

Die lokale toxische Wirkung von Abdruckmaterialien

Von G. Schmalz und D. Merkle

Die lokale akute Toxizität von 13 verschiedenen zahnärztlichen Abdruckmaterialien wurde im subkutanen Rattenimplantationstest untersucht. Die ausgeprägtesten Gewebereaktionen wurden durch polykondensierende Silikone hervorgerufen, gefolgt vom Zinkoxideugenol-Material. Mäßige Reaktionen wurden durch Polyäther- und Polysulfidabformmassen bewirkt. Mittlere bis geringe Reaktionen traten bei reversiblen Hydrokolloiden und bei Alginaten auf. Die geringsten Reaktionen ergaben sich bei polyadditionsvernetzenden Silikonen.

Die Tauglichkeit eines Abdruckmaterials ist in erster Linie von seiner Verarbeitbarkeit und den physikalisch-chemischen Eigenschaften abhängig. Da eine therapeutische Wirkung per se, analog einem Medikament, nicht erwartet wird, interessiert vom biologischen Standpunkt allein die unerwünschte Wirkung auf das lebende Gewebe.

Der Kontakt zwischen Material und Gewebe des Patienten ist bei der Abdrucknahme selbst nur kurzzeitig, wohingegen die zahnärztliche Helferin jedoch sehr häufig mit diesen Materialien in Berührung kommt. Dabei wurden Hautveränderungen an den Händen nach dem Ankneten bestimmter Silikonabformmassen beobachtet. Bei versehentlichem Belassen von Abdruckresten in parodontalen Taschen kommt es zu eitrigen Entzündungen (2, 3, 4, 7, 9, 11), wobei allerdings neben der materialeigenen Toxizität auch eine mechanische Reizung sowie eine Keimverschleppung zu berücksichtigen sind (22).

Andere Abdruckmaterialien haben bei zahnärztlichem Personal und beim Patienten allergische Reaktionen hervorgerufen (16, 19, 21 u. a.). In letzter Zeit haben Klötzer et al. (18) darauf hingewiesen, daß vermehrt Herpes-simplex-Effloreszenzen bei häufiger Abdrucknahme mit toxischen Abdruckmaterialien beobachtet werden.

Prüfung des biologischen Verhaltens

Somit ist der Wunsch nach einem Abdruckmaterial, das neben den erforderlichen physikalisch-chemischen und verarbeitungstechnischen Eigen-

schaften auch biologisch inert ist, verständlich. Probleme bestehen dabei jedoch nicht nur in Hinblick auf die erforderliche Neuentwicklung von Materialien, sondern auch bei der Prüfung des biologischen Verhaltens. Bei letzterem muß man heute davon ausgehen, daß es keinen universell geeigneten Versuchsansatz gibt, mit dem man reproduzierbare und für die Klinik relevante Aussagen über das Verhalten eines Abdruckmaterials am Patienten machen kann. Aus der nicht mehr überschaubaren Vielzahl vorgeschlagener Testmethoden wurden daher in den letzten Jahren auf nationaler (DIN) (6) und internationaler (FDI) (24) Ebene Prüfverfahren zusammengestellt, die nach dem heutigen Kenntnisstand den gestellten Forderungen am ehesten entsprechen.

Entsprechend dem DIN-Entwurf 13930 (6) werden die Prüfmethode in drei Gruppen unterteilt:

1. Prüfverfahren zur Bestimmung der systemischen Toxizität;
2. Prüfverfahren zur Bestimmung allergisierender Eigenschaften;
3. Prüfverfahren zur Bestimmung der lokalen Toxizität und Gewebeverträglichkeit.

Von besonderer Bedeutung für zahnärztliche Werkstoffe sind dabei die Gruppen 2 und 3. Die in Gruppe 3 getroffene Unterscheidung zwischen lokaler Toxizität und Gewebeverträglichkeit erschien deshalb sinnvoll, da die lokale Toxizität durch eine Wechselwirkung zwischen einer eluierten chemischen Substanz und einem biologisch wichtigen Makromolekül bedingt ist, so z.B. die Wirkung von Säure auf die Pulpa über freigelegtes Dentin. Gewebeunverträglichkeit

hingegen kann auch andere Ursachen haben, wie z.B. plaqueretentive Eigenschaften, die auch bei einem nicht-toxischen Material zu einer Entzündung der benachbarten Gingiva führen können (22). Die lokale Toxizität wird vornehmlich in Zellkulturen und durch Implantation an verschiedenen Versuchstieren getestet. Die Gewebeverträglichkeit hingegen wird in »Anwendungstests« überprüft, bei denen die Materialien am Versuchstier entsprechend ihrem späteren Gebrauch in der Klinik untersucht werden.

Bei der Interpretation der erhaltenen Ergebnisse ist das verwandte Prüfverfahren in jedem Fall eingehend zu würdigen. Zur Prüfung der lokalen akuten Toxizität ist der subkutane Rattenimplantationstest als Standardmethode national (6) und international (24) anerkannt. Dieses Verfahren wurde daher in der vorliegenden Untersuchung zur Prüfung verschiedener Abdruckmaterialien verwandt. Dabei sollte sowohl das biologische Verhalten dieser Werkstoffe geprüft als auch weitere Erfahrung mit der Testmethode gesammelt werden.

