

# Östrogenartige Substanzen in der Zahnheilkunde

Stefan Dietsche

Dentalwerkstoffe sind potentielle Expositionsquellen nicht nur für Metalle und Metalloxide, sondern auch für verschiedene Kunststoffe. Zu ihnen zählen endokrine Disruptoren wie das Bisphenol A (BPA), deren chronische Belastung des Speichels aufgrund der Interaktion mit dem Östrogen-Signalweg zu vermeiden ist. Zum Schutze der Patienten ist die vollständige Deklaration der Inhaltsstoffe in den Sicherheitsdatenblättern ebenso wichtig wie eine Berücksichtigung aktueller toxikologischer Kenntnisse in den Leitlinien der Fachgesellschaften.

Schlüsselwörter: Acrylate, Bisphenol A, endokriner Disruptor

Keywords: acrylates, bisphenol A, endocrine disruptor

## Endokrine Disruptoren sind in der Umwelt weit verbreitet

Die Hyperöstrogenisierung unserer Gesellschaft wird auf den verschiedenen Ebenen diskutiert. Das Vorkommen von östrogenartigen Substanzen, oder auch endokrinen Disruptoren (ED), in Alltagsprodukten wie Doseninnenbeschichtungen, Plastikflaschen, Verpackungsmaterialien, Kassenbons u.v.m. ist zu einem festen Bestandteil der Umwelt geworden. Die verschiedenen gesundheitlichen Schäden durch endokrine Disruptoren umfassen Störungen des Hormonhaushaltes, Diabetes mellitus, erhöhte Risiken für Tumorerkrankungen und sind vielfach belegt (BESZTERDA 2018, SIRACUSA 2018). Erkenntnisse über Störungen der kindlichen Entwicklung haben inzwischen zur Einführung Bisphenol A (BPA)-freier Schnuller und Trinkflaschen geführt.

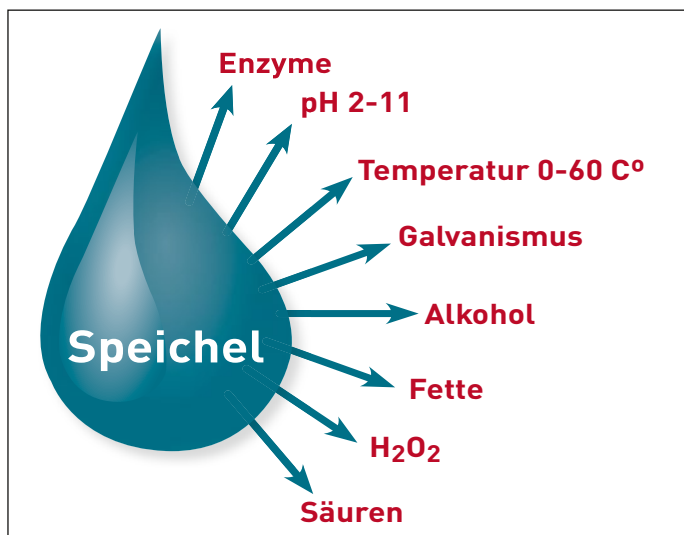


Abb. 1: Im Speichel herrscht ein aggressives bioelektrochemisches Milieu.

## Dentalwerkstoffe sind chronische Expositionsquellen

Tatsächlich liefert auch die Zahnheilkunde östrogenartige Substanzen: Composite, Fissurenversiegelungen und Kleber sind 24h/Tag einem aggressiven bioelektrochemischen Milieu ausgesetzt (Abb.1). Die Studienlage weist auf eine deutliche Belastung mit östrogenen Substanzen durch diese Lösungsmittel hin (HUBERTY 2010). Kunststoffe können im Mund durch mechanische, chemische und biologische Mechanismen abgebaut werden. Nach wie vor besteht eine Konversionsrate

