

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

DISSERTATION

**In-vitro-Studie zur Auswirkung von Speichelersatzmitteln in
Kombination mit Fluoridierungsmaßnahmen auf
demineralisiertem bovinen Schmelz**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Mahmoud Karashouli

aus

Damaskus/Syrien

Gutachter: 1. Prof. Dr. A. M. Kielbassa
2. Prof. Dr. Dipl.-Chem. B. Willershausen-Zönchen
3. Prof. Dr. A. M. Schmidt-Westhausen

Datum der Promotion: 08.04.2011

Meiner Familie in Liebe gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1. Struktur von gesundem Schmelz	2
2.2. Kariesentstehung	3
2.3. Schmelzkaries	4
2.4. Fluoride	5
2.4.1. Wirkungsmechanismen der Fluoride	5
2.4.2. Fluoridverbindungen.....	7
2.4.3. Applikationsformen von Fluoriden	9
2.5. Einfluss von Kalzium und Phosphat auf die Zahnhartsubstanz	10
2.5.1. Sättigung einer Lösung	11
2.6. Speichel	13
2.6.1. Sekretion und Zusammensetzung des Speichels.....	13
2.6.2. Funktion des Speichels	14
2.7. Hyposalivation und Xerostomie	15
2.7.1. Ursachen der Hyposalivation.....	15
2.7.2. Auswirkungen der Hyposalivation	17
2.7.3. Therapiemöglichkeiten der Hyposalivation.....	19
2.8. Speichelersatzmittel zur Therapie der Hyposalivation	20
2.8.1. Klinische Wirkung und Akzeptanz von Speichelersatzmitteln	21
2.8.2. Oberflächenaktivität von Speichelersatzmitteln	21
2.8.3. Wirkung von Speichelersatzmitteln auf die Zahnhartsubstanz	22
3. Ziel der Arbeit und Arbeitshypothese	26
4. Material und Methoden	27
4.1. Herstellung von Schmelzproben	27
4.2. Demineralisation der Proben	28
4.3. Herstellung der Lösungen	29
4.4. Durchführung der Versuche	30
4.5. Verarbeitung der Proben	32
4.6. Transversale Mikroradiografie	33
4.7. Herstellen der Mikroradiogramme	34

4.8. Mikroradiografische Auswertung	34
4.9. Statistische Auswertung	35
5. Ergebnisse	36
5.1. Quantitative Auswertung	36
5.1.1. Mineralverlust nach 2 und 5 Wochen	36
5.1.2. Läsionstiefe nach 2 und 5 Wochen	39
5.2. Qualitative Auswertung	42
5.2.1. Mikroradiografische Auswertung des Mineralverlusts	42
6. Diskussion	50
6.1. Diskussion von Material und Methode	50
6.1.1. Verwendung boviner Schmelzproben	50
6.1.2. Vorbereitung der Proben	50
6.1.3. Durchführung der Versuche	51
6.1.4. Transversale Mikroradiografie	52
6.2. Diskussion der Ergebnisse	52
6.2.1. Lagerung in Wasser	54
6.2.2. Lagerung in Glandosane	55
6.2.3. Lagerung in Saliva natura	56
7. Schlussfolgerungen	58
8. Zusammenfassung	59
9. Abstract	60
10. Literaturverzeichnis	61
11. Anhang	70
11.1. Materialliste	70
12. Danksagung	71
13. Eidesstattliche Erklärung	72

1. Einleitung

Als Xerostomie bezeichnet man die subjektiv empfundene Mundtrockenheit. Dieses Erscheinungsbild ist eine häufige Nebenwirkung verschiedener Arzneimittel, wie zum Beispiel Anticholinergika, Atropin, Diuretika oder Psychopharmaka. Ursachen können auch Krankheitsbilder, wie die Sialadenitis, das Sjögren-Syndrom/Sicca-Syndrom oder das Heerfordt-Syndrom sein. Außerdem kann eine fieberhafte Allgemeinerkrankung, die Entfernung der Speicheldrüsen oder die tumortherapeutische Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich, bei der es zu einer irreversiblen Zerstörung des nicht-regenerationsfähigen Drüsenparenchyms kommt [GUCHELAAR et al. 1997], eine Ursache der Mundtrockenheit sein [SREEBNY & SCHWARTZ 1997].

