

SABRINA STROBEL  
ELMAR HELLWIG

Klinik für Zahnerhaltungskunde  
und Parodontologie  
Department für Zahn-, Mund-  
und Kieferheilkunde  
Universitätsklinikum Freiburg

#### KORRESPONDENZ

Dr. Sabrina Strobel  
Universitätsklinikum Freiburg  
Department für Zahn-, Mund-  
und Kieferheilkunde  
Klinik für Zahnerhaltungskunde  
und Parodontologie  
Hugstetter Strasse 55  
D-79106 Freiburg  
Tel. 0761 270-48130  
Fax 0761 270-47620  
E-Mail: sabrina.strobel  
@uniklinik-freiburg.de

SWISS DENTAL JOURNAL SSO 125:  
141-145 (2015)  
Zur Veröffentlichung angenom-  
men: 28. Januar 2014

# Der Einfluss von Matrix-Metallo- proteinasen und Chlorhexidin auf den adhäsiven Verbund

Eine Literaturübersicht

#### SCHLÜSSELWÖRTER

Chlorhexidin,  
Matrix-Metalloproteinasen (MMP),  
Endopeptidasen,  
Hybridschicht,  
Kollagen,  
Dentin

#### ZUSAMMENFASSUNG

In der modernen Adhäsivtechnik stellt der Verbund zwischen Dentin und Füllungsmaterial (Komposit) die grösste Herausforderung dar. Der durch die Säure-Ätz-Technik (Etch-and-rinse-Technik) erzeugte Verbund zum Dentin verliert in den ersten 0,5–5 Jahren deutlich an Stärke, was zu Sekundärkaries, Hypersensibilitäten und Füllungsverlusten führen kann. Für den Verlust der Haftung können zwei Tatsachen massgeblich sein: Erstens wird das durch das Ätzen des Dentins mit Phosphorsäure freigelegte Kollagen nur unvollständig vom anschliessend verwendeten Haftvermittler infiltriert. Dadurch verbleibt zwischen Hybridschicht und Dentin eine Schicht von freigelegtem, aber nicht infiltriertem Kollagen (sog. Nanoleakage). Zweitens enthält dieses nicht infiltrierte Kollagen Matrix-Metalloproteinasen (MMP), die zu dessen Abbau führen können. Diese

Enzyme liegen grundsätzlich in inaktiver Form im Dentin vor, werden aber durch Phosphorsäure und Haftvermittler aktiviert. Folglich kann es zur Desintegration der Hybridschicht und zum allmählichen Verlust des Dentinhaftverbundes kommen. Eine Möglichkeit, dies zu verhindern, ist die Inhibition dieser MMP durch Chlorhexidin. Bei der Verwendung von Chlorhexidin als therapeutischem Primer *nach* dem Ätzvorgang werden die MMP unspezifisch gehemmt, wodurch nachweislich sowohl die Hybridschicht als auch der Dentinhaftverbund länger erhalten bleiben. Infolgedessen kann auf Grundlage der in dieser Literaturübersicht berücksichtigten Studien die Verwendung von Chlorhexidin (0,2%) in Form einer reinen wässrigen Lösung als «therapeutischer Primer» bei Etch-and-rinse-Systemen empfohlen werden.

## Einleitung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Überblick über die Literatur zur Wirkung von Matrix-Metalloproteinasen und Chlorhexidin auf den adhäsiven Verbund zu geben.

Dazu wurde innerhalb der PubMed-Datenbank eine Literatursuche zu diesem Thema durchgeführt. Die Suchbegriffe waren: «matrix-metalloproteinases» AND «chlorhexidine», «collagen» AND «matrix-metalloproteinases» AND «chlorhexidine», «bond strength» AND «chlorhexidine», «hybrid layer» AND «chlorhexidine», «matrix-metalloproteinases» AND «bond strength». Nach Durchsicht der Arbeiten wurde

die Literatur durch die Suchoption «related citations» ergänzt. Es wurden Publikationen im Zeitraum von 1962 (Erstbeschreibung der Matrix-Metalloproteinasen durch GROSS & LAPIÈRE) bis Januar 2013 in diese Übersicht mit einbezogen.

## Matrix-Metalloproteinasen

Matrix-Metalloproteinasen (MMP) wurden erstmals im Jahre 1962 beschrieben (GROSS & LAPIÈRE 1962). Diese Enzyme gehören zu der Familie der Endopeptidasen (MAZZONI ET AL. 2012, THOMPSON ET AL. 2012) und sind ausserhalb der Zellen in der extrazellulären Matrix lokalisiert (HANNAS ET AL. 2007, KATO ET AL. 2011,

OSORIO ET AL. 2011). Unter physiologischen Bedingungen sind MMP am regulären Gewebeumbau beteiligt, indem sie durch Hydrolyse Proteine, darunter vor allem Kollagen, spalten können (SORSA ET AL. 2004, HANNAS ET AL. 2007, OSORIO ET AL. 2011). Ein derartiger kontrollierter, regulärer Gewebeumbau findet z.B. im Rahmen der Wundheilung oder Angiogenese statt (HANNAS ET AL. 2007, ZHANG & KERN 2009).

