

Aus der Abteilung für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie
des CharitéCentrums 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Effekte verschiedener Fluoridierungsmaßnahmen in
Kombination mit Speichelersatzmitteln auf demineralisierten
Schmelz *in vitro***

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Viktorov

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. H. Meyer-Lückel
2. Priv.-Doz. Dr. M. Wicht
3. Prof. Dr. R. Frankenberger

Datum der Promotion: 04.02.2011

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden folgendermaßen publiziert:

Meyer-Lueckel H^a, Tschoppe P^b, Effect of fluoride gel and mouthrinses in combination with saliva substitutes on demineralised bovine enamel in vitro. J Dent 2010; 38:641-7

^a Abteilung für Zahnerhaltung und Parodontologie, Zentrum für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

^b Abteilung für Zahnerhaltung und Parodontologie, CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 Struktur von gesundem Schmelz.....	2
2.2 Kariesentstehung.....	3
2.3 Initialläsionen	5
2.4 Speichel.....	6
2.5 Xerostomie und ihre Folgen.....	7
2.6 Therapiemöglichkeiten einer manifesten Xerostomie	10
2.7 Speichelersatzmittel zur Therapie der Xerostomie	12
2.7.1 Subjektive Verbesserung der Symptomatik	14
2.7.2 Wirkung auf die Zahnhartsubstanz	15
2.8 Fluoride.....	18
2.8.1 Wirkungsmechanismus	18
2.8.2 Fluoridierte Mundspüllösungen und Gele.....	22
3. ZIEL DER UNTERSUCHUNG	25
4. MATERIAL UND METHODE	26
4.1 Herstellung der Schmelzproben.....	26
4.2 Demineralisation der Proben	27
4.3 Herstellung der Lösungen.....	28
4.4 Durchführung der Versuche.....	30
4.5 Vorbereitung der Proben für die Mikroradiografie	33
4.6 Prinzip der transversalen Mikroradiografie	34
4.7 Herstellen der Mikroradiogramme.....	35
4.8 Mikroradiografische Auswertung.....	35
4.9 Statistische Auswertung	36
5. ERGEBNISSE	38
5.1 Quantitative Auswertung.....	38
5.1.1 Mineralverlust nach zwei und fünf Wochen.....	38
5.1.2. Läsionstiefe nach zwei und fünf Wochen	42
5.2 Qualitative Auswertung.....	45
5.2.1 Mikroradiografische Auswertung des Mineralverlusts	45
5.2.2 Mittelwertgrafien	45
6. DISKUSSION	54

6.1 Diskussion von Material und Methode	54
6.1.1 Verwendung boviner Schmelzproben	54
6.1.2 Vorbereitung der Proben	55
6.1.3 Durchführung der Versuche	55
6.1.4 Transversale Mikroradiografie	57
6.2 Diskussion der Ergebnisse	57
6.2.1. Diskussion zur Verwendung verschiedener Basislösungen	58
6.2.2 Fluoridierung in der CMC-Gruppe	61
6.2.3 Fluoridierung in der Saliva natura [®] -Gruppe	62
7. SCHLUSSFOLGERUNG	65
8. ZUSAMMENFASSUNG	66
9. SUMMARY	67
10. LITERATURVERZEICHNIS	68
11. ANHANG	81
11.1 Materialliste	81
11.2 Danksagung	83
11.3 Lebenslauf	84
11.4 Eidesstattliche Erklärung	85

1. Einleitung

Die subjektiv empfundene Mundtrockenheit (Xerostomie) ist in über der Hälfte aller Fälle mit einer objektiv nachweisbaren Reduktion der Speichelsekretion assoziiert (Hyposalivation) [Sreebny 1989]. Diese kann als ein Symptom systemischer Erkrankungen oder als Nebenwirkung von über 400 Medikamenten auftreten [Sreebny & Schwartz 1997], ist aber am häufigsten als Folge einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich, bei der es zu einer irreversiblen Zerstörung des nicht-regenerationsfähigen Drüsenparenchyms kommt, zu beobachten [Guchelaar et al. 1997]. Die Patienten leiden an Rissen in Mundschleimhaut und Lippen, Geschmacksveränderungen sowie Schwierigkeiten beim Kauen, Schlucken und Sprechen. Eine geringere Remineralisationsfähigkeit und Pufferwirkung des Speichels sowie eine verminderte orale Selbstreinigung führen häufig zu einer rapiden Zerstörung des Zahnbestands [Frank et al. 1965, Willich et al. 1988]. Aufgrund meist fehlender kausaler Therapiemöglichkeiten beschränkt sich die Behandlung der Hyposalivation auf die symptomatische Erleichterung der Mundtrockenheit. Um eine schnelle Austrocknung der Mundschleimhaut zu vermeiden, scheint der Gebrauch von Speichelersatzmitteln vorteilhaft zu sein [Zimmermann et al. 1998]. Dieser künstliche Speichel sollte aus zahnmedizinischer Sicht nicht nur das orale Wohlbefinden steigern, sondern auch einen remineralisierenden Effekt auf die Zahnhartsubstanz besitzen. Um eine optimale remineralisierende Wirkung des Speichelersatzmittels zu erzielen, ist eine Kombination mit Fluoriden denkbar. Patienten mit Hyposalivation wird bereits eine mehrmals tägliche Fluoridapplikation in Form von Gelen oder Mundspüllösungen empfohlen, um eine rasch fortschreitende Zerstörung des Zahnbestandes zu verhindern [Nieuw Amerongen & Veerman 2003]. Allerdings zeigen vor allem Patienten nach Bestrahlungstherapien im Kopf-Hals-Bereich eine mangelhafte Compliance bezüglich der Verwendung dieser Produkte [Epstein et al. 1996]. Daher wäre ein Speichelersatzmittel wünschenswert, welches sowohl die Beschwerden der Hyposalivation lindert als auch ein Fortschreiten der Karies verhindern bzw. initiale Läsionen remineralisieren könnte. Ziel dieser In-vitro-Studie war es daher, die Auswirkungen eines demineralisierenden Speichelersatzmittels und eines potentiell remineralisierenden Speichelersatzmittels in Kombination mit verschiedenen Fluoridierungsmaßnahmen auf demineralisierten bovinen Schmelz zu untersuchen.

2. Literaturübersicht

2.1 Struktur von gesundem Schmelz

Ausgereifter Zahnschmelz ist mit 250-390 KHN (Knoop-hardness numbers) die härteste und auch sprödeste Substanz des menschlichen Körpers [Schemel et al. 1984], wobei die Härte von der Schmelzoberfläche bis zur Schmelz-Dentin-Grenze hin abnimmt. Mit 93 bis 98 Gewichtsprozent (Gew%) machen anorganische Verbindungen den Hauptbestandteil des Schmelzes aus. 1,5 bis 4 Gew% bestehen aus Wasser und die restliche Substanz setzt sich aus organischen Verbindungen zusammen [Schröder 1992]. Die organische Matrix ausgereiften Schmelzes besteht vorwiegend aus löslichen und unlöslichen Proteinen und geringen Kohlenhydrat- und Lipidanteilen.

Den Hauptanteil der anorganischen, kristallinen Phase des Zahnschmelzes bilden die Kalziumphosphate, die in verschiedenen Formen vorliegen können [Driessens 1982]. Die energieärmste und stabilste Form von Kalziumphosphat stellen die Apatite dar, die sich durch eine vergleichsweise große Härte und geringe Löslichkeit auszeichnen. Röntgendiffraktionsanalysen konnten zeigen, dass das Schmelzmineral überwiegend aus Hydroxylapatit (HAP) besteht. Des Weiteren kommen im Zahnschmelz auch Vorstufen des Hydroxylapatits wie Dikalziumphosphatdihydrat (Brushit) oder Oktakalziumphosphat vor. Stöchiometrisch reiner Hydroxylapatit hat die Formel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Sehr häufig kommt es jedoch zu Abweichungen von dieser Idealformel, da Hydroxylapatit Oberflächenkomplexe mit Ionen bilden kann, Leerstellen im HAP-Gitter vorliegen oder auch Fremdionen, wie z.B. Magnesium, Karbonat und Fluorid, ins Kristallgitter eingebaut werden können. Mit diesen Abweichungen vom reinen HA ändern sich auch wichtige Eigenschaften des Schmelzes, wie z.B. das Löslichkeitsverhalten und die Kristallgröße. Der Einbau von Hydrogenphosphat, Karbonat oder Magnesiumionen in das HAP-Gitter führt zu einem weniger stabilen, leichter löslichen Apatit. Fluoridionen dagegen können anstelle der Hydroxylgruppen ins Kristallgitter eingebaut werden und bewirken eine Stabilisierung der Apatitstruktur. Das Wasser im Zahnschmelz ist entweder als Hydratationsschale an die Kristalle oder lose an die organische Materie gebunden. Das organische Material besteht aus Proteinen, Lipiden und einem geringen Anteil an Kohlenhydraten [Schröder 1992].

Die Apatitkristalle des Zahnschmelzes weisen einen annähernd sechseckigen Querschnitt auf, haben einen Durchmesser von ca. 40 nm und sind ca. 160 nm lang (Abbildung 1). Etwa 100 Schmelzkristalle bilden ein sog. Schmelzprisma, wobei sich die Kristalle parallel zur Längsachse des entsprechenden Prismas ausrichten. Die Prismen liegen eingebettet in der zwischenprismatischen Substanz, die von ungeordnet liegenden Schmelzkristallen gebildet wird.

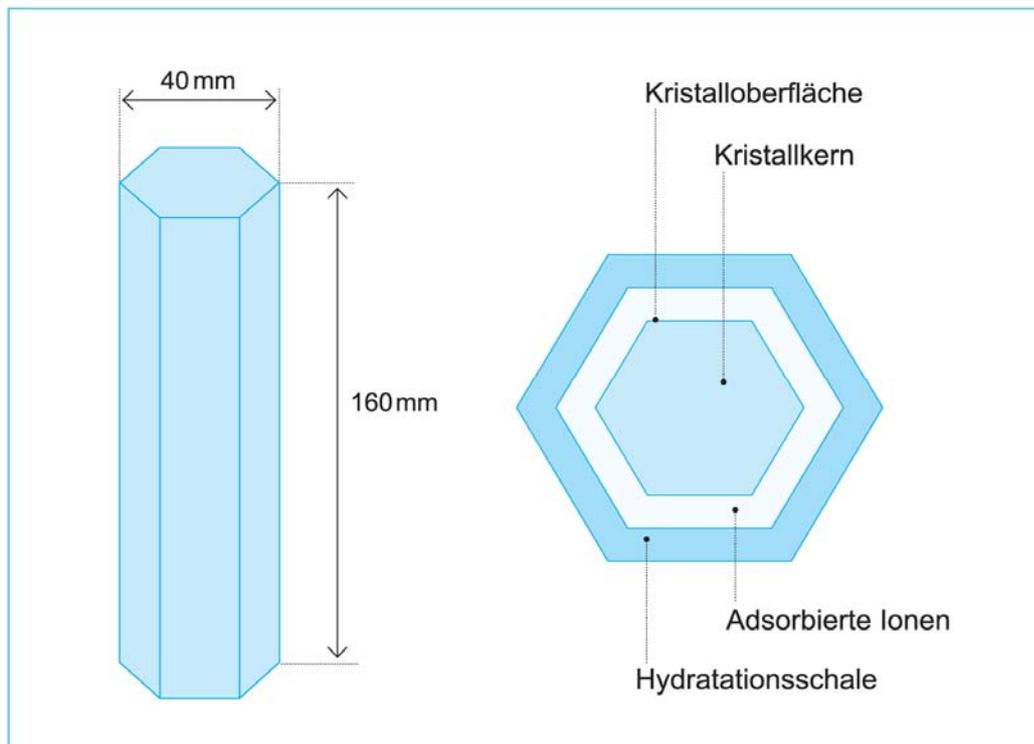


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Hydroxylapatitkristalls [Nikiforuk 1985]

2.2 Kariesentstehung

Der Begriff „Karies“ leitet sich vom lateinischen Wort „caries“ ab und bedeutet so viel wie „das Morschsein“ oder „die Fäulnis“. Dieser Begriff steht als Synonym für das von Miller begründete Verständnis von der Krankheit Karies als das Vorhandensein erweichter Zahnschmelzsubstanz infolge eines destruktiv chemischen Prozesses [Miller 1899].

Keyes hatte im Jahre 1962 eine Theorie zur Kariesätiologie entwickelt, in der die drei Faktoren Mikroorganismen, Substrat und Wirtsfaktoren als essentiell und hinreichend für die Entstehung einer kariösen Läsion beschrieben wurden [Keyes 1962]. König ergänzte 1971 diesen Kariesursachenkomplex um einen vierten Fak-

tor, die Zeit, und formulierte damit das bis heute gültige Modell der Kariesätiologie (vgl. Abbildung 2).

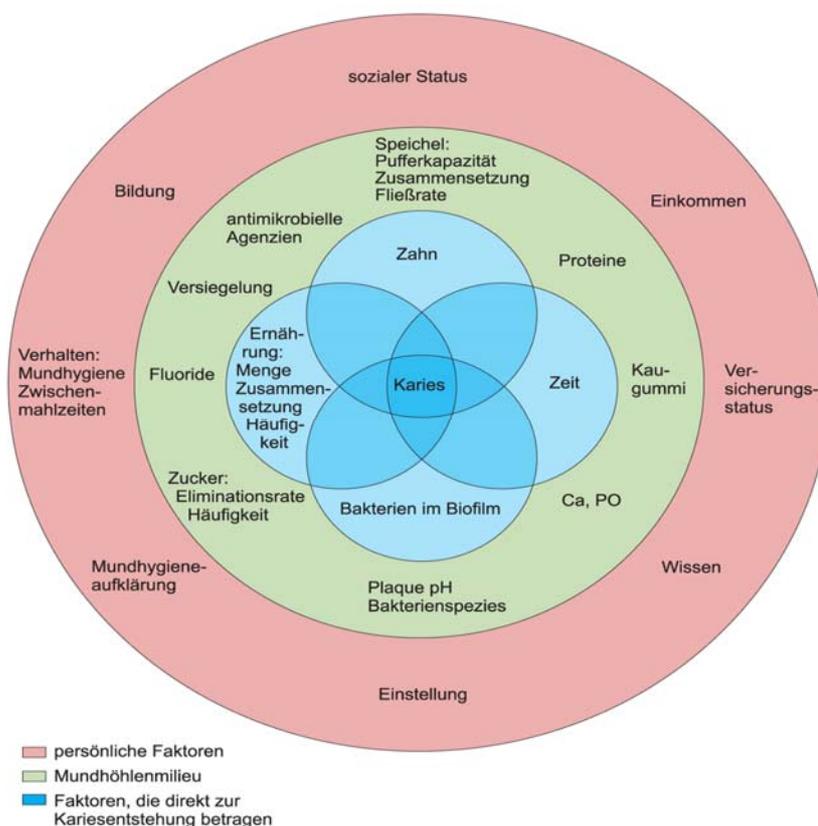


Abbildung 2: Schematische Darstellung der ätiologischen Faktoren, die für die Kariesentstehung verantwortlich sind (modifiziert nach Fejerskov und Manji, 1990) [Selwitz et al. 2007].

Karies ist eine lokalisierte Erkrankung der Zahnhartgewebe, die durch das Zusammenwirken potentiell pathogener Mikroorganismen und potentiell pathogener Faktoren hervorgerufen wird und als Folge einer Stoffwechselaktivität kariogener Mikroorganismen entsteht, an deren Ende die Produktion organischer Säuren steht. Als Substrat für diese Stoffwechselaktivität sind vor allem niedermolekulare Kohlenhydrate von Bedeutung. Durch die Dissoziation der Säuren werden Hydroxylionen (H^+ -Ionen) freigesetzt. Ein Teil der H^+ -Ionen senkt den pH-Wert in der Zahnumgebung, weitere H^+ -Ionen protonisieren Phosphationen der Plaqueflüssigkeit, bis bei etwa einem pH-Wert von 5 alle Phosphationen als Hydrogenphosphat ($H_2PO_4^-$) vorliegen. Bei einem länger andauernden Säureangriff stehen den H^+ -Ionen in der den Zahn umgebenden Lösung keine Phosphatgruppen mehr zur Anlagerung zur Verfügung und sie beginnen sich bei weiter absinkendem pH-Wert mit Phosphatgruppen

des Schmelzminerals zu verbinden. Durch diese zunehmende Protonierung wird, um die Neutralität zu wahren, aus dem Schmelz Kalzium freigegeben. Eine weitere Säureeinwirkung führt zur Auflösung des Apatitkristallgefüges [Fischer et al. 1995].

2.3 Initialläsionen

Kariöse Initialläsionen sind durch eine weißliche, evtl. leicht aufgeraute, aber noch intakte Oberfläche gekennzeichnet (white spot). Diese kreidige Opazität ist auf eine veränderte Lichtbrechung des kariogen angegriffenen Zahnschmelzes zurückzuführen [Kidd et al. 2003].

Histologisch weist die initiale Läsion vier verschiedene Zonen auf, die in lichtmikroskopischen und polarisationsmikroskopischen Untersuchungen von Dünnschliffen in Abhängigkeit vom Imbibitionsmedium sichtbar werden. Von innen nach außen lassen sich die transluzente Zone, die dunkle Zone, der Läsionskörper und die pseudointakte Oberflächenschicht nachweisen. Die Bakterien in der Plaque produzieren organische Säuren, die zu interprismatischen Auflösungserscheinungen an der Schmelzoberfläche führen. Eine Hydratationsschale um die Kristalle bildet ideale Diffusionskanäle, so dass die Säuren ins Schmelzinnere gelangen können und Ionen aus dem Kristallgitter herausgelöst werden. Die freiwerdenden Ionen diffundieren durch die erweiterten Schmelzporen entlang ihres Konzentrationsgradienten zur Schmelzoberfläche. Da der Diffusionsgradient zur Plaque bzw. zum Speichel gering ist, repräzipitieren Kalzium und Phosphat an der Oberfläche oder lagern sich an bereits geschädigte Kristalle ab, wodurch die pseudointakte Oberflächenschicht entsteht. Der Läsionskörper beschreibt die Zone des größten Mineralverlusts. In der dunklen Zone sind die Poren jedoch aufgrund von Remineralisationserscheinungen an den Apatitkristallen kleiner als die Poren der transluzenten Zone, die die Zone der fortschreitenden Demineralisation darstellt. Es ist möglich, eine initiale Schmelzkaries *in vitro* zu simulieren. Diese unterscheidet sich sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch nicht von In-vivo-Läsionen [Schröder 1992].

2.4 Speichel

Der Begriff Speichel ist definiert als das Sekret einer bzw. aller Speicheldrüsen. Die drei großen, paarig angelegten Speicheldrüsen Glandula submandibularis, Glandula parotis und Glandula sublingualis sowie die in Mund- und Rachenschleimhaut verteilten kleinen Speicheldrüsen sind die Produktionsstätten des Speichels [Whelton 1996]. Die Qualität des von den verschiedenen Drüsen produzierten Sekrets ist sehr unterschiedlich. Rein seröse Speicheldrüsen sind die Glandula parotis sowie die Zungendrüsen. Rein muköse Drüsen finden sich am Gaumen und Zungengrund. Die großen Speicheldrüsen des Unterkiefers bilden ein gemischtes Sekret [Waldeyer & Mayet 1993]. Die Zusammensetzung des Speichels eines Individuums hängt davon ab, welchen Anteil die einzelnen Drüsen zum Gesamtspeichel beisteuern. Sie ist allerdings nicht immer gleich, da diese von Art und Dauer der Drüsenstimulation, von Medikamenteneinnahmen, tageszeitlichen Schwankungen und Stress beeinflusst wird [Seemann et al. 2001].

Tabelle I: Inhaltsstoffe des Speichels mod. nach Whelton [Whelton 1996]

Bestandteile	Stoff
Anorganische Bestandteile	Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , H_2PO_3^- , HPO_3^{2-} , Cl^- , HCO_3^- , F^- , SN^-
Organische Bestandteile	Urea, Harnsäure, Aminosäuren, Glukose, Laktat, Fettsäuren
Makromoleküle	Proteine, Glykoproteine, Amylase, Peroxidase, IgA, IgG, IgM, Lipide

Die Speichelsekretion wird durch das vegetative Nervensystem gesteuert. Äußere Reize wie Geruchs- und Geschmackssensationen sowie Kaubewegungen können vor allem die Glandula parotis stimulieren und damit die Sekretionsrate erhöhen [Deetjen & Speckmann 1996]. Der durchschnittliche unstimulierte Speichelfluss liegt bei ca. 0,3 ml/min [Dawes 1987], der stimulierte bei ca. 1,5 bis 2 ml/min [Shern et al. 1993]. Für beide Werte bestehen allerdings beträchtliche Streuungen. Auch die Angaben über die täglich produzierte Gesamtmenge an Speichel variieren zwischen 1 bis 1,5 l [Rauch 1959] und 500-600 ml täglich [Dawes 1987]. 99 % des Speichels bestehen aus Wasser, die restlichen 1 % sind aus organischen und anorganischen Bestandteilen zusammengesetzt (siehe Tabelle I).

Der Speichel ist für die Aufrechterhaltung der oralen Gesundheit [Navazesh et al. 2002, Vissink et al. 1996] und das Wohlbefinden des Patienten von großer Bedeutung und stellt den besten Schutz für die Gewebe der Mundhöhle dar [Nieuw Amerongen & Veerman 2003]. Die unterschiedlichen Funktionen werden durch unterschiedliche Komponenten des Speichels bewerkstelligt (siehe Tabelle II).

Tabelle II: Funktion des Speichels und einzelner Speichelkomponenten [Sreebny et al. 1992]

Funktion	Speichelbestandteile
Befeuchtung	Muzin, prolinreiche Glykoproteine, Wasser
Antibakterielle Aktivität	Lysozym, Laktoferrin, Laktoperoxidase, Muzin, Cystin, Histatin, Immunglobuline, prolinreiche Glykoproteine, IgA
Mukosaintegrität	Muzine, Elektrolyte, Wasser
Spülfunktion	Wasser
Pufferkapazität und Remineralisation	Bikarbonat, Phosphat, Proteine, Fluorid
Vorbereitung der Nahrung zum Schlucken	Wasser, Muzine
Andauung von Nahrung	Amylase, Lipase, Ribonucleasen, Proteasen, Wasser, Muzine
Geschmack	Wasser, Gustin
Phonation	Wasser, Muzin

2.5 Xerostomie und ihre Folgen

Der Begriff Xerostomie (lat. trockener Mund) beschreibt die subjektiv empfundene Trockenheit der Schleimhäute der Mundhöhle und der Lippen. Die Hyposalivation hingegen ist die objektiv bestimmte reduzierte Speichelfließrate. Die Werte für die physiologische mittlere unstimulierte Speichelfließrate liegen bei 0,3 ml/min [Dawes 1987]. Hyposalivation wird diagnostiziert, wenn Werte von unter 0,1 ml/min [Sreebny et al. 1992] gemessen werden.

Tabelle III: Referenzbereiche für Ruhespeichel und stimulierten Speichel [Huber & Nitschke 2007]

	Ruhespeichel (ml/min)	Reizspeichel (ml/min)
Hypersalivation	<1,0	>3,5
Normalsalivation	0,25-1,0	1,0-3,5
Hyposalivation	0,1-0,25	0,5-1,0
Xerostomie	<0,5	<0,5

Die Ursachen für Xerostomie sind sehr vielfältig. Sie kann als Symptom systemischer Erkrankungen, Störungen des Wasserhaushalts (Diabetes insipidus), Erkrankungen mit zentralnervösen Störungen der Drüseninnervation, Depressionen [Palmai et al. 1967], vegetativen Dysregulationen [Daniels 2000] und Diabetes mellitus [Chavez et al. 2000] oder als Nebenwirkung von Medikamenten auftreten. Vor allem in den Industrieländern stellt die medikamentös induzierte Xerostomie in Alterspopulationen ab 40 die häufigste Ursache dar. Es konnten mehr als 400 Medikamente festgestellt werden, die xerogene Nebenwirkungen besitzen. Vor allem Anticholinergika, Psychopharmaka und Antihypertensiva sind in der Lage, die Speichelfließrate zu reduzieren oder die Speichelzusammensetzung zu verändern [Loesche et al. 1995, Sreebny & Schwartz 1997] (siehe Tabelle IV). Die xerogene Wirkung ist in den meisten Fällen nach Absetzen des Medikaments reversibel.

Beim Sjögren-Syndrom handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei welcher sich die Autoantikörper gegen Drüsengangepithelien richten, so dass es zu einem Verlust der Sekretionsfunktion der Speichel- bzw. Tränendrüsen kommt [Skopouli et al. 2000]. Charakteristisch für das Sjögren-Syndrom ist die Trias: Kera- tokonjunktivitis sicca, Xerostomie und rheumatoide Arthritis [Fox 2005]. Eine weitere Verminderung der Speichelmenge kann aus einer Störung der Speichelproduktion in Folge einer Dehydrierung resultieren, z.B. bei anhaltendem Flüssigkeitsverlust durch eine chronische Diarrhöe, polyurischem Nierenversagen oder Exsikkose. Auch das Alter kann eine Rolle spielen [Huber & Nitschke 2007, Ghezzi et al. 2000], muss aber nicht zwangsläufig mit einer verringerten Speichelproduktion einhergehen, da häufig die auf das Alter zurückgeführten Speichelveränderungen Folge krankheitsbedingter oder therapiebedingter Nebenwirkungen zu sein scheinen [Navazesh et al. 1996]. Xerostomie kann weiterhin als Folge einer Strahlentherapie bei der Tumorbehandlung im Kopf-Hals-Bereich auftreten. Die Speicheldrüsen liegen häufig im Bestrahlungsfeld, wodurch es aufgrund der energiereichen Strahlung zu einer irreversiblen Zerstörung des Speicheldrüsenepithels kommt [Kielbassa 2004]. Die Folge davon ist eine ausgeprägte Mundtrockenheit [Guchelaar et al. 1997], wobei die klinische Symptomatik sich durch eine radiogene Mukositis und direkte Schleimhautschädigungen überlagert. Bei Patienten, die im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt werden, fällt die stimulierte Speichelfließrate von normalerweise 1-3 ml/min bereits nach Ablauf der ersten Woche auf unter 0,5 ml/min ab. Diese

kann im weiteren Verlauf sogar bis auf 5 % des Ausgangswertes abfallen. Der Speichel wird sehr dickflüssig und nimmt ein weißes, gelbliches oder braunes Aussehen an. Der pH-Wert des Speichels bei bestrahlten Patienten sinkt im Vergleich zu gesunden Patienten [Almstahl & Wikstrom 2003]. Außerdem verschlechtert sich die Pufferkapazität des Speichels durch eine verringerte Gesamtkonzentration an Bikarbonat [Ben-Aryeh et al. 1975, Dreizen et al. 1976]. Die schmerzhaft radiogene Mukositis lässt häufig nur eine mangelhafte Mundhygiene zu. Durch operationsbedingte Einschränkung der Kaufunktion kommt es zu einer Veränderung der Essgewohnheiten, so dass weiche, stark an den Zähnen haftende Nahrung bevorzugt wird. Dieses trägt, zusätzlich zu den bereits oben genannten Faktoren der Xerostomie, zur Entstehung der so genannten Strahlenkaries bei [Imfeld 1984a, Guchelaar et al. 1997].

Tabelle IV: Faktoren für verminderten Speichelfluss, modifiziert nach Huber [Huber & Nitschke 2007]

Medikamente	Analgetika, Antihistaminika, Antihypertensiva, Antiphlogistika, Antivertiginosa, Appetitzügler, Asthmamittel, Diuretika, Expektoranzien, Hypnotika, Muskelrelaxanzien, Parkinson-Therapeutika, Psychopharmaka, Sedativa, Zytostatika
Alterungsprozess	Altersinvolution
Kauvermögen	Dehydratation, Ess- und Trinkgewohnheiten, vermindertes Kauvermögen bedingt durch insuffizienten Gebisszustand
Sytemische Erkrankungen	Sjögren-Syndrom, Diabetes mellitus, hoher Blutdruck, neurologische Erkrankungen, Erkrankungen der Speicheldrüsen
Psychogene Störungen	Depressionen
Strahlentherapie	Tumoren im Kopf-Hals-Bereich
Hormonelle Einflüsse	Menopause

Aufgrund der großen Vielzahl ätiologischer Möglichkeiten zeigen auch die klinischen Befunde einer Xerostomie eine große Variabilität. Die Schleimhäute der

Mundhöhle sind trocken, entzündlich gerötet und die Zungenoberfläche ist stark gefurcht. Die Patienten leiden unter Geschmacksstörungen, Zungenbrennen, trockenen und rissigen Lippen bis hin zu schmerzhaften Erosionen und Ulzerationen im Bereich der Mundschleimhaut. Bei einigen Patienten entwickelt sich *foetor ex ore*. Andere Komplikationen, die mit einer reduzierten Speichelfließrate einhergehen, sind Schluckbeschwerden [Rudney et al. 1995] sowie Schwierigkeiten beim Kau- und Sprechvorgang [Sreebny et al. 1992]. Bei herausnehmbarem Zahnersatz werden häufig ein verminderter Halt und Druckstellen beobachtet. Die Spülwirkung des Speichels bzw. die Selbstreinigung der Mundhöhle sind stark reduziert, so dass Plaque, Nahrungsreste und *materia alba* in der Mundhöhle zurückbleiben. Da die protektiven Funktionen des Speichels stark beeinträchtigt sind, kommt es zu einer Störung des ökologischen Gleichgewichts der Mundhöhle und zu opportunistischen Infektionen, wie z. B. *Candida albicans* [Radfar et al. 2003, Navazesh et al. 1995], sowie zu einer erhöhten Gingivitis und Parodontitisprävalenz [Imfeld 1984b]. Die verminderte Speichelmenge hat außerdem Auswirkungen auf die Remineralisation der Zahnhartsubstanz und Pufferkapazität, welches ein erhöhtes Kariesrisiko zur Folge hat [Navazesh et al. 1992; Pedersen et al. 1999, Rundegren et al. 1985, Odlum, 1991].

