

# Toxikologie

für Studierende der Zahnmedizin

Aufgabe der Toxikologie: Untersuchung von möglichen Schadwirkungen von Expositionen auf den Menschen

Ziel: Das Risiko von Expositionen abzuschätzen und Gefahren abzuwenden

# Aufgaben verschiedener Bereiche der Toxikologie

- **Arzneimitteltoxikologie:** Prüfung neuer Arzneimittel vor der Zulassung auf akute und chronische Toxizität
- **Prüfung sonstiger Substanzen:** vor der Zulassung bzw. „Altstoffe“: Pestizide, Kosmetikinhaltstoffe, Industriechemikalien, Luftschadstoffe, ....
- **Arbeitsumfeld:** Grenzwerte für akute und chronische Belastung etablieren
- **Klinische Toxikologie:** Diagnose und Therapie akuter Vergiftungen
- **Umwelttoxikologie:** Schadwirkung chemischer Stoffe auf Ökosysteme (Luft, Boden, Wasser, Pflanzen, Tiere) und Rückwirkung auf Menschen
- **Forschung (Beispiele):** natürliche und zugesetzte Nahrungsinhaltsstoffe, Neurotoxikologie, Immuntoxikologie, chemische Kanzerogenese, Wirkung von Substanzgemischen, Dosis-Wirkungsbeziehungen (Schwellenwerte), usw.....

# Toxikologische Risikobewertung

EXPOSITION: HOCH

GERING

HOCH

GEFAHR: GERING

HOCH

HOCH



RISIKO:

GERING

NIEDRIG

HOCH

Bildquelle: <https://www.nanopartikel.info/nanoinfo/grundlagen/1083-risiko-grundlagen> (25.5.20)

Verschiedene Stadien eines Risiko Szenariums

(Bildquellen von links nach rechts: © dtvphoto/fotolia.com; dijital\_kalem/fotolia.com; Zirkus Krone)