Für die Funktion von MMP sind Metallionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) essenziell (BRESCHI ET AL. 2007, HANNAS ET AL. 2007, TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2010B). MMP sind nahezu überall im Körper zu finden, unter anderem im Speichel, in der Sulkusflüssigkeit und im Dentin (ZHANG & KERN 2009, MOON ET AL. 2010, OSORIO ET AL. 2011). Im Dentin konnten fünf der insgesamt 23 humanen MMP nachgewiesen werden: MMP-2, -3, -8, -9 und -20 (VISE & NAGASE 2003, STANISLAWCZUK ET AL. 2009, MAZZONI ET AL. 2012) (Tab. I). Diese werden während der Dentinentwicklung von Odontoblasten gebildet und in Form von Proenzymen im Dentin eingelagert (KATO ET AL. 2011, MAZZONI ET AL. 2011, THOMPSON ET AL. 2012). Durch einen sauren pH-Wert, der unter 4,5 liegt, werden sie zu funktionstüchtigen Enzymen aktiviert (HANNAS ET AL. 2007, MOON ET AL. 2010, KATO ET AL. 2011).

Im Bereich des Dentin-Pulpa-Komplexes geht man derzeit davon aus, dass sie an der Organisation der extrazellulären Matrix vor der Mineralisation sowie an der Kontrolle der darauf folgenden Matrix-Mineralisation beteiligt sind (MOON ET AL. 2010, TERSARIOL ET AL. 2010). Des Weiteren scheinen sie auch bei der Bildung des peritubulären Dentins eine Rolle zu spielen (MOON ET AL. 2010, TERSARIOL ET AL. 2010). Die genaue Funktion der MMP im ausgereiften Dentin ist bis jetzt noch unklar (BRESCHI ET AL. 2009).

## MMP und dentale Erkrankungen

MMP spielen bei vielen dentalen Erkrankungen eine Rolle. So ist bekannt, dass MMP-8 an parodontalen Erkrankungen (SORSA ET AL. 2004, HANNAS ET AL. 2007, ZHANG & KERN 2009) und MMP-20 an der Entstehung von Fluorose und Amelogenesis imperfecta (HANNAS ET AL. 2007, ZHANG & KERN 2009, TERSARIOL ET AL. 2010) beteiligt sind. Zudem spielen MMP während der Erosionsentstehung im Dentin (KATO ET AL. 2010A, KATO ET AL. 2010B, KATO ET AL. 2011) und bei der Entstehung von Dentinkaries (TJÄDERHANE ET AL. 1998, ZHANG & KERN 2009, KATO ET AL. 2011) eine Rolle. Bei beiden Prozessen kommt es durch Säuren einerseits zur Demineralisation des Dentins und folglich zu freiliegendem Kollagen und andererseits zur Aktivierung der in diesem Kollagen vorliegenden MMP. Dies führt schliesslich zum Abbau des freigelegten Kollagens durch aktivierte MMP. Kariöse und erosive Zahnhartsubstanzdefekte im Dentin entstehen somit nach der erfolgten Demineralisation durch die saure Aktivierung der MMP und des daraufhin folgenden Kollagenabbaus. Dementsprechend konn-

ten Untersuchungen zeigen, dass MMP-Inhibitoren Erosionen bzw. deren Progression verhindern können und dabei sogar den Fluoriden überlegen zu sein scheinen (KATO ET AL. 2010A, KATO ET AL. 2010B).

## MMP in der Adhäsivtechnik

Die moderne Adhäsivtechnik wird sowohl bei Kompositfüllungen als auch beim adhäsiven Zementieren von indirekten Restaurationen, beispielsweise Inlays und Onlays, eingesetzt. Der kritische Punkt ist hierbei der Verbund zwischen hydrophilem Dentin und hydrophobem Komposit, dessen Kraft bzw. Festigkeit in den ersten 0,5–5 Jahren deutlich nachlässt (ZHANG & KERN 2009, PASHLEY ET AL. 2010, TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2010C). Eine Ursache für diesen Verlust an Verbundstärke ist die Hydrophilie der Haftvermittler, welche zur Wasseraufnahme und Auswaschung von Monomeren führt. Durch die Wasseraufnahme kann es zudem zu einer hydrolytischen Degradation von Monomeren (Dimethacrylaten) durch Speichel-Esterasen kommen. Zudem wird der Haftverbund durch den Dentinliquor negativ beeinflusst, der die Haftung des Komposits am Dentin ebenfalls beeinträchtigen kann. Zudem erschwert die Techniksensibilität der verschiedenen Adhäsivsysteme die Erzeugung eines beständigen Haftverbundes (MALACARNE ET AL. 2006, BRESCHI ET AL. 2010, DE MUNCK ET AL. 2010, LIU ET AL. 2011, PERDIAGO 2010, TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2010A, MAZZONI ET AL. 2012).