Material und Methode

Die Angaben zu den Prüfmaterialien sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Alle Materialien wurden unter aseptischen Kautelen nach Angaben der Hersteller angemischt und in zirka 1 cm lange, sterile Teflonröhrchen mit einem inneren Durchmesser von 1,3 mm gefüllt. Es wurde darauf geachtet, daß die Außenfläche des Teflonröhrchens nicht mit dem Testmaterial kontaminiert wurde. Die Alterungszeit der Proben (= Zeit vom Beginn des Anmischens bis zur Implantation) betrug zehn Minuten, eine Stunde, einen Tag und sieben Tage. Die Lagerung erfolgte bei 37° C. Pro Material und Alterungszeit wurden vier Röhrchen in jeweils zwei Ratten implantiert, so daß acht Gewebeproben zur Verfügung standen.

Als Versuchstiere dienten sieben bis elf Wochen alte weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 150 bis 200 g. Tierhaltung und Versuchsdurchführung entsprachen den einschlägigen Vorschriften. Unter Narkose (Nembutal*, 0,5 ml pro kg,

* Abbot GmbH, Ziegelstr. 104, 2369 Bad Holstein

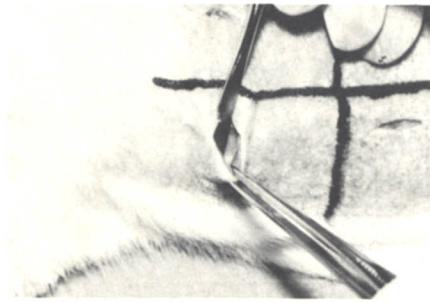


Abb. 1: Präparation der subkutanen Tasche vor dem Einbringen der Implantate.

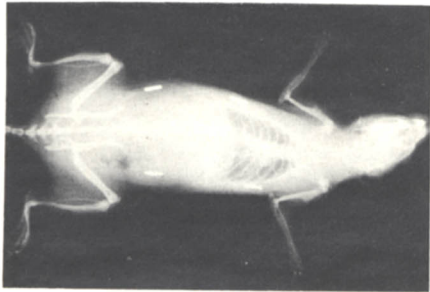


Abb. 2: Implantate in situ (Röntgenbild). Implantationsmaterial: Amalgam.

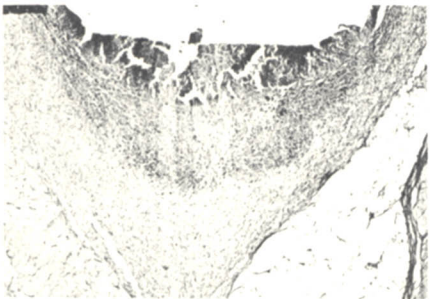


Abb. 3: Sehr ausgeprägte Bindegewebsreaktion (Reaktionsgrad III) auf Sila-Soft, eine Stunde Alterungszeit. Vergr. des Originals: 40mal.

i. p.) wurden die vier Prüfkörper nach Hautinzision in eine präparierte subkutane Bindegewebstasche implantiert (Abb. 1 und 2). Nach Wundverschluß durch jeweils eine Knopfnaht wurde das Operationsgebiet mit Nubekutanspray** abgedeckt.

Nach einer postoperativen Liegezeit von 14 Tagen wurden die Materialproben großzügig mit umgebendem Gewebe exzidiert, einer makroskopischen Kontrolle unterzogen und in vierprozentiger gepufferter Formalinlösung fixiert. Von den vorhandenen acht Gewebestücken pro Material und Alterungszeit gelangten die vier besten, jeweils zwei von einem Tier, zur histologischen Aufarbeitung (Paraffintechnik, H & E-Färbung). Bei der histologischen Auswertung wurde die Gewebereaktion an der Kontaktstelle des Gewebes zum Testmaterial

mit derjenigen an der Kontaktstelle zum Teflonröhrchen verglichen. Die Kontaktstelle zwischen Testmaterial und Bindegewebe wurde nach der Häufigkeit von Entzündungszellen (neutrophile Granulozyten und Lymphozyten) folgendermaßen ausgewertet:

- I. keine oder wenige verstreute Entzündungszellen, vergleichbar der Reaktion auf das Teflon;
- II. gerade noch zählbar viele Entzündungszellen;
- III. unzählbar viele Entzündungszellen, Zellaggregation und/oder Gewebenekrosen.

Die Unterscheidung in drei Schweregrade (I = keine oder unsichere Reaktion, II = mäßige Reaktion, III = schwere Reaktion) entspricht den Vorgaben der FDI (24).

