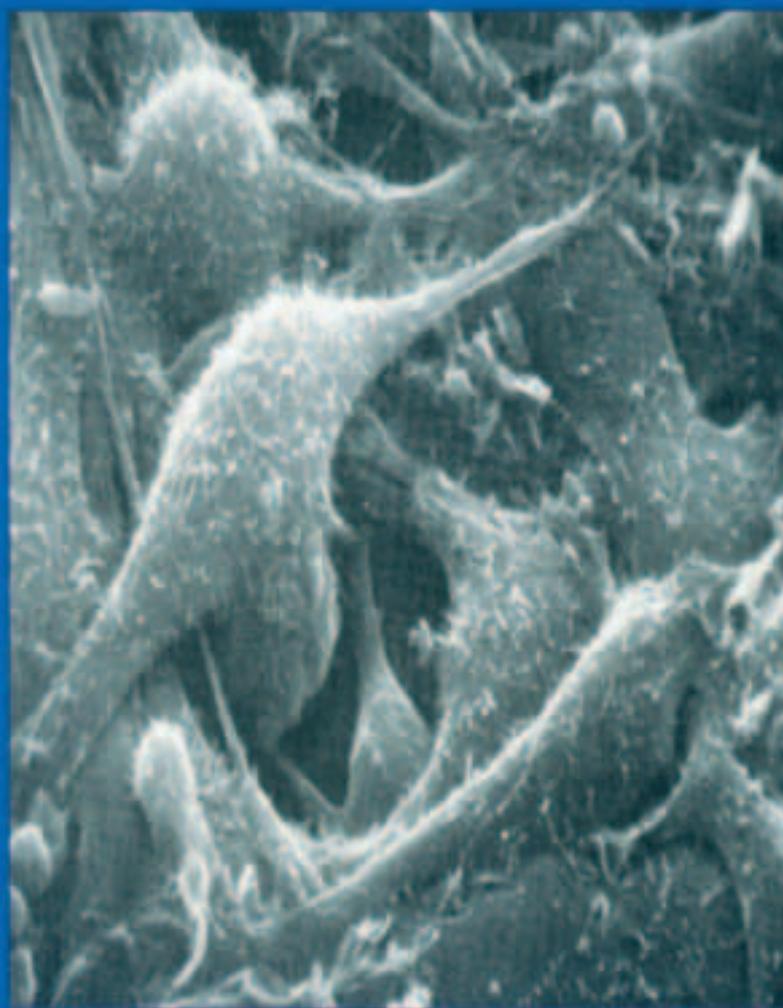
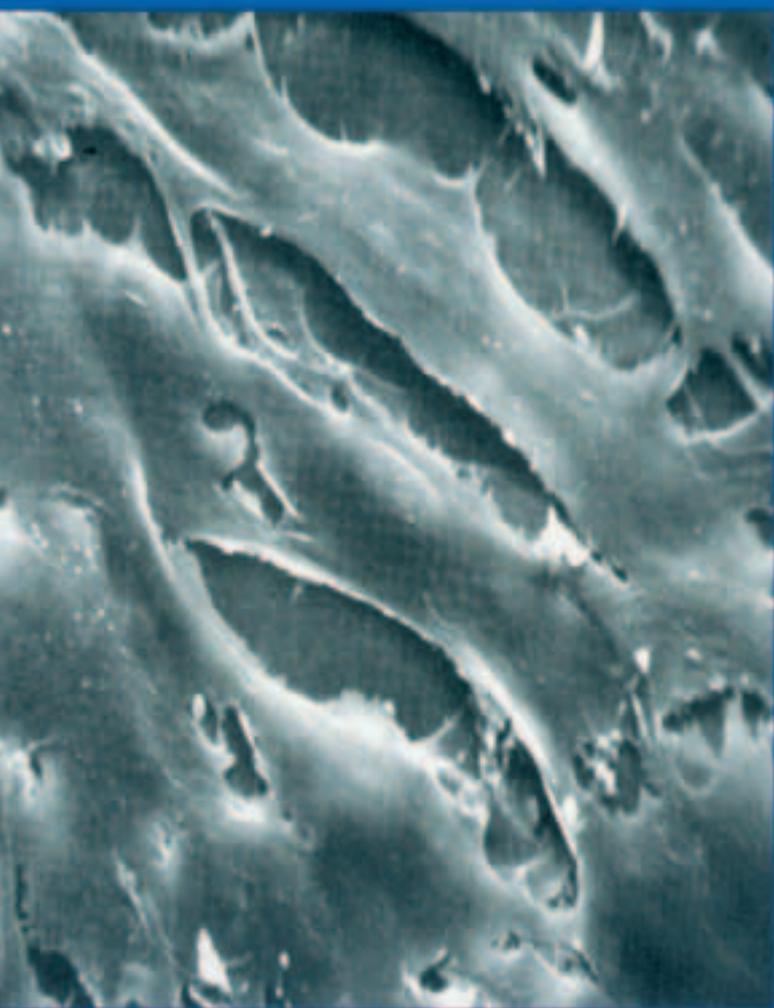