Die Adhäsivsysteme bei der Adhäsivtechnik lassen sich in Etch-and-rinse-Systeme (Säure-Ätz-Systeme) und Self-etch-Systeme (Selbst-Ätz- bzw. selbstkonditionierende Systeme) unterteilen, wobei MMP hier jeweils von unterschiedlich grosser Bedeutung sind.

### a) Etch-and-rinse-Systeme

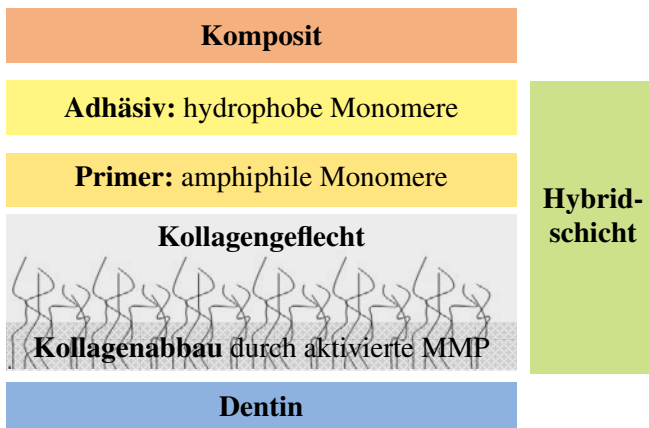
Bei Etch-and-rinse-Systemen (Säure-Ätz-Systemen) werden zunächst Schmelz und Dentin mit 37%iger Phosphorsäure geätzt. Die Säure legt dabei durch Demineralisation des Dentins ein Kollagengeflecht frei, welches dann vom anschliessend verwendeten Adhäsivsystem idealerweise komplett infiltriert wird und die sogenannte Hybridschicht bildet (BRESCHI ET AL. 2007, LOGUERCIO ET AL. 2009, TERSARIOL ET AL. 2010). Durch im Kollagengeflecht verbliebenes Wasser und durch den Diffusionsgradienten des Haftvermittlers kommt es jedoch nie zu einer kompletten Infiltration des freigelegten Kollagens. Am Boden der Hybridschicht kommt es stets zu Haftvermittler-armen, wasserreichen Bereichen, wo nicht infiltriertes, freies Kollagen verbleibt (BRESCHI ET AL. 2007, LOGUERCIO ET AL. 2009, PASHLEY ET AL. 2010).

Dieses Phänomen wurde 1995 von Sano et al. erstmals beschrieben und als Nanoleakage bezeichnet (SANO ET AL. 1995A, SANO ET AL. 1995B). Im Gegensatz zur Mikroleakage, bei der es zu einer Spaltbildung (10–30 µm) zwischen Dentin und (nicht adhäsiv befestigtem) Restaurationsmaterial kommt, handelt es sich bei der Nanoleakage um eine Undichtigkeit innerhalb der Hybridschicht (ohne Spaltbildung zwischen Dentin und Restaurationsmaterial). Die nanometergrossen Porositäten (20–100 nm) liegen hierbei im basalen Teil der Hybridschicht (Abb. 1) (SANO ET AL. 1995A, SANO ET AL. 1995B, SANO 2006).

Diese Besonderheit kann durch zu langes Konditionieren mit Phosphorsäure (PAUL ET AL. 1999, ZHAO ET AL. 2010) oder durch ein Übertrocknen des Dentins nach dem Ätzvorgang noch verstärkt werden (KANCA 1996, FERRARI & TAY 2003). Ein Übertrocknen des freigelegten Kollagengeflechts führt zu dessen Kollaps, wodurch die Penetration des Haftvermittlers und die Ausbil-

**Tab. I** Matrix-Metalloproteinasen (MMP), die im Dentin nachgewiesen werden konnten

MMP 2	Gelatinase A
MMP 3	Stromelysin 1
MMP 8	neutrophile Kollagenase 2
MMP 9	Gelatinase B
MMP 20	Enamelysin



**Abb. 1** Ort der Wirkung von MMP auf den Verbund zwischen Dentin und Komposit

ung einer Hybridschicht signifikant verschlechtert werden (KANCA 1996, FERRARI & TAY 2003). Durch ein Überätzen des Dentins kommt es zu einer tieferen Dentin-Demineralisation und mehr Kollagen wird freigelegt: Folglich kann der anschließend verwendete Haftvermittler die tiefe, basale Schicht des Kollagengeflechts schlechter infiltrieren, wodurch die Nanoleakage verstärkt wird (PAUL ET AL. 1999, ZHAO ET AL. 2010).