2.6 Therapiemöglichkeiten einer manifesten Xerostomie

Generell kann man bei der Therapie zwischen einer kausalen und einer symptomatischen Behandlung unterscheiden. Während die kausale Therapie die ätiologischen Faktoren der Xerostomie beseitigen soll, dient die symptomatische Therapie dazu, die Symptome zu lindern und damit das Allgemeinbefinden des Patienten zu verbessern. Aufgrund bisher meist fehlender kausaler Therapiemöglichkeiten beschränkt sich das Behandlungsziel auf die symptomatische Erleichterung der Mundtrockenheit. Dies kann mit Hilfe von Mundspüllösungen und Speichelersatzmitteln, aber auch durch gustatorisch-mechanische bzw. systemische Stimulierung der Speicheldrüsen erreicht werden [Sreebny 1989, Guchelaar et al. 1997].

Da durch den Kauvorgang der Speichelfluss gesteigert wird, ist es sinnvoll, Patienten mit Xerostomie vor allem den Verzehr von fester Nahrung zu empfehlen. Viele Patienten mit ausgeprägter Xerostomie, schmerzhafter Mukositis sowie Pati-

enten mit fortgeschrittenen Allgemeinerkrankungen können dieser Empfehlung allerdings nur schwer nachkommen [Sreebny 1989]. Einige Patienten greifen auf Bonbons, saure Getränke oder Zitronensäure zurück, um den Speichelfluss anzuregen. Der Nachteil ist allerdings, dass einige dieser Speichelstimulantien bei bezahnten Patienten zu Demineralisationen und Erosionen der Zahnhartsubstanz führen und daher nicht empfohlen werden sollten [Meyer-Lueckel & Kielbassa 2002].

Eine weitere Möglichkeit, den Speichelfluss zu stimulieren, stellt das Kauen von Kaugummi dar. In einigen Studien wurde die Fähigkeit, die Symptome der Xerostomie durch ein Kaugummi zu lindern, im Vergleich zu Kaubonbons und Speichelersatzmitteln besser bewertet [Björnstrom et al., 1990, Davies 2000]. Vor allem zuckerfreie Kaugummis, die darüber hinaus als Träger für Fluorid, Chlorhexidin und Nicotin dienen können, werden heutzutage als ergänzendes Mundhygieneprodukt angesehen, um die Zahn- und Mundgesundheit zu verbessern [Itthagarun & Wei 1997]. Die meisten Kaugummis kleben jedoch an den Prothesen, so dass diese Problematik bei Patienten mit herausnehmbarem Zahnersatz zu berücksichtigen ist [Van der Reijden et al. 1999].

Eine weitere Alternative, den Speichelfluss anzuregen, stellt die Gabe von systemisch wirkenden, den Speichelfluss stimulierenden Medikamenten dar [Davies et al. 1998, Hamada et al. 1999, Rieke et al. 1995]. Die effektivste Substanz unter den zur Behandlung der Hyposalivation zugelassenen Medikamenten ist Pilocarpin. Hierbei handelt es sich um ein Parasympathomimetikum, welches die Sekretion exokriner Drüsen stimuliert und dadurch zu einer Erleichterung der Symptome führt. Die Voraussetzung ist allerdings, dass noch funktionsfähiges Drüsenparenchym und damit eine verbliebene Restaktivität existiert. Eine verabreichte Dosis von 5-10 mg dreimal täglich führt zu einer Erhöhung der Speichelfließrate und somit zu einer Linderung der Symptome. Da die meisten Patienten vor allem nachts unter Mundtrockenheit leiden, schaffen die nur am Tage einsetzbaren Medikamente keine ausreichende Abhilfe. Hinzu kommen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen, die diese Therapieform auf eine kleine Patientengruppe beschränken [Imfeld 1984a, Guchelaar et al. 1997, Sreebny, 1989].

Ist die Funktion der Speicheldrüsen komplett zerstört und damit eine Stimulation nicht mehr möglich, so kommt nur eine palliative Behandlung in Form von Mund-

spüllösungen oder Speichelersatzmitteln in Betracht [Guchelaar et al. 1997]. Bis zur Entwicklung komplexerer Speichelersatzmittel wurden unter anderem reizloses Mundwasser, Olivenöl, Salzwasser oder Chlorhexidin zur Linderung der Xerostomie empfohlen [Imfeld 1984a]. Wegen der dünnen atrophischen Mukosa sollten alle irritierenden Substanzen mit scharfem Geschmack und solche, die Alkohol enthalten, vermieden werden [Remick et al. 1983]. Zum Schutz der Zahnhartsubstanz sollten Mundspüllösungen mit einem sauren pH-Wert und einem relativ hohem Gehalt an titrierbarer Säure nicht verwendet werden, da *in vitro* eine potentiell schädigende Wirkung auf Dentin und Schmelz nachgewiesen werden konnte [Joyston-Bechal & Kidd 1987, Kielbassa & Shohadai 1999, Meyer-Lueckel et al. 2002].

2.7 Speichelersatzmittel zur Therapie der Xerostomie

Ein ideales Speichelersatzmittel sollte lang anhaltend die Zahnhartsubstanz und die Schleimhäute benetzen, antimikrobielle Eigenschaften gegen karies- und parodontopathogene Keime aufweisen, remineralisierende Wirkung auf die Zahnhartsubstanz besitzen, die Schleimhäute vor Austrocknung schützen sowie keine schädlichen Auswirkungen auf den Organismus zeigen [Imfeld 1984a, Levine et al. 1987, Guijarro Guijarro et al. 2001]. Darüber hinaus wird ein angenehmer Geruch und Geschmack sowie eine leichte Anwendung des Speichelersatzmittels gefordert. Aufgrund der schlechten viskoelastischen Eigenschaften der bis Anfang der 1970er Jahre verwendeten Mundspüllösungen wurde 1972 das erste Speichelersatzmittel entwickelt [Matzker & Schreiber 1972]. Als Basisstoff wurde Carboxymethylcellulose (CMC) mit Zusätzen von Kalzium und Phosphat verwendet. Im Laufe der folgenden Jahre kamen weitere Speichelersatzmittel hinzu, die unter anderem Natrium-Carboxymethylcellulose (Na-CMC), Carboxyethylcellulose (CEC), Hydroxyethylcellulose (HEC), tierisches Muzin, Leinsamenöl, Sorbitol oder Polyethylenoxid (PEO) als Basis enthielten. Weiterhin unterscheiden sich die Speichelersatzmittel in Bezug auf diverse anorganische Zusätze, das Vorhandensein von Enzymen und den pH-Wert [Gelhard et al. 1983, Vissink et al. 1986] (siehe Tabelle V).

Tabelle V: Speichelerersatzmittel und deren Zusammensetzung [Meyer-Lueckel & Kielbassa 2002]

Speichel- ersatzmittel	CaCl₂ (mg/l)	K₂HPO₃ (mg/l)	KH₂PO₃ (mg/l)	F⁻ (ppm)	Basis	pH	Sonstige Bestandteile
Artisal[®]	166	802	326	–	Na- CMC	6,7	KCl, NaCl, MgCl ₂ , Parahydroxy- benzoat, Sorbit
VA-Oralube[®]	166	802	326	2	Na- CMC	7	KCl, NaCl, MgCl ₂ , Methylhydroxy- benzoat, Sorbitol, FD&C Red 40
Luborant[®]	166	803	366	4,3	Na- CMC	6,9 später 6,0	KCl, MgCl ₂ , Sorbit, Carmoisin red CI 14702, Natrium- nipasept
Glanosane[®]	148	138	–	–	Na- CMC	5,1	KCl, NaCl, MgCl ₂ , Sorbit, Na- Benzoat, Sorbin- säure, CO ₂
Biotène[®]	–	–	–	–	CEC HEC	5,2	Laktoperoxidase, Laktoferrin, Glukoseperoxidase Lysozym, Na- Benzoat, Xylit, EDTA
Oralbalance[®]	–	–	–	–	HEC Gel	–	Laktoperoxidase, Laktoferrin, Malitol, Xylit, Aloe Vera, Dextrose, Poly- acrylate
Saliva medac[®]	–	–	–	–	Muzin	5,4	Na-edetat, H ₂ O ₂ , Xylit, Benzalkoni- umchlorid, Hydroxybenzoat, ätherische Öle
Saliva orthana[®]	150	359	–	4,2	Muzin	6,8	NaCl, MgCl ₂ , Sorbitol, Kaliumthiocyanat, Pfefferminze
Oralube[®]	60	665	–	2,3	Sorbitol	6,9	KCl, NaCl, MgCl ₂ , Methylhydroxy- Benzoat
Salinum[®]	–	Ja	–	–	Lein- samen- Öl	–	Wasserlösliche Polysaccharide, Metagin 0,1 %

Weitere Produkte auf CMC-Basis ohne nähere Angaben: Saliment[®], Salube[®], Moi Stir[®], Salivant[®], Orex[®], Rinse solution[®], Salisynt[®], Saliva substitute[®], Xerolube[®] (Cellulose gum)

Allerdings sind die kommerziell erhältlichen Speichersatzmittel weiterhin mit Nachteilen behaftet. Zum einen sind die hohen Kosten bei einer längerfristigen Anwendung zu berücksichtigen. Außerdem beklagen viele Patienten den unangenehmen Geschmack sowie die kurze Wirkungsdauer, die nur für einen kurzen Zeitraum Erleichterung schafft. Diese Gründe bewegen viele Patienten, auf handelsübliches Mineralwasser auszuweichen, da dieses günstig und überall verfügbar ist [Lockhart 1991].

2.7.1 Subjektive Verbesserung der Symptomatik

Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich mit dem klinischen Einsatz und der Akzeptanz von Speichersatzmitteln. Eine objektive Beurteilung der Wirksamkeit ist allerdings sehr komplex, so dass sich die meisten Untersuchungen auf die Analyse der subjektiven Symptomerleichterung durch Befragung des Patienten beschränken. Ein häufig untersuchtes Produkt ist das auf CMC basierende VA-Oralube[®], welches speziell für den Einsatz bei Patienten nach Bestrahlung entwickelt wurde [Shannon et al. 1977]. Obwohl in der Literatur eine klinische Akzeptanz von bis zu 97,5% angegeben wird [Ownby 1982] sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da nur wenige kontrollierte, randomisierte Studien mit Placebo als Kontrolle oder solche im Cross-over-Design bekannt sind. Das gleiche Präparat wurde in einer anderen Studie, welche drei CMC-basierte Speichersatzmittel (Oralube[®], Moistir[®], Salivart[®]) und ein Polyethylen basiertes Speichersatzmittel (Polyox[®]) miteinander verglich, am schlechtesten bewertet [Epstein & Stevenson-Moore 1992]. Momm et al. konnten nur geringe Unterschiede zwischen den drei untersuchten Speichersatzmitteln Aldiamed[®], Glandosane[®] und Saliva medac[®] feststellen. Obwohl keines der drei Speichersatzmittel die Xerostomiesymptome während der Nahrungsaufnahme lindern konnte, führten sie zu einer Verbesserung in Ruhe und beim Sprechen und wurden im Vergleich zu Rapsöl bevorzugt [Momm et al. 2005]. Andere Studien dagegen fanden signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Speichersatzmitteln hinsichtlich der wirksamen Linderung von oralen Symptomen. In einer multizentrischen Studie mit 137 Patienten wurde das muzinbasierte Saliva Orthana[®] besser beurteilt als die CMC-basierten Speichersatzmittel Saliment[®], Glandosane[®] und VA-Oralube[®] [Vissink et al. 1983]. Ähnliche Ergebnisse zeigte

eine Studie von Visch et al., bei der 21 Patienten das muzinbasierte Saliva Orthana[®] und nur 9 Patienten ein Vergleichspräparat auf CMC Basis bevorzugten [Duxbury et al. 1989; Visch et al. 1986]. Ein Präparat auf Leinsamenölbasis hatte sowohl bei einer größeren Anzahl von Patienten als auch über eine längere Dauer eine subjektiv bessere Wirkung als ein Vergleichspräparat auf CMC-Basis [Andersson et al. 1995]. In den letzten Jahren wurden einige neue Speichelersatzmittel eingeführt, die immunologisch aktive Substanzen wie Lysozym, Laktoferrin und Laktoperoxidase enthalten, und die immunologischen Funktionen des Speichels nachahmen sollen [Hahnel et al. 2009]. Diese Speichelersatzmittel sind als Gele, Spüllösungen, Kaugummi und Zahnpasten erhältlich und scheinen einen positiven Effekt auf die klinischen Symptome der Xerostomie zu haben [Epstein et al. 1999, Nagy et al. 2007].

2.7.2 Wirkung auf die Zahnhartsubstanz

Durch den mangelnden Speichelfluss und die dadurch fehlende remineralisierende Wirkung kommt es bei Xerostomiepatienten zu einer rasch fortschreitenden Karies. Daher wäre es wünschenswert, dass Speichelersatzmittel dazu beitragen eine Demineralisation von Schmelz und Dentin zu verhindern. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass einige kommerziell erhältliche Speichelersatzmittel bei entsprechender Zusammensetzung ein nicht zu vernachlässigendes demineralisierendes Potential auf Schmelz [Joyston-Bechal & Kidd 1987, Kielbassa et al. 2001, Meyer-Lueckel et al. 2006b] und Dentin [Kielbassa & Meyer-Lueckel 2001, Meyer-Lueckel & Kielbassa 2006, Meyer-Lueckel et al. 2006c] oder Hydroxylapatit [Smith et al. 2001] besitzen. Vor allem bei Speichelersatzmitteln mit pH-Werten unter der kritischen Grenze für Schmelz (5,2) bzw. Dentin (6,2) und gleichzeitig relativ hohem Gehalt an titrierbarer Säure ist keine protektive Wirkung auf die Zahnhartsubstanz zu erwarten [Meyer-Lueckel et al. 2002]. So konnte bei dem in Deutschland weit verbreiteten Produkt Glandosane[®], welches bei einem hohen Gehalt an titrierbarer Säure gleichzeitig niedrige Kalzium- und Phosphatkonzentrationen aufweist, eine Demineralisation der Zahnhartsubstanz beobachtet werden [Joyston-Bechal & Kidd 1987, Kielbassa et al. 2001]. Darüber hinaus wurden die Wirkungen von isolierten Basisstoffen auf die Zahnhartsubstanz untersucht. Es konnte festge-

stellt werden, dass Muzin und CMC aufgrund der Viskositätssteigerung und der daraus resultierenden niedrigeren Diffusionsrate das Remineralisationspotential vermindern [Featherstone 1984]. Ein weiterer Nachteil ist die Eigenschaft der beiden Stoffe Kalzium- und/oder Phosphationen zu komplexieren [Vissink et al. 1985], so dass weniger Kalziumionen für den Remineralisationsprozess zur Verfügung stehen [Gelhard et al. 1983].

Von einem Speichelersatzmittel wird jedoch nicht nur eine neutrale Wirkung, sondern möglichst ein remineralisierender Effekt auf die Zahnhartsubstanz erwartet. Durch die Zugabe anorganischer Ionen wie Kalzium-, Phosphat- und/oder Fluoridionen zu einer Lösung mit niedrigem pH-Wert oder einem hohen Gehalt an titrierbarer Säure kann die demineralisierende Wirkung durch Veränderung des Lösungsgleichgewichts von Apatit reduziert werden [Brown et al. 1962, Brudevold et al. 1965]. Es konnte gezeigt werden, dass die Zugabe dieser Ionen dazu beiträgt eine Demineralisation zu verhindern [Shannon et al. 1977] und sogar eine Remineralisation von demineralisiertem Schmelz [Joyston-Bechal & Kidd 1987, Kielbassa et al. 2001] und Dentin [Kielbassa & Shohadai 1999; Meyer-Lueckel et al. 2002] fördern kann. Shannon et al. erreichte außerdem eine maximale Härtung von demineralisiertem Schmelz durch die Zugabe von 2 ppm Fluorid zu einem CMC haltigen Speichelersatzmittel [Shannon & Edmonds 1978]. Ein anderer Autor berichtete, dass Konzentrationen von 1 ppm einen Einfluss auf die De- bzw. Remineralisation besitzen [Van der Reijden et al. 1997]. Meyer-Lückel et al. erreichten mit Fluoridkonzentrationen bis 0,1 mM eine gesteigerte Remineralisation von demineralisiertem Dentin *in vitro* [Meyer-Lückel & Kielbassa 2006, Meyer-Lueckel et al. 2006c]. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung eines optimalen Fluoridgehaltes, um einen remineralisierenden Effekt auf die Zahnhartsubstanz zu erreichen. Ein weiteres handelsübliches Produkt (Oralube[®]) zeigte in mehreren In-vitro-Studien eine signifikante Steigerung der Läsionstiefe und einen signifikanten Mineralgewinn an künstlich erzeugten Schmelz- und Dentinläsionen [Kielbassa & Shohadai 1999, Kielbassa et al. 2001, Meyer-Lueckel et al. 2002]. Der hohe Gehalt an Fluorid- und Kalziumionen in diesem Präparat konnten zu einer Verschiebung des Lösungsgleichgewichtes in Richtung (fluoidiertes) Hydroxylapatit führen, wodurch eine Remineralisation des Läsionskörpers bzw. eine Kalziumphosphatpräzipitation an der Läsionsoberfläche stattfinden konnte [Larson & Bruun 1994].

Meyer-Lückel et al. untersuchten außerdem den Effekt von unterschiedlichen Ionenkonzentrationen bzw. Sättigungen hinsichtlich Oktakalziumphosphat, Hydroxylapatit und Fluorapatit von potentiellen Speichelersatzmitteln basierend auf Muzin, CMC und Leinsamenextrakt sowohl auf Schmelz [Meyer-Lueckel et al. 2006a, Meyer-Lueckel et al. 2007] als auch auf Dentin [Meyer-Lückel & Kielbassa 2006, Meyer-Lueckel et al. 2006c]. Die Ergebnisse zeigten, dass auf Leinsamenextrakt basierende Lösungen nur bei einem sehr hohen Gehalt an Kalzium- und Phosphationen eine neutrale Wirkung auf Dentin bzw. eine remineralisierende Wirkung auf Schmelz aufweisen. Muzin basierte Speichelersatzmittel konnten dagegen bereits bei niedrigen Kalzium- und Phosphatkonzentrationen eine Demineralisation verhindern. Eine CMC-basierte Lösung mit einer sehr hohen Sättigung von Oktakalziumphosphat bei gleichzeitig neutralem pH zeigte remineralisierende Effekte auf Schmelz *in vitro* [Meyer-Lueckel et al. 2007]. Eine Remineralisation ist jedoch auch mit hohen Zugaben von Kalzium und Phosphat nur schwer möglich.

In einer jüngeren Studie wurde ein neues Speichelersatzmittel (Saliva natura[®]) in seinem Einfluss auf demineralisierten bovinen Schmelz und Dentin untersucht [Tschoppe et al. 2007]. Dieses neue Produkt führte im Vergleich zu dem CMC-basierten Glandosane[®] zu keiner signifikanten Zunahme des Mineralverlusts der Schmelzproben, wohingegen die Dentinproben eine signifikante Zunahme des Mineralverlusts aufwiesen. Die Läsionstiefen zeigten nach Lagerung der Proben in Saliva natura[®] keine signifikanten Veränderungen. In einer weiteren Studie wurden die mineralisierenden Eigenschaften von Saliva natura[®] modifiziert [Tschoppe et al. 2009b]. Durch die Zugabe von Kalzium, Phosphat und Fluorid konnte eine Erhöhung des Sättigungsgrades bezüglich Oktakalziumphosphat (OKP), Dikalziumphosphatdihydrat (DKPD) und Hydroxylapatit (HAP) erreicht und damit eine remineralisierende Wirkung erzielt werden [Meyer-Lueckel et al. 2006c]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die modifizierte Saliva natura[®]-Lösung mit einer Sättigung bezüglich OKP (S_{OKP}) von 2 und einer Sättigung bezüglich DKPD von 1,4 das höchste remineralisierende Potential aufweist, welches mit einer höheren S_{OKP} nicht gesteigert werden konnte.

Klinische Studien, welche die demineralisierenden bzw. remineralisierenden Eigenschaften von Speichelersatzmitteln untersuchen, liegen gegenwärtig noch nicht vor.

2.8 Fluoride

2.8.1 Wirkungsmechanismus

Die Anwendung fluoridhaltiger Kariostatika nimmt neben der Ernährungsumstellung, der Instruktion in Mundhygienemaßnahmen und der Durchführung von Fissurenversiegelungen eine zentrale Rolle in der Kariesprävention ein. Der kariesprophylaktische Wirkungsmechanismus von Fluorid beruht auf der Förderung der Remineralisation, Hemmung der Demineralisation sowie auf der Ausbildung eines Kalziumfluoriddepots [Fischer et al. 1995].

Anfangs ging man davon aus, dass der präeruptive Einbau von Fluorid in den Schmelz der Grund für die kariesprophylaktische Wirkung sei [Dean et al. 1942], [Mc Kay 1952, Fejerskov et al. 1981]. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass in den Gebieten mit erhöhtem Trinkwasserfluoridgehalt ein geringerer Kariesbefall vorlag als in Gebieten mit niedrigem Trinkwasserfluoridgehalt [Dirks et al. 1978, Thylstrup et al. 1982, Newbrun 1989]. Bei einer physiochemischen Untersuchung an Milchzähnen konnte festgestellt werden, dass Kinder, die eine pränatale Fluoridzufuhr erhielten, Schmelz mit unter anderem größeren Kristallen, höherer Mineraleichte, einem höherem Fluoridgehalt und geringerem Karbonatgehalt ausbildeten [LeGeros et al. 1985]. Die Hypothese, die erhöhte Kariesresistenz sei alleinig auf den festen Einbau von Fluorid in den Schmelz zurückzuführen, konnte erst 1988 von Øgaard et al. widerlegt werden. An Hand von In-vitro-Studien an Haifischzähnen, die aus reinem Fluorapatit mit einem Fluoridgehalt von 32.000 ppm bestanden, konnte nachgewiesen werden, dass Haifischzähne bei Vorliegen eines kariogenen Milieus fast genauso schnell und fast eben so tiefe Läsionen entwickelten wie menschlicher Zahnschmelz mit einem oberflächlichem Fluoridgehalt von 1.270 ppm, [Øgaard et al. 1988]. Sobald jedoch geringe Mengen an gelöstem Fluorid an der den Zahn umgebenden Lösung vorlagen, wurde die Demineralisation signifikant gehemmt. Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass das gebundene Fluorid in Form von Fluorapatit nur ein geringes kariesprotektives Potential hat, die gelösten Fluoride in der Umgebung des Schmelzes dagegen ebenso kariostatisch wirken. Dies wurde von weiteren Autoren bestätigt [Arends et al. 1983, Arends & Christoffersen 1990, Borsboom et al. 1985, Margolis et al. 1986, ten Cate & Duijsters 1983b, ten Cate & Duijsters 1983a, ten Cate 1990]. Aufgrund dieser neuen

Erkenntnisse hat sich das Verständnis für die kariostatischen Wirkungsmechanismen des Fluorids in den letzten Jahren grundlegend geändert.

Gelangt Fluorid in die Mundhöhle, sind folgende Reaktionen mit dem Zahnschmelz zu erwarten:

1. Bildung eines Kalziumfluorid-Niederschlags oder Bildung von Kalziumfluorid-ähnlichen Verbindungen
2. Bildung von fluoridiertem Hydroxylapatit bzw. Fluorapatit nach initialer Auflösung des oberflächlichen Schmelzes.

Nach heutiger Einschätzung ist die Förderung der Remineralisation und die Hemmung der Demineralisation der bedeutungsvollste Mechanismus bei der Kariesprävention. Fluorid kann das aufgrund kariogener Bedingungen aus dem Gleichgewicht geratene Wechselspiel von De- und Remineralisation an der Zahnoberfläche zu Gunsten der Remineralisation beeinflussen. Ten Cate berechnete Löslichkeitsisothermen für die wichtigsten Kalziumphosphatphasen des Schmelzes [ten Cate 1979]. Bei einem neutralen pH-Wert reichen relativ niedrige Kalziumkonzentrationen aus, um die Kalziumphosphatphasen in einem stabilen Gleichgewicht zu halten. Fällt der pH-Wert z. B. aufgrund von Säureproduktion in der Plaque, sind höhere Kalziumkonzentrationen erforderlich, um die Auflösung zu verhindern. Bei einem pH-Wert von 5,5 ist die Lösung bezüglich Hydroxylapatit (HA) untersättigt, d. h., die Kalziumkonzentration des Speichels reicht nicht aus, um HA in einem stabilen Gleichgewichtszustand zu halten, woraus die Auflösung der Kristalle resultiert. Fluorapatit (FAP) hingegen bleibt auch noch bei niedrigeren pH-Werten stabil. Hier beginnt die Auflösung erst bei einem pH von 4,6. Bei beginnender Neutralisation ist die Übersättigung erst wieder bezüglich FAP erreicht und wird daher schneller gebildet als die anderen Kalziumphosphatphasen, was bedeutet, dass Fluorid die Remineralisation fördert und beschleunigt [ten Cate 1979]. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen zeigen, dass geringe Mengen von gelösten Fluoriden in der Zahnumgebung die Demineralisation effektiver hemmen als ein maximal hoher FAP-Anteil im Schmelz, wobei sich die Hemmung der Demineralisation proportional zum Logarithmus der Fluoridkonzentration verhält [Featherstone et al. 1990]. Die auf der Oberfläche der Schmelzkristalle adsorbierten Fluoride gelten als hauptverantwortlich für die Kariesprävention. Ist die Oberfläche der Schmelzkristalle voll-

ständig mit adsorbierten Fluoriden bedeckt, besteht maximale Demineralisationshemmung. In den unbedeckten Bereichen dagegen kann der Schmelzkristall bei einem Säureangriff lokal aufgelöst werden (Abbildung 3). Die Destruktion hängt dabei vom pH-Wert, der Konzentration an adsorbierten Fluoridionen und vom Sättigungsgrad der Lösung ab. Die Menge an im Schmelzkristall inkorporiertem Fluorid spielt dagegen nur eine unwesentliche Rolle.