Hervorzuheben ist, dass die Beschwerden nicht nur die Lebensqualität vermindern, sondern auch weitere Komplikationen verursachen können. Mucositis und Soor sind die häufigen Begleiterscheinungen der Mundtrockenheit. Die Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme können wiederum zu einer Mangelernährung führen, und dies bedingt in der Regel eine allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Eine geringere Remineralisationsfähigkeit und reduzierte Pufferwirkung des Speichels sowie eine verminderte orale Selbstreinigung führen häufig zu einer foudroyant ablaufende Zerstörung der Zahnhartsubstanzen [FRANK et al. 1965, WILLICH et al. 1988]. Da eine kausale Therapie der Hyposalivation in den meisten Fällen nicht möglich ist, beschränkt sich die Behandlung auf die symptomatische Erleichterung der Mundtrockenheit.

Um eine schnelle Austrocknung der Mundschleimhaut zu vermeiden, scheint daher 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 Zahnhartsubstanzen besitzen. Durch eine Kombination von remineralisierenden Speichelersatzmitteln mit Fluoriden ist eine optimale remineralisierende Wirkung des Speichelersatzmittels möglich. Hyposalivationspatienten wird üblicherweise 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 lindern als auch ein Fortschreiten der Karies verhindern bzw. initiale Läsionen remineralisieren könnte.

Ziel dieser In-vitro-Studie war daher, die Auswirkungen zweier unterschiedlicher Speichelersatzmittel in Kombination mit verschiedenen Fluoridierungsmaßnahmen auf demineralisierten bovinen Schmelz zu untersuchen.

2. Literaturübersicht

2.1. Struktur von gesundem Schmelz

Der Zahnschmelz bildet den äußeren Überzug des Zahnes und ist mit 250 - 390 KHN (Knopp-Härte Nummer) die härteste Substanz des menschlichen Körpers [SCHEMEL et al. 1984], wobei die Härte von der Schmelzoberfläche bis zur Schmelz-Dentin-Grenze hin abnimmt.

Zahnschmelz besteht zu 93 bis 98 Gewichtsprozent (Gew. %) aus anorganischen Verbindungen. Die hauptsächlichen Bestandteile dieser Verbindungen sind Kalzium und Phosphat, die in einem Verhältnis zwischen 1,8 und 2,4 als Hydroxylapatitverbindung in Form kleiner Kristallite vorliegen. 1,5 bis 4 Gew.% bestehen aus Wasser und die restliche Substanz setzt sich aus organischen Verbindungen (58 % Proteine und 40 % Lipide) zusammen [SCHRÖDER 1992]. Die Kalziumphosphate können in verschiedenen Formen vorliegen. 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 (HA) besteht. Des Weiteren kommen im Zahnschmelz auch Vorstufen des Hydroxylapatits wie Dikalziumphosphatdihydrat (Brushit, DKPD) oder Oktakalziumphosphat (OKP) vor [CHOW 2001].

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 HA-Gitter vorliegen oder Fremdionen wie z. B. Magnesium, Karbonat und Fluorid ins Kristallgitter eingebaut werden können [CHOW 2001]. 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 HA-Gitter führt zu einem weniger stabilen, leichter löslichen Apatit. Fluoridionen dagegen können anstelle der OH-Gruppen 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 [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 (Abb. 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 [NIKIFORUK 1985].