Die Ergebnisse wurden – nach Alterungszeit getrennt – in Kontingenztafeln zusammengestellt und anschließend mit Hilfe des χ^2 -Tests auf signifikante Unterschiede zwischen den Häufigkeitsverteilungen geprüft. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha = 0,05$. Waren innerhalb einer Kontingenztafel mehrere Signifikanztests notwendig, so erhöhte sich das Signifikanzniveau des einzelnen Tests auf $\alpha = 0,05 : n$, wobei $n =$ die Zahl der durchgeführten Signifikanzproben war. Um einen besseren Überblick über die Rangfolge zu erhalten, wurde der kumulative Index eingeführt. Dabei wurde die Zahl der Beobachtungen der Reaktionsintensität I mit 0, der Reaktionsintensität II mit 1 und der Reaktionsintensität III mit 2 multipliziert und für jede Behandlung aufaddiert.

Mittels Analyse auf Trend (8) wurde der Einfluß der Alterungszeit auf die Materialtoxizität geprüft.

Ergebnisse

1. Histologie

Sila-Soft ruft als äußerst toxisches Material (Reaktionsgrad III) nach einer Stunde Alterungszeit Nekrosen mit massiver Anhäufung toter und lebender neutrophiler Granulozyten und Lymphozyten hervor (Abb. 3). Bei gleicher Alterungszeit bewirkt das Material Impregum eine mäßige Gewebereaktion (Reaktionsgrad II) bei erhaltener Gewebestruktur, die je-

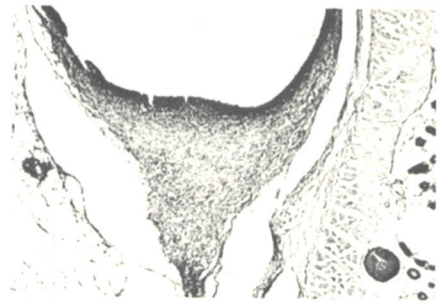


Abb. 4: Mäßige Bindegewebsreaktion (Reaktionsgrad II) auf Impregum, eine Stunde Alterungszeit. Vergr. des Originals: 40mal.

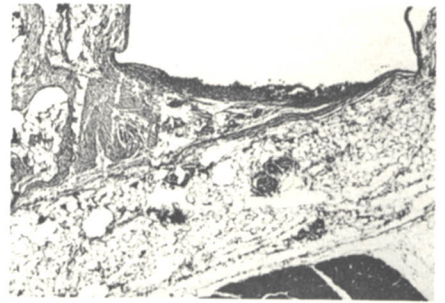


Abb. 5: Keine bzw. unsichere Bindegewebsreaktion (Reaktionsgrad I) auf Permagum, eine Stunde Alterungszeit. Vergr. des Originals: 40mal.

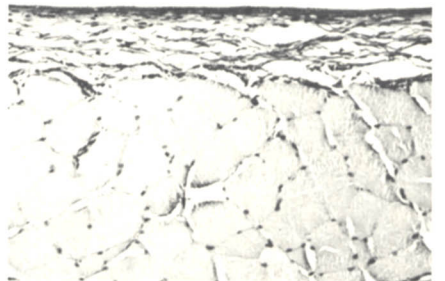


Abb. 6: Keine bzw. unsichere Bindegewebsreaktion (Reaktionsgrad I) auf das Teflon. Vergr. des Originals: 160mal.

doch mit neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten sowie Fremdkörperriesenzellen durchsetzt ist (Abb. 4). An der Kontaktstelle des polyadditionsvernetzenden Permagum zum Gewebe ist nur eine verbreiterte Schicht von Granulationsgewebe mit wenigen Entzündungszellen (Reaktionsgrad I) erkennbar (Abb. 5). Diese geringe Reaktion muß auf die Eigenbewegung des Implantates im Gewebe zurückgeführt werden. Die Bindegewebszellen an der Kontaktstelle zum Material sind langgestreckt, ein Zeichen geringer bzw. fehlender Toxizität des Testmaterials. Die Gewebereaktion an der Längsseite des Teströhrchens (Abb. 6) dient als negative Kontrolle (= Materialprobe, die keine akute Gewebereaktion auslöst). Neben einer

**Astra Chemicals GmbH, Wedel/Holstein

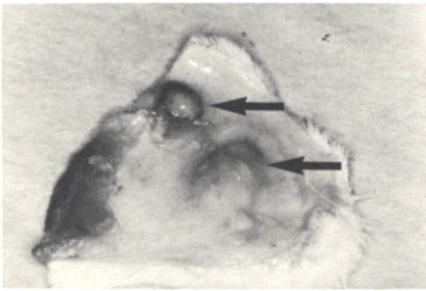


Abb. 7: Makroskopisch erkennbare Bindegewebsreaktion auf Sila-Soft, eine Stunde Alterungszeit. Pfeile zeigen auf die Reaktionszone jeweils am Ende des Teflonröhrchens.

dünnen bindegewebigen Einscheidung sind nur vereinzelt neutrophile Granulozyten erkennbar.

2. Auswertung

Makroskopisch konnte bei den polykondensationsvernetzenden Silikonen (Sila-Soft, Sila-Plast) nach allen Alterungszeiten eine deutliche Schwellung durch die Haut hindurch erkannt und palpiert werden (Abb. 7). Bei allen anderen Materialien war bei der angewandten Methode keine makroskopisch erkennbare Reaktion zu beobachten.