In dieser tiefen, basalen Schicht des nicht von Haftvermittler infiltrierten Kollagens werden vorhandene MMP, sowohl durch die verwendete Phosphorsäure (pH=0,4) als auch durch die im Haftvermittler enthaltenen sauren Monomere (pH=2–2,8), aktiviert (BRESCHI ET AL. 2007, PASHLEY ET AL. 2010, PASHLEY ET AL. 2011, MAZZONI ET AL. 2011). Alternativ dazu gibt es auch Hinweise darauf, dass Phosphorsäure zunächst die Aktivität der MMP senkt, dass aber der darauf folgende Haftvermittler diese wieder reaktiviert (MAZZONI ET AL. 2006, SANO 2006).

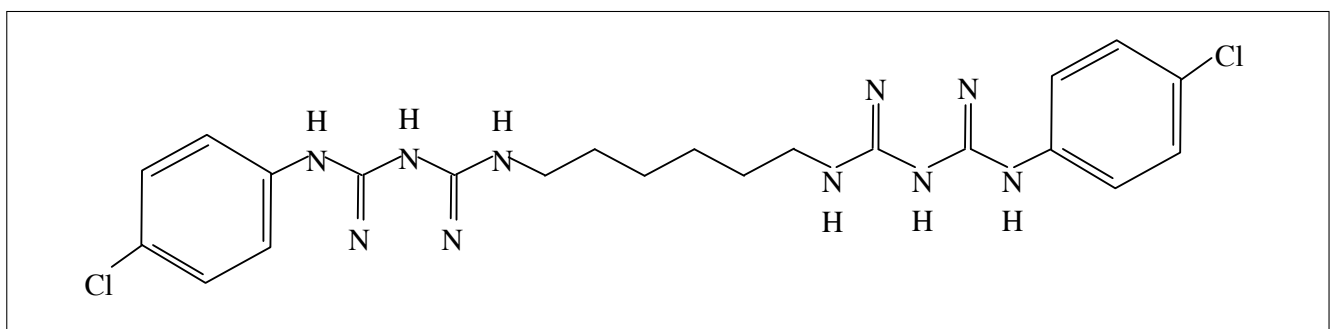
Folglich kommt es durch (re)aktivierte MMP am Boden der Hybridschicht zu einem Abbau des freien Kollagens und damit nach und nach zur Desintegration der gesamten Hybridschicht (Abb. 1) (SANO 2006, CARRILHO ET AL. 2007, ZHANG & KERN 2009, OSORIO ET AL. 2011, MAZZONI ET AL. 2012): Die nanometergrossen Porositäten nehmen zu und vereinen sich. Klinische Folgen hiervon sind Retentions- oder Füllungsverlust, Sekundärkaries und Hypersensibilitäten (CARRILHO ET AL. 2007, BRACKETT ET AL. 2009, LOGUERCIO ET AL. 2009, MOON ET AL. 2010).

Mazzoni et al. konnten mithilfe der *In-situ-Zymographie* einen direkten Nachweis von aktiven MMP innerhalb der Hybridschicht erbringen (MAZZONI ET AL. 2012): Dazu wurden histologische Schnitte mit speziellen Proteinen inkubiert, die an freiliegendes Kollagen binden und bei dessen Abbau durch MMP

Licht emittieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Lokalisation dieser Fluoreszenz exakt dem demineralisierten, aber nicht vom Haftvermittler infiltrierten Bereich (1–2 µm) am Boden der Hybridschicht entspricht. Hier findet also nachweislich Kollagenabbau durch MMP statt (MAZZONI ET AL. 2012). Die schrittweise Degradation der Hybridschicht *in vivo* wurde von Carrilho et al. in transelektronenmikroskopischen (TEM) Bildern festgehalten (CARRILHO ET AL. 2007): Nach 14 Monaten konnte im TEM ein deutlicher Abbau der erzeugten Hybridschichten gezeigt werden (CARRILHO ET AL. 2007).

Dass dieser Prozess allein durch endogene MMP und nicht auch von exogenen MMP aus dem Speichel verursacht wird, konnten Untersuchungen zeigen, bei denen zusätzlich zugesetzte exogene MMP keinen gesteigerten Kollagenabbau innerhalb der Hybridschicht verursachten (CARRILHO ET AL. 2007, TOLEDANO ET AL. 2007).