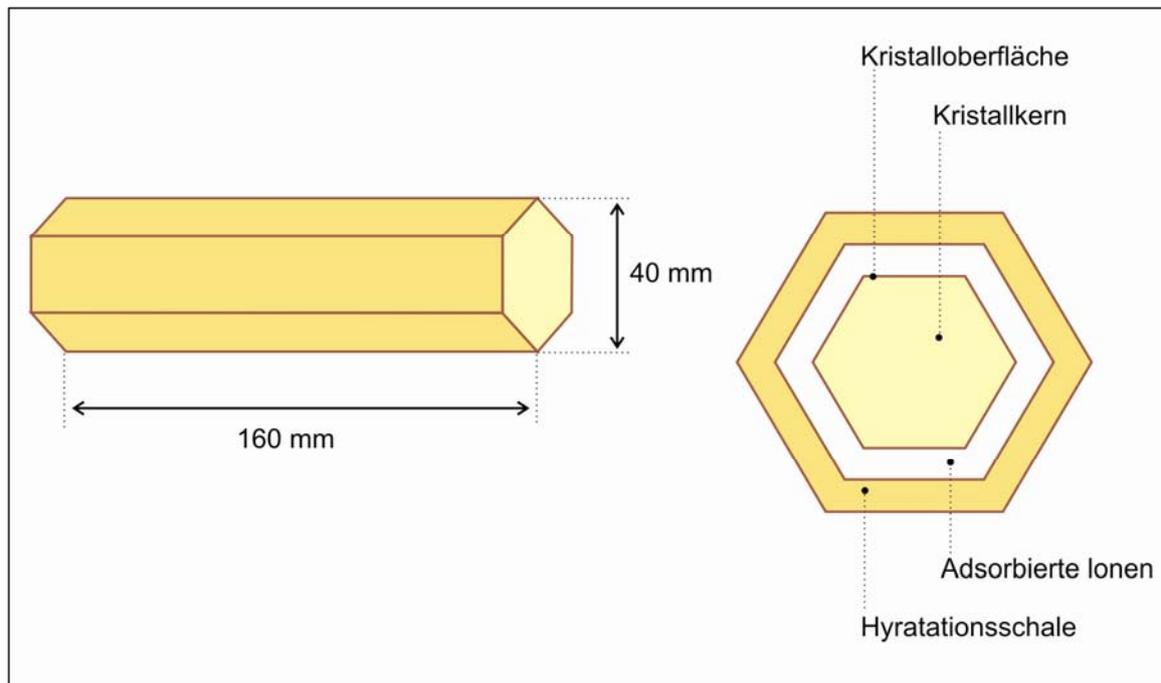


Abb. 1 Schematische Darstellung eines Hydroxylapatitkristalls [NIKIFORUK 1985].

2.2. Kariesentstehung

Der Begriff „Karies“ wurde ursprünglich für Knochendestruktionen bei Tuberkulose verwendet; erst später wurde er als „caries dentitium“ auf die Zähne übertragen [KRÜGER et al. 1986]. Karies wird als Zerfall der Zähne [PSCHYREMBEL 2002] oder Zahnfäule [HOFFMANN-AXTHELM 2000] beschrieben, worauf auch MILLERS Kariesdefinition von einem destruktiven, bakteriell-chemischen Prozess basiert [MILLER 1890]. MILLER stellte 1898 erstmals die chemoparasitären Kariestheorie vor, die später von KEYES modifiziert wurde. Dabei sind die drei Faktoren Mikroorganismen, Substrat und Wirt von entscheidender Bedeutung [KEYES 1962]. Diese allgemein anerkannte Theorie wurde 1971 von KÖNIG um den Faktor Zeit erweitert und stellt das heute gültige Modell zur Kariesentstehung dar [KÖNIG 1987]. Dabei führen niedermolekulare Kohlenhydrate als Substrat im bakteriellen Stoffwechsel zur Säurefreisetzung und Senkung des pH-Wertes. Bei entsprechend langer Einwirkzeit lösen sich die Schmelzkristalle, und es kommt zur Demineralisation der Zahnhartsubstanzen [FISCHER et al. 1995].

Die Existenz von Plaque ist für die Kariesentstehung ein entscheidender Faktor [VON DER FEHR et al. 1970]. Plaque ist ein festhaftender, histologisch strukturierter Belag von lebenden und toten Mikroorganismen in einer Polysaccharid-glykoproteinreichen Matrix, der das Produkt mikrobieller Stoffwechselaktivität und Vermehrung darstellt [RIETHE 1988]. Sie entsteht bevorzugt an den Kariesprädispositionsstellen wie Fissuren, Grübchen und Approximalkontakten. Die Grundlage für die Plaquebildung liefert die

Pellikel, ein unstrukturierter azellulärer Film, der an gereingte Zahnoberflächen adsorbiert. Dieses exogene Zahnoberhäutchen besteht aus Speichelproteinen (saure prolinreiche Proteine, Glykoproteine, Serumproteine, Enzyme, Immunglobuline), die aufgrund ihrer Eigenladung an die Kalzium- und Phosphatgruppen des Apatits der Zahnhartsubstanzen elektrostatisch binden können [FEJERSKOY & KIDD 2008].