Die Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung bei zehn Minuten Alterungszeit (Tab. 2) lassen sich in drei Gruppen unterteilen. Die erste, in der die Reaktionsintensität III überwiegt, beinhaltet die Materialien Sila-Plast und Sila-Soft. Sila-Plast ist signifikant ($\alpha = 0,05$) toxischer als Ash-Impression-Paste, welches der zweiten Gruppe mit vorwiegender Intensität II zuzurechnen ist. Das in dieser Gruppe nach dem kumulativen Index am wenigsten toxische Material (Lactona White) reagiert signifikant ($\alpha = 0,05$) stärker als Permlastic regular. Ein Vergleich innerhalb der einzelnen Materialgruppen zeigt bei den Silikonen, daß durch polykondensierte Materialien eine signifikant stärkere Reaktion hervorgerufen wird als durch polyadditionsvernetzte. Bei Alginaten konnten die Unterschiede zwischen den einzelnen Fabrikaten statistisch nicht gesichert werden.

Auch bei einer Stunde Alterungszeit (Tab. 3) bewirken Sila-Plast und Sila-Soft die stärksten Reaktionen, wobei aber auch Ex-3-N und Ash-Impression-Paste dieser Gruppe zuzurechnen sind. Eine deutliche Verminderung der Toxizität zeigt sich bei den Alginaten. Auch bei einer Stunde

Tab. 1: Angaben zu den Testmaterialien

Name	Materialgruppe	Hersteller/Lieferant	Charge-Nr.
Palgat	Alginat	Espe, Seefeld	76162
Zelgan	Alginat	Amalgamated Dental, London	UB 37
Ex-3-N	Kompositionsmasse	Joh. Meist KG, Feuchtwangen	keine Ang.
Permlastic regular	Polysulfid	Kerr Europe, Scafati	D073/CD073
Permlastic light body	Polysulfid	Kerr Europe, Scafati	D686/CD686
Sila-Plast neu	polykond. Silikon	Detax Dental, Karlsruhe	05077/1772
Sila-Soft neu	polykond. Silikon	Detax Dental, Karlsruhe	77032/77004
Impregum	Polyäther	Espe, Seefeld	76239A/76197
Ash Impression Paste	ZnO/E	de Trey, Zürich	TB2/TB46
Perma-Gum	polyadd. Silikon	Espe, Seefeld	L022/EC019
Perma-Gum K	polyadd. Silikon	Espe, Seefeld	E 054
Surgident Sticks White	reversibles Hydrokolloid	Lactona, Philadelphia	602 M
Surgident Red	reversibles Hydrokolloid	Lactona, Philadelphia	315 M2

Tab. 2: Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung bei zehn Minuten Alterungszeit

Materialien	Anzahl der Schnitte	Häufigkeit der Reaktionsintensitäten			Kumulativer Index
		I	II	III	
Sila-Soft	48	0	0	48	96
Sila-Plast	48	0	5	43	91
Ash Impr. Paste	48	0	30	18	66
Ex-3-N	48	0	37	11	59
Impregum	48	0	48	0	48
Palgat	48	6	40	2	44
Permlastic l. b.	48	8	40	0	40
Zelgan	48	13	35	0	35
Lactona White	48	18	30	0	30
Permlastic reg.	48	30	18	0	18
Lactona Red	48	32	16	0	16
Perma Gum	48	34	14	0	14
Perma Gum K	48	43	5	0	5

Tab. 3: Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung bei einer Stunde Alterungszeit

Materialien	Anzahl der Schnitte	Häufigkeit der Reaktionsintensitäten			Kumulativer Index
		I	II	III	
Sila-Soft	48	28	0	48	96
Sila-Plast	48	0	6	42	90
Ex-3-N	48	0	21	27	75
Ash. Impr. Paste	48	0	24	24	72
Impregum	48	0	48	0	48
Permlastic l. b.	48	4	44	0	44
Permlastic reg.	48	20	28	0	28
Lactona White	48	23	25	0	25
Lactona Red	48	28	20	0	20
Palgat	48	32	16	0	16
Zelgan	48	37	11	0	11
Perma Gum	48	38	10	0	10
Perma Gum K	48	48	0	0	0

Alterungszeit erweisen sich die polyadditionsvernetzenden Silikone als die am wenigsten toxischen Abdruckmaterialien. Der Unterschied zwischen Sila-Plast und Ex-3-N ist statistisch signifikant ($\alpha = 0,05$), nicht jedoch derjenige zwischen den reversiblen Hydrokolloiden und Alginaten.

Bei einem Tag Alterungszeit (Tab. 4) stellen wiederum Sila-Soft und Sila-Plast (statistisch bei $\alpha = 0,05$ kein Unterschied) mit vorwiegender Reaktionsintensität III die toxischste Materialgruppe dar. Auch Ex-3-N muß zu dieser Gruppe gerechnet werden. Allerdings war Sila-Soft signifi-

kant toxischer als Ex-3-N ($\alpha = 0,05$). Eine deutliche Abnahme der Toxizität zeigt sich bei Ash-Impression-Paste. Die Alginat sind nur leicht toxisch, die polyadditionsvernetzenden Silikone erweisen sich wiederum als die gewebeverträglichsten Materialien. Eine Auswertung der reversiblen Hydrokolloide war wegen der Schrumpfung des Testmaterials während der Lagerung nicht möglich.