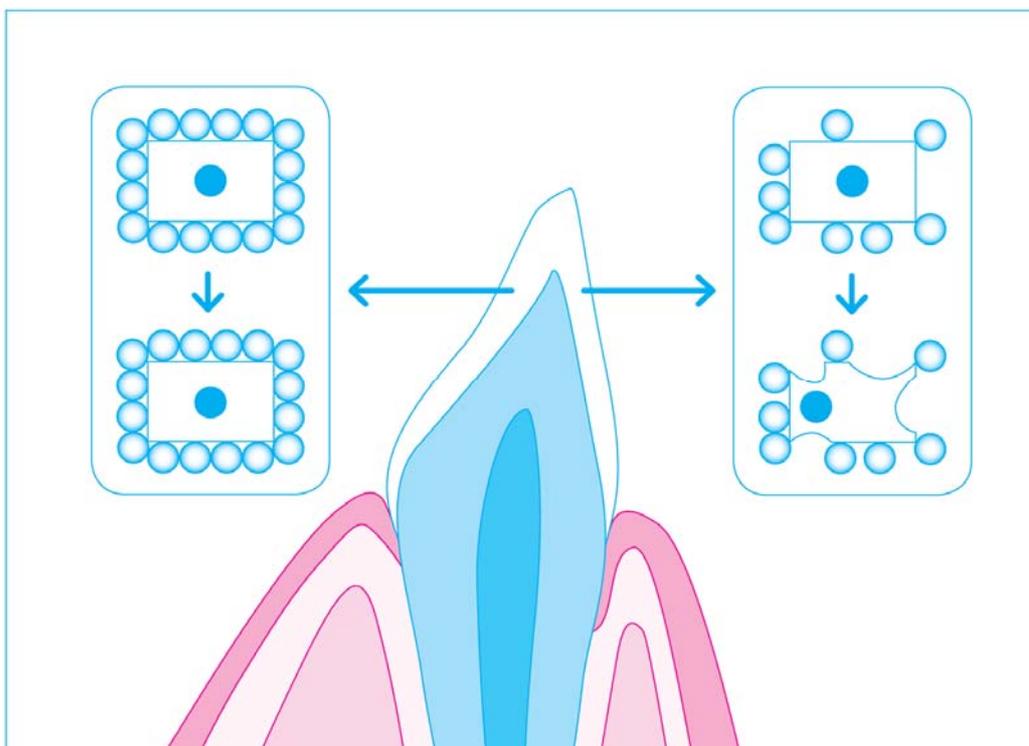


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Wirkung von vollständiger (links) oder nur partieller (rechts) Bedeckung des Schmelzkristalls mit adsorbierten F⁻-Ionen vor (oben) und nach dem Säureangriff (unten) (verändert nach Arends und Christoffersen 1990) [Arends & Christoffersen 1990]

Als weiterer bedeutender Faktor für die Kariesprävention gilt heute das Kalziumfluorid. Der menschliche Speichel ist in der Regel mit Kalzium gesättigt, so dass bei der Anwendung fluoridhaltiger Mundhygieneprodukte Kalziumfluorid ausfällt und einen Niederschlag auf der Zahnoberfläche bildet. Manche Autoren sprechen von einem kalziumfluoridartigem Material, weil es sich nicht um reines Kalziumfluorid handelt, sondern auch Phosphate, Proteine und andere Bestandteile enthalten sind [Christoffersen et al. 1988]. Da das Kalziumfluorid in der Mundhöhle leicht löslich ist, galt die Kalziumfluoridablagerung als unerwünscht. Zahlreiche Untersuchungen belegen aber, dass die Stabilität des Kalziumfluorides weit größer ist als angenommen

[Saxegaard et al. 1988, Saxegaard & Rølla 1989]. Diese Stabilität beruht auf einer Adsorption von Hydrogenphosphationen, die auf der Oberfläche der Kalziumphosphatkristalle eine Löslichkeitshemmende Deckschicht ausbilden. Bei einem kariösen Angriff werden aus dem so entstandenen Kalziumphosphatdepot aufgrund der reduzierten Hydrogenphosphationenkonzentration bei saurem pH-Wert Fluoridionen freigesetzt. Demzufolge fungiert das Kalziumphosphat als pH-gesteuertes Fluoridreservoir, welches bei einem Säureangriff Fluoridionen bereitstellt und im neutralen pH-Bereich auf der Schmelzoberfläche stabil bleibt [Øgaard, 1990]. Aus heutiger Sicht gilt insbesondere das KOH-lösliche Fluorid als entscheidend für die kariostatische Wirksamkeit von Fluoridierungsmaßnahmen [Øgaard et al. 1990]. Die schnelle Verfügbarkeit von Fluoridionen aus CaF_2 -Präzipitaten an der Schmelzoberfläche, welche bei einem kariogenen pH-Abfall freigesetzt werden, wird dabei als der wichtigste kariesprotektive Faktor angesehen [Øgaard 1990]. Aus diesen Erkenntnissen heraus erklärt sich die Intention, die Kalziumfluoridbildung nach relativ kurzem Kontakt mit entsprechenden Produkten steigern zu wollen. Als effektive Maßnahme zur Steigerung der Kalziumfluoridablagerung haben sich ein erniedrigter pH-Wert, erhöhte Fluoridkonzentrationen und verlängerte Einwirkzeit erwiesen [Saxegaard et al. 1988, Saxegaard & Rølla 1988]. Da es sich bei dem Kalziumfluorid nicht um reines Kalziumfluorid handelt, können andere Bestandteile die chemischen Eigenschaften des Kalziumfluorids beeinflussen [Christoffersen et al. 1988]. Die Anwesenheit von Phosphationen während der Kalziumfluoridpräzipitation wirkt sich in einem gewissen Maße hemmend auf die Kalziumfluoridbildung und limitierend auf die Kristallgröße aus [Lagerløf et al. 1988]. Bei neutralem pH-Wert wird ein Kalziumfluorid gebildet, was leichter löslich ist als reines Kalziumfluorid und löslicher als bei niedrigem pH-Wert gebildeten Kalziumfluorid, welches weniger Phosphat enthält. Demzufolge ist es möglich, durch einfache pH-Manipulation die Löslichkeit des Kalziumfluorids zu beeinflussen. So konnte gezeigt werden, dass saure Zahnpasten mit einem pH-Wert von 5,5 und einem Fluoridgehalt von 250 ppm einen gleich guten klinischen Effekt haben wie neutrale Zahnpasten mit 1.000 ppm Fluorid [Koch et al. 1982]. Die Kalziumfluoridbildung auf gesundem Schmelz nach Anwendung neutraler fluoridhaltiger Spüllösungen ist dagegen sehr gering [Bruun & Givskov 1991, Harding et al. 1994].

Fluoride wirken nicht nur auf die Zahnhartsubstanz, sondern auch auf die Mikroorganismen in der Mundhöhle. Sie können die Adhärenz, das Wachstum und den Metabolismus von Plaquebakterien hemmen [Bowden 1990, Hamilton 1990, Marquis 1995]. Die Wirkungsmechanismen sind zwar vielfältig, allerdings übersteigen die Konzentrationen, die für einen antimikrobiellen Effekt erforderlich sind, signifikant die Konzentrationen, die benötigt werden, um die Löslichkeit von Apatit zu reduzieren [Tatevossian 1990]. Es ist davon auszugehen, dass der antimikrobielle Effekt klinisch nur eine untergeordnete Rolle spielt, da die dafür nötige Fluoridkonzentration weit über den üblich in der Mundhöhle vorliegenden Konzentrationen liegt und die Mikroorganismen in der Lage sind, sich an höhere Fluoridkonzentrationen zu adaptieren [Hamilton & Bowden 1988].

2.8.2 Fluoridierte Mundspüllösungen und Gele

Im Allgemeinen wird zwischen systemischen Fluoridierungsmaßnahmen – wie z. B. Wasser- und Salzfluoridierung – und lokalen Fluoridierungsmaßnahmen – wie Zahnpasta, Gele, Lacke und Mundspüllösungen – unterschieden. Allerdings ist diese Einteilung willkürlich gewählt, da heute bekannt ist, dass der Erfolg der systemisch applizierten Fluoride vor allem auf der lokalen Wirkung in der Mundhöhle beruht. Daher bietet es sich an, die Fluorid freisetzenden Systeme in regionale Fluoridierungsmaßnahmen, selbst applizierte Fluoridierungsmethoden und professionell in der Zahnarztpraxis applizierte Fluoride einzuteilen.

Mundspüllösungen und Gele gehören zu den selbst applizierbaren Fluoridierungsmaßnahmen. Fluoridierte Mundspüllösungen können Zinnfluorid, Aminfluorid und Natriumfluorid in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten. Am häufigsten sind Mundspüllösung mit 0,05 % Natriumfluorid (230 ppm) für den täglichen Gebrauch und 0,2 % Natriumfluorid (900 ppm) für den wöchentlichen Gebrauch verfügbar. Die durchschnittliche Kariesreduktion liegt sowohl für die tägliche Anwendung als auch für die wöchentliche Anwendung bei 31 % [Ripa 1991, Leverett et al. 1985]. Die Ergebnisse sind allerdings abhängig von dem Kariesrisiko der untersuchten Bevölkerungsgruppe, der Fluoridkonzentration und der Häufigkeit der Anwendung. Es ist davon auszugehen, dass die Anwendung von Mundspüllösungen im Anschluss an eine Zahnreinigung mit fluoridierter Zahnpasta bei Patienten mit einer

geringen Kariesaktivität keinen zusätzlichen kariesprotektiven Effekt erzielt [Blinkhorn et al. 1983]. Bei Patienten mit erhöhtem Kariesrisiko, freiliegenden Wurzeloberflächen [Wallace et al. 1993] und Xerostomie [Meyerowitz et al. 1991], kann die Verwendung von Mundspüllösungen zur Ergänzung der täglichen Mundhygienemaßnahmen empfohlen werden. Die Vorteile der Mundspüllösungen liegen in der einfachen Anwendung, da keine Hilfsmittel, wie z. B. Schienen, zur Applikation notwendig sind. Außerdem können problemlos weitere antibakterielle Inhaltsstoffe, wie z. B. Zinn, zu der Mundspüllösung hinzugefügt werden. Es sollte allerdings beachtet werden, dass einige Mundspüllösungen Alkohol enthalten können, was vor allem bei Xerostomiepatienten zu einer Reizung der Mundschleimhaut führen kann.

Die kariesprotektive Wirkung der Fluoridgele auf die Zahnhartsubstanz beruht in erster Linie auf der hohen Fluoridkonzentration und dem niedrigen pH-Wert der Gele. Fluoridgele enthalten normalerweise zwischen 10.000 und 12.500 ppm Fluorid und beinhalten somit eine zehnfach höhere Fluoridkonzentration als handelsübliche Zahnpasta für Erwachsene. Der pH-Wert liegt meist zwischen 3,3 und 5,5. Während in den USA saure Phosphatfluoridgele große Anwendung finden, werden in Europa vor allem Präparate mit Natrium- oder Aminfluorid angeboten [Øgaard et al. 1994]. In der Gruppe der sauren Phosphatgele liegt ein Teil des Fluorids aufgrund des niedrigen pH-Wertes in Form von Flusssäure vor. Diese fördert das Herauslösen von Hydroxyl- und Phosphationen und den nachfolgenden Einbau von Fluorid in Form von Fluorapatit in die Schmelzstruktur. Bei den Aminfluoriden führt der saure pH-Wert zu einer Dissoziation des Aminfluorids und damit zu einer Freisetzung von Fluoridionen. Aminfluoride zeichnen sich darüber hinaus durch eine hohe bakterizide Wirkung aus und weisen eine gute Haftung an der Schmelzoberfläche auf, welche zu einer längeren Einwirkzeit der Fluoride führt [Luscher et al. 1974]. Bei der Anwendung von Fluoridgelen kann man zwischen Bürsten- und Löffelapplikation unterscheiden. Die Bürstenapplikation wird zusätzlich zur täglichen Zahnreinigung einmal wöchentlich empfohlen und stellt die häusliche Anwendungsform der Gele dar. Zielgruppe sind vor allem Jugendliche und Erwachsene mit erhöhtem Kariesrisiko. Die Löffelapplikation ist bei Patientengruppen indiziert, die ein außergewöhnlich hohes Kariesrisiko aufweisen, wie z. B. Patienten während einer kieferorthopädischen Behandlung, geistig oder körperlich behinderte Patienten und Patienten nach einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich [Epstein et al. 1996].

Die Häufigkeit der Darreichungsform variiert von zweimal jährlich bis mehrmals wöchentlich. Die grundsätzliche Wirksamkeit lokal applizierter, hochkonzentrierter Fluoridgele ist in vielen klinischen Studien, trotz erschwerter Vergleichbarkeit aufgrund unterschiedlicher Applikationstechniken, Darreichungsfrequenz und Konzentration der Gele, bestätigt. In einer Metaanalyse in der 19 unterschiedliche Studien mit topischen Fluoridgelen untersucht wurden, lag der mittlere kariesinhibierende Effekt bei ca. 22 % [van Rijkom et al. 1998]. Eine weitere Metaanalyse, die die Wirksamkeit hochkonzentrierter saurer Phosphatgele in klinischen Studien untersuchte, stellte eine Kariesreduktion von 19 bis 33 % fest [Clark et al. 1985]. Eine zweimal jährliche Anwendung fünf verschiedener hochkonzentrierter Fluoridgele bei Schulkindern führte zu einer durchschnittlichen Kariesreduktion von 26 % [Ripa 1989]. Je häufiger die hochkonzentrierten Fluoridgele verwendet wurden, desto höher war tendenziell der Wert der Kariesreduktion [van Rijkom et al. 1998]. In den systematischen Cochrane-Analysen wurde die Wirksamkeit von fluoridhaltigen Zahnpasten, Gelen, Lacken und Mundspüllösungen im Vergleich zu fluoridfreien Präparaten oder keiner Behandlung, im Vergleich untereinander und in Kombinationen miteinander, beurteilt [Marinho 2008]. Die Ergebnisse von vier Cochrane-Übersichtsarbeiten sind in Tabelle VI dargestellt.

Tabelle VI: Vergleich der Wirksamkeit lokaler Fluoride *versus* keine Behandlung /Placebo [Marinho 2009]

Fluoridpräparat (Anzahl der Studien)	Karies- Reduktion	95% Konfidenzintervall
Lack (7)	46%	30-63%
Gel (23)	28%	19-37%
Mundspüllösung (34)	26%	23-30%
Zahnpasta (70)	24%	21-28%

3. Ziel der Untersuchung

Die Hyposalivierung ist ein Symptom verschiedener Erkrankungen und Nebenwirkung einer Vielzahl von Medikamenten. Darüber hinaus kommt es in Folge einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich zu ausgeprägter Mundtrockenheit und einer erhöhten Kariesinzidenz. Zur symptomatischen Behandlung der Hyposalivierung stehen diverse Speichelersatzmittel zu Verfügung. Dieser künstliche Speichel sollte aus zahnmedizinischer Sicht nicht nur die Symptome der Xerostomie lindern und damit das orale Wohlbefinden des Patienten steigern, sondern in der Lage sein, initial demineralisierte Zahnhartsubstanz durch regelmäßige Anwendung wieder zu remineralisieren. Aufgrund der Nachteile kommerziell erhältlicher Speichelersatzmittel, wie z. B. die hohen Kosten, die kurze Wirkdauer und der unangenehme Geschmack, weichen viele Patienten auf normales Wasser und Fluoridierungsmaßnahmen aus. Es wäre wünschenswert, ein Speichelersatzmittel zu entwickeln, welches einerseits die Symptome der Hyposalivierung lindert und andererseits durch seine Zusammensetzung remineralisierend auf die Zahnhartsubstanz wirkt und damit dem Patienten, der meist unter schweren allgemeinen Symptomen leidet, häufige zusätzliche Fluoridapplikation, die heutzutage zur Reduktion der Kariesinzidenz empfohlen werden, erspart.

Das Ziel dieser In-vitro-Studie war es daher, den Effekt unterschiedlicher Speichelersatzmittel allein und in Kombination mit täglicher Fluoridapplikation in Form von Gelen oder Mundspüllösungen auf demineralisierten bovinen Schmelz zu untersuchen. Als Speichelersatzmittel wurden ein experimentelles, demineralisierendes, auf Carboxymethylcellulose (CMC) basierendes Speichelersatzmittel und das potentiell remineralisierende modifizierte Saliva natura[®] untersucht. Ein handelsübliches Mineralwasser ohne Kohlensäure diente als Kontrolle. Die Hypothese besagte, dass die zusätzliche Anwendung der Fluoridpräparate eine weitere Demineralisation durch das auf CMC basierte Speichelersatzmittel verhindert sowie in Kombination mit dem modifizierten Saliva natura[®] eine Remineralisation fördert.

4. Material und Methode

4.1 Herstellung der Schmelzproben

Für die Untersuchung wurden 67 frisch extrahierte Rinderzähne verwendet, die nach behutsamer Säuberung und Entfernung der Wurzel in 0,9-prozentiger Kochsalzlösung (NaCl-Lösung 0,9 %, Fa. DeltaSelect, Pfullingen) gelagert wurden. Aus der Labialfläche eines Frontzahnes wurden vier Proben (6×3×3 mm) unter ständiger Wasserkühlung herauspräpariert (Bandsäge Exact 300cl, Fa. Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland). Anschließend wurden jeweils fünf Schmelzproben zu einer Gruppe zusammengefasst und mit Hilfe einer Silikonform in Kunstharz eingebettet (Technovit 4071, Fa. Kulzer, Wehrheim, Deutschland).

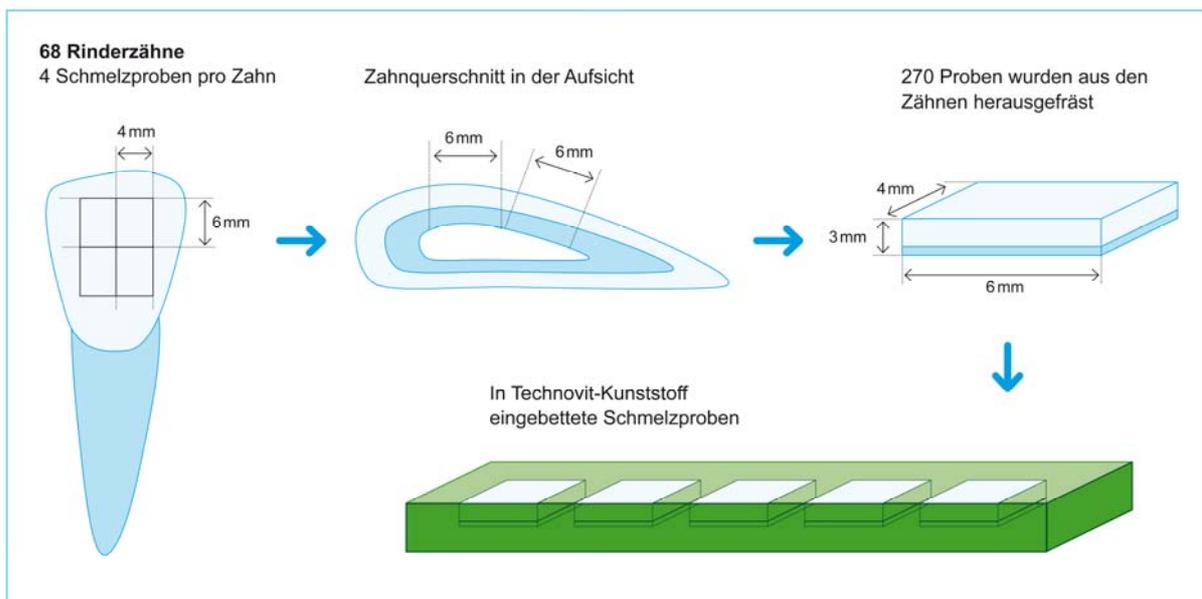


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Probenherstellung

Durch die daraufhin folgende Politur mit einer Poliermaschine (Poliermaschine Phoenix Alpha, Buehler, Düsseldorf, Deutschland) bei 300 U/min und Schleifpapier aufsteigender Körnung (Schleifpapier: Körnung 1200, 2500, 4000, Fa. Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) wurde die Schmelzoberfläche unter geringem Substanzabtrag standardisiert und zur etablierten Oberfläche parallelisiert. Dabei gingen ca. 300 µm der gesunden Schmelzoberfläche verloren. Ein Viertel der Probe wurde mit Nagellack (Jet Set, L'Oréal, Paris, Frankreich) abgedeckt. Dieser Bereich

wurde als gesund eingestuft und diente später als Kontrolle. Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die Proben weiterhin in isotoner Kochsalzlösung gelagert.

4.2 Demineralisation der Proben

Die hergestellten Schmelzproben wurden 16 Tage lang bei 37 °C in einem Wärmeschrank (Wärmeschrank BR 6000, Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland) demineralisiert. Dabei wurde ein initialkariöser Schmelzbereich mit einer Tiefe von 125 µm angestrebt.

Tabelle VI: Zusammensetzung der Demineralisationslösung nach Buskes [Buskes et al. 1985]

Stoff	Konzentration in mmol/l	Molare Masse in g/mol	Menge
CaCl ₂ X 2H ₂ O	3	147,02	2,205 g
KH ₂ PO ₄	3	136,09	2,041 g
MHDP	0,6	176,00	5,25 mg
CH ₃ COOH	50	60,05	15,12 g
KOH 10M	ad pH 4,95	56,11	Ca. 23 ml
Aqua dest.		18,00	Ad 5 l

Abkürzung: MHDP: Methylendiphosphonsäure (52,8 mg MHDP auf 99,95 g Aqua dest.)

Hierfür wurden fünf Liter einer Demineralisationslösung [Buskes et al. 1985] angesetzt, deren pH-Wert 4,95 betrug. Der pH-Wert wurde täglich mit Hilfe eines pH-Meters (pH-Meter GMH 3530, Fa. Greisinger, Regenstauf, Deutschland) kontrolliert und – falls notwendig – bei Abweichungen mit Salzsäure (bei erhöhtem pH-Wert) oder Kaliumhydroxid (bei erniedrigtem pH-Wert) auf 4,95 eingestellt, so dass der pH-Wert über den gesamten Demineralisationszeitraum annähernd konstant gehalten werden konnte. Das Fortschreiten der Demineralisation wurde mittels transversaler Mikroradiographie kontrolliert. Nach 16 Tagen war die gewünschte Demineralisationstiefe von 125 µm (vgl. Abbildung 5) erreicht und ein weiteres Viertel der Probe wurde mit Nagellack abgedeckt, um später den gesunden, den demineralisierten und den Effektbereich miteinander vergleichen zu können. Die Proben wurden nach der Demineralisation wieder in 0,9-prozentiger Kochsalzlösung (NaCl-Lösung 0,9 %, Fa. DeltaSelect, Pfullingen) gelagert.

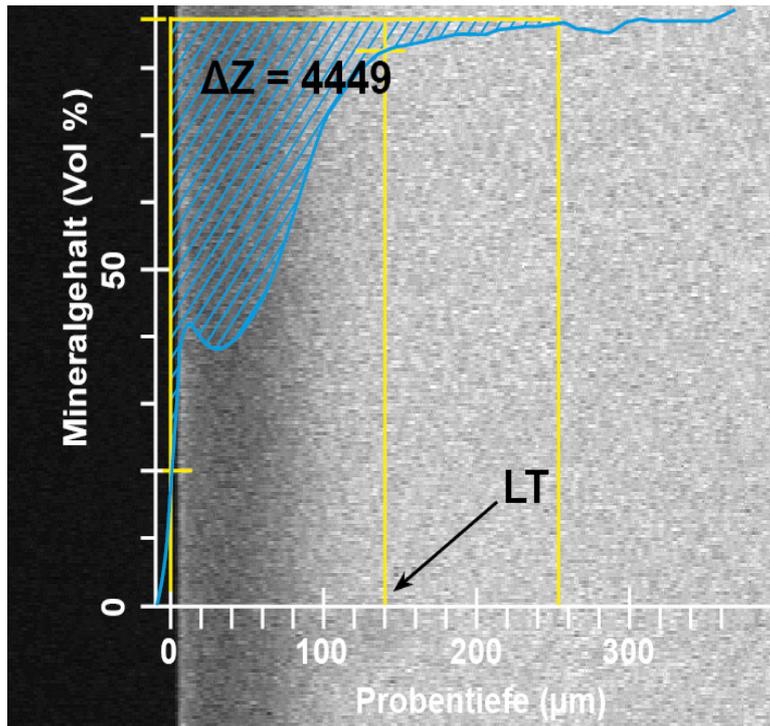


Abbildung 5: Exemplarische Aufnahme einer repräsentativen Schmelzprobe zur Kontrolle der Demineralisation nach 16 Tagen Lagerung in der Demineralisationslösung. Darstellung des Mineralverlusts (ΔZ) und der Läsionstiefe (LT) mit Hilfe des TMR-Programms.

4.3 Herstellung der Lösungen

In diesem Versuch wurden als Speichelersatzmittel Carboxymethylcellulose (CMC) auf Zitratpufferbasis, modifiziertes Saliva natura[®] und handelsübliches Mineralwasser verwendet. Für die Herstellung des Zitratpuffers mit dem gewünschten pH-Wert von 6,3 wurde eine 0,1-molare Natriumhydroxidlösung und Natriumzitrat benötigt, die in einem Verhältnis von 53:100 vermischt wurden. Die exakte Einstellung des pH-Werts auf 6,3 erfolgte mit Hilfe eines pH-Meters durch vorsichtige Zugabe von Natriumzitrat (wenn pH-Wert zu hoch) oder 0,1-molarer Natriumhydroxidlösung (wenn pH-Wert zu niedrig). Anschließend wurden 10 g Carboxymethylcellulose auf einen Liter Zitratpuffer abgewogen und nach Zugabe von Elektrolyten und Konservierungsstoffen mit Hilfe eines Magneten zu einer homogenen Lösung verrührt. Die genauen Bestandteile und deren Konzentrationen sind der Tabelle VII zu entnehmen.

Als zweites Speichelersatzmittel wurde handelsübliches Saliva natura[®] (SN), welches durch die Zugabe von Elektrolyten, einem Phosphatpuffer und Fluorid modi-

fiziert wurde (siehe Tabelle VIII) verwendet. Der pH-Wert der Lösung wurde nach mehrstündigem Rühren zu einer homogenen Lösung mit Hilfe eines pH-Meters bestimmt und betrug 5,85. In Anlehnung an frühere Studien wurden Kalzium und Phosphat in einem „physiologischen“ Verhältnis von 1:1,6 zugegeben [Tschoppe et al. 2008]. Das Mineralwasser diente zur Kontrolle und wurde nicht weiter verändert (siehe Tabelle IX).

Tabelle VII: Zusammensetzung der CMC-Lösung

Stoff	Menge
Basis: Zitratpuffer	1 l
CMC	10 g
CaCl ₂ × 2 H ₂ O	0,26607 g
KH ₂ PO ₄	0,39304 g
KCl	1,218 g
NaCl	0,856 g
MgCl ₂	0,052 g
0,1 M F ⁻ -Lösung	0,5 ml
Methyl ₄ hydroxybenzoat	1 g
Propyl ₄ hydroxybenzoat	0,2 g

Die Mengenangaben beziehen sich jeweils auf 1 l der Basislösung; pH-Wert: 6,3.

Tabelle VIII: Zusammensetzung der modifizierten Saliva natura[®]-Lösung

Stoff	Menge
Basis: Saliva Natura [®]	1 l
CaCl ₂ × 2 H ₂ O	463,05 mg
KH ₂ PO ₄	456,96 mg
K ₂ HPO ₄	292,32 mg
0,1 M F ⁻ -Lösung	1 ml

Die Mengenangaben beziehen sich jeweils auf 1 l der Basislösung; pH-Wert: 5,85.

Tabelle VIII X: Zusammensetzung des Mineralwassers Volvic[®] (laut Herstellerangaben)

Stoff	Menge
Basis: H ₂ O	1 l
Ca ²⁺	11,5 mg
Mg ²⁺	8 mg
Na ⁺	11,6 mg
K ⁺	6,2 mg
Cl ⁻	13,5 mg
SiO ₂	31,7 mg
SO ₄ ²⁻	8,1 mg
HCO ₃ ⁻	71 mg

Die Mengenangaben beziehen sich jeweils auf 1 l der Basislösung; pH-Wert: 7,0.

Für alle drei Lösungen konnten bei bekanntem pH-Wert und Ionenkonzentrationen die Sättigung in Bezug auf Dikalziumphosphatdihydrat (DKDP), Oktakalziumphosphat (OKP), Hydroxylapatit (HA) und Kalziumfluorid berechnet werden (siehe Tabelle X).

Tabelle X: Sättigung und Ionenzusammensetzung der Kontrolllösung Wasser (Volvic®) und der Speichelersatzmittel (CMC-basiert, mod. Saliva natura®)

Lösung	berechnete Sättigung bezüglich:				pH-Wert	Ionenkonzentrationen in mM							
	DKDP	OKP	HA	CaF ₂		Ca	PO ₄	F	K	Cl	Na	Mg	Zitrat
Volvic	0	0	0	0	7,0	0,3	–	–	0,2	0,4	0,5	0,3	–
CMC	0,2	0,3	0,9	0,1	6,3	2,4	3,8	0,05	20	36	15	0,5	57
mod. SN	1,2	1,7	6,0	0,6	5,85	3,2	5,0	0,1	6,7	6,3	–	–	–

Abkürzungen: DKDP: Dikalziumphosphatdihydrat, OKP: Oktakalziumphosphat, HA: Hydroxylapatit, CaF₂: Kalziumfluorid

4.4 Durchführung der Versuche

Die vorbehandelten Schmelzproben wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die Proben der ersten Gruppe lagerten bei 37 °C in einem Wärmeschrank (BR 6000; Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland) über einen Zeitraum von fünf Wochen in einem auf Carboxymethylcellulose basierenden Speichelersatzmittel (CMC), die Proben der zweiten Gruppe in einem handelsüblichen Mineralwasser (W) (Volvic®, Danone, Frankfurt, Deutschland) und die Proben der dritten Gruppe in modifiziertem Saliva natura® (SN). Jede Gruppe wurde nochmals in jeweils fünf Untergruppen à 18 Proben unterteilt. Vier der fünf Untergruppen wurden zweimal täglich für zehn Minuten unterschiedlichen Fluoridpräparaten ausgesetzt. Eine Gruppe wurde mit Meridol® Mundspüllösung (M), eine mit elmex sensitiv® Spüllösung (ES), eine mit Sensodyne ProSchmelz Fluoridgel® (PS) und eine mit elmex gelée® (EG) behandelt (vgl. Abbildung 6).