Als Sekundärfaktoren für die Entstehung von Karies spielen die Flussrate und Zusammensetzung des Speichels, Ernährungsgewohnheiten, Morphologie der Zähne und die individuelle Mundhygiene eine wichtige Rolle. Aus einer IDZ-Studie zur Mundgesundheit in der BRD 1990 geht hervor, dass Kinder und Jugendliche aus den gehobenen Sozialschichten eine niedrige Kariesprävalenz aufweisen als Gleichartige aus unteren Sozialschichten. Daher werden neben sozialen Faktoren wie Einkommen, Bildung, Erziehung und Verhalten auch Herkunft, Gesundheitspolitik und die genetische Variabilität als weitere Sekundärfaktoren angeführt [KLIMEK & HELLWIG 1999].

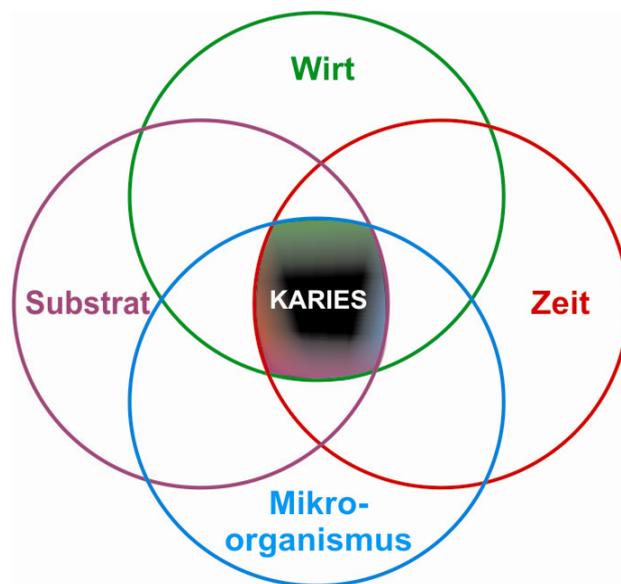


Abb. 2 Schematische Darstellung der Karies-Ätiologie nach KÖNIG 1987

2.3. Schmelzkaries

Die Schmelzkaries ist eine Läsion, die in den meisten Fällen noch nicht zu einer sichtbaren Kavitation geführt hat. Die Läsion ist durch eine weißliche, eventuell leicht aufgeraute aber noch (pseudo)intakte Oberfläche gekennzeichnet (white spot). Diese kreative Opazität ist auf eine veränderte Lichtbrechung des kariogen angegriffenen Zahnschmelzes zurückzuführen [KIDD et al. 2003].

Histologisch weist die initiale Läsion vier unterschiedliche Zonen auf, die in lichtmikroskopischen und polarisationsmikroskopischen Untersuchungen von

Dünnschliffen in Abhängigkeit vom Inhibitionsmedium sichtbar werden. Von innen nach außen lassen sich die transluzente Zone, die dunkle Zone, der Läsionskörper und die pseudointakte Oberflächenschicht nachweisen. Durch Demineralisationsvorgänge kommt es zu interprismatischen Auflösungserscheinungen. Die Prismengrobstruktur bleibt hier jedoch erhalten. Durch die Hydratationsschale um die Kristalle entstehen ideale Diffusionskanäle, so dass die Säuren entsprechend ihres Konzentrationsgradienten ins Schmelzinnere gelangen können. Hier werden die Schmelzkristalle angegriffen. Die dabei freiwerdenden Ionen diffundieren durch die erweiterten Schmelzporen zur Schmelzoberfläche und lagern sich hier auf bereits geschädigten Kristallen ab, wodurch die pseudointakte Oberflächenschicht entsteht. Der sich darunter befindende 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 Schmelzkaries *in vitro* zu simulieren. Diese unterscheidet sich sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch kaum von In-vivo-Läsionen [SCHRÖDER 1992].

2.4. Fluoride

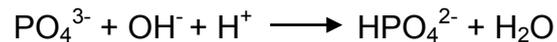
Fluorid gehört zu den lebensnotwendigen Nebengruppenelementen, welche in Form von geeigneten Verbindungen essentiell mit der Nahrung bzw. dem Trinkwasser aufgenommen werden. Fluorid zeigt eine hohe Affinität zu knöchernem Gewebe und wirkt dort als Kristallisationskeim bei der Bildung von Apatit, dem wichtigsten anorganischen Bestandteil von Knochen und Zähnen [ZIMMER et al. 2000]. Durchschnittlich liegt der Fluoridgehalt menschlicher Zähne bei ca. 0,13 %. Die charakteristischen Fluoridverteilungskurven zeigen, dass die Fluoridkonzentration im Schmelz von der Schmelz-Dentin-Grenze zur Oberfläche hin zunimmt. Im Dentin hingegen ist der Fluoridgehalt an der Dentinoberfläche, also an der Schmelz-Dentin-Grenze, niedriger als nahe der Pupla [SCHROEDER 1992].