Nach sieben Tagen Alterungszeit erweisen sich wiederum die polykondensierenden Silikone Sila-Plast und Sila-Soft als sehr toxisch, wobei erstmals eine leichte Abnahme der Toxizität erkennbar ist (Tab. 5). Sila-Soft ist dabei signifikant ($\alpha = 0,05$) toxischer als Sila-Plast. Die polyadditionsvernetzenden Silikone sind wiederum die gewebeverträglichsten Materialien.

3. Einfluß der Alterungszeit auf die Toxizität

Bei der Analyse auf Trend wird geprüft, ob innerhalb der Kontingenztafel eine Reihung der Ergebnisse im Sinne einer Korrelation zwischen Alterungszeit und Reaktionsintensität durch eine lineare Regression beschrieben werden kann.

Ein deutlicher Einfluß der Alterungszeit auf die Toxizität ist bei den Alginaten, den polyadditionsvernetzenden Silikonen, dem ZnOE-Material und Permlastic light body erkennbar, da die Gesamtvariation bei diesen Materialien vor allem durch eine lineare Regression erklärt werden kann (Tab. 6).

Beim Sila-Plast ist dieser Trend schwächer ausgeprägt, bei den verbleibenden Prüfmaterialien ist kein Einfluß der Liegezeit auf die Toxizität erkennbar (Tab. 6).

Tab. 4: Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung bei einem Tag Alterungszeit

Materialien	Anzahl der Schnitte	Häufigkeit der Reaktionsintensitäten			Kumulativer Index
		I	II	III	
Sila-Soft	48	0	0	48	96
Sila-Plast	48	0	2	46	94
Ex-3-N	48	0	23	25	73
Ash Impr. Paste	48	0	43	5	53
Impregum	48	0	48	0	48
Permlastic l.b.	48	0	48	0	48
Permlastic reg.	48	18	30	0	30
Zelgan	48	33	15	0	15
Palgat	48	38	10	0	10
Perma Gum	48	45	3	0	3
Perma Gum K	48	48	0	0	0

Tab. 5: Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung bei sieben Tagen Alterungszeit

Materialien	Anzahl der Schnitte	Häufigkeit der Reaktionsintensitäten			Kumulativer Index
		I	II	III	
Sila-Soft	48	0	3	45	93
Sila-Plast	48	0	23	25	73
Ex-3-N	48	0	39	9	57
Impregum	48	0	48	0	48
Permlastic l.b.	48	0	48	0	48
Ash Impr. Paste	48	3	45	0	45
Permlastic reg.	48	24	24	0	24
Palgat	48	38	10	0	10
Zelgan	48	47	1	0	1
Perma Gum	48	0	0	0	0
Perma Gum K	48	48	0	0	0

Tab. 6: Ergebnisse der Analyse auf Trend: Einfluß der Liegezeit auf die Toxizität

Material	Irrtumswahrscheinlichkeit		
	Lin. Regression	Abweichung davon	Gesamtvariation
Palgat	$2,1 \times 10^{-9}$	$5,1 \times 10^{-3}$	$< 10^{-10}$
Zelgan	$< 10^{-9}$	0,03	$< 10^{-10}$
Perma Gum	$5,4 \times 10^{-6}$	0,99	$1,7 \times 10^{-3}$
Perma Gum K	$2,4 \times 10^{-3}$	0,3	0,02
Ash Impress. Paste	$5,4 \times 10^{-9}$	$7,6 \times 10^{-3}$	$4,2 \times 10^{-9}$
Permlastic light body	$1,9 \times 10^{-4}$	0,9	0,02
Sila-Plast	$3,6 \times 10^{-5}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-6}$
Sila-Soft	0,01	0,6	0,2
Permlastic regular	0,2	0,4	0,3
Impregum	—	—	—
Ex-3-N	0,6	$3,6 \times 10^{-4}$	$7,6 \times 10^{-4}$

Diskussion

1. Testmaterialien

Die in den vorliegenden Untersuchungen beobachtete geringe Toxizität von Alginaten entspricht Ergebnissen auf Zellkulturen (22). Andere Autoren hingegen berichten über z.T. eitrige Gewebereaktionen, wobei das Material jedoch ins Gewebe injiziert wurde und sich verflüssigte (12). Die Unterschiede können somit durch die verschiedene Art der Implantation, aber auch durch unterschiedliche Fabrikate erklärt werden. Gerade bei

den Alginaten bestehen erhebliche Unterschiede bei Additiven, die die mechanischen Eigenschaften des Materials wesentlich bestimmen.

Die massive Gewebereaktion auf polykondensierte Silikone hin wurde auch auf Zellkulturen (22) und nach subkutaner Implantation in die Wangenschleimhaut (12) beobachtet. Im Gegensatz dazu sind heißpolymerisierte Silikone immer gewebefreundlich (14). Als Ursache für die lokaltoxische Wirkung ist daher das Härterssystem anzusehen (22). Die sehr geringe oder fehlende Gewebereaktion auf polyadditionsvernetzte Silikone wurde ebenfalls durch In-vitro-Versuche auf Zellkulturen bestätigt (22).