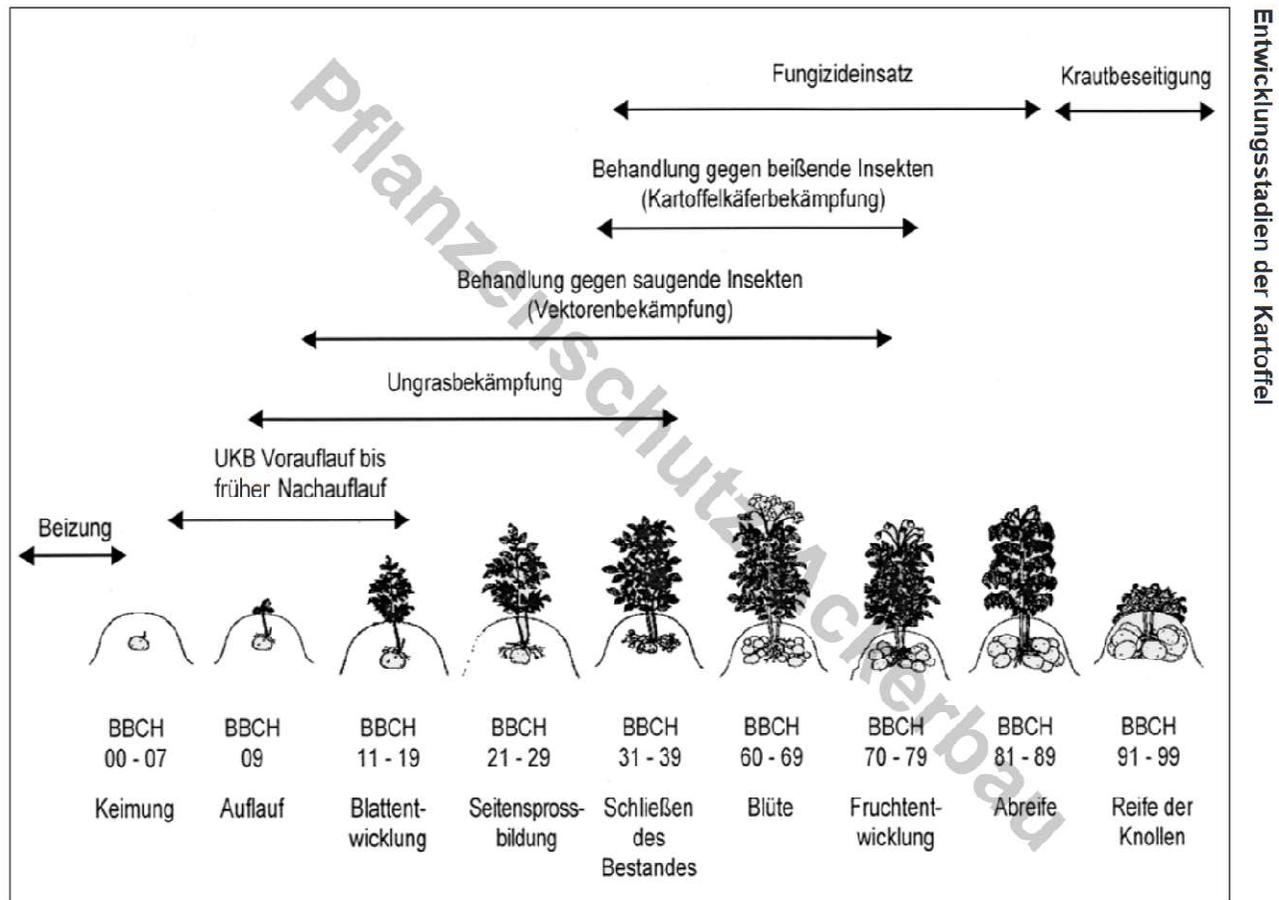
# Beispiel: Toxizität von Pestiziden

## **Industrienationen:**

chronische Toxizitäten (endokrin, neurotoxisch, immuntoxisch, kanzerogen) diskutiert

## **Weltweit:**

hunderttausende Todesfälle pro Jahr durch Pestizidvergiftungen (gefährliche oder verbotene Substanzen, fehlender Schutz, fehlerhafte Ausbringung....)



Bildquelle: <https://www.agrarheute.com/media/2018-05/18-06-kartoffeln-data.pdf> (29.4.20)

## The 2018 European Union report on pesticide residues in food

European Food Safety Authority (EFSA) , Paula Medina-Pastor, Giuseppe Triacchini

First published: 02 April 2020 | <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6057>

Of the 11,679 samples analysed:

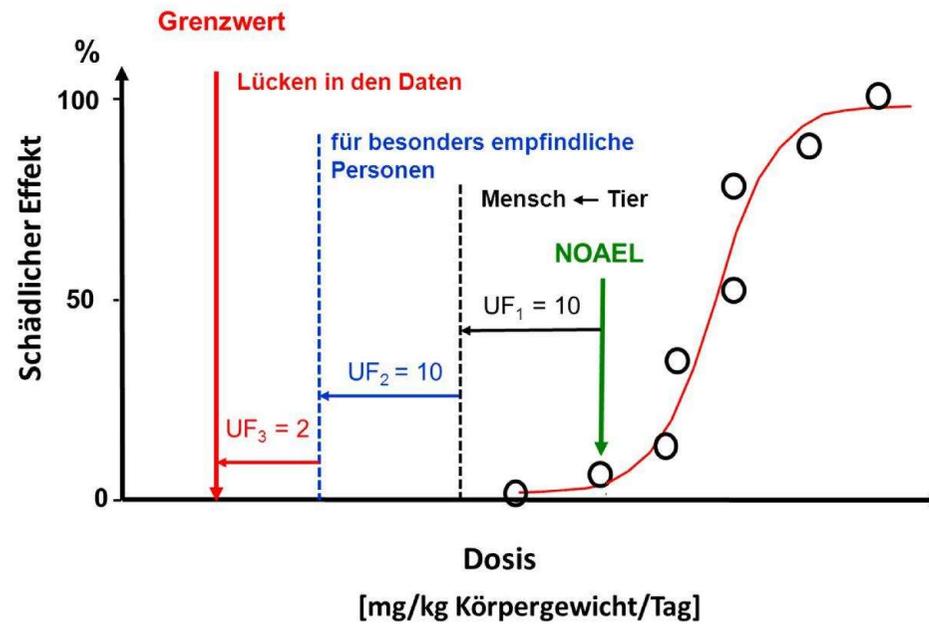
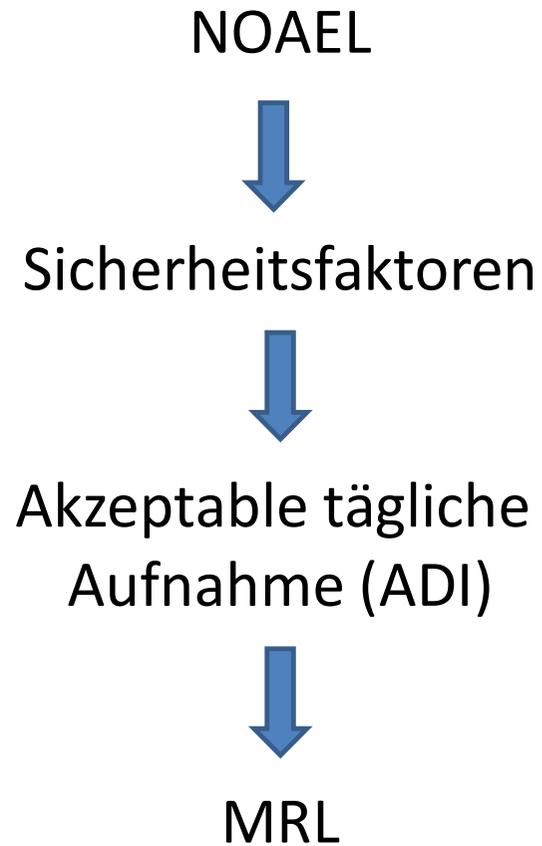
- 58% were found to be without quantifiable levels of residues (residues < LOQ).
- 40.6% contained one or more pesticide residues in concentrations above the LOQ and below or equal to the maximum residue levels (MRLs).
- 1.4% contained residue concentrations exceeding the MRLs.