(Polymerisationsgrad) von Monomeren in Füllungen von (nur) 30–75 %. Das heißt im Umkehrschluss, dass 25–70 % der Monomere biologisch verfügbar sein können. Optimierungsfaktoren sind hierbei die richtige Anwendung von Polymerisationszeit, Lichtquelle, Schichtstärke und Material (Abb. 2). Studien zeigen, dass sich unterschiedliche Monomere in Abhängigkeit vom Medium unterschiedlich lösen (DE NYS 2018, VERVELIET 2018). Wasser zeigt sich als eher ungeeignetes Elutionsmittel (KLOUKOS 2018). Potentielle Lösungsmittel in vitro/in vivo sind u. a. Speichelenzyme und extern zugeführte Substanzen. Auch eine saure Verschiebung des intraoralen pH-Wertes führt zu einer stärkeren Auslösung von Kunststoffen (IOMT 2009).

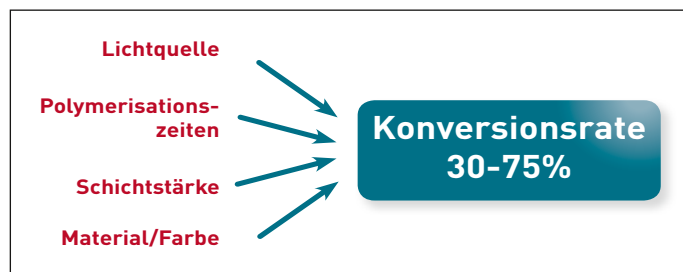


Abb. 2: Einflussfaktoren auf den Polymerisationsgrad von Kompositen.

## Nachweis von Kunststoffen im Speichel

Die Vielfalt der Kunststoffbestandteile und ihrer bislang weitgehend unbekanntenen Abbauprodukte erschwert den labordiagnostischen Nachweis. Darüber hinaus sind Blut und Urin als Untersuchungsmaterial nicht geeignet (VERVELIET 2018). Ein neues Verfahren bietet das IMD Berlin mit einem LC-MS-basierten Speicheltest an, der sowohl Bisphenol A als auch die Acrylate BisGMA, MMA, TEGDMA und UDMA erfasst (Abb. 3).

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Kunststoffe im Speichel (LC-MS/HPLC)</b>				
UDMA	Urethandimethacrylat	< 1.0	µg/L	< 1.0
TEGDMA	Triethylenglycoldimethacrylat	1.7	µg/L	< 1.0
BisGMA	Bisphenolglycidylmethacrylat	2.1	µg/L	< 2.0
BPA	Bisphenol A	3.5	µg/L	< 1.0
MMA	Methylmethacrylat	< 50.0	µg/L	< 50.0
Interpretation Hinweis auf orale Belastung mit TEGDMA, BisGMA und BPA.				

Abb. 3: Neues Messverfahren zum Nachweis von Monomeren im Speichel.

### BPA bereits in kleinsten Mengen toxikologisch relevant

Ein mittlerweile gut erforschter ED ist das Bisphenol A (BPA). BPA wird für die Synthese von Monomeren wie BisGMA und BisDMA benötigt. Es kann anschließend durch Elution wieder abgegeben werden (DURSUN 2016). Seine hormonelle Wirkung gehorcht nicht einer linearen Dosis-Wirkungskurve, sondern zeigt deutliche Effekte bereits im low-dose-Bereich (MYERS 2009). Eine Vielzahl umfangreicher Studien (JOSKOW 2006, FLEISCH 2010, KINGMAN 2102) zeigen deutlich Elution von BPA aus Kompositen, Fissurenversiegelungen und kieferorthopädischen Klebern. Dies ist besonders kritisch zu bewerten, da das ungeborene Leben (Füllungstherapie während der Schwangerschaft), Kinder und Jugendliche (Kieferorthopädie/ Füllungstherapie) eine besondere Suszeptibilität auf ED aufweisen! Eine neue Studie weist ferner auf einen potenziellen Mechanismus hin, durch den BPA die Darmphysiologie negativ beeinflusst und Entzündungen fördert (DELUCA 2018).