Um die Degradation der Hybridschicht durch MMP zu verhindern, muss das Ziel der adhäsiven Technik also entweder die komplette Infiltration des von der Phosphorsäure freigelegten Kollagens oder die Inhibition der dort befindlichen MMP sein (ZHANG & KERN 2009, LIU ET AL. 2011). Zur Inhibition der MMP hat sich die Verwendung von Chlorhexidin (CHX) (Abb. 2) als therapeutischer Primer, das heisst nach dem Ätzworgang mit 37%iger Phosphorsäure und vor der Verwendung des jeweiligen Haftvermittlers, als geeignet erwiesen (HEBLING ET AL. 2005, BRESCHI ET AL. 2007, CARRILHO ET AL. 2007, LOGUERCIO ET AL. 2009, MOON ET AL. 2010, PASHLEY ET AL. 2010, BOUSHELL ET AL. 2011, OSORIO ET AL. 2011). CHX wirkt als unspezifischer MMP-Inhibitor, indem es ihre dreidimensionale Struktur verändert und den MMP zudem die für deren Funktion notwendigen Metallionen (Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>) entzieht (Abb. 3b) (LOGUERCIO ET AL. 2009, MOON ET AL. 2010, OSORIO ET AL. 2011, BOUSHELL ET AL. 2011). CHX ist dabei in der Lage, bereits in einer Konzentration von nur 0,02% alle im Dentin befindlichen MMP *in vitro* zu inaktivieren (CARRILHO ET AL. 2007, LOGUERCIO ET AL. 2009). Der grosse Vorteil von CHX ist zudem seine hohe Substantivität (LOGUERCIO ET AL. 2009, CARRILHO ET AL. 2010, LIU ET AL. 2011). CHX kann aufgrund seiner positiven Ladung durch unspezifische Bindungen über die reine Applikationszeit hinaus an Ort und Stelle verbleiben und seine Wirkung entfalten. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass die Konzentration und Applikationszeit von CHX nur eine untergeordnete Rolle spielt (CARRILHO ET AL. 2007, BRESCHI ET AL. 2009, LOGUERCIO ET AL. 2009). Dementsprechend reichen die Anwendungsempfehlungen von 2% CHX für 60 s (CARRILHO ET AL. 2007, BRESCHI ET AL. 2009, LOGUERCIO ET AL. 2009, MOON ET AL. 2010, BOUSHELL & SWIFT 2011, OSORIO ET AL. 2011) bis hin zu 0,002% CHX für 15 s (BRESCHI ET AL. 2009, LOGUERCIO ET AL. 2009). Allerdings sollte CHX, wie in allen



**Abb. 2** Strukturformel von Chlorhexidin

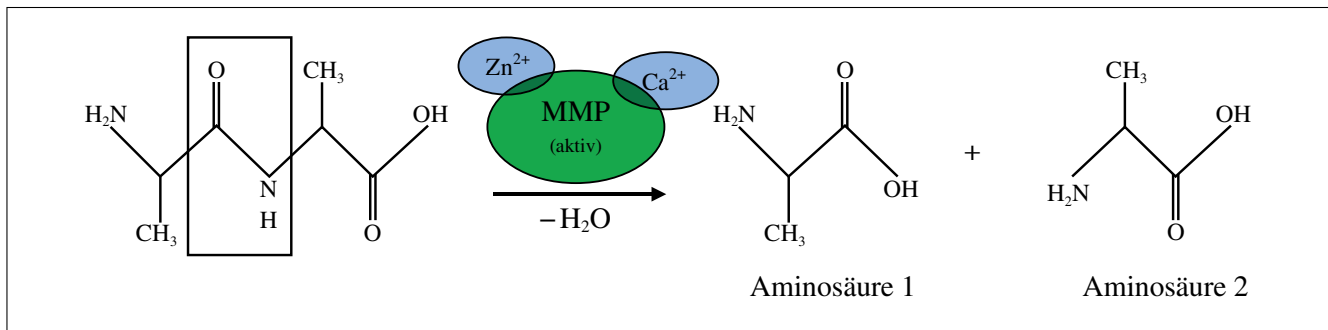


Abb. 3a Schematische Darstellung des Kollagenabbaus durch Spaltung der Peptidbindung durch Matrix-Metalloproteinasen (MMP)