Quelle: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2020.6057> (30.4.2020)

## The 2018 European Union report on pesticide residues in food

- Among the EUCP commodities of plant origin grown in the EU territory, the following non-EU-approved pesticides were reported to **exceed the legal limit**:  
omethoate in aubergines; bitertanol, carbendazim (RD) and flusilazole in broccoli; dieldrin (RD) and chlorfenapyr in melons; chlorfenapyr and triadimefon in sweet peppers; carbendazim (RD), omethoate and acephate in table grapes; carbendazim (RD) and fenitrothion in wheat and iprodione (RD) in virgin olive oil.
- Among the commodities of animal origin (i.e. bovine fat and chicken eggs), fat-soluble persistent organic pollutant pesticides (i.e. DDT (RD), hexachlorobenzene and lindane) were the substances most frequently quantified. These substances are **no longer used as pesticides but are very persistent in the environment** and can be therefore still found in the food chain.

Quelle: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2020.6057> (30.4.2020)



$$\text{Grenzwert} = \text{NOAEL} / \text{UF}_1 \times \text{UF}_2 \times \text{UF}_3$$

Quelle: <https://books.openedition.org/ksp/101> (30.4.20)

# Todesursachen 2017

Ursache	Zahl
<b>Vergiftungen gesamt</b>	<b>3456</b>
Drogen und Betäubungsmittel	452
Alkohol	242
Sonstige AM, Drogen, biol. Substanzen	851
Kohlenmonoxid	608
Sonstige Gase, Dämpfe, Rauch	208
<b>Todesfälle gesamt</b>	<b>932 272</b>
Verkehrsunfälle	3180

# Erstversorgung bei Vergiftung

1. Lebensrettende Basismaßnahmen (Sicherung Atmung/Kreislauf)
2. Giftelimination
3. Antidot-Therapie
4. Asservierung (Probenahme)
5. Transport

# Giftelimination

## **Primäre Elimination (vor Resorption)**

- Induziertes Erbrechen
- Magenspülung
- Haut-/Augenreinigung
- Darmspülung
- Aktivkohle

## **Sekundäre Elimination (nach Resorption)**

- Aktivkohle
- Hämodialyse
- Hämoperfusion
- Forcierte Diurese
- Antidot-Therapie

# Giftinformationszentralen:

- Beratung der Bevölkerung sowie des medizinischen Fachpersonals
- Identifizierung der Noxen (regionale Pflanzennamen, „Drogenslang“ ...
- Abschätzung der Exposition
- Beurteilung klinischer Symptome
- Empfehlung zu Diagnostik/Therapie, Laborverweise, Sammelstelle für Antidote
- **Telefon: Vorwahl der Stadt + 19 240**