# Biokompatibilität – die Verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen System

*Matthias Bickel*



# Biokompatibilität – die Verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen System

Die Verunsicherung bei der Wahl und Anwendung eines dentalen Werkstoffes ist sowohl auf Patienten- als auch Behandlerseite gross und hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Die nachfolgenden Ausführungen sollen das Thema der Biokompatibilität erörtern und Schlussfolgerungen aufzeigen, wie wir sie im Interesse unserer Patienten anwenden können. Die Basis der Gedankengänge dazu liefert der Grundsatz der Wissenschaft: Fortschritt kann nur durch stetiges In-Frage-Stellen erreicht werden. Die Wissenschaft darf keine Dogmas akzeptieren, obschon solche meist einfacher anwendbar sind als die Umsetzung von wissenschaftlichen Erkenntnissen.

Matthias Bickel

Labor für Orale Zellbiologie, Klinik für Zahnärztliche Prothetik der Universität Bern

Schlüsselwörter: Biokompatibilität, dentale Werkstoffe

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. dent. M. Bickel, Labor für Orale Zellbiologie, Klinik für Zahnärztliche Prothetik, Universität Bern, Freiburgstrasse 7, CH 3010 Bern, Tel.: 031 632 86 19, Fax: 031 632 49 33, E-Mail: bickel@zmk.unibe.ch

(Texte français voir page 864)

## Die Situation in der Praxis

Im gesamten Bereich des Prothesenlagers ist die Schleimhaut gerötet. Wir kennen dieses sich ab und zu präsentierende klinische Bild. Die Mukosa und eventuell auch das darunterliegende Gewebe hat auf irgendeinen Einfluss des Werkstoffes oder eine



Abb. 1 Irritation der Schleimhaut in der Region einer Teil-Prothesen-Auflage.

Fig. 1 Irritation de la muqueuse dans la région d'une prothèse partielle.

Abb. 2 Normale und entartete (rechte Hälfte) Fibroblasten-Kulturen.

Fig. 2 Cultures de fibroblastes normaux et dégénérés (à droite).

mikrobielle Besiedelung desselben reagiert. Wir lernten auch Befunde interpretieren, welche Mukosaveränderungen in Zusammenhang mit Füllungen bringen. Auf Beziehungen zwischen lichenoiden Veränderungen und Amalgamfüllungen wurde verschiedentlich in der Fachliteratur hingewiesen. Metalllegierungen von Kronen wurden in Zusammenhang mit Veränderungen der marginalen Gingiva und des Parodontes gebracht. Wenn die Manifestation sichtbar ist, also ein objektivierbarer Befund vorliegt, so sehen wir uns meist zum Handeln veranlasst. Schwieriger wird es, wenn nichts sichtbar ist, und «einfach nur» vom Patienten gespürt oder geschildert wird. Der Behandlungsbedarf dürfte sich dann wohl letzten Endes nach Aussagen und Wünschen des Patienten und dem Angebot des Zahnarztes richten. Der spezifische Bedarf ist damit nicht ohne weiteres objektivierbar. Dadurch wird es für den Behandler schwierig, die richtige Therapie zu wählen. Haben wir Mittel, um die unbefriedigende Situation bezüglich dentaler Werkstoffe und der durch diese ausgelösten biologischen Reaktionen zu klären?