2.4.1. Wirkungsmechanismen der Fluoride

Im Idealzustand besteht ein Gleichgewicht aus De- und Remineralisation an der Zahnoberfläche.



Wird dieses Gleichgewicht durch die Anwesenheit von Plaque verschoben, überwiegt die Demineralisation auf Grund bakterieller Säureproduktion, und es kommt zunächst zur Bildung einer kariösen Läsion. Die Demineralisation wird durch die Protonierung des Phosphates im Apatit von Schmelz und Dentin eingeleitet.



Dadurch kann Kalzium nicht mehr im benötigten Umfang gebunden werden und geht verloren [KÖNIG 1987]. Der Hauptwirkungsmechanismus der Fluoride beruht auf der Hemmung der Demineralisation (weniger auf Förderung der Remineralisation), sodass das Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation zugunsten der Remineralisation verschoben wird. Fluoride haben die Fähigkeit, Protonen (H^+ -Ionen) aus der demineralisierten Zahnhartsubstanz zu entfernen oder aus der Plaque abzufangen. Damit wird die Wiedereinlagerung von Kalzium ermöglicht [KÖNIG 1987]. Die Grundstruktur des Schmelzes ist der Apatit, der während der präeruptiven Schmelzreifung aus kristallisierten Kalzium-Phosphatverbindungen entsteht. Die chemische Formel dieses Apatits ist $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, wobei die Hydroxylgruppe (OH-Gruppe) das Anion darstellt. Aufgrund ihrer höheren Anziehung zum Kalzium können Fluorionen über interprismatische Diffusionskanäle in den Schmelz eindringen und führen dort zu Kristallisation und Austausch der Fluoridionen gegen Hydroxylionen in einer Substitutionsreaktion, wodurch schwerer säurelösliches Fluorapatit und fluoridiertes Hydroxylapatit entstehen [HELLWIG et al. 1987]. Schmelz besteht immer aus einer Mischform von Hydroxyl- und Fluorapatit, wobei seine Säureresistenz mit dem Anteil an Fluorapatit steigt [KERSCHBAUM et al. 1982].

Fluorapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) wird gebildet, wenn beide Hydroxidgruppen des Hydroxylapatits ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) gegen Fluoridionen ausgetauscht werden. Dies ist jedoch bei gesundem Schmelz nur selten der Fall. Häufiger erfolgt der Austausch nur eines Hydroxylions zu fluoridiertem Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})\text{F}$). Nach MORENO et al. sind in der äußersten Schmelzschicht durchschnittlich weniger als 10 % der Hydroxidgruppen durch Fluorid ersetzt, in einer Tiefe von 50 μm ist es bereits nur noch 1 % [MORENO et al. 1977]. Während im Speichel bereits bei einem pH-Wert von etwa 5,5 Hydroxylapatit demineralisiert wird, beginnt dies für das Fluorapatit erst bei einem pH-Wert von 4,6 [ØGAARD et al. 1988]. Außerdem führen Fluoride zur Bildung größerer und stabilerer Kristalle, die das Wachstum partiell demineralisierter Kristalle begünstigen. Eine remineralisierte Oberfläche besitzt daher eine erhöhte Resistenz gegenüber kariösen Angriffen [HELLWIG et al. 2003].

Chemisch gesehen liegt das negativ geladene Fluorion immer in Verbindung mit einem Kation vor und besitzt eine große Affinität zum Kalzium. Diese Eigenschaft wird in der Kariesprophylaxe genutzt. Hier werden leichter lösliche Fluoridverbindungen eingesetzt (z. B. Natriumfluoride, Natriummonofluorphosphat, Aminfluoride oder Zinnfluorid), da sich bei einem Zusammentreffen mit Kalzium (aus dem Zahnschmelz oder aus dem Speichel) Fluorid aus diesen Verbindungen löst, um Kalziumfluorid zu