Berlin	(030)	19 240
Bonn	(0228)	19 240
Erfurt	(0361)	730 730
Freiburg	(0761)	19 240
Göttingen	(0551)	19 240
Homburg	(06841)	19 240
Mainz	(06131)	19 240
München	(089)	19 240

# Kohlenmonoxid

- Farblos, geruchlos, nicht reizend
- Entstehung bei
  - Unvollständiger Verbrennung organischen Materials (schlechtziehende Kohle, Öl, Gasöfen)
  - Feuer → Brandrauch, glühende Restfeuer
  - Auspuffgase: früher bis 10%, heute 0.1% (Kat)
- Häufigste tödliche Vergiftung in Industrienationen
- pro Jahr mehr als 3000 Vergiftungen mit CO
- etwa 1000 Todesfälle/Jahr, Tendenz zunehmend

# Kohlenmonoxid

Bindet an Hämoglobin mit 250-facher Affinität im Vergleich zu Sauerstoff

Folge: Hypoxie (v.a. Gehirn, Myokard)

Symptome *in Abhängigkeit des [Hb CO] -Gehaltes*

5-10%	leichte Einschränkung des Visus
10-20%	Kopfschmerz, Mattigkeit, Kurzatmigkeit, Herzklopfen
20-30%	Schwindel, Bewußtseinseinschränkung
30-40%	Haut rosa, Bewußtseinsschwund, Kreislaufkollaps
40-60%	tiefe Bewußtlosigkeit, Lähmung, Ateminsuffizienz
60-70%	Tod innerhalb 10-60 min

Spätsyndrom: neuropsychiatrische Störungen

- Therapie
1. Frischluft, Beatmung
  2. Sauerstoffbeatmung mit Überdruck

# **Toxikologie von Zahnmaterialien bzw. von im Mundraum theoretisch sichtbaren Vergiftungen**

## Minamata-Krankheit: 1950er Jahre, Japan

- Schädigungen am zentralen Nervensystem durch chronische Quecksilbervergiftung durch Abwässer eines Chemiewerkes. Etwa 10.000 Menschen geschädigt und 3.000 gestorben.
- Nachkommen der Überlebenden zeigen u.a. neurologische Störungen (reduzierter IQ, Krämpfe, Bewegungsstörungen...) sowie Fehlbildungen (teratogene Wirkung)

# Quecksilber (Hg)

Quellen:

- Nahrung (Fisch, Methylquecksilber)

Lebensmittel	Quecksilber-Gehalt – angegeben in µg – pro 100 g Lebensmittel
Nordseekrabe <sup>1</sup>	7,07
Kabeljau <sup>6</sup>	7,6
Tintenfisch <sup>4</sup>	9,97
Seelachs <sup>6</sup>	12,2
Flunder <sup>6</sup>	13,3
Aal (geräuchert) <sup>3</sup>	17,08
Rotbarsch <sup>6</sup>	24,1
Heilbutt <sup>6</sup>	28,8
Thunfisch <sup>6</sup>	33,7
Kartoffel <sup>1</sup>	0,18
Zwiebel <sup>1</sup>	0,23
Roggenkörner <sup>2</sup>	0,1
Weizenkörner <sup>2</sup>	0,33
Reis <sup>1</sup>	0,59
Feta <sup>3</sup>	0,39
Sahnejoghurt <sup>1</sup>	0,4
Blauschimmelkäse <sup>3</sup>	0,43

Quelle:  
<https://www.eucell.de/ernaehrung/lebensmittellisten/umweltbelastungen-schwermetalle-etc/quecksilber.html> (23.4.20)

# Quecksilber (Hg)

## Quellen:

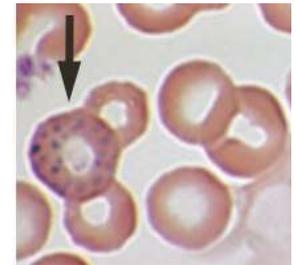
- Nahrung (Fisch, Methylquecksilber)
- Amalgam (50% Hg, 35% Silber, 13% Zinn, 2% Kupfer)
- Alte Fieberthermometer: metallisches Quecksilber, oral nicht stark toxisch, Dämpfe toxisch

Freisetzung aus Amalgamfüllungen ergibt auch bei vielen Füllungen weniger als 10% der Menge, die erste Symptome hervorrufen würde. Ab  $\geq 35 \mu\text{g Hg/l}$  Blutspiegel wäre mit ersten Vergiftungssymptome wie Fingerzittern und Reizbarkeit zu rechnen. Begleitsymptome sind Zahnfleischentzündungen, vermehrter Speichelfluss und ein metallischer Geschmack im Mund.