Polysulfide und Polyäther rufen in der Regel mäßige Entzündungen hervor, was ebenfalls Untersuchungen in der Zellkultur entspricht (22). Verschiedene Autoren (2, 3, 4, 7, 9, 11) beobachteten allerdings stark entzündliche Reaktionen nach versehentlichem Belassen von Polysulfidabdruckresten im Parodontalsulkus. Dies ist jedoch wahrscheinlich auch auf eine Infektion durch Keimverschleppung aus der Mundhöhle und/oder eine mechanische Reizung zurückzuführen (22).

Das Zinkoxideugenol-Abdruckmaterial erwies sich als sehr toxisch und rief teilweise starke Gewebeeränderungen mit Nekrosen hervor. Mit zunehmender Alterungszeit wird eine Abnahme der Toxizität beobachtet. Diese Ergebnisse werden von mehreren Autoren sowohl in vivo (1, 10, 15 u. a.) als auch in vitro (15) bestätigt. Für die toxische Reaktion werden sowohl Zinkionen (5) als auch Eugenol (17, 25) verantwortlich gemacht.

Die in den hier beschriebenen Versuchen geringe Toxizität von Hydrokolloiden wird auch von anderen Autoren (22, 12) bestätigt. Die geringen Gewebeeränderungen sind wahrscheinlich auf Additive, z. B. das Desinfektionsmittel Thymol, zurückzuführen, da reiner Agar untoxisch ist.

Der ausgeprägten Toxizität der Kompositionsmasse Ex-3-N bei allen Alterungszeiten steht eine mäßige Reaktion in der Zellkultur (22) gegenüber. Leider fehlen Angaben zur Zusammensetzung, so daß die Frage nach der Ursache der Reaktion nicht beantwortet werden kann.

2. Testmethode

Wie gezeigt werden konnte, stimmen im allgemeinen die vorliegenden Ergebnisse mit solchen, die aufgrund ähnlicher Versuchsanordnungen gefunden wurden, überein. Da jedoch bis vor kurzem keine Standardisierung in der Versuchsdurchführung bestand, ist bei diesen Vergleichen Zurückhaltung geboten. Einzelne Abweichungen sind darüber hinaus auf unzureichende Angaben über das Testmaterial und auf Unzulänglichkeiten bei der Prüfkörperherstellung zurückzuführen. Hierfür fehlen leider auch detaillierte Angaben in den entsprechenden Prüfvorschriften. Die in der vorliegenden Untersuchung angewandte Methode hat sich insgesamt als sehr einfacher und kostensparender Test zur Bestimmung der akuten lokalen Toxizität erwiesen.

Für postoperative Infektionen sind die verwandten Versuchstiere im Vergleich zu anderen Tierarten wenig anfällig (13). Durch Verwendung von gewebeneutralen Teflon als Trägersystem ist in jedem histologischen Präparat zugleich eine Negativkontrolle möglich.

Im Gegensatz zu Implantationsmethoden ohne Trägersystem können auch halbfeste Materialien geprüft werden. Durch den festgelegten Querschnitt der Teflonröhrchen ist die mit dem Gewebe in Kontakt tretende Materialfläche definiert.

Allerdings bestehen noch einige technische Probleme. So ist durch Fehlen einer positiven Kontrolle (standardisiertes toxisches Kontrollmaterial) eine Einordnung der Entzündungsreaktion im Vergleich zwischen negativer und positiver Kontrolle nicht möglich. Materialien, welche stark schrumpfen, stehen bei langen Alterungszeiten nicht mehr im direkten Kontakt mit dem Gewebe. Statt dessen kommt es zu einer Gewebereizung durch die scharfen Kanten des Teflonröhrchens. Subjektive Einflüsse bei der histologischen Auswertung sind nicht auszuschließen. Eine genaue Definition der Gewebereaktion und eine weitergehende Normierung der histologischen Auswertung erscheinen wünschenswert.

3. Klinische Bedeutung

Nur mit größter Zurückhaltung können von den vorliegenden Ergeb-

nissen Rückschlüsse auf das Verhalten dieser Materialien beim Menschen gezogen werden (23).

Pulpareaktionen konnten nach Verwendung von polykondensiertem Silikon nicht beobachtet werden (20), was sich durch die kurze Expositionszeit erklären läßt. Geringe Veränderungen der Pulpa nach Verwendung thermoplastischer Abdruckmaterialien müssen eher der unter Umständen hohen Wärmeeinwirkung als einer Materialtoxizität angelastet werden (20). Somit lassen die vorliegenden Ergebnisse keine Rückschlüsse auf eine toxizitätsbedingte Pulpareaktion zu. Gleiches gilt für die Schleimhautreaktion. Da Entzündungen nach versehentlichem Belassen von Abdruckresten im Parodontalsulkus multikausaler Genese sind, muß man gegebenenfalls vorhandene Zahnfleischtaschen auf alle Fälle sorgfältig von Abdruckresten säubern.