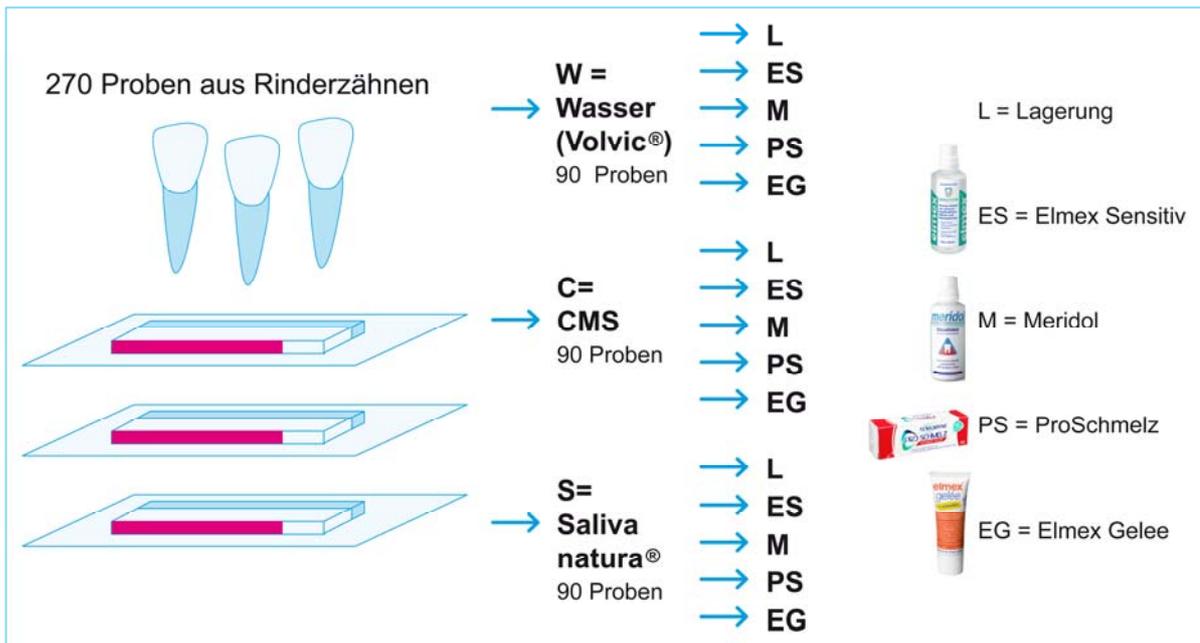


Abbildung 6: Versuchsaufbau: Aufteilung der Schmelzproben in drei Gruppen: W = Wasser (Volvic®), C = CMC, SN = Saliva natura®. Die fünf Untergruppen wurden jeweils folgender Behandlung unterzogen: L = (nur) Lagerung, ES = Fluoridierung mit elmex sensitiv®, M = Fluoridierung mit Meridol®, PS = Fluoridierung mit ProSchmelz®, EG = Fluoridierung mit elmex gelee®

Die Intensivfluoridierung erfolgte durch vorsichtiges Auftragen des jeweiligen Gels mit Hilfe eines Wattestäbchens auf die Probenoberfläche und die Fluoridierung mittels Meridol® und elmex sensitiv® Spüllösung durch Lagerung der Proben in einem gesonderten Probenröhrchen in der jeweiligen Lösung. Die Einwirkzeit der Fluoride betrug bei allen Präparaten zehn Minuten. Die Proben wurden sowohl vor als auch nach der Fluoridierung gründlich unter fließendem destilliertem Wasser abgespült und vorsichtig getrocknet, um einerseits eine Verunreinigung der CMC- und Saliva natura®-Lösung bzw. des Mineralwassers zu vermeiden und andererseits die ungehinderte Wirkung des Fluoridpräparates zu ermöglichen. Jeweils eine Untergruppe wurde nur in dem jeweiligen Speichellersatzmittel bzw. dem Mineralwasser gelagert und diente somit als Kontrollgruppe. Sowohl die CMC- und Saliva natura®-Lösung als auch das Mineralwasser wurden bei allen Gruppen jeden zweiten Tag erneuert und der pH-Wert mit einem pH-Meter (pH-Meter GMH 3530, Fa. Greisinger, Regenstauf, Deutschland)) kontrolliert. Nach zwei Wochen wurde ein weiteres Viertel der Probe mit Nagellack abgedeckt, so dass ein Effektbereich entstand, der über einen kurzen Zeitraum, und ein zweiter Effektbereich, der eine längere Zeit der

Kontrolllösung (MW) oder den Speichelersatzmitteln (CMC oder SN) bzw. den Fluoridierungsmaßnahmen ausgesetzt war. Nach Abschluss der Versuche wurden die Proben wieder in 0,9-prozentiger Kochsalzlösung (NaCl-Lösung 0,9 %; Fa. DeltaSelect, Pfullingen) gelagert.

Tabelle IXI: Inhaltsstoffe und pH-Werte der Fluoridpräparate

Präparat	Fluorid-Verbindung	Fluorid-Gehalt	pH-Wert	Sonstige Bestandteile
Meridol [®]	Olaflur Zinnfluorid	250 ppm	3,48	Wasser, Xylitol, PVP, PEG-40 hydriertes Rezinusöl, Aromastoffe, Saccharin, Farbstoff
elmex sensitive [®]	Olaflur Kaliumfluorid	250 ppm	4,63	Wasser, Propylenglykol, PEG-40 hydriertes Rezinusöl, Aroma, PVP/Dimethylaminoethylmethacrylat Polycarbonyl Polyglykol Ester, Saccharin, Hydroxymethylcellulose, Kaliumhydroxid, Polyaminopropyl Biguanid
Pro Schmelz [®]	Natriumfluorid	12500 ppm	6,03	gereinigtes Wasser, Dinatriumhydrogenphosphat (24.300 ppm, 256 mM), Carbomer 956, Natriumdodecylsulfat, Aromastoffe, Saccharin, Natriumhydroxid, Farbstoffe
elmex gelée [®]	Olaflur Dectaflur Natriumfluorid	12500 ppm	4,82	gereinigtes Wasser, Propylenglykol, Hydroxyethylcellulose, Saccharin, Aroma

Die Fluoridkonzentrationen, pH-Werte und die wichtigsten Bestandteile der unterschiedlichen Produkte sind in Tabelle XI dargestellt. Da der Hersteller von Sensodyne ProSchmelz[®] die Angaben zur Phosphatkonzentration nicht weiter spezifizierte, wurde zusätzlich die Konzentration von Phosphat im Sensodyne ProSchmelz[®] Fluoridgel mittels Anionenchromatographie (Anionenchromatograph 761 Compact IC, Metrohm, Filderstadt, Deutschland) bestimmt. Hierfür wurden für jede Messung 100 mg des Gels mit 1.000 ml destilliertem Wasser verdünnt und

durch einen 0,22 µm Filter (Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) filtriert. Die Messung wurde zwei Mal durchgeführt. Es konnte eine Phosphatkonzentration von 256 mM (siehe Tabelle XI) bestimmt werden.

4.5 Vorbereitung der Proben für die Mikroradiografie

Nach Beendigung der In-vitro-Exposition wurden die Proben senkrecht zur Schmelzoberfläche mit einer Bandsäge (Bandsäge Exakt 300cl, Fa. Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) in der Mitte getrennt und die so entstandene Schnittfläche mit Schleifpapier aufsteigender Körnung (Körnung 1200, 2500, 4000) poliert. Anschließend wurden die Proben an der polierten Oberfläche mit Sekundenkleber (Omnident, Rodgau, Deutschland) auf einen Objektträger (Fa. Diaplug, Oststeinbeck, Deutschland) aus Plexiglas geklebt. Mit Hilfe einer 200 µm dicken diamantierten Bandsäge, (Bandsäge Exakt 300cl, Fa. Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) wurden unter ständiger Wasserkühlung 300-400 µm dicke planparallele Schnitte hergestellt. Dabei war die Schnittgeschwindigkeit der Säge auf 200 U/min eingestellt und die Vorschubkraft des Probenstückes betrug 50 g. Mit Hilfe einer Mikroschleifapparatur (Exakt Mikroschleifsystem 400 CS, Exakt Vertriebs GmbH, Norderstedt, Deutschland) und gewässertem Schleifpapier aufsteigender Körnung (1200, 2500, 4000) wurden die Proben abschließend parallelisiert und geglättet. Die definitive Schliffdicke der Proben, welche mit einem digitalen Mikrometer (Bügelmessschraube Digimatic MDC-lite, Fa. Mitutoyo GmbH, Kawasaki, Japan) bei einer Genauigkeit von 1 µm überprüft wurde, betrug ca. 100 µm. Die hergestellten Dünnschliffe wurden im Anschluss mit einem Skalpell (Feather, Osaka, Japan) vorsichtig von dem umgebenden Technovit-Kunststoff und dem Objektträger gelöst und mit einem Klebestreifen (Leukofix, BSN medical, Hamburg, Deutschland) auf einem TMR-Probenhalter (Fa. Plano, Wetzlar, Deutschland) fixiert. Bis zur transversalen Mikroradiografie wurden die Proben – befestigt am Halter – bei Raumtemperatur in 0,9-prozentiger Kochsalzlösung gelagert.

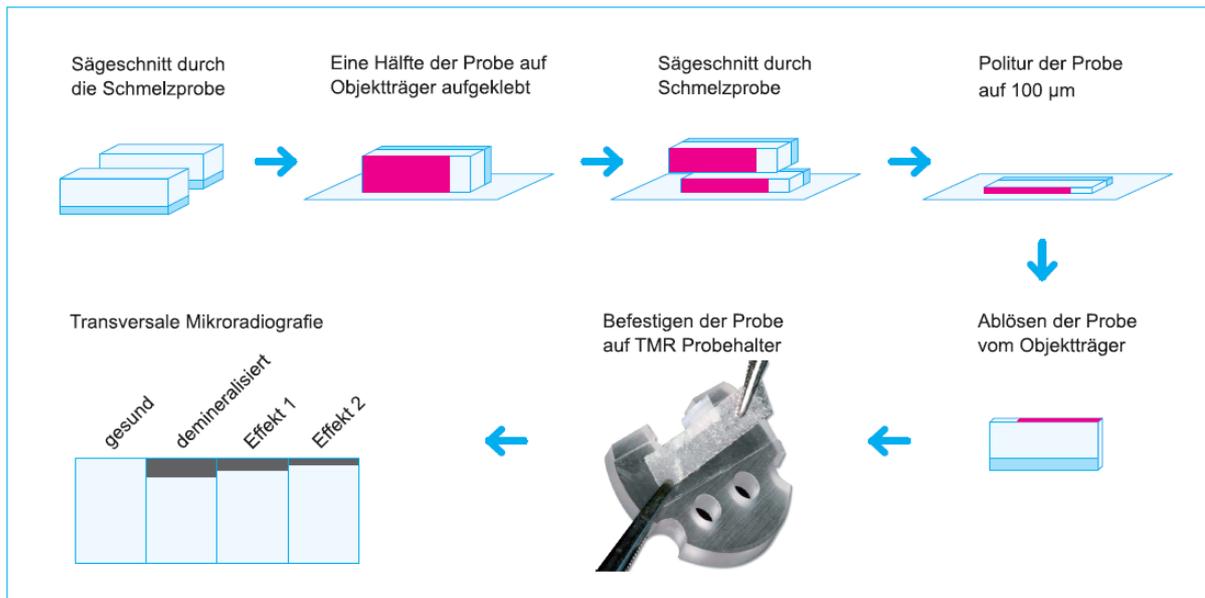


Abbildung 7: Vorbereitung der Proben für die transversale Mikroradiografie.

4.6 Prinzip der transversalen Mikroradiografie

Die transversale Mikroradiografie ist eine Methode zur Beschreibung von De- und Remineralisationsprozessen in planparallelen und senkrecht zur Oberfläche präparierten Schmelz- und Dentinschliffen. Die Apparatur besteht aus einem Röntgengenerator (PW 1730/10, Fa. Philips, Eindhoven, Niederlande), einem Röntgen-tubus und einem linsenlosen Fotoapparatgehäuse, in welches die Probe eingebracht wird. In dem Kameragehäuse ist auf Filmhöhe eine Aluminiumeichtreppe für transversale Mikroradiogramme montiert, die dazu dient, den Computer für die mikroradiografische Auswertung zu kalibrieren. Zur Aufnahme und Fixierung des Probenhalters dient ein Aluminiumschlitten. Der Aluminiumschlitten gewährleistet die exakte Position der Probe bezüglich der Aluminiumtreppe und ermöglicht das Einführen und die Entnahme des Probenhalters bei geschlossenem Kameragehäuse. Je nach Probenmaterial wird mit unterschiedlicher Energie und Belichtungszeit ein spezieller Film belichtet und somit ein Mikroradiogramm erzeugt. Die Probe auf dem TMR-Probenhalter wird zusammen mit der Aluminiumeichtreppe durch Röntgenstrahlung auf einen hoch auflösenden Film (high speed holographic film, Kodak SO 253, Stuttgart, Deutschland) projiziert. Dabei werden Röntgenstrahlen in einer vertikal montierten Röntgenröhre (PW 2213/20, Fa. Pananalytical, Kassel, Deutschland) von einer Kupferanode mit Nickelfilterung emittiert. Auf den Mikro-

radiogrammen kann dann die Schwärzung im Bereich des Präparates durch den Vergleich mit einer mitbelichteten Aluminiumtreppe quantitativ bezüglich der Läsionstiefe und des Mineralverlustes ausgewertet werden.

4.7 Herstellen der Mikroradiogramme

Für die mikroradiografische Untersuchung der Proben wurden die vorbereiteten Dünnschliffe vorsichtig vom Objektträger gelöst und mit Hilfe eines Klebestreifens auf einem speziellen Probenhalter (TMR-Probenhalter, Fa. Plano, Wetzlar, Deutschland) fixiert. Zur Erstellung der Mikroradiogramme diente ein spezieller hochempfindlicher, hochauflösender, holografischer Spezialfilm (high speed holographic film, Kodak SO 253, Stuttgart, Deutschland), der in einer lichtundurchlässigen Kassette auf eine handelsübliche Filmrolle manuell aufgespult wurde. Diese Filmrolle mit dem unbelichteten Film wurde in das Kameragehäuse eingelegt und die Kamera geschlossen. Anschließend wurden der Probenhalter und die Probe vorsichtig getrocknet, in den Probenträgerhalter des Aluminiumschlittens eingelegt und bis zum Anschlag in das geschlossene Kameragehäuse eingebracht. Somit war die Probenoberfläche parallel zum Film ausgerichtet. Die mikroradiografische Untersuchung erfolgte bei einer Röhrenspannung von 20 kV, einem Röhrenstrom von 20 mA und einer Belichtungszeit von zehn Sekunden. Nach jeder Belichtung wurden Probenhalter und Probe entfernt und der Film bei geschlossenem Kameragehäuse weitergedreht. Um ein Austrocknen der Proben zu vermeiden, wurden diese nach der Aufnahme wieder in Kochsalzlösung aufbewahrt.

4.8 Mikroradiografische Auswertung

Nach der Entwicklung der mikroradiografischen Aufnahmen wurden diese mit Hilfe eines Durchlichtmikroskops (Durchlichtmikroskop Axioskop 2, Fa. Zeiss, Oberkochen, Deutschland) vergrößert (5-fach). Durch eine an das Mikroskop angeschlossene Videokamera (CCD-Videokamera Modul XC 77 CE, Sony, Japan) wurden die Bilder digitalisiert und auf einen Computer transferiert. Die densitometrische Berechnung der Läsionstiefe und des Mineralverlustes erfolgte mit dem Programm Transversal Micro Radiography (TMR für Windows, Version 2.0.27.2, Inspektor Re-

search System BV, Amsterdam, Niederlande). Nach Adjustierung der Lichtintensität wurde zunächst von jedem Probenbild eine optische Abtastung des Schmelzbereichs und der Aluminiumtreppe durchgeführt und gespeichert. Im Computerprogramm sind Dicke und Röntgenabsorption der einzelnen Stufen der Eichtreppe gespeichert, so dass aus den Grauwerten der Probe der Mineralverlust (Vol%) als Funktion der Tiefe (μm) in Form eines Mikroradiogramms dargestellt werden kann. Darüber hinaus konnte durch Integration der Läsionstiefe (μm) und des Mineralgehalts (Vol%) der gesamte Mineralverlust ($\text{Vol}\% \times \mu\text{m}$) einer demineralisierten Schmelzprobe errechnet werden. Die Mineralverlust- und Läsionstiefenmessung wurde bei jeder Schmelzprobe in vier ausgewählten Bereichen durchgeführt. Die erste Messung erfolgte im Kontrollbereich, der weder der Demineralisationslösung noch den Speichelersatzmitteln bzw. Fluoridierungsmaßnahmen ausgesetzt war und somit als gesund eingestuft wurde. Dieser Wert diente als Grundlage für die Berechnung des Mineralverlustes und der Läsionstiefe. Der zweite Bereich entspricht dem demineralisierten Anteil der Probe (Demin). Die dritte und vierte Messung erfassten den Effektbereich und zeigten die Auswirkungen der Lagerung und Fluoridierung nach einem Zeitraum von zwei (Effektbereich 2, E2) bzw. fünf Wochen (Effektbereich 5, E5).

Der Mineralverlust (ΔZ_{Gesund}) und die Läsionstiefe (LT_{Gesund}) des gesunden Bereichs wurden von den Werten des demineralisierten Bereichs (ΔZ_{Demin} , LT_{Demin}) und den Werten des Effektbereichs nach zwei ($\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$, $LT_{\text{Effekt 2}}$) bzw. fünf ($\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$, $LT_{\text{Effekt 5}}$) Wochen subtrahiert. Diese korrigierten Werte wurden analysiert. Anschließend wurden die Unterschiede im Mineralverlust ($\Delta\Delta Z_2 = \Delta Z_{\text{Demin}} - \Delta Z_{\text{Effekt 2}}$, $\Delta\Delta Z_5 = \Delta Z_{\text{Demin}} - \Delta Z_{\text{Effekt 5}}$) und der Läsionstiefe ($\Delta LT_2 = LT_{\text{Demin}} - LT_{\text{Effekt 2}}$, $\Delta LT_5 = LT_{\text{Demin}} - LT_{\text{Effekt 5}}$) nach zwei und fünf Wochen berechnet.

4.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der SPSS-Software (Version 11.5.1. für Windows, SPSS GmbH, München, Deutschland). Die im Rahmen der mikroradiografischen Untersuchung bei den demineralisierten Schmelzbereichen und die den unterschiedlichen Lösungen ausgesetzten Bereichen ermittelten Mineralverluste ($\Delta\Delta Z$) und Läsionstiefen (ΔLT) wurden der Varianzanalyse un-

terzogen. Die Einzelvergleiche zwischen den Gruppen erfolgten mit dem Post-hoc-Test nach Bonferroni. Der Vergleich zwischen den Mineralverlusten und Läsionstiefen nach Demineralisation und den Mineralverlusten und Läsionstiefen nach Behandlung der Proben innerhalb einer Gruppe erfolgte mit dem gepaarten t-Test. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests jeweils mit 5 % festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1 Quantitative Auswertung

Alle *in vitro* demineralisierten Proben zeigten nach Lagerung in der Demineralisationslösung einen Läsionskörper mit einer pseudointakten Oberflächenschicht, die keine erosiven Verluste aufwies. Nach Demineralisation gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Mineralverlustes und der Läsionstiefe zwischen den einzelnen Gruppen ($p > 0,05$; ANOVA). 15 Proben gingen während der Auswertung verloren ($n = 14-18/\text{Gruppe}$).

5.1.1 Mineralverlust nach zwei und fünf Wochen

Die Tabelle XII zeigt die mittleren Mineralverluste (MW) sowie die dazugehörigen Konfidenzintervalle (unteres; oberes KI) der einzelnen Gruppen. Dargestellt sind die Messergebnisse der demineralisierten Bereiche (ΔZ_{Demin}) der Schmelzproben sowie die Messergebnisse nach Lagerung der Proben in den jeweiligen Lösungen über einen Zeitraum von zwei ($\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$) und fünf Wochen ($\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$).

Die Lagerung der Proben in Mineralwasser in Kombination mit ProSchmelz[®] (W-PS) zeigte eine signifikante Reduktion von $\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$ und $\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$ im Vergleich zu den Ausgangswerten ($p = 0,009$ und $p = 0,042$, gepaarter t-Test). In der elmex-gelée[®]-Gruppe (W-EG) war eine signifikante Erhöhung des $\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$ -Wertes ($p = 0,025$) im Vergleich zum ΔZ_{Demin} -Wert zu erkennen. Die Kontrollgruppe (W-0) und die beiden Mundspüllösungsgruppen (W-M, W-ES) wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Mineralverlusts im Vergleich zu den Ausgangswerten auf ($p > 0,05$).

Nach zwei- und fünfwöchiger Lagerung der Schmelzproben in CMC ohne zusätzliche Fluoridierungsmaßnahmen (C-0) konnte ein signifikant erhöhter Mineralverlust ($\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$ und $\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$) im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet werden ($p < 0,001$; gepaarter t-Test). Die Mundspüllösungen Meridol[®] und elmex sensitive[®] in der CMC-Gruppe (C-M, C-ES) zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Mineralverlusts zwischen dem demineralisierten Bereich der Proben und den beiden Effektbereichen ($p > 0,05$). Die Proben der beiden Gel-Gruppen ProSchmelz[®] und elmex gelée[®] (C-PS, C-EG) hingegen wiesen sowohl nach zwei als auch nach fünf Wochen einen statistisch signifikant erhöhten $\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$ -

Wert ($p=0,014$ für Gruppe C-PS und $p=0,047$ für Gruppe C-EG) bzw. $\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$ -Wert im Vergleich zu den Ausgangswerten auf ($p<0,001$).

In der Saliva natura[®]-Gruppe konnte eine signifikante Reduktion der $\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$ - und $\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$ -Werte im Vergleich zu den ΔZ_{Demin} -Werten in der SN-PS- ($p<0,001$; gepaarter t-Test) und SN-ES- ($p<0,001$) Gruppe beobachtet werden. In der Lagerungsgruppe (SN-0), der Meridol[®]-Gruppe (SN-M) und der elmex gelée[®]-Gruppe (SN-EG) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Mineralverlustes ($p>0,05$).

Tabelle XII: Mittelwerte (MW) und 95 % Konfidenzintervalle (KI) des Mineralverlustes (ΔZ ; $\text{vol}\% \times \mu\text{m}$) nach In-vitro-Demineralisation (ΔZ_{Demin}) und Lagerung für zwei Wochen ($\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$) sowie fünf Wochen ($\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$) in den entsprechenden Lösungen

Lösungen	B	ΔZ_{Demin}		$\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$		Demin-Effekt ₂	$\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$		Demin-Effekt ₅
		MW	KI 95%	MW	KI 95%	P	MW	KI 95%	P
Wasser (W)	–	3717	3254;4180	4076	3574;4578	n.s.	3668	3046;4291	n.s.
	M	3594	3120;4067	3699	3207;4191	n.s.	3716	3219;4212	n.s.
	ES	3021	2649;3392	2898	2571;3225	n.s.	3122	2501;3743	n.s.
	PS	3542	2922;4162	3036	2491;3581	0.009	3080	2724;3436	0.042
	EG	3508	3061;3955	3556	3110;4003	n.s.	4277	3647;4907	0.025
Experimentelles CMC (C)	–	3588	3107;4069	5110	4372;5848	<0.001	6063	5080;7046	<0.001
	M	3275	2794;3756	3541	2861;4221	n.s.	3400	2706;4093	n.s.
	ES	3750	3242;4333	4037	3472;4844	n.s.	4115	3202;5259	n.s.
	PS	3035	2582;3488	3481	2971;3992	0.014	4828	4139;5518	<0.001
	EG	2964	2649;3279	3422	2917;3928	0.047	4981	4198;5763	<0.001
Modifiziertes Saliva natura [®] (SN)	–	3826	3404;4248	3952	3509;4395	n.s.	3883	3242;4524	n.s.
	M	3440	2993;3886	3055	2439;3671	n.s.	3264	2693;3834	n.s.
	ES	3847	3508;4286	3374	2878;3869	0.003	3174	2697;3651	0.003
	PS	3408	2759;4057	1464	976;1952	<0.001	1851	1556;2147	<0.001
	EG	3352	2861;3844	3091	2504;3678	n.s.	3027	2316;3739	n.s.

Signifikante Unterschiede zwischen den Werten nach Demineralisation und Lagerung in den verschiedenen Lösungen innerhalb der einzelnen Gruppen ($n = 14-18$) berechnet mit Hilfe des gepaarten t-Tests sind durch die p-Werte dargestellt (n.s. = nicht signifikant). Signifikante Unterschiede sind in grau hervorgehoben. **Abkürzungen:** MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, B = Behandlung (– = keine, M = Meridol[®], ES = elmex sensitive[®], PS = Pro Schmelz[®], EG = elmex gelée[®])

In Abbildung 8 wird der absolute Mineralverlust (in $\text{Vol}\% \times \mu\text{m}$) nach zwei- und fünfwöchiger Lagerung der demineralisierten Schmelzproben in den verschiedenen Lösungen dargestellt.

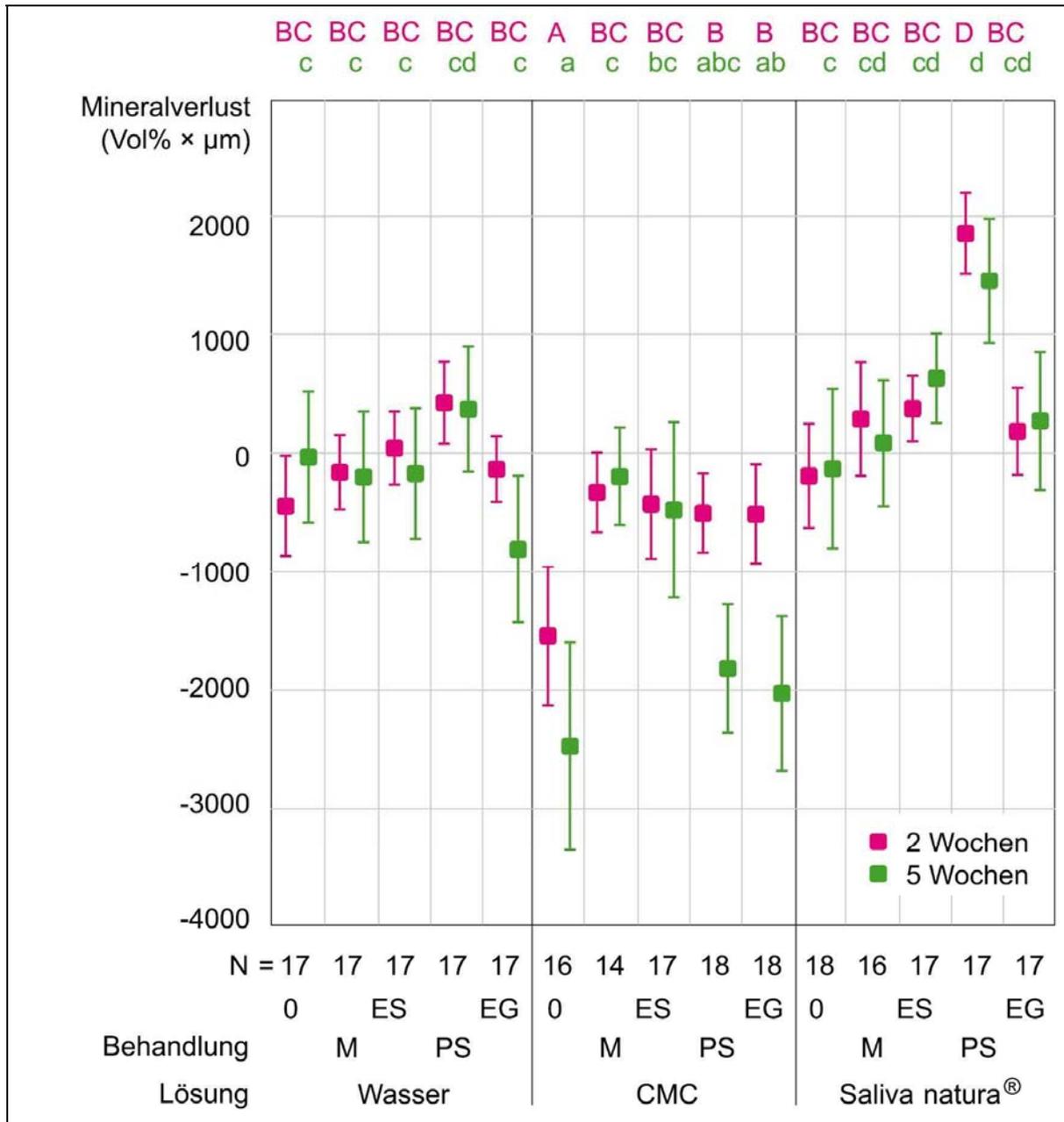


Abbildung 8: Die Ergebnisse des Mineralverlusts (Vol% × µm) mit 95% Konfidenzintervallen nach Lagerung der Schmelzproben (n = 14-18) in den unterschiedlichen Lösungen Wasser (1-5), CMC (6-10) und Saliva natura® (11-15) für zwei (pink) und fünf Wochen (grün). In den jeweiligen Gruppen wurden die Proben wie folgt behandelt: 0 = keine Behandlung, M = Meridol®, ES = elmex sensitive®, PS = ProSchmelz®, EG = elmex gelée®. Die Gruppen mit den gleichen Buchstaben unterscheiden sich nicht signifikant (p>0,05; ANOVA, Bonferroni post hoc test).