# Blei

## Symptome einer chronischen Bleivergiftung

- Wirkungen: neurotoxisch, Hemmung Hämoglobinsynthese, Wirkung auf glatte Muskulatur
- Klassische Symptome wie basophile Tüpfelung der Erythrozyten, Anämie, „Fallhand“, Bleikoliken und Bleisaum am Zahnfleisch erfordern hohe Belastung
- Heute eher: Bauchschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Reizbarkeit, graugelbe Verfärbung der Haut, Störungen der Nierenfunktion
- Neurotoxizität: Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, und als Langzeitfolge bzw. während Gehirnentwicklung resultierend eine Intelligenzminderung



<https://de.wikipedia.org/wiki/Bleivergiftung>, CC-BY 2.0  
<http://cnx.org/content/m15003/latest/> 23.4.20



Busse et al., Deutsches Ärzteblatt 105, 757 2008



<http://www.befund.net/Neurologie/Fallhand/> (23.4.20)

# Schwermetallsaum hier: Bleisulfidablagerung



Busse et al., Deutsches Ärzteblatt 105, 757 2008

# Aktuelle Aufnahmequellen:

- Luft (partikelgebunden): Industrie, Zigarettenrauch, Farbe
- Lebensmittel
  - Pflanzliche Nahrung: Staubsedimentation; Pilze
  - Tierische Nahrung: Tierfutter; Muscheln
  - Gefäße (bleihaltige Glasuren und Verschlüsse)

# Notre-Dame

## Großbrand im April 2019



Bildquelle: Thibault Camus/ AP, <https://www.spiegel.de/wissenschaft/technik/notre-dame-in-paris-warum-sich-das-feuer-so-schnell-ausbreitete-a-1263078.html> (23.4.20)

- Dachkonstruktion und Turmabdeckung enthielt viel Blei → bei Feuer geschmolzen
- Geschätzt mehrere hundert Tonnen Blei freigesetzt
- erhöhte Bleiwerte an einigen Schulen und Kinderkrippen in der Umgebung
- Ende Juli Unterbrechung der Arbeit wegen des zu hohen Bleigehalts an Boden/Wänden

Regionale Gesundheitsagentur (ARS) :

- 877 Kinder in fünf benachbarten Stadtteilen untersucht
- 12 x Bleivergiftungen  $>50\mu\text{g/l}$  (bis zu  $135\mu\text{g/l}$ )
- 78 Kinder unter ärztlicher Aufsicht, da  $>25\mu\text{g/l}$
- Durchschnitt unbelasteter Kinder der selben Gegend ist  $13,5\mu\text{g/l}$

Quelle: <https://www.infosperber.ch/Gesundheit/Notre-Dame-de-Paris-Behorden-verharmlosen-Bleivergiftungen> (23.4.20)

# Behandlung von Metallvergiftungen

- Chronische Belastung durch Umwelt:
  - Identifizierung und Eliminierung der Quelle
- Chelatbildner (komplexieren Metallionen), z.B.:
  - Dimercaptopropansulphonat (DMPS), z.B. bei Blei, Quecksilber, Arsen
  - Ca-Na<sub>2</sub>-Ethyldiamintetraacetat (EDTA), z.B. bei Blei
  - D-Penicillamin, z.B. bei Blei, Quecksilber
  - Deferoxamin, bei Aluminium, Eisen

# Kunststoffe

- Acrylate (BisGMA, UDMA, TEGDMA, HEMA), dazu Stabilisatoren, Initiatoren für Polymerbildung, evtl. Weichmacher,.....
- chemisch freie, nicht vernetzte Monomere können aus der Füllung herausgelöst werden
- Monomere sind in mM Konzentrationen in vitro in Zellkultur genotoxisch, dh sie besitzen ein mutagenes Potential
- im Mund werden jedoch nur  $\mu\text{M}$  Mengen erreicht  $\rightarrow$  vermutlich unbedenklich
- durch Hautkontakt mit der unpolymerisierten Kompositpaste können Allergien ausgelöst werden; Handschuhe bieten nur geringen Schutz