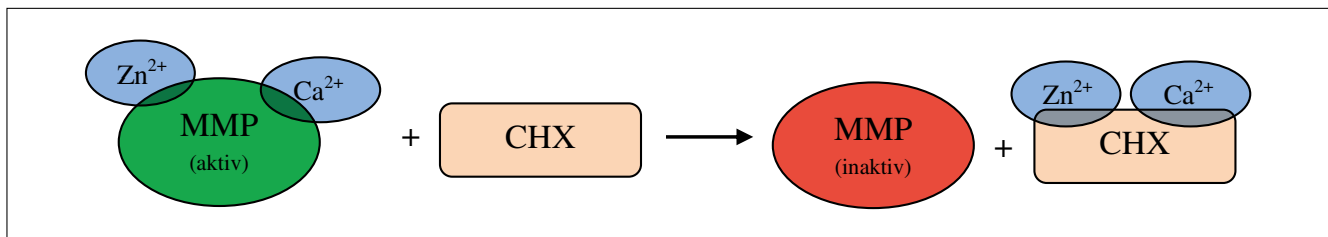


Abb. 3b Schematische Darstellung der Wirkung von Chlorhexidin auf MMP: CHX entzieht den MMP die für ihre Funktion benötigten Metallionen.

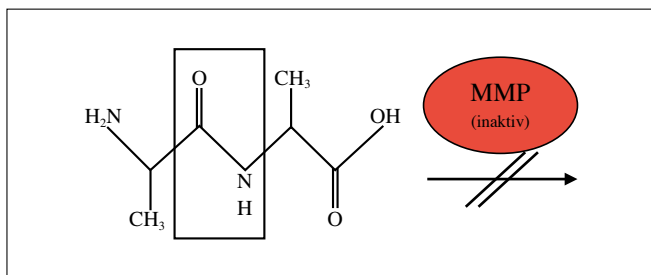


Abb. 3c Durch CHX inhibierte MMP können keine Peptidbindungen spalten; folglich findet kein Kollagenabbau statt

Studien zu diesem Thema, immer als reine wässrige Lösung verwendet werden und nicht in Form herkömmlicher Mundspüllösungen, da diese unter Umständen Zusätze wie Lösungs- und Konservierungsmittel enthalten können, die den Haftverbund negativ beeinflussen. Reine wässrige CHX-Lösungen können käuflich erworben oder von Apotheken hergestellt werden.

CHX kann nach dem Ätzzvorgang und dem vollständigen Entfernen der Phosphorsäure am einfachsten mithilfe eines Schaumstoffpellets eingebracht werden. Nach der entsprechenden Einwirkzeit wird die Kavität trockengepustet und mit dem jeweiligen Adhäsivsystem benetzt. Ein Spülen mit Wasser nach der Anwendung von CHX sollte vermieden werden, da CHX durch Wasser wieder vom Dentin abgelöst werden kann (CARRILHO ET AL. 2010, KIM ET AL. 2010). Von Bestandteilen des Haftvermittlers, beispielsweise Alkohol oder HEMA, wird CHX nicht gelöst (KIM ET AL. 2010). Ausserdem konnten *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass CHX die anschliessend verwendeten Haftvermittlersysteme bzw. deren Eigenschaften nicht beeinträchtigt, sodass es zur Ausbildung einer regulären Hybridschicht kommt (CARRILHO ET AL. 2007, BRACKETT ET AL. 2007, BRACKETT ET AL. 2009, LOGUERCIO ET AL. 2009, MOON ET AL. 2010). Durch die Anwendung von CHX wird die unmittelbare Stärke des Haftverbundes nicht verändert, aber nach längeren Zeiträumen war die Beständigkeit des mit CHX erzeugten Haftverbundes im Vergleich deutlich verbessert (BRACKETT ET AL.

2007, CARRILHO ET AL. 2007, BRACKETT ET AL. 2009, DE MUNCK ET AL. 2009, MOON ET AL. 2010).

Die Anwendung von CHX nach dem Ätzzvorgang führt also *in vitro* und *in vivo* zu einer signifikant geringeren Degradation der Hybridschicht, damit zu einem längeren Erhalt des Dentinhaftverbundes und zu einer nachgewiesenen geringeren Nanoleakage (HEBLING ET AL. 2005, BRACKETT ET AL. 2007, CARRILHO ET AL. 2007, BRESCHI ET AL. 2009, LOGUERCIO ET AL. 2009). Der maximale Untersuchungszeitraum beträgt bisher allerdings zwei Jahre (MOON ET AL. 2010). Die Frage, über welche Zeitspanne CHX seine inhibierende Wirkung auf MMP aufrechterhalten kann, ist unklar.