Werden die ausschließliche Lagerung der Schmelzproben in den jeweiligen Lösungen Mineralwasser (W-0), CMC (C-0) und Saliva natura® (SN-0) miteinander verglichen, so wiesen Gruppe W-0 und SN-0 keine signifikanten Unterschiede be-

züglich des Mineralverlusts auf ($p > 0,05$; ANOVA, Bonferroni). Eine In-vitro-Exposition der Proben in der CMC-Lösung für zwei und fünf Wochen resultierte in signifikant geringeren $\Delta\Delta Z_{\text{Effekt } 2^-}$ und $\Delta\Delta Z_{\text{Effekt } 5^-}$ -Werten ($p < 0,05$). Die $\Delta\Delta Z_{\text{Effekt } 5^-}$ -Werte der in CMC gelagerten Proben waren mit Ausnahmen von C-PS und C-EG ($p > 0,05$) im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant geringer ($p < 0,05$).

Die zusätzliche Fluoridierung mit den Mundspüllösungen Meridol[®] und elmex sensitive[®] unterschieden sich in den drei Gruppen Mineralwasser, CMC und Saliva natura[®] sowohl nach zwei als auch fünf Wochen nicht voneinander ($p > 0,05$; ANOVA). In der Gruppe Mineralwasser und Saliva natura[®] gab es ebenfalls keinen Unterschied zwischen der einfachen Lagerung und der Kombination von Mundspüllösungen und Lagerung ($p > 0,05$). Lediglich in der CMC Gruppe zeigten die mit den Mundspüllösung behandelten Schmelzproben einen höheren $\Delta\Delta Z_{\text{Effekt } 2^-}$ und $\Delta\Delta Z_{\text{Effekt } 5^-}$ -Wert ($p < 0,05$) als die Proben, die in CMC ohne tägliche Fluoridierung gelagert wurden. Zwischen den beiden unterschiedlichen Mundspüllösungen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Vergleicht man die Gele in den drei Gruppen der unterschiedlichen Basisstoffe, so zeigen die Schmelzproben der CMC-Gruppe (C-PS, C-EG) nach Lagerung einen signifikant geringeren $\Delta\Delta Z_{\text{Effekt } 5^-}$ -Wert auf als die Fluoridierung mit EG und PS in der Mineralwasser- und der Saliva natura[®]-Gruppe. In der SN-PS Gruppe waren die höchsten $\Delta\Delta Z_{\text{Effekt } 2^-}$ und $\Delta\Delta Z_{\text{Effekt } 5^-}$ -Werte im Vergleich zu allen anderen Gruppen zu beobachten ($p < 0,05$) und die SN-PS-Gruppe unterschied sich als einzige Gel-Gruppe signifikant von der ausschließlichen Lagerung in dem jeweiligen Basisstoff ($p < 0,05$). Nach fünf Wochen gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gelen in den jeweiligen Gruppen der Basisstoffe ($p > 0,05$). Nach zwei Wochen ist in den drei großen Gruppen Mineralwasser, CMC und Saliva natura[®] mit Ausnahme der Kombination von Saliva natura[®] und Sensodyne ProSchmelz[®] (SN-PS) kein Unterschied zwischen der Behandlung der Proben mit einer Mundspüllösung und der Behandlung mit einem Gel feststellbar. Nach fünf Wochen zeigen die Schmelzproben, die in CMC gelagert wurden und zusätzlich mit EG oder PS behandelt wurden, einen signifikant niedrigeren $\Delta\Delta Z$ -Wert als die Lagerung in CMC und zusätzliche Fluoridierung mit den Mundspüllösungen.

5.1.2. Läsionstiefe nach zwei und fünf Wochen

Die mittleren Läsionstiefen (MW) der demineralisierten, den verschiedenen Lösungen ausgesetzten Bereiche sowie die dazugehörige Standardabweichung (SD) sind in Tabelle XIII zusammengestellt. Auch hier wurden die Ergebnisse der Einzelmessungen für jede Schmelzprobe innerhalb einer Gruppe zusammengefasst. Dargestellt sind die Messergebnisse der demineralisierten Bereiche (LT_{Demin}) der Schmelzproben sowie die Messergebnisse der demineralisierten, den verschiedenen Lösungen ausgesetzten Bereiche der Proben (LT_{Effekt 2}, LT_{Effekt 5}).

Tabelle XIII: Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervalle der Läsionstiefe (LT) nach In-vitro-Demineralisation (LD_{Demin}) und Lagerung für zwei Wochen (LT_{Effekt 2}) sowie fünf Wochen (LT_{Effekt 5}) in den entsprechenden Lösungen

Lösun- gen	B	LT _{Demin}		LT _{Effekt 2}		Demin- Effekt ₂	LT _{Effekt 5}		Demin- Effekt ₂
		MW	KI 95%	MW	KI 95%	P	MW	KI 95%	P
Wasser (W)	–	123	106;139	126	114;137	n.s.	123	110;136	n.s.
	M	125	112;139	128	108;148	n.s.	134	115;154	n.s.
	ES	110	97;123	104	90;118	n.s.	130	103;157	n.s.
	PS	115	101;130	104	90;118	0.022	93	81;105	0.002
	EG	124	109;138	124	105;143	n.s.	125	104;145	n.s.
Experi- mentel- les CMC (C)	–	127	113;141	216	189;243	<0.001	246	212;181	<0.001
	M	117	98;136	130	110;150	n.s.	138	113;163	n.s.
	ES	131	113;148	146	120;172	n.s.	148	124;172	n.s.
	PS	116	97;135	125	99;151	n.s.	126	98;155	n.s.
	EG	112	96;127	121	99;143	n.s.	139	103;175	n.s.
Modi- fiziertes Saliva natura® (SN)	–	131	119;143	130	118;142	n.s.	126	96;155	n.s.
	M	117	96;137	106	82;129	n.s.	123	106;141	n.s.
	ES	121	105;137	111	91;130	n.s.	125	37;76	n.s.
	PS	122	102;141	57	40;74	<0.001	62	114;147	<0.001
	EG	116	96;136	103	78;128	n.s.	127	99;155	n.s.

Signifikante Unterschiede zwischen den Werten nach Demineralisation und Lagerung in den verschiedenen Lösungen innerhalb der einzelnen Gruppen (n = 14-18) berechnet mit Hilfe des gepaarten t-Tests sind durch die p-Werte dargestellt (n.s. = nicht signifikant). Signifikante Unterschiede sind in grau hervorgehoben.

Abkürzungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, B = Behandlung (– = keine, M = Meridol®, ES = elmex sensitive®, PS = ProSchmelz®, EG = elmex gelée®)

Die Läsionstiefen der Gruppe W-PS und Gruppe SN-PS zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der LT_{Effekt 2}- und LT_{Effekt 5}-Werte (p=0,022 und p<0,001; gepaarter t-Test). Die C-0-Gruppe wies als einzige Gruppe eine statistisch signifikante Zunahme der LT_{Effekt 2}- und LT_{Effekt 5}-Werte (p<0,001) im Vergleich zur Base-

line auf. Bei allen anderen Gruppen war kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Läsionstiefe erkennbar ($p > 0,05$) (Abb. 9).

Die Ergebnisse der Läsionstiefen (μm) nach zwei und fünf wöchiger Lagerung der demineralisierten Schmelzproben sind in Abbildung 9 dargestellt,

Werden die ausschließliche Lagerung der Proben in den Basisstoffen Mineralwasser (W-0), CMC (C-0) und Saliva natura[®] (SN-0) miteinander verglichen, so zeigte die Lagerung in der CMC-Gruppe eine signifikante Zunahme der Läsionstiefe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ($p < 0,05$; ANOVA).

Eine zusätzliche Fluoridierung mit den beiden Mundspüllösungen Meridol[®] und elmex sensitive[®] führte in der MW- und SN-Gruppe nicht zu einer signifikanten Steigerung der $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 2^-}$ und $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 5^-}$ -Werte im Vergleich zu der Lagerung ohne Fluoridierung ($p > 0,05$). In der CMC-Gruppe konnten signifikant höhere $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 2^-}$ und $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 5^-}$ -Werte in der C-M- und C-ES-Gruppe im Vergleich zu C-0 beobachtet werden ($p < 0,05$).

Die Gele Sensodyne ProSchmelz[®] (W-PS) und elmex gelée[®] (W-EG) unterschieden sich in der Mineralwasser-Gruppe weder von denen die ausschließlich in Wasser gelagert wurden noch von denjenigen die zusätzlich mit fluoridhaltigen Mundspüllösungen behandelt wurden ($p > 0,05$). Bei den Gruppen C-PS und C-EG waren signifikant höhere $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 2^-}$ und $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 5^-}$ -Werte im Vergleich zu C-0 zu beobachten ($p < 0,05$). Sowohl in der Mineralwasser- als auch in der CMC-Gruppe bestand zwischen den unterschiedlichen Spüllösungen und den Gelen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Beeinflussung der Läsionstiefe ($p > 0,05$). In der SN-PS-Gruppe unterschied sich die Läsionstiefe nach zwei Wochen von allen anderen Gruppen signifikant ($p < 0,05$). Der $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 2^-}$ -Wert war signifikant höher. Der $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 5^-}$ -Wert der SN-PS-Gruppe unterschied sich mit Ausnahme von SN-0 und W-PS ebenfalls von allen anderen Gruppen ($p < 0,05$). In keiner der untersuchten Gruppe gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 2^-}$ und $\Delta\text{LT}_{\text{Effekt } 5^-}$ -Werten.

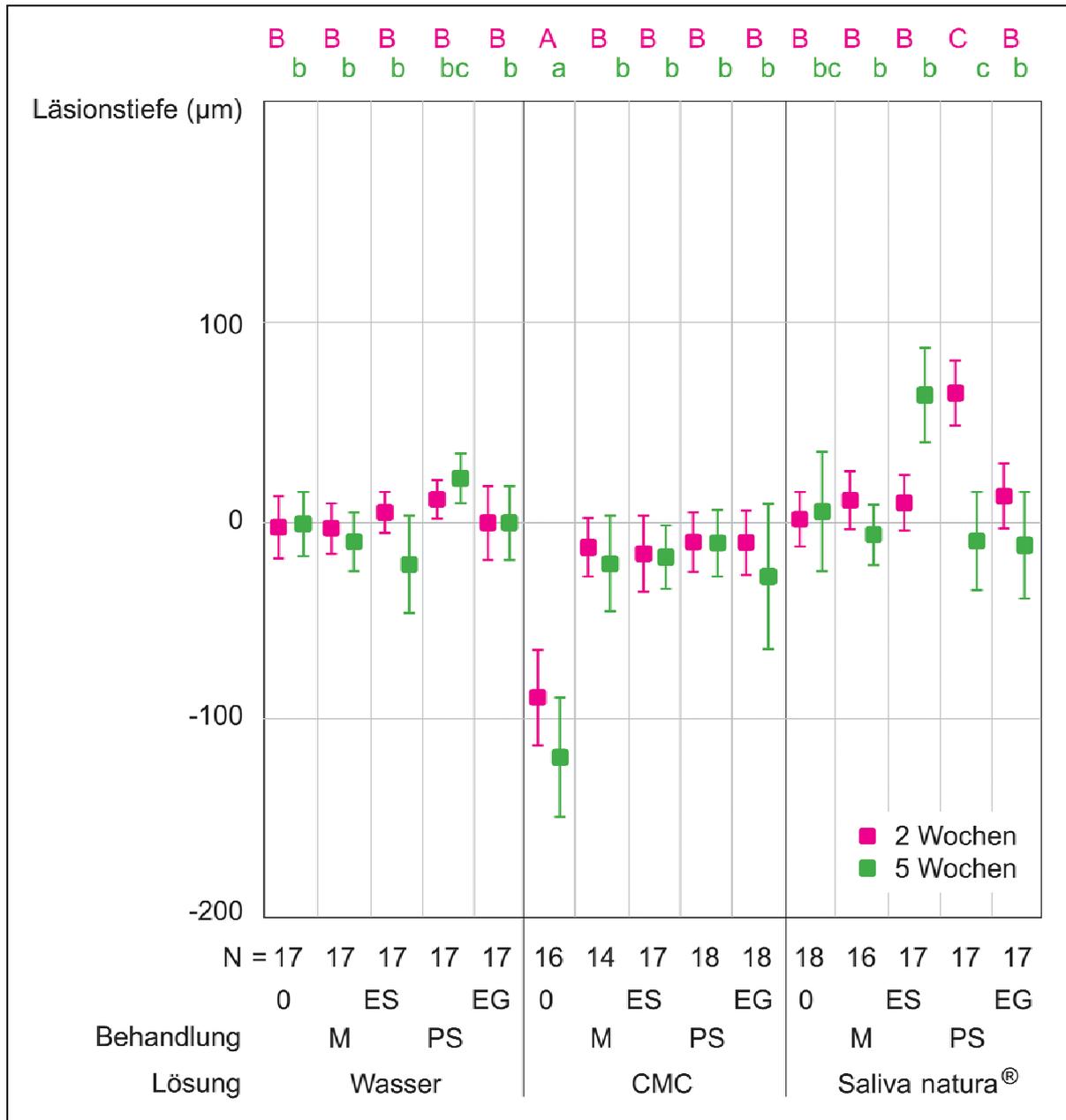


Abbildung 9: Die Ergebnisse der Läsionstiefen (µm) mit 95% Konfidenzintervallen nach Lagerung der Schmelzproben (n = 14-18) in den unterschiedlichen Lösungen Wasser (1-5), CMC (6-10) und Saliva natura® (11-15) für zwei (pink) und fünf Wochen (grün). In den jeweiligen Gruppen wurden die Proben wie folgt behandelt: 0 = keine Behandlung, M = Meridol®, ES = elmex sensitive®, PS = ProSchmelz®, EG = elmex gelée®. Die Gruppen mit den gleichen Buchstaben unterscheiden sich nicht signifikant (p>0,05; ANOVA, Bonferoni post hoc test).

5.2 Qualitative Auswertung

5.2.1 Mikroradiografische Auswertung des Mineralverlusts

Nach der Demineralisation der Proben und ihrer Lagerung in den verschiedenen Lösungen wurde das Ausmaß des Mineralverlustes bzw. der Läsionstiefe mit Hilfe der TMR-Software dargestellt und berechnet.

Die Abbildungen 10, 11, 12 und 13 zeigen den typischen Verlauf unterschiedlicher Messkurven von Mikroradiogrammen von Schmelzproben aus vier verschiedenen Gruppen. Dabei zeigt die Graphik A jeweils das Mikroradiogramm des gesunden und Graphik B des demineralisierten Bereichs der Schmelzprobe. Die beiden Effektbereiche sind den Abbildungen C und D dargestellt. Die Abbildungen C entsprechen jeweils einer zweiwöchigen und die Abbildungen D einer fünfwöchigen Lagerung bzw. Fluoridierung der demineralisierten Probe.

In Abbildung 10 ist die Gruppe C-0 (Gruppe CMC; nur Lagerung) dargestellt. Der als gesund eingestufte Bereich in Abbildung 10 A hat einen berechneten Mineralverlust von $1190 \text{ Vol\%} \times \mu\text{m}$ und eine Läsionstiefe von $84 \mu\text{m}$. Nach der Demineralisation liegt der Mineralverlust in Abbildung 10 B bei $3630 \text{ Vol\%} \times \mu\text{m}$ und die Läsionstiefe bei $162 \mu\text{m}$. Die pseudointakte Oberflächenschicht und der darunter gelegene Läsionskörper sind deutlich erkennbar. Nach der Lagerung der Probe in CMC wurde ein Mineralverlust von $6637 \text{ Vol\%} \times \mu\text{m}$ und eine Läsionstiefe von $290 \mu\text{m}$ nach zwei Wochen und ein Mineralverlust von $7025 \text{ Vol\%} \times \mu\text{m}$ und eine Läsionstiefe von $324 \mu\text{m}$ nach fünf Wochen errechnet. In Abbildung 10 C kann man erkennen, dass die pseudointakte Oberflächenschicht noch vorhanden ist, der Mineralgehalt aber im Vergleich zu dem Mineralgehalt im demineralisierten Bereich der Probe deutlich abgenommen hat. In Abbildung 10 D ist die pseudointakte Oberflächenschicht nicht mehr sichtbar. Der Mineralverlust hat vor allem im Bereich der Oberflächenschicht stattgefunden, da sich die Läsionstiefe vom Effektbereich 1 zum Effektbereich 2 nur gering verändert hat. Der Vergleich der Mineralverluste zwischen Abbildung B und C sowie B und D zeigt eine deutliche Vergrößerung nach Lagerung und damit eine fortgeschrittenen Demineralisation.

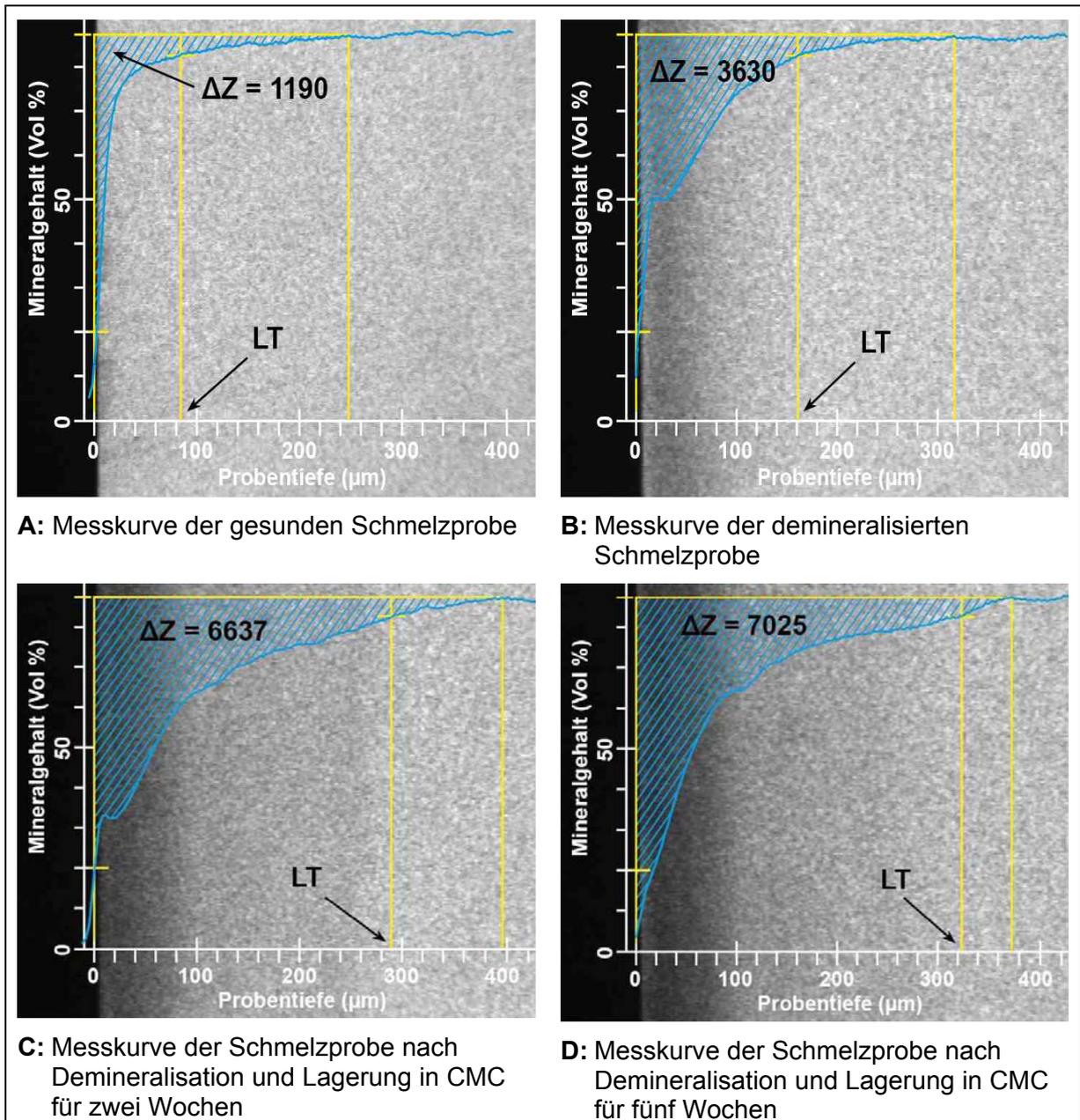


Abbildung 10: Darstellung des Mineralverlusts ΔZ und der Läsionstiefe (LT) mit dem TMR-Programm bei einer repräsentativen Schmelzprobe nach fünfwöchiger Lagerung in CMC

Die vier Messkurven einer Schmelzprobe aus Gruppe C-EG sind in Abbildung 11 A-D dargestellt. Nach Demineralisation lagerte die Probe zwei bzw. fünf Wochen in CMC-basierten Speichelersatzmittel und wurde zusätzlich mit EG fluoridiert. Die Werte für den Mineralverlust und die Läsionstiefe betragen für den gesunden Bereich (11 A) $783 \text{ Vol\%} \times \mu\text{m}$ bzw. $63 \mu\text{m}$ und nach Demineralisation (11 B) $3633 \text{ Vol\%} \times \mu\text{m}$ bzw. $154 \mu\text{m}$. Im Effektbereich 1 (11 C) sind der Mineralverlust ($3239 \text{ Vol\%} \times \mu\text{m}$) und die Läsionstiefe ($154 \mu\text{m}$) im Vergleich zum demineralisierten Be-

reich geringfügig verändert, die intakte Oberflächenschicht und der darunter liegende Läsionskörper sind allerdings noch deutlich erkennbar.

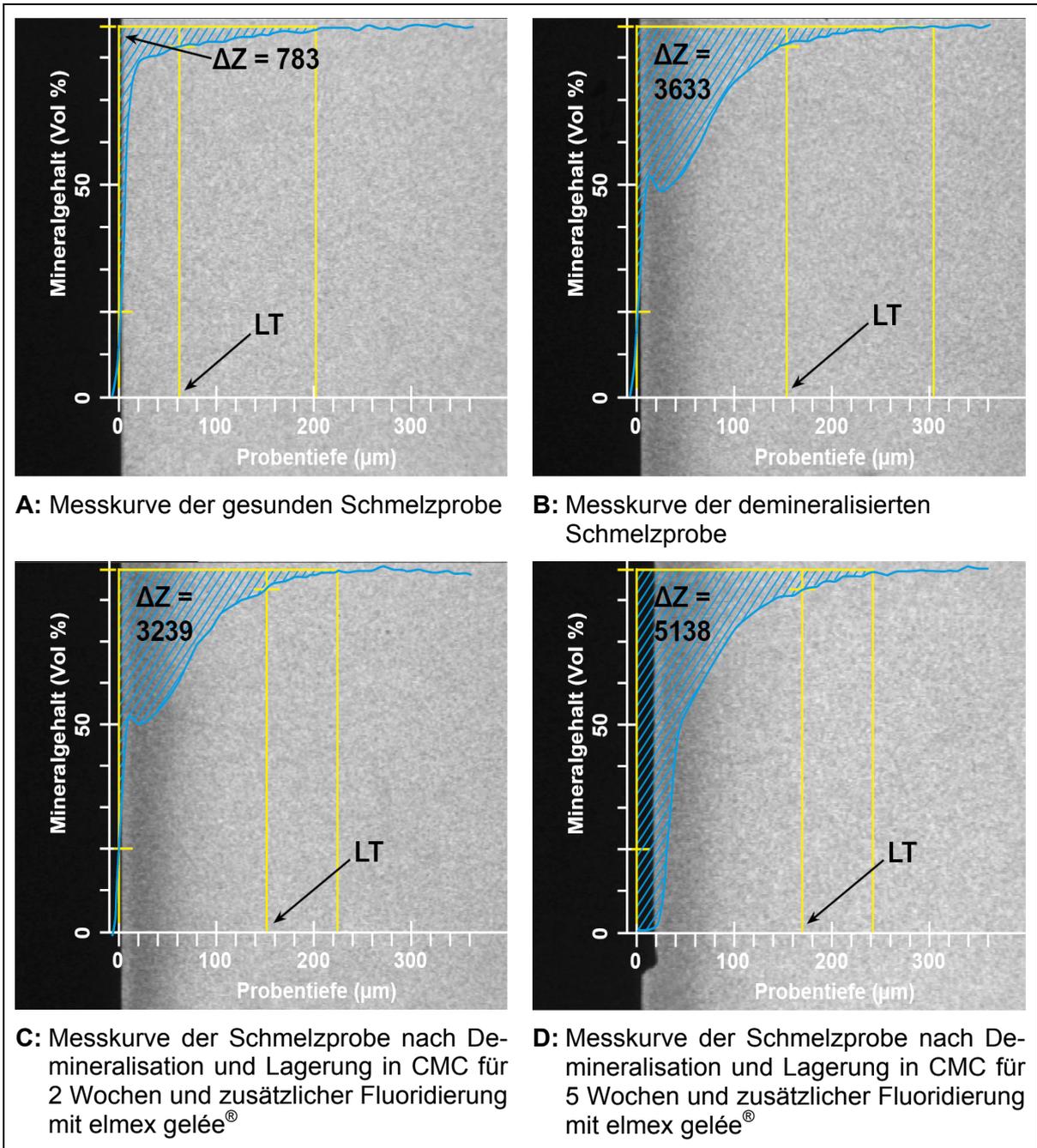


Abbildung 11: Darstellung des Mineralverlusts ΔZ und der Läsionstiefe (LT) mit dem TMR-Programm bei einer repräsentativen Schmelzprobe nach fünfwöchiger Lagerung in CMC zusätzlicher Fluoridierung mit elmex gelée®

Nach fünf Wochen Expositionszeit (11 D) haben sich die Werte für den Mineralverlust mit $5138 \text{ Vol\%} \times \mu\text{m}$ und die Läsionstiefe mit $172 \mu\text{m}$ deutlich erhöht. In

Abbildung 11 D ist erkennbar, dass die Oberflächenschicht vollständig verloren gegangen ist. Vergleicht man die Abbildungen 11 B und C mit Abbildung 11 D, so ist ein erosiver Substanzverlust und ein damit verbundener Mineralverlust ersichtlich.

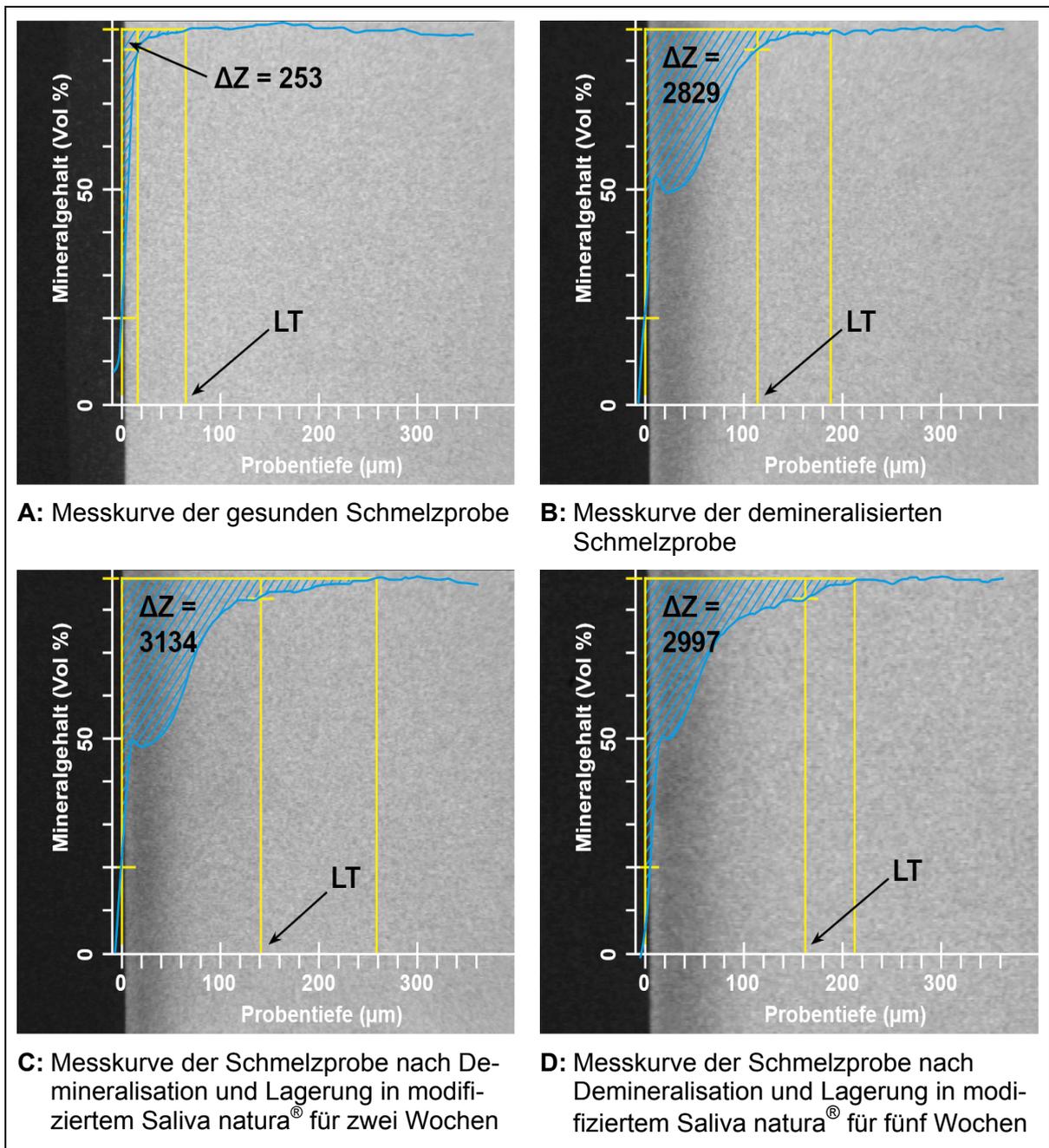


Abbildung 12: Darstellung des Mineralverlusts ΔZ und der Läsionstiefe (LT) mit dem TMR-Programm bei einer repräsentativen Schmelzprobe nach fünfwöchiger Lagerung in modifiziertem Saliva natura®

In den Abbildungen 12 A-D sind die vier Messkurven bzw. TMR-Bilder einer Schmelzprobe dargestellt, die nach Demineralisation (12 B) zwei bzw. fünf Wochen in modifiziertem Saliva natura[®] ohne zusätzliche Fluoridungsmaßnahmen gelagert wurde. Abbildung 12 A zeigt den gesunden Bereich der Probe mit einem errechneten Mineralverlust von 253 Vol% × μm und einer Läsionstiefe von 15 μm. Die Werte des demineralisierten Bereichs liegen bei 2829 Vol% × μm für den Mineralverlust und 116 μm für die Läsionstiefe. In den Effektbereichen betragen die Werte für den Mineralverlust 3134 Vol% × μm nach zwei Wochen und 2997 Vol% × μm nach fünf Wochen und die Werte für die Läsionstiefe 141 μm nach zwei Wochen und 163 μm nach fünf Wochen. Beim Vergleich der Abbildungen 12 B mit 12 C und 12 D kann man eine Zunahme der Läsionstiefe nach zwei- und fünfwöchiger Lagerung feststellen. Der Mineralverlust steigt nach zwei Wochen zwar leicht an, jedoch kann man während der darauf folgenden Lagerung eine remineralisierende Tendenz erkennen, so dass die Werte des Mineralverlusts in etwa den Werten nach Demineralisation entsprechen.