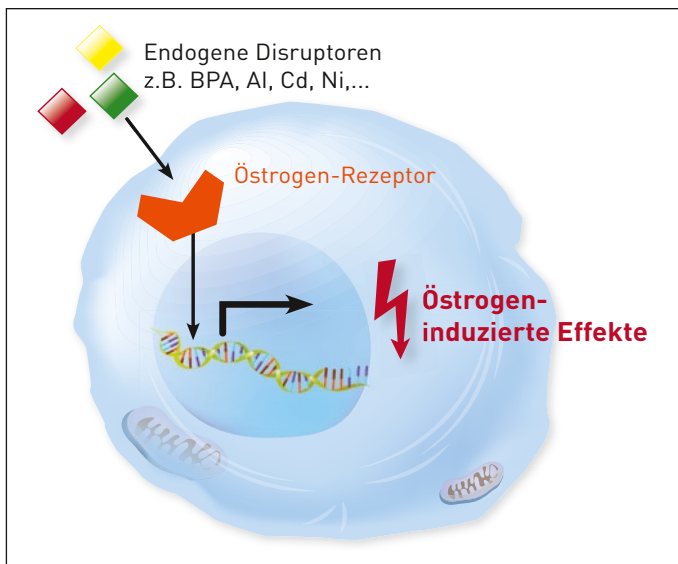


Abb. 4: Endokrine Disruptoren wie Bisphenol A und toxische Metalle (z.B. Aluminium, Cadmium und Nickel) binden den Östrogen-Rezeptor und vermitteln auf diese Weise östrogen-ähnliche Effekte.

### Auch Metalle wirken als endokrine Disruptoren

Metalloöstrogene sind Metalle, die an den Östrogenrezeptor binden können und östrogenartige Funktionen imitieren (Abb. 4). Zu ihnen zählen u.a. Aluminium, Arsen, Blei, Cadmium, Nickel und Quecksilber (NORDBERG 2015). Chronische Expositionen mit diesen Metallen werden daher mit gesteigerten Risiken u.a. für bestimmte Tumorerkrankungen in Verbindung gebracht. Beispielsweise werden östrogenrezeptor-positive Brustkrebszellen durch Metalloöstrogene zum Wachstum angeregt (SUKOCHEVA 2005). Neben anderen Dentalmetallen steht hier v.a. Quecksilber im Fokus. Auch hier wird auf eine Wirkung im low-dose-Bereich und eine nicht-lineare Dosis-Wirkungskurve hingewiesen (FLO-REA 2011, GAUDET 2018). Ein Grund mehr für den schnellen nationalen und internationalen Amalgamausstieg.

### Vollständige Deklaration in Sicherheitsdatenblättern ist wichtig

Expositionen mit endokrinen Disruptoren sind bereits im low Dose-Bereich relevant, einerseits aufgrund ihrer beschriebenen Toxikologie und andererseits bei allergischen Sensibilisierungen. Letztere können sowohl auf Kunststoffe (Typ I- und Typ IV-Reaktionen) als auch auf Metalle (ausschließlich Typ IV-Reaktionen) auftreten und weisen keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung auf. Eine vollständige Deklaration der Bestandteile von Dentalwerkstoffen ist daher von großer Bedeutung. Bisher beinhalteten Sicherheitsdatenblätter jedoch regelmäßig unvollständige Angaben über die verwendeten Monomere (DURSUN 2016). Eine willkommene Verbesserung ist die Neuregelung der verpflichtenden Deklaration der Zusammensetzung von Dentalmaterialien durch den DIN-Normenausschuss Dental (Nadent). Der Hersteller muss im Sicherheitsdatenblatt angeben: alle Komponenten, die im Werkstoff ab 1 % Massenanteil vorhanden sind und Stoffe, die als karzinogen, mutagen oder reproduktionstoxisch eingestuft sind und ab 0,1 % Massenanteil vorhanden sind. Die Regelung tritt 2019 in Kraft.