bilden [ØGAARD et al.1990]. Werden Fluoridlösungen in Konzentrationen über 100 ppm auf die plaquefreien Zahnoberflächen appliziert, lösen sie die äußerste Kristallschicht oberflächlich auf und bilden mit den freiwerdenden Kalzium- und Phosphationen eine Deckschicht, das sogenannte labile Fluoridreservoir [SCHROEDER 1992]. Dieses gibt kontinuierlich Fluorid in die Mundhöhle ab, sodass eine kariesprotektive Konzentration von freien Fluoriden aufrechterhalten bleibt und so das Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation zugunsten der Remineralisation verschoben wird [FISCHER et al 1995]. Diese Wirkung der Fluoride ist abhängig von der Dosis und dem pH-Wert der Umgebung. Ab einer Fluoridkonzentration von 1 ppm im Speichel oder in der Plaque beginnt die Hemmung der Demineralisation . Bei Fluoridkonzentrationen über 5 ppm fällt der Kalziumverlust signifikant ab, und es kommt zu einer deutlichen Demineralisationshemmung [FISCHER et al. 1995].

Fluoride können sich nicht nur in der Zahnhartsubstanz und im Speichel, sondern auch in der Plaque anreichern. Dort beeinflussen sie die Adhärenz, das Wachstum und den Stoffwechsel der Plaquebakterien. Für *Streptococcus mutans* konnte gezeigt werden, dass Fluorid in Form von Flusssäure (HF) über passive Diffusionsvorgänge in das Bakterium eindringt und in seinen Stoffwechsel eingreift. So setzt Fluorid verschiedene Enzyme außer Kraft, die für die Energiegewinnung des Bakteriums und für die Bildung von Lactat verantwortlich sind [STEINKE et al. 1983]. Dafür sind nach Einschätzung von VAN LOVEREN eher die metallischen oder organischen Kationen wie Zinn- oder Aminoverbindungen verantwortlich [VAN LOVEREN 2001]. Diese wirken antibakteriell, während die am häufigsten genutzten Verbindungen Natriumfluorid und Natriummonofluorophosphat nicht über diese Eigenschaft verfügen. Natriumfluoride wirken sogar in hohen Konzentrationen nur bakteriostatisch, während Aminofluoride bereits in niedrigen Konzentrationen bakterizide Eigenschaften besitzen, da die aliphatischen Amine die Zellwand der Bakterien schädigen [GEHRING 1983]. Die Wirkungen der Fluoride und der Aminkomponente summieren sich auf diese Weise, wodurch die Energiegewinnung von *Streptococcus mutans* noch effektiver gehemmt wird [STEINKE et al.1983].

2.4.2. Fluoridverbindungen

Mit Ausnahme des Natriummonofluorophosphats liegen alle in der Zahnmedizin relevanten Fluoridverbindungen in Form ionisch gebundener Fluoride vor. Ionisch gebundene Fluoride zeichnen sich durch ein im Vergleich zu kovalent gebundenen Fluoriden erhöhtes Diffusionsvermögen aus. Hierdurch kommt es einerseits zu einer erhöhten Anreicherung von Fluoriden im Oberflächenschmelz, andererseits resultieren daraus auch verbesserte antibakterielle und damit plaquehemmende Eigenschaften, da

nur das freie Fluoridion durch einfache Diffusion in die Bakterienzelle gelangen kann und hier deren Metabolismus stört. Grundsätzlich wird zwischen organischen und anorganischen Fluoridverbindungen unterschieden. Die anorganischen Fluoridverbindungen Natriumfluorid (NaF), Natriummonofluorophosphat (NaMFP) und Zinnfluorid (SnF_2) sind derzeit als kariesprotektive Wirksubstanzen in den Präparaten enthalten. Als organisches Fluorid kommt Aminfluorid (AmF) zur Anwendung. Zu den anorganischen Fluoridverbindungen zählen Natriumfluorid (NaF), Zinnfluorid (SnF_2) und Zinkfluorid (ZnF_2), wobei auch das jeweilige Kation der Verbindung deren Wirkungsweise beeinflusst und im Allgemeinen zusätzlich bakterio-statisch wirkt. THIEL (1989) zieht außerdem die organischen Aminfluoride den anorganischen Fluoriden wie Natriumfluorid und Natriummonofluorophosphat vor, da die organischen Fluoride im Gegensatz zu den anorganischen durch ihre oberflächenaktiven Eigenschaften eine zusammenhängende Kalziumfluoriddeckschicht auf den Zahnoberflächen bilden und somit über einen längeren Zeitraum als Fluoridreservoir zur Verfügung stehen.