Die Abbildungen 13 A-D zeigen vier weitere Messkurven eines Mikroradiogramms einer zuvor demineralisierten Schmelzprobe, die für zwei bzw. fünf Wochen in Saliva natura[®] gelagert und zusätzlich mit Sensodyne ProSchmelz[®] (SN-PS) fluoridiert wurde. Die Werte für den Mineralverlust und die Läsionstiefe betragen für den gesunden Bereich (13 A) 275 Vol% × μm bzw. 22 μm und nach der Demineralisation (13 B) 4449 Vol% × μm bzw. 141 μm. Die in den Abbildungen 13 C und 13 D dargestellten Effektbereiche 1 und 2 weisen einen Mineralverlust von 2152 Vol% × μm und eine Läsionstiefe von 85 μm für die Lagerung und Fluoridierung nach zwei Wochen und einen Mineralverlust von 2756 Vol% × μm und eine Läsionstiefe von 122 μm für die Lagerung und Fluoridierung nach fünf Wochen auf. Die Zunahme des Mineralgehalts findet im Bereich des Läsionskörpers statt. Die pseudointakte Oberflächenschicht ist in den beiden Abbildungen 13 C und 13 D nicht mehr erkennbar. Der Vergleich zwischen den Abbildungen 13 B und 13 C bzw. 13 B und 13 D zeigen eine Verkleinerung des Mineralverlustes sowie der Läsionstiefe und damit eine Remineralisation der Probe nach Lagerung in Saliva natura[®] und zwei Mal täglicher Behandlung mit Sensodyne ProSchmelz[®].

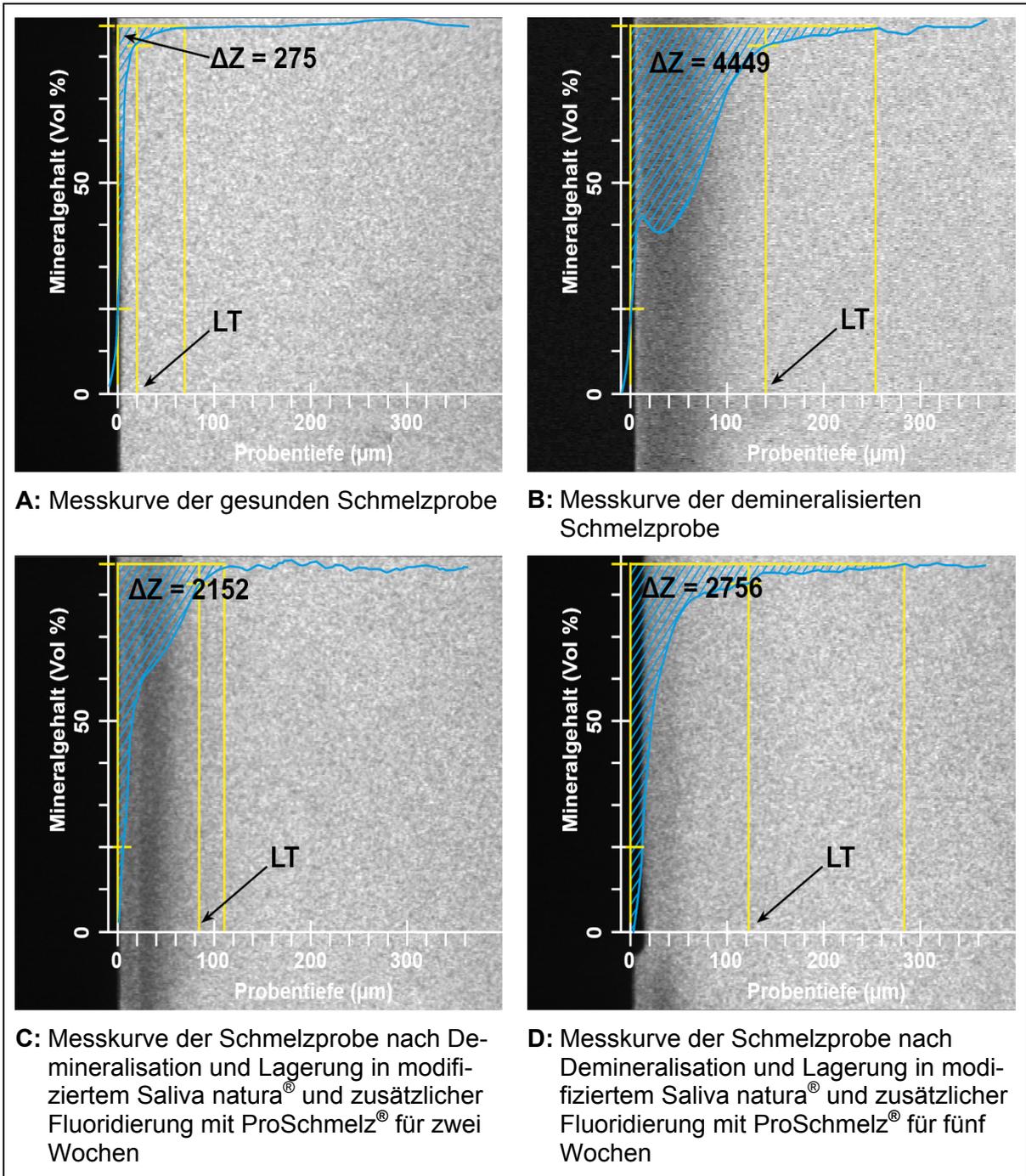
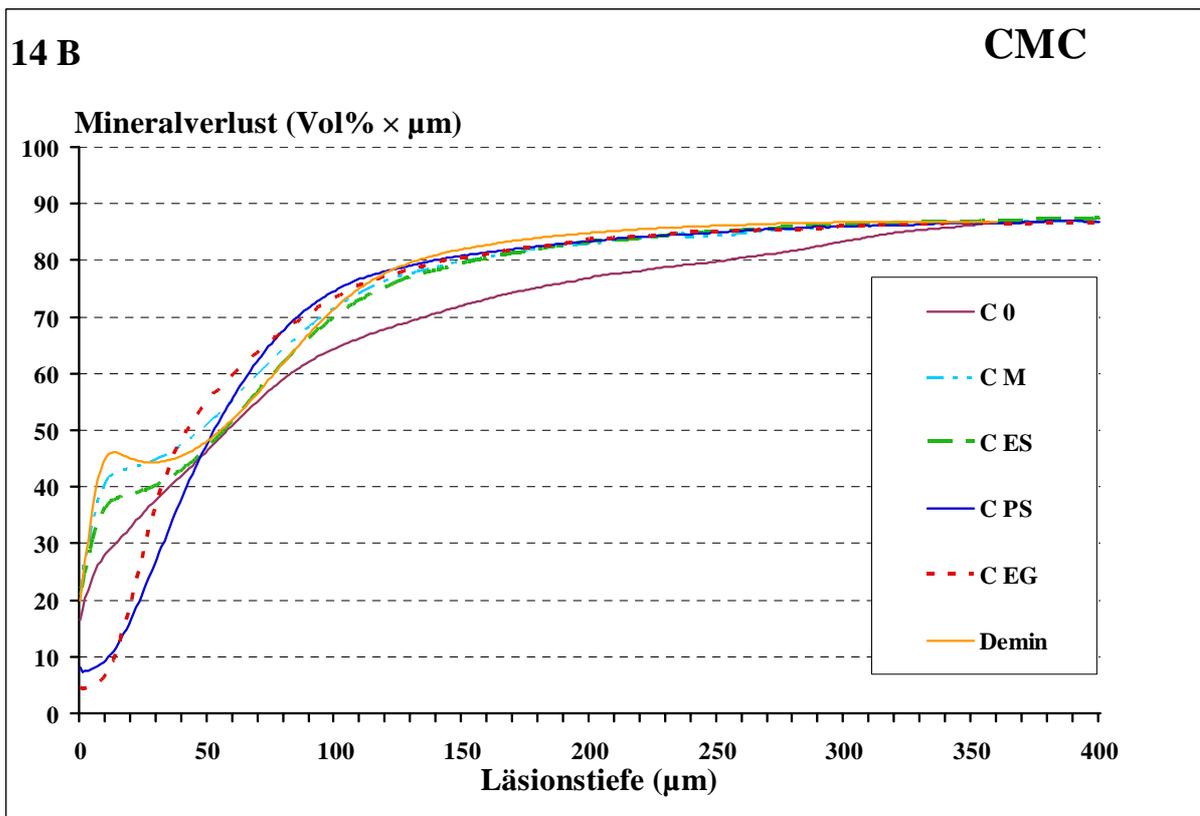
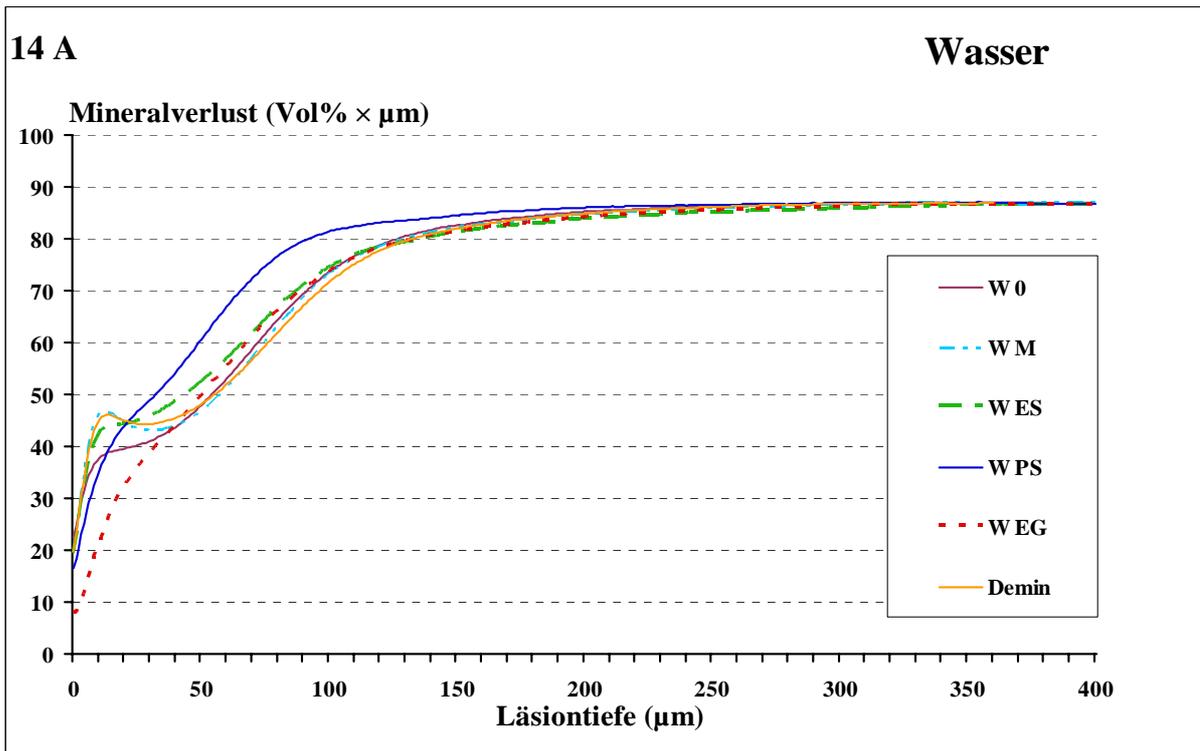


Abbildung 13: Darstellung des Mineralverlusts ΔZ und der Läsionstiefe (LT) mit dem TMR-Programm bei einer repräsentativen Schmelzprobe nach fünfwöchiger Lagerung in modifiziertem Saliva natura[®] und zusätzlicher Fluoridierung mit ProSchmelz[®]

5.2.2 Mittelwertgrafien

In den Abbildung 14 A-C sind die Mittelwerte des Mineralverlusts vom Effektbereich Effekt₅ der Gruppen Mineralwasser, CMC und modifiziertes Saliva natura[®] sowie die Mittelwerte der demineralisierten Proben gegen die Läsionstiefe aufgetragen. Nach einer Demineralisation von 16 Tagen (orange Linie) ist das typische Erscheinungsbild einer initialkariösen Läsion mit pseudointakter Oberflächenschicht, dem Läsionskörper und der Zone der fortschreitenden Demineralisation mit Übergang in den gesunden Schmelzbereich zu erkennen. Die Abbildung 14 B zeigt die Mittelwertgraphen nach Lagerung in experimentellem CMC (C-0) und Fluoridierung der Proben für fünf Wochen (C-M, C-ES, C-PS und C-EG). Die Proben der Gruppen C-0, C-PS und C-EG weisen im Vergleich zu den demineralisierten Proben und zu den Proben, die mit Meridol[®] oder elmex sensitive[®] behandelt wurden, einen erhöhten Mineralverlust auf. Besonders die Grafen C-PS und C-EG zeigen eine fortgeschrittene Demineralisation der Proben in der gesamten Tiefe der Läsion. Der größte Mineralverlust befindet sich bis zu einer Tiefe von ca. 10 µm, das bedeutet, dass hier eine Erosion der Probenoberfläche stattgefunden hat. Abbildung 14 A zeigt den Mineralgehalt der Proben, die in Mineralwasser gelagert wurden. Die mit den beiden Gelen behandelten Proben W-PS und W-EG weisen ebenfalls eine leichte Erosion der Oberfläche auf. Bei der Gruppe W-PS ist es im Bereich des Läsionskörpers zu einer Reduktion des Mineralverlusts und zu einer Reduktion der Läsionstiefe im Vergleich zu den Proben nach Demineralisation und den anderen Gruppen gekommen. Am deutlichsten ausgeprägt ist die Zunahme des Mineralgehalts der in SN-PS Gruppe (vgl. Abbildung 14 C). Obwohl die Oberfläche der Proben erodiert ist, ist im Bereich des Läsionskörpers eine Zunahme des Mineralgehalts und eine deutliche Reduktion der Läsionstiefe zu erkennen.



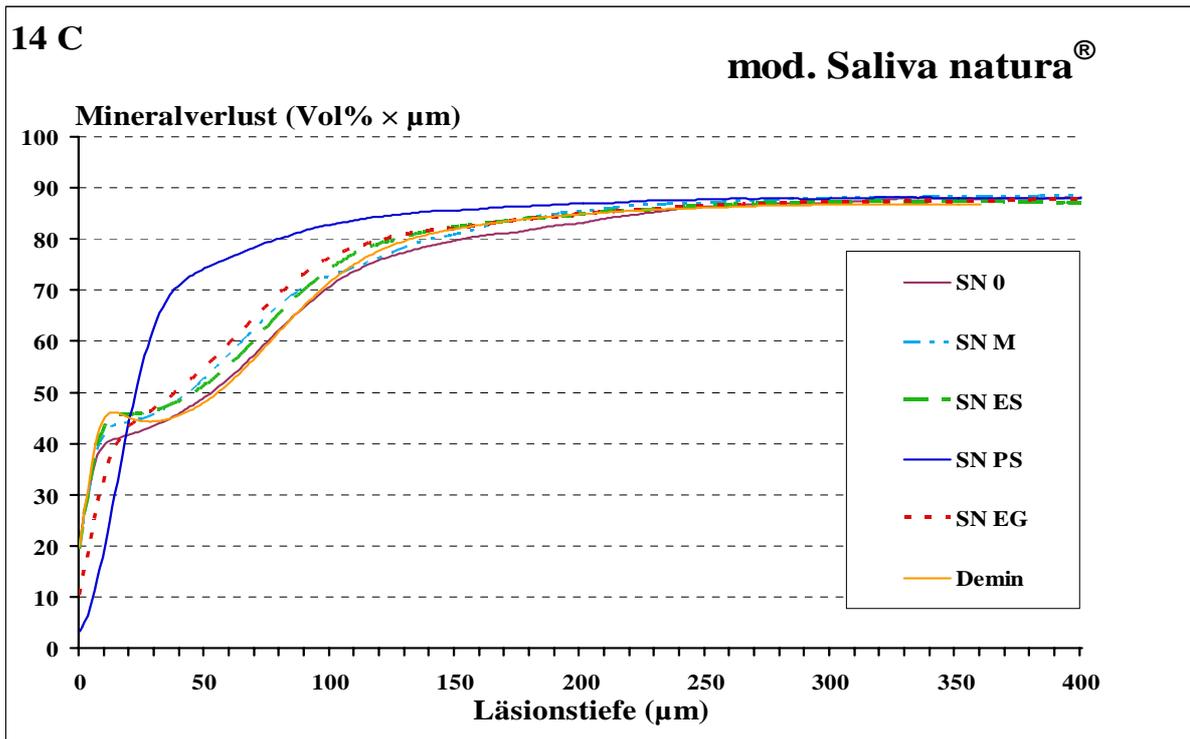


Abbildung 14: Mittelwertgrafiken nach fünf Wochen Lagerung der Schmelzproben in Wasser (14 A), experimentellem CMC-basierten Speichlersatzmittel (14 B) und modifiziertem Saliva natura® (14 C). Jede der Gruppen ist mit den jeweiligen Untergruppen dargestellt: 1. keine Behandlung (0), 2. Meridol® (M), 3. elmex sensitive® (ES), 4. ProSchmelz® (PS), 5. elmex gelée® (EG); Abkürzungen: Demin = Demineralisation

6. Diskussion

6.1 Diskussion von Material und Methode

6.1.1 Verwendung boviner Schmelzproben

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Rinderfrontzähne stammten von schlachtfrischen Rindern. Es konnte festgestellt werden, dass boviner Schmelz eine porösere Struktur aufweist [Mellberg 1992]. Die damit einhergehenden erhöhten Diffusionsraten könnten eine schnellere Entstehung kariöser Läsionen begünstigen [Featherstone & Mellberg 1981, Edmunds et al. 1988]. Rinderschmelz unterscheidet sich in seiner chemischen Zusammensetzung allerdings nur geringfügig von humanem Schmelz [Esser et al. 1998], so dass man von einer guten Vergleichbarkeit boviner und humaner Schmelzproben ausgeht [Featherstone & Mellberg 1981]. Aufgrund der guten Verfügbarkeit sowie der Größe der Rinderzähne sind diese sehr gut zur Herstellung entsprechend dimensionierter Schmelzproben geeignet. Ohne aufwendige Vorbehandlung kann man aus einem Rinderfrontzahn aufgrund der gering gewölbten Oberfläche drei bis vier für die Mikroradiografie notwendige, annähernd plane Schmelzproben gewinnen. Darüber hinaus ist die Rinderzahnsubstantz weniger durch äußere Einflüsse, wie Karies oder Fluoridierungsmaßnahmen, vorgeschädigt, was die in früheren Studien nachgewiesene gleichmäßigere Demineralisation der Oberfläche erklären könnte [Mellberg 1992].

Die Verwendung humaner Schmelzproben kann außerdem zu methodischen Problemen führen. Extrahierte humane Zähne stammen meist aus unterschiedlichen Quellen, so dass sich die Proben durch ungleiches Alter und äußere Einflüsse, wie Nahrungsaufnahme und Fluoridexposition, stark unterscheiden können. Diese Variabilität kann zu einer erhöhten Variationsbreite der Ergebnisse führen [Mellberg 1992]. Darüber hinaus kann die Beschaffung einer für diesen Versuch benötigten Anzahl von unbeschädigten humanen Zähnen mit einer ausreichend großen und gering gewölbten Oberfläche zu einem weiteren Problem führen.

Da bovine Zähne in der Literatur als Alternative zur Substitution von humanem Schmelz gut dokumentiert und anerkannt sind [Mellberg 1992, Kielbassa et al. 2006] und die Herstellung planer sowie entsprechend dimensionierter Proben in der

für diesen Versuch benötigten Anzahl ermöglichen, wurden in der Untersuchung bovine Schmelzproben verwendet.

6.1.2 Vorbereitung der Proben

Die Schmelzproben wurden aus frisch extrahierten Rinderzähnen hergestellt, die bis zur Versuchsdurchführung in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt wurden. Die Verwendung frisch extrahierter, möglichst kurz in physiologischer Kochsalz- oder Ringerlösung gelagerter Zähne wird in Untersuchungen häufig beschrieben [Hoppenbrouwers et al. 1986]. Um eine größtmögliche Vergleichbarkeit der Proben gewährleisten zu können, stammten die Schmelzproben von frisch geschlachteten Rindern, die etwa gleich alt und den gleichen äußeren Einflüssen ausgesetzt waren. Die entsprechende Bearbeitung der Proben diente der Standardisierung der Schmelzoberfläche. Außerdem wurden durch die Abtragung der obersten Schmelzschicht sowie durch die Politur der Oberfläche Verunreinigungen entfernt, die zu Abweichungen bei der Auswertung führen könnten [Mellberg 1992]. Die Entfernung der oberflächlichen Schicht scheint im Vergleich zu nicht abradieren Schmelzoberflächen keinen wesentlichen Einfluss auf die Tiefe der entstehenden Läsion zu haben [Featherstone & Mellberg 1981]. Es konnte gezeigt werden, dass die Variabilität der Demineralisationstiefe unbehandelter Schmelzoberflächen viel größer ist als die von polierten, uniformen Oberflächen, bei denen ca. 25-50 µm entfernt wurden [Featherstone & Zero 1992]. Um eine vergleichbare Demineralisation zu erhalten, wurden alle Proben 14 Tage lang in einer Demineralisationslösung mit einem pH-Wert von 4,95 demineralisiert [Buskes et al. 1985]. Dabei wurde eine Temperatur von 37 °C entsprechend der Mundhöhlentemperatur gewählt. Die künstlich erzeugten initialen kariösen Läsionen wiesen nach der Demineralisation eine intakte Oberflächenschicht bei einer Läsionstiefe von ca. 125 µm auf.

6.1.3 Durchführung der Versuche

Die in der Studie verwendeten demineralisierten Schmelzproben wurden über einen Zeitraum von zwei bzw. fünf Wochen in den Basislösungen, die alle zwei Tage erneuert wurden, gelagert. Dies entspricht einem sehr intensiven Kontakt, der

unter klinischen Bedingungen nicht zu erwarten ist. Ein künstlicher Speichel wird jedoch bei Bedarf angewendet und unterliegt keiner Tageshöchstdosis. Ähnliche Ergebnisse sind also auch nach längerer In-vivo-Exposition zu erwarten. Ein pH-cycling-Modell kam in dieser Studie nicht zum Einsatz. Ein protektiver, remineralisierender Effekt des Speichels ist bei Patienten mit ausgeprägter Hyposalivation nicht zu erwarten, allerdings hätte das Auftreten von Phasen der Demineralisation durch ein solches Modell simuliert werden können. Somit reflektieren die Ergebnisse die klinische Situation nur bedingt und stellen vielmehr die Situation, die unter idealen Bedingungen (keine oder kaum Demineralisation) auftreten könnten, dar

Die zusätzliche tägliche Fluoridierung für zehn Minuten könnte unter klinischen Bedingungen einer Applikation von Fluorid mit Hilfe einer Fluoridierungsschiene entsprechen, die vor allem für Patienten nach einer Strahlentherapie empfohlen wird [Wei & Yiu 1993]. Ähnlich wie unter klinischen Bedingungen bei Patienten mit Xerostomie kann das Fluoridpräparat annähernd unverdünnt auf die Zahnhartsubstanz einwirken, da kein bzw. kaum natürlicher Speichel produziert wird. Das Ziel dieser Untersuchung war es demnach, durch die langen Kontaktzeiten den maximal möglichen Effekt der Basislösungen bzw. Fluoridierungsmaßnahmen auf den demineralisierten Schmelz zu untersuchen. Um Verunreinigungen bzw. Verdünnungen der Lösungen zu vermeiden, wurden die Proben jeweils zwischen Lagerung und Fluoridierung gründlich unter fließendem, destillierten Wasser abgespült und vorsichtig getrocknet.

In dieser Studie wurden Fluoridapplikationsformen gewählt, die der Patient zusätzlich zur täglichen Zahnpflege zu Hause ohne zahnärztliche Aufsicht ausführen kann. Die Mundspüllösungen enthalten keinen Alkohol und sind daher für Patienten mit Xerostomie geeignet. Bei den Fluoridgelen wurde elmex gelée[®] und Sensodyne ProSchmelz Fluoridgel[®] verwendet. Elmex gelée[®] besitzt einen sauren pH-Wert und ist ein weit verbreitetes Fluoridgel in Deutschland. Im Gegensatz dazu hat das Sensodyne ProSchmelz Fluoridgel[®] bei gleicher Fluoridkonzentration einen annähernd neutralen pH-Wert. Der neutrale pH-Wert erscheint vorteilhaft für Xerostomiepatienten, da saure Produkte wie das elmex gelée[®] aufgrund der gereizten Mundschleimhaut häufig schlechter vertragen werden [Meyer-Lueckel & Kielbassa 2002].

6.1.4 Transversale Mikroradiografie

Die Mikroradiografie ist eine standardisierte und bewährte Methode, um den Mineralverlust einer Probe zu bestimmen [Arends & ten Bosch 1992]. Es handelt sich um ein destruktives Verfahren, mit dessen Hilfe man quantitative De- und Remineralisationsvorgänge der Zahnhartsubstanz bestimmen kann. Die mikroradiographische Darstellung kam bereits in einigen Studien zu Speichersatzmitteln für die Bestimmung des Mineralgehalts demineralisierter Proben zur Anwendung [Meyer-Lueckel et al. 2006a, Meyer-Lueckel et al. 2007, Tschoppe et al. 2008] und wurde auch in dieser Studie zur quantitativen Auswertung des Mineralgehalts und der Läsionstiefe herangezogen. Die bei der Mikroradiografie entstehenden projektionsbedingten Unschärfen an der Oberfläche der Schmelzproben wurden in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt. Die Werte für die Demineralisation sowie für den Effektbereich 2 und 5 wurden jeweils um den Fehlerwert im gesunden Schmelzbereich korrigiert [Tschoppe et al. 2008].