## Der Werkstoff als Langzeit-Therapeutikum

Wir sollten davon ausgehen, dass *jedes fremde Material, welches wir in den Mund des Patienten geben, Reaktionen auslösen kann*. Dies liegt in der Natur der Biologie: keine Aktion ohne Reaktion. Statistisch gesehen müssen bei einem gewissen Prozentsatz der Bevölkerung unerwünschte Wirkungen auftreten. Warum betrachten wir unsere Werkstoffe nicht als langfristig verabreichte Medikamente? Es sind doch auch körperfremde Substanzen, die einer Therapie dienen. In unserem Falle dienen sie meist dem Ersatz verlorengegangener biologischer Substanz. Im Falle von im Munde fest eingesetzten Werkstoffen, wie Füllungen und Kronen, dienen sie gar als Langzeit-Therapeutika.

*Ein Medikament kann abgesetzt werden, ein Werkstoff nur bedingt, meist verbunden mit hohen Kosten!*

Wenn wir so betrachtet Werkstoffe den Pharmaka gleichsetzen, so sollten wir vorerst die therapeutische Breite eines Werkstoffes erarbeiten, um dessen Verwendbarkeit abschätzen zu können. Die therapeutische Breite eines Werkstoffes könnte uns dann auch den Spielraum der Verträglichkeit definieren und somit als Mass für die Biokompatibilität stehen. Da helfen uns die für die Entwicklung erarbeiteten physikalischen und chemischen Parameter der Werkstoffe aber meist nicht viel. Ein Werkstoff, der die physikalische Festigkeit nicht zeigt, oder nicht vernünftig verarbeitbar ist, kommt von vornherein nicht für eine therapeutische Anwendung in Frage. Analog helfen die chemisch-physikalischen Eigenschaften bei der Entwicklung eines Medikamentes. In beiden Fällen dienen die ermittelten chemischen Werte und Materialeigenschaften jedoch kaum der klinischen Erprobung. Um die therapeutische Breite eines Werkstoffes einschätzen zu können, kommen wir somit nicht um klinische Tests herum. Zuvor nutzen wir aber eine Reihe von Möglichkeiten von vorklinischen Evaluationen. Diese können klären, wann ein neuer Werkstoff überhaupt als sicher betrachtet werden darf. Müssen wir nicht die gleichen Kriterien ansetzen wie bei Medikamenten? Der Standard bei diesen erhöht sich zufolge zunehmender biologischer Erkenntnis unaufhaltsam. Je mehr wir über die Biologie wissen, desto mehr wollen wir auch die Auswirkungen eines neuen Medikamentes verstehen.

*Unerwünschte Wirkungen müssen gegenüber erwünschten sorgfältig abgegrenzt werden. Die therapeutische Breite definiert uns den Spielraum.*

## Wie reagiert unser Organismus?

Bei der Verwendung von Werkstoffen interessieren uns die Auswirkungen auf die gesamte Biologie unseres Organismus. Dazu gehören alle Ebenen, auch die psychische. Wir müssen immer davon ausgehen, dass der ganze Körper irgendwie reagieren kann. Wir haben das Glück, dass sich viele unserer Werkstoffe seit Jahren, wenn nicht Jahrzehnten, grundsätzlichlich bewährt haben. Ihre therapeutische Breite ist erfahrungsgemäss also sehr gross. Um Reaktionen des ganzen Körpers abzuklären, stehen uns verschiedene Methoden und Techniken zur Verfügung: Bei einer *Verträglichkeitsabklärung* können Materialien auf die Haut aufgebracht, injiziert oder implantiert werden. Reizungen oder Fremdkörperreaktionen werden dann histologisch ausgewertet. Meist können solche Methoden jedoch nur im Tierversuch angewendet werden. Für Abklärungen beim Menschen stehen uns verschiedene *Hauttests* zur Verfügung. Diese werden in der

Regel durch Dermatologen durchgeführt. Der Komplementärmediziner verwendet eine Reihe anderer Verfahren, um die Verträglichkeit zu beurteilen. Beiden fehlen Erklärungen zu den molekularen Wirkungsmechanismen, wie sie von der biologischen Seite generell akzeptiert werden könnten. Der Hauttest mag den Effekt eines Metalles auf der Haut aufzeigen, die orale Mukosa kann jedoch aufgrund ihrer unterschiedlichen zellulären Zusammensetzung eine andere Pathologie zeigen. Die Einschätzungen der Komplementärmediziner beruhen auf energetischen Systemen oder Funktionskreisen. Ihre Praktiken sind ebenfalls nicht unumstritten und auch nicht für jedermann nachvollziehbar.