Mittlerweile gibt es ausserdem Bestrebungen, CHX in die Phosphorsäure oder den Haftvermittler zu integrieren (STANISLAWCZUK ET AL. 2009, MOON ET AL. 2010, ZHOU ET AL. 2011). Dies hätte den grossen Vorteil, dass keine zusätzliche Substanz bzw. kein weiterer zusätzlicher Arbeitsschritt zur Herstellung eines adhäsiven Verbundes notwendig wäre. Eine *In-vitro*-Untersuchung (STANISLAWCZUK ET AL. 2009) konnte beispielsweise zeigen, dass die Integration von 2% CHX in 37%iger Phosphorsäure zu ähnlichen Ergebnissen führte wie die Verwendung von CHX als therapeutischem Primer. Der Dentinhaftverbund blieb bei beiden Anwendungsformen von CHX über die ersten sechs Monate stabil. Bei der Kontrolle ohne CHX waren in diesem Zeitraum bereits Anzeichen einer Desintegration der Hybridschicht zu erkennen. In den USA ist Phosphorsäure mit integriertem synthetischen MMP-Inhibitor (Benzalkoniumchlorid, BAC) auf dem Markt erhältlich (Bisco, Schaumburg, USA) (TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2010C, THOMPSON ET AL. 2012).

Durch die Integration von CHX in Primern bzw. Adhäsiven konnte die MMP-Aktivität im Dentinpuder gesenkt werden, allerdings gibt es bislang keine Daten zu möglicherweise von CHX veränderten Dentinhaftwerten dieser modifizierten Adhäsivsysteme (DE MUNCK ET AL. 2009, ALMAHDY ET AL. 2012). Eine Untersuchung an Primern, denen synthetische MMP-Inhibitoren zugesetzt wurden (Batimastat und Galardin), konnte zeigen, dass die Dentinhaftwerte im Vergleich zu herkömmlichen Primern, gleich oder aber auch schlechter sein können (DE MUNCK ET AL. 2009, ALMAHDY ET AL. 2012).

Neben CHX gibt es auch Bemühungen, MMP mithilfe von Galardin zu inaktivieren (BRESCHI ET AL. 2010, TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2013). Dabei handelt es sich um einen synthetisch hergestellten, spezifischen MMP-Inhibitor. Galardin wird dabei, wie CHX, als zusätzlicher Primer nach dem Ätzzvorgang angewendet und scheint die Eigenschaften der anschliessend verwendeten Haftvermittler nicht zu beeinträchtigen. Zudem könnte ein möglicher Vorteil gegenüber CHX sein, dass Galardin seinen inhibierenden Effekt aufgrund der spezifischen Wirkung bereits in sehr viel geringeren Konzentrationen erreicht (0,2 mM) (BRESCHI ET AL. 2010, TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2013).

## b) Self-etch-Systeme

Self-etch-Systeme (Selbst-Ätz- bzw. selbstkonditionierende Systeme) sind gegenüber den Etch-and-rinse-Systemen weniger techniksensibel, sind diesen allerdings häufig auch hinsichtlich Haftverbund, Randqualität und Langzeitstabilität unterlegen (INOUE ET AL. 2001, VAN MEERBEEK ET AL. 2003).

Bei Self-etch-Systemen erfolgt das Ätzen des Dentins (bzw. Freilegen des Kollagens) und Infiltrieren des freigelegten Kollagens simultan (VAN MEERBEEK ET AL. 2003, CARVALHO ET AL. 2005, DE MUNCK ET AL. 2010, PASHLEY ET AL. 2010). Dadurch entsteht am Boden der Hybridschicht weniger freiliegendes Kollagen, da kein Unterschied in der Penetrationstiefe zwischen der Säure und primären Monomeren besteht. Das Problem der Nanoleakage scheint also auf den ersten Blick bei selbstkonditionierenden Systemen geringer zu sein als bei Etch-and-rinse-Systemen. Allerdings konnte eine Studie von Carvalho et al. mit zehn selbstkonditionierenden Adhäsivsystemen zeigen, dass es auch bei selbstkonditionierenden Systemen mit milden Säuren durchaus zu Nanoleakage kommen kann (CARVALHO ET AL. 2005).

Im Gegensatz zu Etch-and-rinse-Systemen enthalten selbstkonditionierende Systeme in der Regel mehr hydrophile Monomere, was die Hybridschicht generell permeabler für Wasser macht, wodurch es zu stärkeren Auswaschungen von Monomeren kommen kann (BRESCHI ET AL. 2007, LIU ET AL. 2011). Somit liegt in der Folge auch nach Anwendung dieser Systeme Kollagen frei, welches dann von möglicherweise aktivierten MMP hydrolytisch abgebaut werden könnte. In der Literatur liegt eine uneinheitliche Datenlage bezüglich der Fragestellung vor, ob selbstkonditionierende Systeme die MMP-Aktivität in Dentin(puder) steigern (NISHITANI ET AL. 2006, DE MUNCK ET AL. 2009, LEHMANN ET AL. 2009, DE MUNCK ET AL. 2010, LIU ET AL. 2011, ZHOU ET AL. 2011).