6.2 Diskussion der Ergebnisse

In dieser Studie wurde versucht, die demineralisierende Wirkung der Basisstoffe zweier unterschiedlicher Speichersatzmittel durch entsprechende Zugabe von Kalzium-, Phosphat- und Fluoridionen zu verhindern und sogar einen remineralisierenden Effekt zu erzielen. Weiterhin wurden die Speichersatzmittel in Kombination mit verschiedenen Fluoridierungsmaßnahmen untersucht, wobei natürliches Mineralwasser als Kontrolle diente. Die Studie zeigte vor allem, dass fluoridierte Mundspüllösungen und Gele in der Lage sind, die nachteiligen Effekte demineralisierender CMC-basierter Speichersatzmittel zu reduzieren. Außerdem konnte ein remineralisierender Effekt bei Lagerung in Saliva natura[®] in Kombination mit Sensodyne ProSchmelz[®] und elmex sensitive[®] nachgewiesen werden. Daher kann die Hypothese, dass zusätzliche Fluoridierungsmaßnahmen in Form von Mundspüllösungen oder Gelen zu einer geringer ausgeprägten Demineralisation führen, für demineralisierende, CMC-basierte Speichersatzmittel bestätigt werden. Die Hypothese, dass die zusätzliche Fluoridierung und Lagerung in einem potentiell remineralisierenden Speichersatzmittel eine Remineralisation bewirken kann, trifft zum Teil zu, da nur

die Kombination von modifiziertem Saliva natura[®] und ProSchmelz[®] diesen Effekt aufwies.

6.2.1. Diskussion zur Verwendung verschiedener Basislösungen

Werden die Ergebnisse der Lagerung der Proben in den drei unterschiedlichen Basisstoffen ohne zusätzliche Fluoridierungsmaßnahmen miteinander verglichen, so stellt man fest, dass das handelsübliche Mineralwasser sich neutral verhält, die CMC-Lösung demineralisierende Eigenschaften aufweist und das Saliva natura[®] zwar nicht remineralisiert, aber einer weiteren Demineralisation der Proben entgegenwirken kann.

Die Verwendung des handelsüblichen Mineralwassers als Kontrolle in der Untersuchung ist gerechtfertigt, da viele Patienten, die unter einer Hyposalivation leiden, versuchen, die oralen Beschwerden durch häufiges Wassertrinken zu lindern. Dieses ist günstig und überall verfügbar, so dass Wasser für die meisten Patienten eine bequeme Alternative zu Speichelersatzmitteln darstellt [Lockhart 1991]. Nach Lagerung der Proben im Mineralwasser konnten neutrale Effekte beobachtet werden. Dieses kann sowohl durch den neutralen pH-Wert als auch durch die niedrige Sättigung von Oktakalziumphosphat (S_{OKP} von 0,7) erklärt werden [Shellis 1996].

Die beiden in dieser Studie verwendeten Speichelersatzmittel unterschieden sich im Bezug auf ihren Basisstoff (CMC oder ein Polysaccharid) und in ihrer chemischen Zusammensetzung, wie z.B. pH-Wert und Ionenkonzentrationen von Kalzium, Phosphat und Fluorid (siehe Tabelle X).

CMC wird in einigen Speichelersatzmitteln, wie z.B. dem in Deutschland weit verbreitetem Produkt Glandosane[®], als Basisstoff verwendet, obwohl *in vitro* ein demineralisierender Effekt nachgewiesen werden konnte [Joyston-Bechal & Kidd, 1987, Meyer-Lueckel et al. 2002]. Die vorangegangenen Studien versuchten durch eine entsprechende Konzentration von Kalzium-, Phosphat- und Fluoridionen sowie einem höheren pH-Wert dem Effekt entgegenzuwirken. Dikalziumphosphatdihydrat (DKPD) und Oktakalziumphosphat (OKP) sind mögliche Vorstufen bei der Bildung von Hydroxylapatit (HAP) [Brown et al. 1962, Johnsson & Nancollas, 1992]. Diesbezüglich gesättigte wässrige Lösungen weisen remineralisierende Eigenschaften auf

[Shellis 1988]. Es konnte gezeigt werden, dass ein OKP-Sättigungsgrad von 2 in Bezug auf experimentelle CMC-basierte Speichelersatzmittel das höchste Remineralisationspotential aufweist [Tschoppe et al. 2008, Meyer-Lueckel et al. 2009] und dass ein pH-Wert von 6,5 eine stärker ausgeprägte Remineralisation bewirken kann als ein pH-Wert von 5,5 [Meyer-Lueckel et al. 2007, Meyer-Lueckel et al. 2006a]. Um einen stabilen pH-Wert von 6,3 über den gesamten Versuchszeitraum zu erzeugen, wurde ein Zitratpuffer verwendet. Zitrat ist im Gegensatz zu anderen Puffersystemen (z. B. HEPES) nicht toxisch und für Lebensmittel zugelassen. Obwohl die in der Studie modifizierte CMC-Lösung Kalzium, Phosphat und zusätzlich Fluorid enthielt, konnte eine weitere Demineralisation der Schmelzproben bei dieser Untersuchung nicht verhindert werden. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Mineralverlust und eine Zunahme der Läsionstiefe sowohl nach zwei als auch nach fünf Wochen in der CMC-Gruppe. Die Zunahme der Läsionstiefe deutet darauf hin, dass der Mineralverlust nicht nur an der Oberfläche, sondern auch in der Tiefe der Läsion stattgefunden hat. Es ist davon auszugehen, dass sowohl das CMC selbst als auch das Zitrat, auf dessen Basis die Lösung hergestellt wurde, um einen konstanten pH-Wert von 6,3 zu erhalten, die Kalziumionen binden [Cai et al. 2007]. Der Kalziumionen bindende Effekt wurde in früheren Untersuchungen gezeigt [LeGeros et al. 1989, Ban et al. 1993]. Die Bindung der Kalziumionen verringert die Kalziumionenaktivität und damit das remineralisierende Potential der Lösung [Shellis 1988, Pearce 1980]. Diese Beobachtungen konnten in dieser Studie bestätigt werden, da das CMC-basierte Speichelersatzmittel trotz der Kalzium- und Phosphat-Zugabe in Bezug auf die Kalziumphosphate untersättigt blieb ($S_{OKP}=0,3$). Somit steht kein Kalzium mehr für die Remineralisation zur Verfügung und das Gleichgewicht wird zusätzlich durch den Diffusionsgradienten von Kalzium vom Mineral in die den Schmelz umgebende Lösung in Richtung Demineralisation verschoben. Ähnliche Ergebnisse konnten in früheren Studien für das Produkt Glandosane[®] beobachtet werden [Joyston-Bechal & Kidd 1987, Meyer-Lueckel et al. 2002, Tschoppe et al. 2009a].

Saliva natura[®] ist eine Polysaccharid-basierte Lösung und wurde in der Untersuchung experimentell durch die Zugabe von Kalzium, Phosphat und Fluorid modifiziert. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass für das handelsübliche Saliva natura[®] nach 14-tägiger Lagerung annähernd neutrale mineralisierende Effekte am

Schmelz auftreten [Tschoppe et al. 2007]. Diese Beobachtungen konnten aber nicht nach fünf Wochen Lagerungszeit bestätigt werden. Da das kommerzielle Saliva natura[®] hinsichtlich OKP und DKPD untersättigt ist, führte die längere Kontaktzeit zu einer verstärkten Diffusion von Ionen entlang des Konzentrationsgradienten, wodurch eine Demineralisation verursacht wurde [Tschoppe et al. 2009b]. Die mineralisierenden Eigenschaften der originalen Saliva natura[®]-Lösung wurden daraufhin in einer weiteren Studie durch die Zugabe von Kalzium, Phosphat und Fluorid verändert. Hier konnte eine Remineralisation mit einer leicht übersättigten SN-Lösung in Bezug auf OKP ($S_{OKP}=2$) und DKPD ($S_{DKPD}=1,4$) erzielt werden, während sich eine SN-Lösung mit $S_{OKP}=1$ und $S_{DKPD}=0,6$ neutral verhielt [Tschoppe et al. 2009b]. In Anlehnung an diese vorangehende Untersuchung wurden die gleichen Ionenkonzentrationen hinzugefügt wie bei der SN-Lösung mit einer OKP-Sättigung von 2, was in dieser Studie zu einer modifizierten SN-Lösung mit einer $S_{OKP}=1,6$ und $S_{DKPD}=1,2$ führte. Außerdem wurde Phosphat in Form von K_2HPO_4 und KH_2PO_4 in einem Verhältnis von 1:2 als Puffer zugegeben, um einen stabilen pH-Wert zu erzeugen [Küster et al. 1972]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten in der Gruppe des modifizierten Saliva natura[®] keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Mineralverlusts und der Läsionstiefe nach zwei und fünf Wochen und damit einen neutralen Effekt auf den Schmelz. Eine Remineralisation wie in der oben zitierten Studie konnte nicht beobachtet werden. Dieses ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf den niedrigeren pH-Wert von 5,85 und die damit verbundene Reduktion des Sättigungsgrades der Kalziumphosphate zurückzuführen. In der oben erwähnten Untersuchung konnte bei einer übersättigten Saliva natura[®]-Lösung in Bezug auf OKP ($S_{OKP}=2$ bei einem pH-Wert von 6) das höchste Remineralisationspotential erreicht werden [Tschoppe et al. 2009b]. Da es sich bei dem Produkt Saliva natura[®] um ein Naturprodukt (Pflanzenextrakt) handelt, schwankt der pH-Wert laut Herstellerangaben zwischen 5,2 und 5,6. Obwohl die Zugabe des Phosphatpuffers den pH-Wert des Speichersatzmittels stabil auf 5,85 steigerte, konnte nur eine leichte Sättigung bezüglich OKP und DKPD nachgewiesen werden (siehe Tabelle X). Die verwendete Saliva natura[®]-Lösung hatte offensichtlich einen nicht ausreichend hohen Sättigungsgrad und führte daher nicht zu der gewünschten Remineralisation der Schmelzproben.

6.2.2 Fluoridierung in der CMC-Gruppe

Der Einsatz von Fluoridpräparaten in Kombination mit der Lagerung in experimentell hergestelltem CMC zeichnete sich durch eine hemmende Wirkung auf die Demineralisation der Proben aus. Im Vergleich zur ausschließlichen Lagerung der Schmelzproben in CMC konnte durch Fluoridierung ein weiterer Mineralverlust und eine Zunahme der Läsionstiefe verhindert werden. Es ist bekannt, dass die Fluoride die Löslichkeit von Hydroxylapatit positiv beeinflussen [Larsen & Nyvad 1999]. Der hohe Gehalt an Fluoriden bei den verwendeten Fluoridgele und -spüllösungen ist vermutlich in der Lage, einer weiteren Demineralisation der Proben entgegenzuwirken. Verantwortlich dafür sind die Veränderungen der Oberflächenbeständigkeit, die auf eine Retention von Fluorid auf der Probenoberfläche folgen. Die Behandlung mit den unterschiedlichen Fluoridpräparaten könnte eine ausgeprägte Kalziumfluoriddeckschicht auf der Schmelzoberfläche erzeugt haben [Christoffersen et al. 1988, Cruz et al. 1992, Axelsson 2004], welche über die Zeit von dem CMC-basierten Speichellersatzmittel aufgelöst wurde [Buchalla et al. 2002, Buchalla et al. 2007] und damit Fluoridionen für die mögliche Remineralisation zur Verfügung stellte. Die Bildung der Kalziumfluoridschicht auf der Schmelzoberfläche stellt den Hauptmechanismus der kariostatischen Wirkung aller lokal applizierter Fluoride dar [Rølla 1988]. Dabei ist nach den Untersuchungen von Saxegaard und Rølla die Präzipitation einer Kalziumfluoriddeckschicht umso ausgeprägter, je niedriger der pH-Wert des Fluoridpräparates, je höher die Fluoridkonzentration und je länger die Expositionszeit ist [Saxegaard & Rølla 1988]. Diese Mechanismen könnten die Beobachtungen dieser Studie erklären.

Auffällig sind die Ergebnisse für die beiden Gele elmex gelée® und Sensodyne ProSchmelz Fluoridgele® in Kombination mit der Lagerung in CMC. Nach fünf Wochen Lagerung konnte hier eine Erosion der Schmelzoberfläche beobachtet werden. Die TMR-Bilder bestätigen, dass im Effektbereich 2 keine einzige Probe eine intakte Oberfläche mehr besitzt (vgl. Abbildung 13 D). Der entscheidende Unterschied zwischen CMC und den beiden anderen Basislösungen scheint das demineralisierende Potential der CMC-Lösung zu sein. Erosive Effekte von Fluoridgele können im Allgemeinen auf die polymeren Bestandteile der Gele (Carbomer 956 und Hydroxyethylcellulose) zurückgeführt werden, die nach entsprechender Einwirkzeit an das

Kalzium der Probenoberfläche anbinden konnten [Backfolk et al. 2002]. Diese locker gebundene Schicht konnte dann im Anschluss an die Fluoridierung mit dem Gel abgespült werden, wodurch eine ausgeprägte Erosion hervorgerufen wurde. Das erosive Potential der Gele wurde offensichtlich durch die längere Lagerungsdauer und Behandlung mit den Fluoridpräparaten sowie die physikalischen Kräfte beim Abspülen verstärkt. Die synergistische Wirkung von demineralisierenden und erosiven Effekten konnte letztendlich zu einem Verlust der Oberflächenschicht der Schmelzproben führen. In einer früheren Studie konnte zwar eine effektive Reduktion, aber keine komplette Hemmung von Erosionen beobachtet werden [Lagerweij et al. 2006]. Diese Unterschiede zu den genannten Studien können durch unterschiedliche Applikationsdauer, Studiendauer und Studienaufbau (pH-cycling) erklärt werden.

6.2.3 Fluoridierung in der Saliva natura[®]-Gruppe

Die zusätzliche Behandlung der Schmelzproben mit ProSchmelz[®] und elmex sensitive[®] in Kombination mit der Lagerung in modifiziertem Salva natura[®] führte zu einer Remineralisation der Proben. Das ProSchmelz[®]-Gel, welches im Vergleich zu den anderen Fluoridpräparaten zusätzlich Phosphat enthält, war in der Lage, die Läsion in der gesamten Tiefe zu remineralisieren und zeigte in der Kombination mit der Lagerung in modifiziertem Saliva natura[®] das größte remineralisierende Potential im Vergleich zu allen anderen Gruppen. Im Gegensatz zum ProSchmelz[®] zeigte elmex gelée[®] in Kombination mit SN keinen statistisch signifikanten remineralisierenden Effekt, obwohl eine remineralisierende Tendenz in der Tiefe der Läsion beobachtet werden konnte. Die guten remineralisierenden Eigenschaften sind vermutlich auf die hohe Phosphatkonzentration (siehe Tabelle XI) durch den Zusatz von Natriumhydrogenphosphat als Inhaltsstoff in dem Sensodyne ProSchmelz Fluoridgel[®] zurückzuführen. Kalziumfluorid oder Kalziumfluoridähnliche Materialien sind mögliche Reaktionsprodukte nach lokaler Fluoridapplikation auch bei Präparaten mit hoher Fluoridkonzentration [Øgaard 2001]. Die Anwesenheit von Phosphat während der Bildung einer Kalziumfluoridschicht kann die Gitterstruktur der Kalziumpräzipitate beeinflussen und Phosphat kann in die Gitterstruktur eingelagert werden, wodurch die Löslichkeit der Kalziumfluoriddeckschicht im Vergleich zu phosphatfreiem

Kalziumfluorid herabsetzt wird [Christoffersen et al. 1988]. Eine gesteigerte Umwandlung dieser Schicht in Fluorapatit, vor allem wenn Kalzium- und Phosphationen in der Lagerungslösung vorhanden sind (hier in SN und auch W), könnte die stärker ausgeprägte Remineralisation des Läsionskörpers in der SN-PS-Gruppe im Vergleich zur elmex gelée[®]-Gruppe erklären [Chander et al. 1982]. Die beobachtete Erosion könnte die Diffusion der Ionen in die Tiefe der Läsion begünstigen [Yamazaki & Margolis 2008]. Die Annahme, dass die Phosphatkonzentration eine entscheidende Rolle für die Remineralisation darstellt, wird durch die Ergebnisse der Fluoridierung mit Sensodyne ProSchmelz[®] in der Kontrollgruppe Mineralwasser bestärkt, da auch die Kombination von Wasser und ProSchmelz[®] im Vergleich zu allen anderen Gruppen, die in Wasser oder CMC gelagert wurden, den größten remineralisierenden Effekt aufweist. Da den beiden elmex gelée[®]-Gruppen im Vergleich zu den ProSchmelz[®]-Gruppen eine geringere Phosphatmenge zur Verfügung steht, konnte hier nur eine leichte Remineralisation unterhalb der erodierten Oberfläche beobachtet werden. In dieser Studie führt die Fluoridierung mit Sensodyne ProSchmelz Fluoridgel[®] in Kombination mit der Lagerung in Mineralwasser oder modifiziertem Saliva natura[®] zu einem remineralisierenden Effekt im Vergleich zu elmex gelée[®], welches bei gleicher Fluoridkonzentration kein Phosphat enthält. Inwieweit das nicht Vorhandensein von Phosphationen und der saure pH-Wert von 4,5 des elmex gelée[®] die Remineralisation unter den in dieser Studie gewählten Bedingungen negativ beeinflussten, sollte noch untersucht werden.

Die Lagerung der Proben in Saliva natura[®] in Kombination mit elmex sensitive[®] zeigte einen remineralisierenden Effekt, Meridol[®] dagegen zeigte ein neutrales Verhalten. Die elmex sensitive[®]- und die Meridol[®]-Mundspüllösung weisen zwar die gleiche Fluoridkonzentration auf, unterscheiden sich allerdings im pH-Wert und in der Fluoridzusammensetzung (elmex sensitive[®] enthält als Hauptverbindung Aminfluorid, während Meridol[®] als zweite Hauptkomponente zusätzlich Zinnfluorid enthält). Aufgrund des unterschiedlichen pH-Werts lässt sich aus dieser Studie der Einfluss der unterschiedlichen Fluoridverbindungen nicht ableiten. Meridol[®] besitzt im Vergleich zu elmex sensitive[®] einen niedrigeren pH-Wert, so dass eine verstärkte Bildung einer kalziumfluoridähnlichen Schicht erfolgen konnte [Øgaard 2001, Christoffersen et al. 1988, Cruz et al. 1992]. Unter pH-cycling-Bedingungen kann sich eine dickere CaF₂-Schicht durchaus positiv auf den Schutz vor

Demineralisation auswirken [Yamazaki & Margolis 2008]. In dieser Studie wurden die Proben in einer potentiell remineralisierenden Lösung gelagert. Eine ausgeprägte kalziumfluoridähnliche Schicht an der Oberfläche kann eine Diffusion der Ionen in die Tiefe der Läsion verhindern und damit eine Remineralisation des Läsionskörpers unter den hier gewählten Bedingungen hemmen. In der CMC-Gruppe konnten beide Mundspüllösungen den demineralisierenden Effekt der CMC-Lösung dank der CaF_2 -Bildung hemmen [Buchalla et al. 2002]. Der unterschiedliche pH-Wert von Meridol[®] und elmex sensitive[®] hatte in der CMC-Gruppe weniger Einfluss, da der vorherrschende Effekt in diesem Fall die Hemmung der lang andauernden Demineralisation während der Lagerung darstellte und nicht die Förderung der Remineralisation wie in der Saliva natura[®]-Gruppe.

7. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die CMC-Lösung auf Zitratpufferbasis stark demineralisierende Eigenschaften aufweist und daher nicht als Speichellersatzmittel geeignet zu sein scheint, wobei der demineralisierende Effekt vor allem durch die Anwendung fluoridhaltiger Mundspüllösungen reduziert werden konnte.

Das durch die Zugabe von Kalzium-, Phosphat- und Fluoridionen modifizierte Saliva natura[®] zeigte nur geringe Mineralverluste. Es konnte nur eine leichte Tendenz zur Remineralisation der Schmelzproben beobachtet werden. Das modifizierte Saliva natura[®] konnte aber eine weitere Demineralisation verhindern und scheint daher für die dauerhafte Anwendung bei Xerostomie geeignet zu sein.

Das größte Remineralisationspotential zeigte die Kombination von Lagerung in Saliva natura[®] und zweimal täglicher Fluoridierung mit Sensodyne ProSchmelz Fluoridgel[®]. Diese Gruppe (SN-PS) zeigte signifikant höhere $\Delta\Delta Z$ -Werte im Vergleich zu der ausschließlichen Lagerung in CMC, Mineralwasser oder Saliva natura[®].

Zukünftige Studien sollten sich näher mit dem Wirkungsmechanismus von Saliva natura[®] bzw. der Rolle der Phosphationenkonzentration in dem Fluoridgel befassen, um die daraus gewonnen Erkenntnisse auf Speichellersatzmittel anzuwenden und den Patienten damit zusätzliche zeit- und kostenaufwendige Fluoridierungsmaßnahmen zu ersparen.

8. Zusammenfassung

Problemstellung: Patienten, die an Hyposalivation leiden, werden üblicherweise durch die Verabreichung von Speichelersatzmittel behandelt, um die Beschwerden zu lindern. Einige Speichelersatzmittel weisen ein demineralisierendes Potential auf die Zahnhartsubstanz auf. Diesem Effekt könnte durch die regelmäßige Applikation von fluoridhaltigen Mundspüllösungen oder Gelen entgegengewirkt werden.

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung unterschiedlicher Speichelersatzmittel in Kombination mit Fluoridpräparaten auf den Mineralgehalt und die Läsionstiefe von demineralisiertem, bovinen Schmelz zu untersuchen.

Material und Methode: Demineralisierte bovine Proben lagerten für fünf Wochen bei 37 °C in Mineralwasser [W (Kontrolle), (Sättigung bezüglich Oktakalziumphosphat; S_{OKP} : 0,3; pH 7,0)], in einem experimentellen CMC-basierten Speichelersatzmittel (C, S_{OCP} : 0,3; pH 6,3) oder in modifiziertem Saliva natura[®] (SN, S_{OKP} : 1,7; pH 5,85). Folgende Behandlungen erfolgten zweimal täglich für zehn Minuten: 1: keine Behandlung, 2: Meridol[®] Mundspüllösung, 3: elmex sensitive[®] Mundspüllösung, 4: elmex gelée[®], 5: ProSchmelz Fluoridgeel[®]. Die anschließend angefertigten Dünnschliffe wurden mikrografisch hinsichtlich der Veränderung des Mineralverlusts ($\Delta\Delta Z$) und der Läsionstiefe (ΔLT) untersucht.

Ergebnisse: Schmelzproben, die in C gelagert wurden, zeigten einen signifikant höheren Mineralverlust im Vergleich zur Lagerung in W und SN ($p < 0,05$; ANOVA). In der Gruppe C ergab die zusätzliche Fluoridierung eine geringere Demineralisation ($p < 0,05$) als die ausschließliche Lagerung in C. SN in Kombination mit ProSchmelz[®] führte zu signifikant höheren $\Delta\Delta Z$ -Werten im Vergleich zu allen anderen Gruppen ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Die Anwendung fluoridierter Mundspüllösungen oder Gele reduzierte die nachteiligen Effekte demineralisierend wirkender Speichelersatzmittel. Unter den in dieser Studie gewählten Bedingungen zeigte die Behandlung der Proben mit ProSchmelz[®] in Kombination mit der Lagerung in einem OKP-gesättigten Speichelersatzmittel das höchste remineralisierende Potential.

9. Summary

State of Problem: Patients suffering from hyposalivation are usually treated by the administration of saliva substitutes to alleviate oral complaints. Some saliva substitutes show a demineralising potential on dental hard tissue. This effect might be counteracted by the application of fluoridated gels or mouthwash solutions.

Objectives: Therefore, the objective of this study was to evaluate the effects of various saliva substitutes on the mineral content and the lesion depth of demineralized bovine enamel.

Materials and methods: Demineralized specimens were either stored in mineral water [W, (control), pH 7,0], experimental CMC-based saliva substitute (saturation with respect to octacalciumphosphate; S_{OCP} : 0,3; pH 6,3) or in a modified saliva substitute (SN; S_{OCP} : 1,7; pH 5,85) for five weeks at 37 °C. After two weeks half of the exposed surfaces were nail varnished. The following treatments were applied twice daily for ten minutes each time: 1: no treatment, 2: Meridol[®] mouthrinse, 3: elmex sensitive[®] mouthrinse, 4: elmex gelée[®], 5: ProSchmelz fluoride gelée[®]. Differences in mineral loss ($\Delta\Delta Z$) and lesion depth (ΔLD) before and after storage were evaluated from microradiographs.

Results: Specimens stored in C saliva showed significantly higher mineral loss compared to W and SN ($p < 0,05$; ANOVA, Bonferroni). For C additional use of fluoride resulted in less demineralisation ($p < 0,05$) compared to C alone. SN in combination with ProSchmelz[®] led to significantly higher remineralisation compared to all other groups ($p < 0.05$).

Conclusions: Treatment with ProSchmelz[®] in combination with storage in a saliva substitute supersaturated with respect to OCP yield to the most pronounced remineralisation under the conditions chosen.

10. Literaturverzeichnis

- Almstahl A, Wikstrom M: Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. *Arch Oral Biol* 2003;48:337-344.
- Andersson G, Johansson G, Attstrom R, Edwardsson S, Glantz PO, Larsson K: Comparison of the effect of the linseed extract salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth. *Gerodontology* 1995;12:12-17.
- Arends J, Christoffersen J: Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. *J Dent Res* 1990;69 Spec No:601-605; discussion 634-606.
- Arends J, Christoffersen J, Christoffersen MR, Schuthof J: Influence of fluoride concentration on the progress of demineralization in bovine enamel at ph 4.5. *Caries Res* 1983;17:455-457.
- Arends J, ten Bosch JJ: Demineralization and remineralization evaluation techniques. *J Dent Res* 1992;71 Spec No:924-928.
- Axelsson P: Preventive materials, methods, and programs. Chicago, Quintessence Publishing, 2004.
- Backfolk K, Lagerge S, Rosenholm JB, Eklund D: Aspects on the interaction between sodium carboxymethylcellulose and calcium carbonate and the relationship to specific site adsorption. *J Colloid Interface Sci* 2002;248:5-12.
- Ban S, Matsuura M, Arimoto N, Hayashizaki J, Itoh Y, Hasegawa J: Factors affecting the transformation of octacalcium phosphate to apatite in vitro. *Dent Mater J* 1993;12:106-117.
- Ben-Aryeh H, Gutman D, Szargel R, Laufer D: Effects of irradiation on saliva in cancer patients. *Int J Oral Surg* 1975;4:205-210.
- Bjørnstrom M, Axell T, Birkhed D: Comparison between saliva stimulants and saliva substitutes in patients with symptoms related to dry mouth. A multi-centre study. *Swed Dent J* 1990;14:153-161.
- Blinkhorn AS, Holloway PJ, Davies TG: Combined effects of a fluoride dentifrice and mouthrinse on the incidence of dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 1983;11:7-11.
- Borsboom PC, vd Mei HC, Arends J: Enamel lesion formation with and without 0.12 ppm f in solution. *Caries Res* 1985;19:396-402.
- Bowden GH: Effects of fluoride on the microbial ecology of dental plaque. *J Dent Res* 1990;69 Spec No:653-659; discussion 682-653.
- Brown WE, Smith JP, Lehr JR, Frazier AW: Octacalciumphosphate and hydroxyapatite. *Nature* 1962;196:1048-1054.

- Brudevold F, Gron P, McCann H: Physico-chemical aspects of the enamel-saliva system. *Adv Fluorine Res* 1965;21:63-78.
- Bruun C, Givskov H: Formation of CaF_2 on sound enamel and in caries-like enamel lesions after different forms of fluoride applications in vitro. *Caries Res* 1991;25:96-100.
- Buchalla W, Attin T, Schulte-Monting J, Hellwig E: Fluoride uptake, retention, and remineralization efficacy of a highly concentrated fluoride solution on enamel lesions in situ. *J Dent Res* 2002;81:329-333.
- Buchalla W, Lennon AM, Trage K, Becker K, Attin T: Schmelz-Fluoridaufnahme nach Fluoridierung und Fluoridfällung.. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2007;117:118-122.
- Buskes JAKM, Christofferson J, Arends J: Lesion formation and lesion remineralization in enamel under constant composition conditions. A new technique with application. *Caries Res* 1985;19:490-496.
- Cai F, Manton DJ, Shen P, Walker GD, Cross KJ, Yuan Y, Reynolds C, Reynolds EC: Effect of addition of citric acid and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate to a sugar-free chewing gum on enamel remineralization in situ. *Caries Res* 2007;41:377-383.
- Chander S, Chiao CC, Fuerstenau DW: Transformation of calcium fluoride for caries prevention. *J Dent Res* 1982;61:403-407.
- Chavez EM, Taylor GW, Borrell LN, Ship JA: Salivary function and glycemic control in older persons with diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:305-311.
- Christoffersen J, Christoffersen MR, Kibalczyk W, Perdok WG: Kinetics of dissolution and growth of calcium fluoride and effects of phosphate. *Acta Odontol Scand* 1988;46:325-336.
- Clark DC, Hanley JA, Stamm JW, Weinstein PL: An empirically based system to estimate the effectiveness of caries-preventive agents. A comparison of the effectiveness estimates of apf gels and solutions, and fluoride varnishes. *Caries Res* 1985;19:83-95.
- Cruz R, Øgaard B, Rølla G: Uptake of koh-soluble and koh-insoluble fluoride in sound human enamel after topical application of a fluoride varnish (duraphat) or a neutral 2% naf solution in vitro. *Scand J Dent Res* 1992;100:154-158.
- Daniels TE: Evaluation, differential diagnosis, and treatment of xerostomia. *J Rheumatol Suppl* 2000;61:6-10.
- Davies AN: A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2000;14:197-203.