Das von Klötzer et al. (18) beschriebene Auftreten von Herpes-simplex-Effloreszenzen bei der wiederholten Anwendung von polykondensationsvernetzten Silikonen im Gegensatz zu polyadditionsvernetzten läßt sich allerdings mit den vorliegenden Ergebnissen erklären, da die Reaktivierung einer Herpes-simplex-Infektion durch zahlreiche Reize möglich ist (18). Dabei ist jedoch hervorzuheben, daß die zitierte klinische Beobachtung während des Staatsexamens unter den dabei üblichen Arbeitsbedingungen (18) gemacht wurde.

Die hohe Toxizität polykondensierender Silikone ist sicherlich auch für die Hautreaktion bei der zahnärztlichen Helferin verantwortlich. Daraus folgt für die Praxis, daß man entsprechende Schutzmaßnahmen treffen muß oder ein anderes Material verwenden sollte. Diese Schutzmaßnahmen sind heute in der Regel ohne große Probleme möglich, so z. B. durch Tragen von Handschuhen beim Anketen von polykondensationsvernetzenden Silikonen.

Diese Schlußfolgerung zeigt, daß ein »toxisches« Material nicht von vornherein abzulehnen ist. Ergebnisse zur Toxizität und Gewebeträgbarkeit eines Materials beschreiben nur eine Seite des Werkstoffes, die andere Seite ist seine Wertigkeit im Rahmen der zahnärztlichen Behandlung. Solange es keinen Ersatz für ein »toxisches« Material gibt und man sich vor

den Auswirkungen auf lebendes Gewebe adäquat schützen kann, werden auch in Zukunft diese Materialien in der zahnärztlichen Praxis ihren Platz haben. In jedem Fall muß eine ärztliche Entscheidung unter Abwägung von erwünschter und nicht erwünschter Wirkung und möglichen Schutzmaßnahmen getroffen werden.

Die Ergebnisse des biologischen Tests, insbesondere des hier verwandten Implantationsverfahrens, stellen Mosaiksteine dar, die allein einen Werkstoff nicht vollständig charakterisieren können, jedoch zusammen mit anderen biologischen und physikalisch-chemischen Prüfungen zum Gesamtbild des Werkstoffes beitragen.

Zusammenfassend sei noch einmal festgestellt: Die vorliegenden Ergebnisse stehen größtenteils im Einklang mit solchen aus der Literatur nach Durchführung ähnlicher Versuche. Nach einigen technischen Verbesserungen kann der subkutane Rattenimplantationstest als Standardverfahren zur Bestimmung der lokalen Toxizität zahnärztlicher Materialien empfohlen werden. Rückschlüsse auf den Menschen sind allerhöchstens im relativen Vergleich (relative Toxizitätsanalyse) der Materialien untereinander möglich. Dabei ist eine materialbedingte schädliche Wirkung auf Pulpa und Mundschleimhaut bei korrekter Abdrucknahme auch mit den toxischen polykondensierenden Silikonen nicht zu erwarten.

Prolongierter Kontakt durch versehentliches Belassen von Abdruckresten ist auf der anderen Seite in jedem Fall zu vermeiden. Bei der Materialverarbeitung ist jedoch besonders bei den toxischen Werkstoffen direkter und häufiger Hautkontakt auszuschließen. Bei entsprechenden wirkungsvollen Schutzmaßnahmen ist die Verwendung solcher Materialien auch heute indiziert. Es sollten jedoch Materialien mit gleich guten oder besseren physikalisch-chemischen Eigenschaften bei inertem biologischem Verhalten entwickelt werden.

Literatur: 1. Beagrie, G. S., J. H. P. Main and D. C. Smith: Inflammatory reaction evoked by zinc polyacrylate and zinc eugenate cements. *Brit. dent. J.* 132, 351 (1972). – 2. Cataldo, E. and H. Santis: Response of the oral tissue to exogenous foreign materials. *J. Periodont.* 45, 93 (1974). – 3. Clark, S. M.: Rubber-base foreign body. *J. prosth. Dent.* 31, 439 (1974). – 4. Cowan, A.: Rubber base Impression: an unusual complication. *J. Irish dent. Ass.* 21, 157 (1975). – 5. Dahl, B. L. and J. Ostravik: Cytotoxicity of temporary crown and bridge materials. *J. oral Rehab.* 3, 341