# Keramiken

- Keramischer Staub bei Verarbeitung: erhöhtes Risiko für Silikose („Staublunge“) bei Zahntechnikern
- Aluminiumoxid-Keramiken: setzen bis zu 30 µg/Tag Lithium frei (therapeut. Dosis Li 1000 µg/Tag, ADI 2000 µg/Tag)
- Siliziumoxid-Keramik: Flusssäure zum Ätzen, schwer heilende schmerzhaft Verätzungen beim Verarbeiten



Bildquelle: <https://www.aliem.com/tricks-of-trade-calcium-gel-for/> (25.5.20)

# Toxizität von Fluorid



- Verzehr einer Tube fluorierter Zahnpasta
- Erste akut toxische Effekt bei  $> 5 \text{ mg/kg}$
- 3 jähriges Kind, wiegt  $15 \text{ kg}$   $\rightarrow$  toxisch ab  $75 \text{ mg}$
- $75 \text{ ml}$  Tubeninhalte, Fluoridgehalt  $500 \text{ ppm}$   $\rightarrow 37,5 \text{ mg}$  Fluorid
- $100 \text{ ml}$  Tubeninhalte, Fluoridgehalt  $1450 \text{ ppm}$   $\rightarrow 145 \text{ mg}$  Fluorid

**Zahnpasta Junior, ab 6 Jahre, 100 ml**

\*Enthält Natriumfluorid ( $1.450 \text{ ppm}$  Fluorid)

Nur für Kinder ab 6 Jahren

# Fluorose

- Chronische Überdosierung: bei Kindern bis 8 Jahre Störung der Zahnschmelzbildung auch der bleibenden Zähne bei mehr als 0.1mg/kg täglicher Zufuhr (Dentalfluorose)
- >10% der heute 20-25-jährigen betroffen



Leichte Form der Zahnfluorose

# Bleichmittel

- Meist Wasserstoffperoxid, diverse Zusatzstoffe
- Reaktive Sauerstoffspezies → oxidieren Verfärbungen, aber oxidieren auch andere Biomoleküle und wirken zelltoxisch
- In vitro genotoxisch (mutagenes Potential) in  $\mu\text{M}$  Bereich (z.B.  $100\mu\text{M}$ )
- Zellschädigende Effekte vermutlich eher lokal und reversibel

Review > [J Prosthet Dent. 2022 Mar 10;S0022-3913\(22\)00083-X.](#)

doi: [10.1016/j.prosdent.2022.02.001](#). Online ahead of print.

## Potentially carcinogenic effects of hydrogen peroxide for tooth bleaching on the oral mucosa: A systematic review and meta-analysis

Felipe Martins Silveira <sup>1</sup>, Lauren Frenzel Schuch <sup>2</sup>, Tuany Rafaeli Schimidt <sup>3</sup>,  
Marina Paporotto Lopes <sup>4</sup>, Vivian Petersen Wagner <sup>5</sup>, Bruna Barcelos Só <sup>3</sup>, Renato Miotto Palo <sup>6</sup>,  
Manoela Domingues Martins <sup>7</sup>

Affiliations

PMID: 35282937 DOI: [10.1016/j.prosdent.2022.02.001](#)

### Results:

- 13 articles (5 animal and 8 clinical studies)
- 3 of the 5 animal studies associated the bleaching agents with a carcinogen and demonstrated an enhancement of the carcinogenic effect, but probably with the bleaching agent acting only as a promoter.
- 5 clinical studies concluded that the bleaching agents did not cause mutagenic stress on the oral mucosa by using the micronucleus test.

**Conclusions:** This systematic review indicated that hydrogen peroxide does not appear to have carcinogenic effects on the oral mucosa.

# Beratung für Zahnärzt\*innen und Patient\*innen

Ludwig-Maximilians-Universität München LMU

Internationales Beratungszentrum für die Verträglichkeit von Zahnmaterialien BZVZ

<http://www.dentaltox.com>

Leiter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Franz-Xaver Reichl

E-Mail: [reichl@lmu.de](mailto:reichl@lmu.de)

Zahnärzte sollten folgende Daten ihrer Patienten per E-Mail übermitteln:

1. Patientename
2. Telefonnummer des Patienten (Festnetz und Handynummer)
3. Kurze (!) Beschreibung der Beschwerden des Patienten
4. Adresse und Telefonnummer des behandelnden Zahnarztes

→ Vom Zahnarzt übermittelte hilfeschende Patienten erhalten dann schnellstmöglich einen Rückruf zur Zahnberatung.