Natriumfluorid (NaF)

Die erste Verbindung, bei der kariesprotektive Eigenschaften festgestellt wurden, war Natriumfluorid, bei dem sich das Natriumion neutral verhält [BIBBY 1944].

Aminfluorid (AmF)

Aminfluoride haben sich zur lokalen Kariesprophylaxe gut bewährt, wobei es sich um Ola- und Dectaflur mit einer Fluoridkonzentration von 1 % handelt. Sie weisen aufgrund ihrer Molekülstruktur eine besonders kariesprotektive Eigenschaft auf und wirken oberflächenaktiv, so dass eine vollständige Benetzung sämtlicher Zahnoberflächen erreicht wird [BUCHALLA et al. 2002]. Aminfluorid wird eingesetzt zur lokalen Kariesprophylaxe und zur Steigerung der Remineralisation bereits entkalkter Schmelzareale, d. h. zur Behandlung von Initialkaries. Insbesondere die Anwendung in Geléeform (z.B. Elmex gelée) hat sich als besonders wirksam erwiesen [MÜHLEANN 1967]. Aminfluoride werden jedoch auch in Form von Touchierlösungen (z.B. Elmex fluid) angewendet und untersucht. In einer In-situ-Studie konnte eine Remineralisation von Schmelzläsionen durch Mundspüllösungen (Elmex fluid) gezeigt werden [BUCHALLA et al. 2002]. Den Probanden wurde hierbei nach Verwendung der Mundspüllösung (Elmex fluid) bzw. Placebo eine herausnehmbare Schiene mit demineralisierten Schmelzproben eingesetzt. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten zeigte sich in der mit Elmex fluid behandelten Gruppe eine signifikant höhere Konzentration von löslichem und strukturell gebundenem Fluorid sowie eine Remineralisation der Schmelzprobe und eine Reduktion der Läsionstiefe.

Natriummonofluorophosphat (NaMFP)

Auch Natriummonofluorophosphat hat sich in Zahnpasten bewährt. Seine kariesprophylaktische Wirkung ist seit 1950 bekannt [MELLBERG & RIPA 1983]. Allerdings liegt hier im Unterschied zu den anderen Fluoridverbindungen kein ionisiertes Fluor, sondern ein über Phosphationen kovalent gebundenes Fluoratom vor. Das kovalent gebundene MFP wird nur langsam gespalten. Wahrscheinlich wird auch keine CaF_2 -Deckschicht gebildet [HELLWIG et al. 1987]. Monofluorophosphat kann in der Plaque und im Speichel enzymatisch oder sauer hydrolysiert werden. Die dabei freiwerdenden Fluoridionen reagieren mit dem Zahnschmelz wie ionisch gebundene Fluoride [HELLWIG et al. 1987]. Bei NaMFP wird angenommen, dass es als ganzes Molekül durch eine Austauschreaktion mit dem Orthophosphation des Apatits aufgenommen wird [DUFF 1983].

Zinnfluorid (SnF_2)

Zinnfluorid kann in wässriger Lösung vollständig dissoziieren. Das Anion F^- und das Kation Sn^+ besitzen hierbei verschiedene, einander ergänzende Eigenschaften, wobei die remineralisierenden Eigenschaften des Fluorids nicht von denen des Fluorids anderer Verbindungen abweichen. Die antibakterielle Wirkung des Zinnfluorids und der hiermit einhergehende, hemmende Effekt auf die Plaque Neubildung sind seit langem bekannt. Zinnfluoridverbindungen üben eine Hemmwirkung auf die Plaquebildung aus [TINANOFF et al. 1980] und unterdrücken in parodontalen Taschen nach einer konzentrierten Anwendung über Wochen das Wachstum der pathogenen Mikroflora [MAZZA et al. 1981]. Der Nachteil dieser Verbindung besteht darin, dass schwarze Zahnverfärbungen entstehen können [FEATHERSTONE & TEN CATE 1988].