(1976). – 6. Din 13930, Entwurf, Ausgabe Juli 1983 (Gelbdruck), 7530 Pforzheim, Westliche 56. – 7. Eliasson, S. T. and N. O. Holte: Rubber-base impression material as a foreign body. *Oral Surg.* 48, 379 (1979). – 8. Everitt, B. S.: The analysis of contingency tables. Chapman and Hall, p. 39, 63, London, 1977. – 9. Fay, J. T. and F. Berman: Iatrogenic foreign body. *Oral Surg.* 45, 155 (1978). – 10. Friend, L. A. and R. M. Browne: Tissue reactions to some root filling materials implanted in the bone of rabbits. *Arch. oral Biol.* 14, 629 (1969). – 11. Garey, R. C., R. Narang and S. Charleston: An unusual foreign body in the buccal vestibul. *Oral Surg.* 42, 314 (1976). – 12. Gettleman, L., D. Nathanson, G. Shklear, W. J. Braithwaite, L. Darmiento, P. Levine and H. Judes: Preliminary evaluation of the histotoxicity of lead-containing elastic impression materials. *J. Amer. dent. Ass.* 96, 987 (1978). – 13. Guttuso, J.: Histopathologic study of rat connective tissue responses to endodontic materials. *Oral Surg.* 16, 713 (1963). – 14. Habal, M. B. and V. A. Chalian: Experience with prefabricated silicone implants for reconstruction in facially deformed patients. *J. prosth. Dent.* 32, 292 (1974). – 15. Hensten-Petersen, A. and K. Helgeland: Evaluation of biologic effects of dental materials using four different cell culture techniques. *Scand. J. dent. Res.* 85, 291 (1977). – 16. Herrmann, D.: Allergische Reaktionen durch zahnärztliche Werkstoffe. *Zahnärztl. Mitt.* 18, 1069 (1981). – 17. Kozam, G.: The effect of Eugenol on nerve transmission. *Oral Surg.* 44, 799

(1977). – 18. Klötzer, W. T., Z. Ben-Ur und B. Bonn: Zur Toxizität elastomerer Abformmaterialien. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 38, 1020 (1983). – 19. Kulenkamp, D., B. M. Hausen und K.-H. Schulz: Berufliche Kontaktallergie durch neuartige Abdruckmaterialien in der zahnärztlichen Praxis (Scutan R und Impregum R). *Zahnärztl. Mitt.* 19, 968 (1976). – 20. Langeland, L. K.: Pulp reaction to crown preparation, impression, temporary crown fixation and permanent cementation. *J. prosth. Dent.* 15, 129 (1965). – 21. Nally, F. F. and J. Storrs: Hypersensitivity to a dental impression material. *Brit. dent. J.* 134, 244 (1973). – 22. Schmalz, G.: Die Gewebeverträglichkeit zahnärztlicher Materialien. Möglichkeiten einer standardisierten Prüfung in der Zellkultur. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1981. – 23. Schmalz, G. und H.-J. Bühler: Toxizitätsprüfung von Füllungsmaterialien im Ratten-Implantationstest. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 38, 254 (1983). – 24. Stanford, J. W.: Recommended standard practices for biological evaluation of dental materials. *Int. dent. J.* 30, 140 (1980). – 25. Torneck, C. D.: Reaction of the rat connective tissue to polyethylene tube implants. *Part. I. Oral Surg.* 24, 674 (1967).

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. G. Schmalz, Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, 8400 Regensburg. Dr. D. Merkle, Engelfriedshalde 76, 7400 Tübingen.

Pharmakologie

Arzneimittel-Gebrauchsinformation erhöht Sicherheit

Von H. Bernhardt und G. Wegner

Verstöße gegen die Arzneimittelsicherheit, ein heute viel diskutiertes Thema, können die therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit in Frage stellen. So sollte es selbstverständlich die Regel sein, Anwendungsempfehlungen des Arzneimittelherstellers zu befolgen, da dessen Angaben bezüglich Dosierung, Art der Anwendung, Dosierungsintervall, Indikationen, Gegenindikationen, Behandlungsdauer usw. auf pharmakologischen und klinischen Untersuchungen basieren. Für diese Information, die der Arzt und der Patient der Packungsbeilage entnehmen muß, trägt der Arzneimittelhersteller die Verantwortung.

Es ist als verbindlich zu betrachten, die der Arzneimittelpackung beige-fügten Applikationshilfen zu verwenden. So findet sich in der Packung von Dontisolon eine Salbenkanüle, die zur Einbringung der Dontisolonsalbe in die Zahnfleischtasche vorgesehen ist. Es handelt sich dabei um eine vorgebogene Metallkanüle mit stumpfem, abgerundetem Kanülenende, wodurch sie sich eindeutig von einer Injektionskanüle unterscheidet, die bekanntlich ein geschliffenes Kanülenende aufweist. Auch die Kanülenform charakterisiert dieselbe als Salbenkanüle. In der Gebrauchsinformation heißt es: »Unter mäßigem Druck wird die Salbe mit Hilfe der jeder Packung beiliegenden Kanüle in Zahnfleischtaschen und Interdentalräume des entzündeten Mundschleimhautbezirks instilliert.«

Auf dem Dentalmarkt findet sich eine Kanüle, die zur Anwendung von Dontisolonsalbe geeignet ist. Diese Kanüle ist aber nicht vorgebogen, sondern muß erst vom Zahnarzt »verformt« werden, wobei es zur Abwinkelung dieser geraden Kanüle kommt. In einer Untersuchung wurde der Kraftaufwand gemessen, der bei unterschiedlichen Abwinkelungen aufgewendet werden muß, um eine gefüllte Dontisolon-Salben-Zylinderampulle zu entleeren (Tab. 1).

Mit zunehmendem Winkel, 30°, 45° und 90°, kommt es zu einer Verengung des Kanülenquerschnittes im Bereich der Knickstelle und damit zum erhöhten Preßdruck.

Aber auch die Abmessungen dieser beiden Kanülen weisen Differenzen auf (Tab. 2).