*Untersuchung der Reaktionen des Körpers sind auf verschiedensten Ebenen mit verschiedensten Werkzeugen angezeigt: Histologie, Immunhistochemie, Zellbiologie, Molekularbiologie, Verfahren der Komplementärmedizin.*

Etwas einfacher wird die Abklärung, wenn wir uns auf ein einzelnes Gewebe konzentrieren können. Im Falle einer *Kontaktallergie* können hypothetische Wirkungsmechanismen im Gewebe, welche die Ätiologie erklären, zumindest plausibel erläutert werden. Detailliertere Wirkungsmechanismen kennen wir derzeit einzig aufgrund von *in vitro* durchgeführten Zell- und Gewebekulturen. Der Einfluss von Werkstoffen oder deren Bestandteilen kann in solchen Kultursystemen getestet werden. Die Ergebnisse müssen naturgemäss relativiert werden, da viele Einflüsse zum vornherein ausgeschaltet werden. Wenn unsere Tests keine Reaktionen aufzeigen, heisst dies somit noch nicht, dass der Werkstoff keine unerwünschten Wirkungen zeigen könnte. Wenn er aber Auswirkungen auf unsere einfachen Kultursysteme zeigt, dann müssen wir von einer potentiellen Nebenwirkung sprechen und ein Fragezeichen hinter die Verwendung des Materials setzen.

## Biofunktionalität und Biokompatibilität

Zu überlegen ist im weiteren auch, *welche Materialeigenschaften wir testen wollen, und welche Testverfahren sich für diese am ehesten eignen*. Wir werden mit unzähligen verschiedenen Materialeigenschaften, wie zum Beispiel dem Korrosionsverhalten, der elektrischen Leitfähigkeit, der Oberflächenspannung, der Löslichkeit etc. konfrontiert. Jede der Eigenschaften könnte unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Von der biologischen Seite betrachtet, liegt es uns am nächsten, unsere zellbiologischen Kultursysteme möglichst an die natürlich bestehenden Bedingungen anzunähern. Wir fügen den Zellen eine physiologische Pufferlösung hinzu, in welcher das Material zuvor eingelegt worden war, und messen zelluläre Reaktionen. Diese können sehr mannigfaltig sein. Am naheliegendsten ist es, vorerst die Zellproliferation zu messen. Sie soll durch den getesteten Werkstoff unbeeinflusst bleiben. Weitere Kriterien sind die Differenzierung, die Zellmorphologie, Adhäsionseigenschaften, Stoffwechselprodukte, Interaktionen mit anderen Zellen und die Signalübermittlung. Um an solche zelluläre Information heranzukommen, bietet uns die moderne Molekular- und Zellbiologie feinste Instrumente und Techniken an. Wir können nach dem heutigen Wissensstand nicht mehr akzeptieren, dass als einziges Kriterium der unter dem Lichtmikroskop beobachtete morphologische Befund dasteht!

*Was ist uns am wichtigsten? Die Toxizität, Karzinogenizität, Sensibilisierung, Pharmakokinetik oder das Korrosionsverhalten?*

Befassen wir uns also mit den oben erwähnten weiteren Eigenschaften und Reaktionen. Wenn es sich, wie meist, um *entzündliche Reaktionen infolge eines Werkstoffes* handelt, so liegt es nahe, Moleküle zu untersuchen, welche bekanntlicherweise in der Entzündung eine Rolle spielen. Hier stellt sich aber ein nicht zu vernachlässigendes Problem: Der Wissenszuwachs in diesem relativ jungen, aber äusserst aktiven Forschungsgebiet läuft in einem ungeheuren Tempo ab. Noch vor zehn Jahren waren nur wenige zelluläre Entzündungsmediatoren wie Zytokine bekannt. Heute wird praktisch monatlich ein neues Zytokin oder ein Zytokin-Rezeptormolekül in der biomedizinischen Literatur präsentiert. Das genügt noch nicht: von manch bekanntem Zytokin werden auch neue zusätzliche Funktionen entdeckt. Mit der Erkenntnis, dass diese Moleküle bei allen möglichen Entzündungsvorgängen eine Rolle spielen, haben wir umzugehen, wenn wir Werkstoffe auf ihr entzündliches Potential untersuchen wollen.

