das CE-Zeichen verbürgt indirekt dem Zahnarzt auch die physikalische und biologische Verträglichkeit eines angebotenen Werkstoffes.

Das Restrisiko

Ungeachtet aller vorsorglichen Untersuchungen bleibt bei der Verwendung jeglichen Werkstoffes für den Patienten **ein Restrisiko, gegen das ihn der behandelnde Arzt nicht absichern kann.** Eine individuelle Reaktion gegen ein Material, wenn sie über das "normale" hinausgeht, ist für keine in den Körper einzubringende Substanz vorherzusagen, selbst wenn durch eine gewissenhafte Erhebung der Vorgeschichte zu erwartende Fehlreaktionen ausgeschlossen werden könnten. Dieses **Restrisiko, so gering es auch sei, muss der Patient tragen** in Abwägung mit der Frage, welche Vorteile ihm die Behandlung mit dem Werkstoff bringen soll und wird.



Im Mund ist verblendeter Zahnersatz aus Gold vom natürlichen Zahn nicht zu unterscheiden

Für die Entscheidungen des Patienten zu einem Werkstoff wird **die klinische Erfahrung des Zahnarztes das wichtigste Kriterium** sein, besonders, wenn diese durch die Kenntnis von dokumentierten Daten aus Screening-Testen ergänzt wird.

Überarbeitet: März 2004

Professor Dr. med. P. M. Reiser
Medizinisch-wissenschaftlicher Berater
und medizinischer Sicherheitsbeauftragter
der Firma C. Hafner, Pforzheim