- Davies AN, Daniels C, Pugh R, Sharma K: A comparison of artificial saliva and pilocarpine in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1998;12:105-111.
- Dawes C: Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987;66 Spec No:648-653.
- Dean HT, Arnold FA, Elvove E: Domestic water and dental caries. *Pub Health Rep* 1942;57:1155-1179.
- Deetjen P, Speckmann E: *Physiologie*. München-Wien-Baltimore, Urban&Schwarzenberg, 1996.
- Dirks OB, Kunzel W, Carlos JP: Caries-preventive water fluoridation. *Caries Res* 1978;12 Suppl 1:7-14.
- Dreizen S, Brown LR, Handler S, Levy BM: Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes. *Cancer* 1976;38:273-278.
- Driessens FC: Mineral aspects of dentistry. *Monogr Oral Sci* 1982;10:1-215.
- Duxbury AJ, Thakker NS, Wastell DG: A double-blind cross-over trial of a mucin-containing artificial saliva. *Br Dent J* 1989;166:115-120.
- Edmunds DH, Whittaker DK, Green RM: Suitability of human, bovine, equine, and ovine tooth enamel for studies of artificial bacterial carious lesions. *Caries Res* 1988;22:327-336.
- Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P: A double-blind crossover trial of oral balance gel and biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol* 1999;35:132-137.
- Epstein JB, Stevenson-Moore P: A clinical comparative trial of saliva substitutes in radiation-induced salivary gland hypofunction. *Spec Care Dentist* 1992;12:21-23.
- Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, Stevenson-Moore P: Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:268-275.
- Esser M, Tinschert J, Marx R: Materialkennwert der Zahnhartsubstanz des Rindes im Vergleich zur humanen Zahnhartsubstanz. *Dtsch Zahnärztl Z* 1998;53:7.
- Featherstone JD: Diffusion phenomena and enamel caries development; in Guggenheim B (ed): *Cariology today*. Basel, Karger, 1984, pp 259-268.

- Featherstone JD, Glena R, Shariati M, Shields CP: Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *J Dent Res* 1990;69 Spec No:620-625; discussion 634-626.
- Featherstone JD, Mellberg JR: Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries Res* 1981;15:109-114.
- Featherstone JD, Zero DT: An in situ model for simultaneous assessment of inhibition of demineralization and enhancement of remineralization. *J Dent Res* 1992;71 Spec No:804-810.
- Fejerskov O, Thylstrup A, Larsen MJ: Rational use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms. *Acta Odontol Scand* 1981;39:241-249.
- Fischer C, Lussi A, Hotz P: Kariostatische Wirkungsmechanismen der Fluoride. Eine Übersicht. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1995;105:311-317.
- Fox RI: Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-331.
- Frank RM, Herdly J, Phillippe E: Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *J Am Dent Assoc* 1965;70:83.
- Gelhard TB, Fidler V, s-Gravenmade EJ, Vissink A: Remineralization of softened human enamel in mucin- or cmc-containing artificial salivas. *J Oral Pathol* 1983;12:336-341.
- Ghezzi EM, Wagner-Lange LA, Schork MA, Metter EJ, Baum BJ, Streckfus CF, Ship JA: Longitudinal influence of age, menopause, hormone replacement therapy, and other medications on parotid flow rates in healthy women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M34-42.
- Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH: Radiation-induced xerostomia: Pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer* 1997;5:281-288.
- Guijarro B, Lopez Sanchez AF, Hernandez Vallejo G: Treatment of xerostomia. A review. *Med Oral* 2001;6:7-18.
- Hahnel S, Behr M, Handel G, Burgers R: Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia--a review. *Support Care Cancer* 2009;17:1331-1343.
- Hamada T, Nakane T, Kimura T, Arisawa K, Yoneda K, Yamamoto T, Osaki T: Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: A clinical trial. *Am J Med Sci* 1999;318:146-151.
- Hamilton IR: Biochemical effects of fluoride on oral bacteria. *J Dent Res* 1990;69 Spec No:660-667; discussion 682-663.

- Hamilton IR, Bowden GH: Effekt of fluoride on oral microorganisms, ed 1st. Kopenhagen: Munsgaard, 1988.
- Harding AM, Zero DT, Featherstone JD, McCormack SM, Shields CP, Proskin HM: Calcium fluoride formation on sound enamel using fluoride solutions with and without lactate. *Caries Res* 1994;28:1-8.
- Hoppenbrouwers PM, Scholberg HP, Borggreven JM: Measurement of the permeability of dental enamel and its variation with depth using an electrochemical method. *J Dent Res* 1986;65:154-157.
- Huber HP, Nitschke I: Salivationsminderung im Alter. *Quintessenz* 2007;58:293-298.
- Imfeld T: Oligosialie und Xerostomie ii: Diagnose, Prophylaxe und Behandlung. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1984a;94:1083-1096.
- Imfeld T: Oligosialie und Xerostomie i: Basis Beispiele, Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1984b;94:741-754.
- Itthagarun A, Wei SH: Chewing gum and saliva in oral health. *J Clin Dent* 1997;8:159-162.
- Johnsson MS, Nancollas GH: The role of brushite and octacalcium phosphate in apatite formation. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3:61-82.
- Joyston-Bechal S, Kidd EA: The effect of three commercially available saliva substitutes on enamel in vitro. *Br Dent J* 1987;163:187-190.
- Keyes P: Recent advances in dental caries research. Bacteriology. Bacterial findings and biological implications. *Int Dent J* 1962;12:443-464.
- Kidd EA, Mejare I, Nyvad B: Clinical and radiographic diagnosis. Dental caries: The disease and its clinical management. Munsgaard, Blackwell, 2003.
- Kielbassa AM: Strahlentherapie im Kopf-Halsbereich. Hannover, Schlütersche, 2004.
- Kielbassa AM, Gillmann L, Zantner C, Meyer-Lueckel H, Hellwig E, Schulte-Monting J: Profilometric and microradiographic studies on the effects of toothpaste and acidic gel abrasivity on sound and demineralized bovine dental enamel. *Caries Res* 2005;39:380-386.
- Kielbassa AM, Hellwig E, Meyer-Lueckel H: Effects of irradiation on in situ remineralization of human and bovine enamel demineralized in vitro. *Caries Res* 2006;40:130-135.

Kielbassa AM, Meyer-Lueckel H: Die Auswirkungen von Speichelersatzmitteln und Mundspüllösungen auf Dentin. Schweiz Monatsschr Zahnmed 2001;111:1060-1066.

Kielbassa AM, Shohadai SP: Die Auswirkungen von Speichelersatzmitteln auf die Läsionstiefe von demineralisiertem Schmelz. Dtsch Zahnärztl Z 1999;54:757-763.

Kielbassa AM, Shohadai SP, Schulte-Monting J: Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel. Support Care Cancer 2001;9:40-47.

Küster FW, Thiel A, Fischbeck K: Logarithmische Rechentafeln. Berlin, de Gryter, 1972.

Lagerløf F, Ekstrand J, Rølla G: Effect of fluoride addition on ionized calcium in salivary sediment and in saliva. Scand J Dent Res 1988;96:399-404.

Lagerweij MD, Buchalla W, Kohnke S, Becker K, Lennon AM, Attin T: Prevention of erosion and abrasion by a high fluoride concentration gel applied at high frequencies. Caries Res 2006;40:148-153.

Larsen MJ, Nyvad B: Enamel erosion by some soft drinks and orange juices relative to their ph, buffering effect and contents of calcium phosphate. Caries Res 1999;33:81-87.

Larson MJ, Bruun C: Caries chemistry and fluoride mechanism of action. Munksgaard, Kopenhagen, 1994.

LeGeros RZ, Daculsi G, Orly I, Abergas T, Torres W: Solution-mediated transformation of octacalcium phosphate (ocp) to apatite. Scanning Microsc 1989;3:129-137; discussion 137-128.

LeGeros RZ, Glenn FB, Lee DD, Glenn WD: Some physico-chemical properties of deciduous enamel of children with and without pre-natal fluoride supplementation (pnf). J Dent Res 1985;64:465-469.

Leverett DH, Sveen OB, Jensen OE: Weekly rinsing with a fluoride mouthrinse in an unfluoridated community: Results after seven years. J Public Health Dent 1985;45:95-100.

Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN, Tabak LA: Artificial salivas: Present and future. J Dent Res 1987;66:693-698.

Lockhart PB: Oral complication of radiation therapy.; in Peterson DE, Elias EG, Sonis ST (eds): Head and neck management of the cancer patient. Boston, Martinus Nijhoff, 1991, pp 429-449.

- Loesche WJ, Bromberg J, Terpenning MS, Bretz WA, Dominguez BL, Grossman NS, Langmore SE: Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:401-407.
- Luscher B, Regolati B, Muhlemann HR: Effect of amine fluorides on plaque and caries (in vitro and animal investigations). *Helv Odontol Acta* 1974;18:Suppl 8:71-78.
- Margolis HC, Moreno EC, Murphy BJ: Effect of low levels of fluoride in solution on enamel demineralization in vitro. *J Dent Res* 1986;65:23-29.
- Marinho VC: Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *Eur Arch Paediatr Dent* 2009;10:183-91
- Marquis RE: Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria. *Can J Microbiol* 1995;41:955-964.
- Matzker J, Schreiber J: Synthetischer Speichel zur Therapie der Hyposalivation, insbesondere der radiogenen Sialadenitis. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1972;51:422-428.
- Mc Kay KF: The study of mottled enamel (dental fluorosis). *J Am Dent Assoc* 1952;44:133-137.
- Mellberg JR: Hard-tissue substrates for evaluation of cariogenic and anti-cariogenic activity in situ. *J Dent Res* 1992;71:913-919.
- Meyer-Lueckel H, Colfen H, Verch, A., Tschoppe P: Saturation with respect to octacalcium phosphat of various experimental carboxymethylcellulose based saliva substitutes: Effekt on bovine enamel in vitro. *Caries Res* 2010;44:127-34.
- Meyer-Lueckel H, Chatzidakis AJ, Kielbassa AM: Effect of various calcium/phosphates ratios of carboxymethylcellulose-based saliva substitutes on mineral loss of bovine enamel in vitro. *J Dent* 2007;35:851-857.
- Meyer-Lueckel H, Hopfenmuller W, von Klinggraeff D, Kielbassa AM: Microradiographic study on the effects of mucin-based solutions used as saliva substitutes on demineralised bovine enamel in vitro. *Arch Oral Biol* 2006a;51:541-547.
- Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM: Die Verwendung von Speichelersatzmitteln bei Patienten mit Xerostomie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2002;112:1037-1058.
- Meyer-Lückel H, Kielbassa AM: Influence of calcium phosphates added to mucin-based saliva substitutes on bovine dentin. *Quintessence Int* 2006;37:537-544.

- Meyer-Lueckel H, Schulte-Monting J, Kielbassa AM: The effect of commercially available saliva substitutes on predemineralized bovine dentin in vitro. *Oral Dis* 2002;8:192-198.
- Meyer-Lueckel H, Tschoppe P, Kielbassa AM: Effect of various $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ concentrations of linseed-based saliva substitutes on enamel in vitro. *J Oral Rehabil* 2006b;33:760-766.
- Meyer-Lueckel H, Tschoppe P, Kielbassa AM: Linseed based saliva substitutes and their effect on mineral dissolution of predemineralized bovine dentin in vitro. *J Dent* 2006c;34:751-756.
- Meyerowitz C, Featherstone JD, Billings RJ, Eisenberg AD, Fu J, Shariati M, Zero DT: Use of an intra-oral model to evaluate 0.05% sodium fluoride mouthrinse in radiation-induced hyposalivation. *J Dent Res* 1991;70:894-898.
- Miller W: Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig, Thieme, 1899.
- Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Monting J, Guttenberger R: Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. *Strahlenther Onkol* 2005;181:231-236.
- Nagy K, Urban E, Fazekas O, Thurzo L, Nagy E: Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofac Surg* 2007;18:1157-1164.
- Navazesh M, Brightman VJ, Pogoda JM: Relationship of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:172-176.
- Navazesh M, Christensen C, Brightman V: Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992;71:1363-1369.
- Navazesh M, Denny P, Sobel S: Saliva: A fountain of opportunity. *J Calif Dent Assoc* 2002;30:783-788.
- Navazesh M, Wood GJ, Brightman VJ: Relationship between salivary flow rates and candida albicans counts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:284-288.
- Newbrun E: Effectiveness of water fluoridation. *J Public Health Dent* 1989;49:279-289.
- Nieuw Amerongen AV, Veerman EC: Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 2003;11:226-231.
- Nikiforuk G: Understanding in dental caries. Etiology and mechanism. Basel, Karger, 1985.

- Odlum O: Preventive resins in the management of radiation-induced xerostomia complications. *J Esthet Dent* 1991;3:227-229.
- Øgaard B: Effects of fluoride on caries development and progression in vivo. *J Dent Res* 1990;69 Spec No:813-819; discussion 820-813.
- Øgaard B: Caf(2) formation: Cariostatic properties and factors of enhancing the effect. *Caries Res* 2001;35 Suppl 1:40-44.
- Øgaard B, Rølla G, Ruben J, Arends J: Relative cariostatic effects of koh-soluble and koh-insoluble fluoride in situ. *J Dent Res* 1990;69:1505-1507.
- Øgaard B, Rølla G, Ruben J, Dijkman T, Arends J: Microradiographic study of demineralization of shark enamel in a human caries model. *Scand J Dent Res* 1988;96:209-211.
- Øgaard B, Seppa L, Rolla G: Professional topical fluoride applications--clinical efficacy and mechanism of action. *Adv Dent Res* 1994;8:190-201.
- Ownby HE: Use of a saliva substitute in postradiation xerostomic patients. *Ky Dent J* 1982;34:19-20, 22-14.
- Palmai G, Blackwell B, Maxwell AE: Patterns of salivary flow in depressiv illness and during treatment. *Br J Psychiatry* 1967;113:1297-1308.
- Pearce K: Formation constants for magnesium and calcium citrate complexes. *Aust J Chem* 1980;33:1511-1517.
- Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H, Bergem HO, Jensen JL, Nauntofte B: Primary sjogren's syndrome: Salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis* 1999;5:128-138.
- Radfar L, Shea Y, Fischer SH, Sankar V, Leakan RA, Baum BJ, Pillemer SR: Fungal load and candidiasis in sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:283-287.
- Rauch S: Die Speichldrüsen des Menschen. Anatomie, physiologie und klinische pathologie. Stuttgart, Thieme, 1959.
- Remick R, Blasberg B, Patterson B, Carmichael R, Miles J: Clinical aspects of xerostomia. *J Clin Psychiatry* 1983;44:63-65.
- Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, LeVeque FG, Iwamoto R, Steiger BW, Muscoplat C, Gallagher SC: Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: Integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:661-669.
- Ripa LW: Review of the anticaries effectiveness of professionally applied and self-applied topical fluoride gels. *J Public Health Dent* 1989;49:297-309.

- Ripa LW: A critique of topical fluoride methods (dentifrices, mouthrinses, operator-, and self-applied gels) in an era of decreased caries and increased fluorosis prevalence. *J Public Health Dent* 1991;51:23-41.
- Rølla G: On the role of calcium fluoride in the cariostatic mechanism of fluoride. *Acta Odontol Scand* 1988;46:341-345.
- Rudney JD, Ji Z, Larson CJ: The prediction of saliva swallowing frequency in humans from estimates of salivary flow rate and the volume of saliva swallowed. *Arch Oral Biol* 1995;40:507-512.
- Rundegren J, van Dijken J, Mornstad H, von Knorring L: Oral conditions in patients receiving long-term treatment with cyclic antidepressant drugs. *Swed Dent J* 1985;9:55-64.
- Saxegaard E, Lagerløf F, Rølla G: Dissolution of calcium fluoride in human saliva. *Acta Odontol Scand* 1988;46:355-359.
- Saxegaard E, Rølla G: Fluoride acquisition on and in human enamel during topical application in vitro. *Scand J Dent Res* 1988;96:523-535.
- Saxegaard E, Rølla G: Kinetics of acquisition and loss of calcium fluoride by enamel in vivo. *Caries Res* 1989;23:406-411.
- Schemel W, Hummel K, Krekeler G: Härteprüfung an Schmelz, Dentin und Zement rezenter menschlicher Zähne. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1984;94:1029-1041.
- Schröder H: *Orale strukturbioogie*, Thieme, 1992.
- Seemann R, Zimmer S, Stößer L: Speichel und orale Gesundheit. *Prophyl Impuls* 2001;5:120-128.
- Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB: Dental caries. *Lancet* 2007;369:51-59.
- Shannon IL, Edmonds EJ: Effect of fluoride concentration on rehardening of enamel by a saliva substitute. *Int Dent J* 1978;28:421-426.
- Shannon IL, McCrary BR, Starcke EN: A saliva substitute for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy to the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;44:656-661.
- Shellis RP: A microcomputer program to evaluate the saturation of complex solutions with respect to biominerals. *Comput Appl Biosci* 1988;4:373-379.
- Shellis RP: A scanning electron-microscopic study of solubility variations in human enamel and dentine. *Arch Oral Biol* 1996;41:473-484.

- Shern RJ, Fox PC, Li SH: Influence of age on the secretory rates of the human minor salivary glands and whole saliva. *Arch Oral Biol* 1993;38:755-761.
- Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM: Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
- Smith G, Smith AJ, Shaw L, Shaw MJ: Artificial saliva substitutes and mineral dissolution. *J Oral Rehabil* 2001;28:728-731.
- Sreebny LM: Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J* 1989;39:197-204.
- Sreebny LM, Banoczy J, Baum BJ, Edgar WM, Epstein JB, Fox PC, Larmas M: Saliva: Its role in health and disease. *Int Dent J* 1992;42:291-304.
- Sreebny LM, Schwartz SS: A reference guide to drugs and dry mouth--2nd edition. *Gerodontology* 1997;14:33-47.
- Ten Cate JM: Remineralization of enamel lesions. A study of the physio-chemical mechanism; in. Groningen, 1979.
- Ten Cate JM: In vitro studies on the effects of fluoride on de- and remineralization. *J Dent Res* 1990;69 Spec No:614-619; discussion 634-616.
- Ten Cate JM, Duijsters PP: Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. I. Chemical data. *Caries Res* 1983a;17:193-199.
- Ten Cate JM, Duijsters PP: Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. II. Microradiographic data. *Caries Res* 1983b;17:513-519.
- Thylstrup A, Bille J, Bruun C: Caries prevalence in danish children living in areas with low and optimal levels of natural water fluoride. *Caries Res* 1982;16:413-420.
- Tschoppe P, Kielbassa AM, Meyer-Lueckel H: Evaluation of the remineralizing capacities of modified saliva substitutes in vitro. *Arch Oral Biol* 2009a;54:810-816.
- Tschoppe P, Kielbassa AM, Toll R, Meyer-Lückel H: Modifikation der mineralisierenden Eigenschaften eines Speichelersatzmittels (Saliva natura®): In-vitro-Studie zum Effekt auf Schmelz. *Laryngorhinootologie* 2009b.
- Tschoppe P, Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM: Effect of carboxymethylcellulose-based saliva substitutes on predemineralised dentin evaluated by microradiography. *Arch Oral Biol* 2008;53:250-256.

- Tschoppe P, Meyer-Lueckel H, Toll R, Kielbassa AM: In-vitro-Studie zur Untersuchung eines neuen Speichelersatzmittels (Saliva natura[®]) auf Schmelz und Dentin. *Laryngorhinootologie* 2007;86:723-727.
- Van der Reijden WA, Buijs MJ, Damen JJ, Veerman EC, Ten Cate JM, Nieuw Amerongen AV: Influence of polymers for use in saliva substitutes on de- and remineralization of enamel in vitro. *Caries Res* 1997;31:216-223.
- Van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV: Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999;58:465-474.
- Van Rijkom HM, Truin GJ, van 't Hof MA: A meta-analysis of clinical studies on the caries-inhibiting effect of fluoride gel treatment. *Caries Res* 1998;32:83-92.
- Visch LL, s'Gravenmade EJ, Schaub RM, Van Putten WL, Vissink A: A double-blind crossover trial of cmc- and mucin-containing saliva substitutes. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:395-401.
- Vissink A, 's-Gravenmade EJ, Gelhard TB, Panders AK, Franken MH: Rehardening properties of mucin- or cmc-containing saliva substitutes on softened human enamel. Effects of sorbitol, xylitol and increasing viscosity. *Caries Res* 1985;19:212-218.
- Vissink A, De Jong HP, Busscher HJ, Arends J, s'Gravenmade EJ: Wetting properties of human saliva and saliva substitutes. *J Dent Res* 1986;65:1121-1124.
- Vissink A, s-Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A, Petersen JK, Visch LL, Schaub RM: A clinical comparison between commercially available mucin- and cmc-containing saliva substitutes. *Int J Oral Surg* 1983;12:232-238.
- Vissink A, Spijkervet FK, Van Nieuw Amerongen A: Aging and saliva: A review of the literature. *Spec Care Dentist* 1996;16:95-103.
- Waldeyer A, Mayet A: *Anatomie des Menschen*. Berlin, 1993.
- Wallace MC, Retief DH, Bradley EL: The 48-month increment of root caries in an urban population of older adults participating in a preventive dental program. *J Public Health Dent* 1993;53:133-137.
- Wei SH, Yiu CK: Evaluation of the use of topical fluoride gel. *Caries Res* 1993;27 Suppl 1:29-34.
- Whelton H: *Introduction: The anatomy and physiology of salivary glands*. London, 1996.
- Willich N, Gundacker K, Zwingers T, Rohloff R: Die Eintwicklung von Strahlenkaries nach Hochdosis Behandlung. *Strahlenther Onkol* 1988;164:466-473.

Yamazaki H, Margolis HC: Enhanced enamel remineralization under acidic conditions in vitro. *J Dent Res* 2008;87:569-574.

Zimmermann JS, Wilhelm R, Niehoff P, Schneider R, Kovacs G, Kimmig B: Prophylaxe und Therapie akuter Strahlenfolgen an Haut und Schleimhaut. *Strahlenther Onkol* 1998;174:142-148.

11. Anhang

11.1 Materialliste

- Mat. 1** Analysenwaage Typ AG204, Fa. Mettler, Gießen, Deutschland
- Mat. 2** Anionenchromatograph: 761 Compact IC, Metrohm, Filderstadt, Deutschland
- Mat. 3** Auswertungssoftware: TMR für Windows, Version 2.0.27.2, Inspektor Research System BV, Amsterdam, Niederlande
- Mat. 4** Bandsäge Exakt 300cl, Fa. Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland
- Mat. 5** Carboxymethylcellulose (CMC), Fa. Sigma, Steinheim, Deutschland
- Mat. 6** Citronensäuremonohydrat, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 7** CRT Brutschrank Incubat, Fa. Melag, Berlin, Deutschland
- Mat. 8** Durchlichtmikroskop 60318, Fa. Zeiss, Oberkochen, Deutschland
- Mat. 9** elmex gelée, GABA International AG, Therwil, Schweiz
- Mat. 10** elmex sensitive, GABA International AG, Therwil, Schweiz
- Mat. 11** Eppendorf Reference, 1000 µl, Eppendorf, Hamburg Deutschland
- Mat. 12** Essigsäure (CH₃COOH), Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 13** Falcon Probenröhrchen 50 ml, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 14** Filmmagazin: Hama Dayroll, Hama GmbH & Co. KG., Monheim, Deutschland
- Mat. 15** Filter: Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
- Mat. 16** Fluoridlösung (F⁻), 0,1M, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 17** Kodac-Film: High speed holographic Film So-253, Fa. Kodak, Stuttgart, Deutschland
- Mat. 18** HI 7004 pH 4,01 Pufferlösung, Hama Instruments, Szeged, Ungarn
- Mat. 19** HI 7007 pH 7,01 Pufferlösung, Hama Instruments, Szeged, Ungarn
- Mat. 20** Kaliumchlorid 99,5-100,5 %, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 21** Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 22** Kaliumdihydrogenphosphat (K₂HPO₄), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 23** Kaliumhydroxid (KOH), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 24** Kalziumchlorid-2-hydrat (CaCl₂ x 2H₂O), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 25** Kamera: CCD-Videokamera Modul XC 77 CE, Sony, Japan
- Mat. 26** Klebeband: Leukofix, BSN medical, Hamburg, Deutschland
- Mat. 27** Magnetrührer IKA-Kombimag RCT, Jahnke & Kunkel GmbH, Planegg, Deutschland
- Mat. 28** Magnesiumchlorid (MgCl₂) >98 % wasserfrei, Fa. Merck, Hohenbrunn, Deutschland
- Mat. 29** Meridol, GABA International AG, Therwil, Schweiz
- Mat. 30** Methyldiphosphonsäure >98% (MHDP), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 31** Methyl-4-hydroxybenzoat min. 99 %, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 32** Messschraube, Digimatic MDC-lite, Fa. Mitutoyo GmbH, Kawasaki, Japan

- Mat. 33** Mikroskop: Durchlichtmikroskop „Axioskop 2“. Fa. Zeiss, Oberkochen, Deutschland
- Mat. 34** Nagellack, L'Oréal, Paris, Frankreich
- Mat. 35** Natriumchlorid min. 99,5 %, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 36** Natriumchlorid 0,9 % Lösung, Fa. DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Deutschland
- Mat. 37** Natriumhydroxid (fest), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 38** Objektträger, Plexiglasobjektträger, (25×75×2 mm), Fa. diaplus, Oststeinbeck, Deutschland
- Mat. 39** pH-Meter GMH 3530 (GMH 3510), Fa. Greisinger, Regenstauf, Deutschland
- Mat. 40** Propyl-4-hydroxybenzoat min. 99 %, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 41** Röntgen: Röntgenstrahlgenerator, PW 1730/10, Phillips, Eindhoven, Niederlande
- Mat. 42** Röntgenröhre Feinstruktur-Feinfokus-Röntgenröhre (FF), Type: PW 2213/20, Fa. Panalytical, Kassel, Deutschland
- Mat. 43** Rührgerät IKA- Combimag RCT, Fa. Janke & Kunkel, Staufen, Deutschland
- Mat. 44** Saliva natura, Parnell Pharmaceuticals, Ltd. Swords, Co., Dublin, Irland
- Mat. 45** Salzsäure (HCL) , 0,1M, Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 46** Schleifpapier Körnung 500, 1200, 2500, 4000, Fa. Exakt, Norderstedt, Deutschland
- Mat. 47** Schleif- und Poliermaschine Phoenix Alpha, Fa. Wirtz - Buehler, Düsseldorf, Deutschland
- Mat. 48** Säge: Exakt Trennschleifsystem 300 CL, Fa. Exakt Vertriebs GmbH, Norderstedt, Deutschland
- Mat. 49** Schleifgerät Exakt Mikroschleifsystem 400 CS, Fa. Exakt Vertriebs GmbH, Norderstedt, Deutschland
- Mat. 50** Sekundenkleber (Cyanacrylatkleber), Fa. OmniDent, Rodgau, Deutschland
- Mat. 51** Sensodyne ProSchmelz Fluorid gelée, GlaxoSmithKline, Consumer Healthcare GmbH & Co., Bühl, Deutschland
- Mat. 52** Skalpell: Feather, Osaka, Japan
- Mat. 53** SPSS: Version 11.5.1. für Windows, SPSS GmbH, München, Deutschland
- Mat. 54** Technovit 4071, Fa. Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland
- Mat. 55** TMR-Probenhalter, Fa. Plano, Wetzlar, Deutschland
- Mat. 56** TMR für Windows: Version 2.0.27.2, Inspektor Research System BV, Amsterdam, Niederlande
- Mat. 57** Volvic: Danone, Frankfurt, Deutschland
- Mat. 58** Waage: Sartotius Excellence E 2000 D, Sartorius GmbH, Göttingen Deutschland
- Mat. 59** Wasserstrahlpumpe, Brand GmbH, Wertheim, Deutschland
- Mat. 60** Wärmeschrank BR 6000, Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland
- Mat. 61** Weithalsflaschen 1500 ml, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland

11.2 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. H. Meyer-Lückel für die Überlassung des Themas, das entgegengebrachte Vertrauen sowie für die fachliche Betreuung, wodurch er die Dissertation überhaupt erst ermöglicht hat.

Meinem Betreuer OA Dr. P. Tschoppe danke ich für die sehr freundliche Hilfe bei der Durchführung der Arbeit, seinen unermüdlichen Einsatz und für die konstruktive Kritik, die viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Herrn Rainer Toll möchte ich für die Hilfestellung bei technischen Fragen danken.

Ich danke Herrn Professor Dr. Andrej M. Kielbassa für die Möglichkeit, in den Laboratorien der Abteilung für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie zu arbeiten.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Mann, meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern bedanken, die an mich glauben und immer hinter mir stehen.

11.3 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Sandra Viktorov, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Effekte verschiedener Fluoridierungsmaßnahmen in Kombination auf demineralisierten Schmelz *in vitro*“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe

Datum:

Unterschrift