Eine Inhibition von MMP wäre bei selbstkonditionierenden Systemen nur durch eine Integration von MMP-Inhibitoren in den Haftvermittler möglich. Allerdings konnte die Integration von CHX (0,05%) in einen selbststützenden Primer eine Abnahme des Haftverbundes (über 12 Monate) nicht verhindern (DE MUNCK ET AL. 2009). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Integration von CHX in selbstkonditionierende Systeme die mechanischen Eigenschaften der Haftvermittler bzw. deren Dentinhaftwerte verschlechtern kann (LIU ET AL. 2011).

Inwieweit MMP also bei selbstkonditionierenden Systemen eine Rolle spielen und wie sie gegebenenfalls inhibiert werden können, ist noch nicht abschliessend geklärt.

## Andere Endopeptidasen: Cystein Kathepsine

Die Hybridschicht bzw. der Haftverbund zwischen Zahn und Komposit wird neben MMP auch durch eine weitere Enzymgruppe beeinflusst:

Cystein Kathepsine sind, genau wie MMP, Endopeptidasen, die unter anderem von Odontoblasten und pulpalen Gewebezellen gebildet werden und einen hydrolytischen Abbau der extrazellulären Matrix, vor allem Kollagen, bewirken. Im Dentin konnten verschiedene Cystein Kathepsine nachgewiesen werden und sie scheinen, ebenso wie MMP, am Abbau des freien Kollagens am Boden der Hybridschicht beteiligt zu sein (TERSA-RIOL ET AL. 2010, LIU ET AL. 2011, SCAFFA ET AL. 2012, TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2013, TJÄDERHANE ET AL. 2013).

E-64 ist ein spezifischer Inhibitor dieser Cystein Kathepsine. Dabei handelt es sich um ein Epoxid, das Kathepsine irreversibel hemmen kann (TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2013). Allerdings konnten Studien zeigen, dass CHX aufgrund seiner unspezifischen Wirkung nicht nur MMP, sondern auch Cystein Kathepsine inaktivieren kann (TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2013). Bei der Verwendung von CHX als zusätzlichem Primer kann also auf den Einsatz eines zusätzlichen Inhibitors für Cystein Kathepsine verzichtet werden.

## Ausblick

Neben CHX werden noch weitere MMP-Inhibitoren, z.B. EDTA (THOMPSON ET AL. 2012), BAC (TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2010C), PVPA (TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2010A) und Galardin (BRESCHI ET AL. 2010, TEZVERGIL-MUTLUAY ET AL. 2013) untersucht. Andere neue Ideen zur Stabilisierung der Hybridschicht beschäftigen sich unter anderem mit der elektrisch unterstützten Haftvermittlerinfiltration (LIU ET AL. 2011). Diese hat zum Ziel die Diskrepanz zwischen der Penetrationstiefe der Phosphorsäure und der Diffusionstiefe des Haftvermittlers zu verringern. Weiterhin gibt es vielversprechende Ansätze mit quervernetzenden Substanzen, die das freigelegte Kollagengeflecht stabilisieren und damit resistenter gegen den Abbau durch MMP machen sollen (LIU ET AL. 2011).

## Fazit

Der adhäsive Dentinhaftverbund verringert sich in den ersten 0,5–5 Jahren. An diesem Phänomen sind unter anderem Matrix-Metalloproteinasen (MMP) beteiligt, die nicht von Haftvermittler infiltriertes Kollagen am Boden der Hybridschicht abbauen. Durch die Verwendung von Chlorhexidin (CHX) als therapeutischem Primer bei Anwendung von Etch-and-rinse-Systemen werden diese Enzyme inhibiert und der Dentinhaftverbund bleibt länger erhalten.

Neben MMP beeinflussen allerdings auch andere Mechanismen den Haftverbund, weshalb durch die Inaktivierung der MMP durch CHX der Haftverbund zwar länger stabil bleibt, sich aber dennoch auch über die Zeit geringgradig verringert (CARVALHO ET AL. 2007, DE MUNCK ET AL. 2009, BRESCHI ET AL. 2010, LIU ET AL. 2011). Die Verwendung von CHX ist nicht in der Lage, die Nanoleakage bzw. den allmählichen Verlust an Haftverbund vollständig zu verhindern, ist jedoch sicherlich ein wichtiger Schritt in Richtung eines dauerhaften und beständigen adhäsiven Verbundes zwischen Dentin und Komposit.

Zusammenfassend kann daher der Einsatz von CHX (0,2%; 30 s) in Form einer reinen wässrigen Lösung bei Etch-and-rinse-Systemen als therapeutischem Primer *nach* dem Ätzzvorgang und *vor* der Anwendung des Haftvermittlers dazu beitragen, Degradationsvorgänge zu verzögern und somit den adhäsiven Verbund im Dentin langfristig zu stabilisieren.