### Gefahren werden von Fachgesellschaften nicht gesehen

Trotz der bestehenden Datenlage sieht die DGMZK (Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde) in ihren

S3 Handlungsempfehlungen für Kompositrestaurationen und S1 Leitlinien für Fissurenversiegelung keine gesundheitlichen Nachteile durch BPA-Freisetzung aus Dentalmaterialien. Ein ähnliches Beispiel stellt das umstrittene Triclosan dar, dessen Verwendung in Seife und Flüssigseife in den USA bereits 2016 von der FDA verboten wurde. Warum wird es in Deutschland weiterhin in Mundpflegeprodukten verwendet? Auch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) steht dieser Chemikalie kritisch gegenüber (BfR 2009). Antwort darauf sind die Empfehlungen der Parodontitis S3 Leitlinien der DGMZK und der DG Paro (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie) zum häuslichen Biofilmmangement. Diese sehen trotz der Studienlage kein Gefahrenpotential (HALDEN 2017).

## Fazit

Dentalmaterialien und deren Derivate können als endokrine Disruptoren agieren. Die Wirkungen finden im low-dose-Bereich statt. Deshalb sollte sich die Zahnheilkunde und Dentalindustrie mit diesem Thema kritisch auseinandersetzen und eine entsprechende risikoarme Produktauswahl anbieten können.

## Autor:

Dr. Stefan Dietsche  
Justinianstraße 3  
50679 Köln

## Literatur

- Beszterda M, Frański R (2018): Endocrine disruptor compounds in environment: As a danger for children health. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*;24(2):88-95
- BfR unterstützt Verwendungsverbot von Triclosan in Lebensmittelbedarfsgegenständen, Stellungnahme Nr. 031/2009 des BfR vom 12. Juni 2009
- De Luca JAA et al. (2018): Bisphenol-A alters microbiota metabolites derived from aromatic amino acids and worsens disease activity during colitis. *Experimental Biology and Medicine*, vol. 243, 10: pp. 864-875
- De Nys S, Putzeys E, Vervliet P et al. (2018): A novel high sensitivity UPLC-MS/MS method for the evaluation of bisphenol A leaching from dental materials. *Sci Rep*. 2018;8(1):6981.
- Dursun, Elisabeth et al. (2016): Bisphenol A Release: Survey of the Composition of Dental Composite Resins. *The open dentistry journal* vol. 10 446-453. 31
- Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL (2010): Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics*. 126(4):760-768.
- Florea AM, Büsselberg D (2011): Metals and Breast Cancer: Risk Factors or Healing Agents?, *Journal of Toxicology*, vol. 2011, Article ID 159619, 8 pages.
- Gaudet H, Christensen E et al. (2018): Methylmercury promotes breast cancer cell proliferation, *Toxicology Reports*, Volume 5, Pages 579-584
- Halden R, Lindeman A et al. (2017): The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban Published:20 June CID: 064501
- Huberty, Catherine (2010): Einfluss verschiedener Lösungsmittel auf die Freisetzung von Monomeren aus dentalen Kompositen. Dissertation Universität Freiburg
- IOMT (2009): <https://iaomt.org/bisphenol-a-dental-composites/>
- Joskow R, Boyd Barr D, Barr JR (2006): Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants., *J Am Dent Assoc*. 137:353-62
- Kingman A, Hyman J et al. (2012): Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated the placement of composite restorations. *Am Dent Assoc*. 143(12):1292-1302
- Kloukos D1, Pandis N, Eliades T (2013): In vivo bisphenol-a release from dental pit and fissure sealants: a systematic review. *J Dent*. 2013 Aug;41(8):659-67
- Myers, John Peterson et al. (2009): A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health. *Environmental health perspectives* vol. 117,11: 1652-5
- Nordberg (2015): *Handbook on the Toxicology of Metals*. Volume I, 4. Auflage
- Siracusa JS, Yin L, Measel E, Liang S, Yu X (2018): Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review. *Reprod Toxicol*; 79:96-12
- Sukocheva OA, Yang Y, Gierthy JF, Seegal RF (2005) Methyl mercury influences growth-related signaling in MCF-7 breast cancer cells. *Environ. Toxicol*. 20(1):32-44
- Vervliet P, de Nys S et al. (2018): *J Chromatogr A*. 2018 Nov 16;1576:90-100