Wir haben die Möglichkeit, die *Biokompatibilität in vitro* oder *in vivo* zu testen. Unter *in vitro* verstehen wir Tests mit Zell-, Gewebe- oder Organkulturen. Diese Tests sind als sogenannte «*screening*»-Tests sehr wertvoll, da bedeutend einfacher und billiger durchführbar als *In-vivo*-Untersuchungen. Werkstoffe, welche schon in relativ einfach aufgebauten *In-vitro*-Versuchen negative Wirkungen zeigen, können gleich eliminiert werden. Zudem können interessante molekulare Stoffwechselwege geklärt werden. Sie ermöglichen es uns dadurch, plausible Zusammenhänge zwischen bestimmten Werkstoffeigenschaften und zellulären Reaktionen aufzuzeigen. Sie erlauben jedoch kaum, Werkstoffe generell als biokompatibel zu bezeichnen. Unter *in vivo* Tests verstehen wir klinische Studien an Tieren oder Menschen. Als Langzeitversuche sind sie sehr aufwendig und teuer, geben hingegen Aufschluss über das gesamte Verhalten eines Organismus. Sie lassen aber leider kaum Aufschlüsse über die molekularen Mechanismen und kausalen Zusammenhänge zu und lassen nur Spekulationen über die Pathogenese zu.

Biokompatibilitätstests haften des weiteren die grosse *Unsicherheit bezüglich der Langzeitwirkung* an. Wir beobachten kaum Reaktionen, die sofort auftreten. Allergische Reaktionen des

Soforttyps sind im zahnärztlichen Alltag eher von Medikamentenverabreichungen denn von verwendeten Werkstoffen her bekannt. Mit Reaktionen des verzögerten Typs werden wir manchmal konfrontiert; bekannt und dokumentiert sind vor allem Nickel-Allergien. Mit *in vivo* Tests kann die *in vitro* Kompatibilität erhärtet werden. Bei diesen Tests muss das Zielorgan – die orale Mukosa und nicht die Haut – im richtigen Wirt im Vordergrund stehen. Um Antworten auf diese Problematik zu erhalten, haben wir viele Grundlagen zu erarbeiten. Es stehen uns dazu heute neue, erfolgsversprechende Methoden und Hilfsmittel zur Verfügung. Wir arbeiten in unserem Forschungslabor an dieser Front mit der Zuversicht, molekulare Wirkungsmechanismen ergründen, unerwünschte Wirkungen erklären und dadurch auch reduzieren zu können.

## Werkstoffe zum Nutzen der Patienten

Was bleibt uns von der oben gezeigten Problematik, wenn es darum geht unsere Patienten sinnvoll zu betreuen? An erster Stelle steht sicher die Information und eine offene Beratung. Es dient der Sache kaum, in Schwarzweiss zu malen. Ein Label «*BIOKOMPATIBEL*» kann es meines Erachtens vernünftigerweise (noch) nicht geben. Um insbesondere auf Werkstoffe sensibilisierte Patienten zu informieren, können wir folgende Punkte aufführen:

- Zur Vereinfachung vergleichen wir Werkstoffe mit Medikamenten.
- Wir gehen immer davon aus, dass mögliche unerwünschte Wirkungen auftreten können.
- Von neuen Werkstoffen wissen wir wenig bezüglich biologischem Langzeitverhalten.
- Neue Werkstoffe sind oft viel komplexer und komplizierter in der Verarbeitung, daher auch meist teurer.
- Wir haben eine grosse Palette von Werkstoffen, die sich über Jahrzehnte sehr gut bewährt haben.
- Keine unerwünschte Nebenwirkungen zeigt nur der natürliche, gesunde Zahn in einem gesunden Parodont.