2.4.3. Applikationsformen von Fluoriden

Heute spielen Fluoridierungsmaßnahmen eine zentrale Rolle bei der Kariesprophylaxe und erklären den Kariesrückgang in den Industrieländern, der bis zu 50 % beträgt [FRATTHALI et al 1996]. Prinzipiell unterscheidet man die lokale von der systemischen Applikation, wobei es sich meist um eine gemischte Anwendung handelt, da die lokal angewendeten Fluoride durch Verschlucken eine geringe systemische Wirkung besitzen. Umgekehrt kommt das zugeführte fluoridierte Speisesalz oder Trinkwasser zunächst mit den Zähnen in Kontakt, bevor es resorbiert wird. Außerdem führt die systemische Anwendung auch stets zu einer Erhöhung der Fluoridkonzentration im Speichel [MACPHERSON & STEPHEN 2001], der bereits mit einer Fluoridkonzentration von 0,02 ppm eine kariesprophylaktische Wirkung besitzt [TEN CATE & DUIJSTERS 1983].

Die systemische Applikation von Fluoriden erfolgt durch Tabletten, über die Trinkwasserfluoridierung und über die Verwendung von fluoridiertem Speisesalz im Haushalt. Es sollte stets nur eine Applikationsform Anwendung finden, um eine Überdosierung zu vermeiden. Schon 1952 stellte MCKAY die Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Trinkwasserfluoridgehalt (0,7-1 ppm), dem Auftreten weißlicher Schmelzflecken und einem reduzierten Kariesbefall fest [MCKAY 1952]. DEAN bestätigte 1938 diese Untersuchungen und fand heraus, dass bei einem Fluoridgehalt des Trinkwassers von 0,6 ppm eine Kariesreduktion von 50 % im Vergleich zu Gebieten mit einer fluoridkonzentration von 0,2 ppm vorlag [DEAN 1938].

Die Verwendung von lokal applizierten Fluoriden stellt eine besonders erfolgreiche Methode in der Kariesprophylaxe dar. In den meisten westlichen Ländern hat eine Reduktion der Karies bei Kindern und Erwachsenen stattgefunden. Hauptverantwortlich hierfür ist das Fluorid, im Speziellen die fluoridierte Zahnpasta [CLASEN & ØGAARD 1999]. Es konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass eine lokale Applikation von Fluorid in Form von Zahnpasta, Mundspüllösungen und Lacken ein Fortschreiten kariöser Läsionen verzögert und eine mineralisierte Zahnoberfläche ausbilden kann [RINGELBERG et al. 1979, MELLBERG & RIPA 1983, HELENSTEIN & STEINER 1994]. Dabei ist eine regelmäßige Zufuhr von Fluoridionen erforderlich, um täglich eine ausreichende Dosis an der Schmelzoberfläche zur Verfügung zu stellen [ARENDS & CHRISTOFFERSEN 1990]. Wenn diese Zufuhr unterbleibt, sinkt die Fluoridkonzentration schnell auf ein Niveau ab, welches subkariostatisch ist [NIPPERT & GRÖNICH 1992], womit die Resistenz des Schmelzes gegenüber einer Demineralisation nicht mehr gewährleistet ist.

Die kontinuierliche Applikation geringer Fluoridkonzentrationen ist daher der einmaligen Applikation hoher Konzentrationen vorzuziehen [ARENDS & CHRISTOFFERSEN 1990], da die Stabilität einer erhöhten Fluoridkonzentration in der äußeren Schmelzschicht ein Problem darstellt. In-vitro-Versuche belegten, dass sich ein Teil des Fluorids bereits durch einfaches Spülen mit Wasser wieder entfernen lässt [DUCKWORTH & MORGAN 1991, HELLWIG et al. 2010]. Dies wurde als Wirkungsverlust der Fluoridpräparate bezeichnet [CHESTER et al. 1992]. Die Einlagerung von Fluorid in den Schmelz war umso effektiver, je länger die Einwirkzeit war und je öfter niedrigdosierte Präparate verabreicht wurden [TEN CATE 1990].

2.5. Einfluss von Kalzium und Phosphat auf die Zahnhartsubstanz

Studien konnten zeigen, dass es bei Mundspüllösungen und Gelen mit niedrigem pH-Wert (Meridol, pH = 3,9; Elmex Gelée, pH = 4,8) trotz eines relativ hohen Fluoridgehaltes zu einer voranschreitenden Demineralisation an künstlich erzeugten

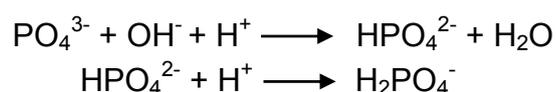
Dentinläsionen kam [KIELBASSA et al. 1997, MEYER-LUECKEL et al. 2002]. Daher kann die Zugabe von Fluoriden bei Lösungen mit einem relativ hohen Gehalt an titrierbaren Säuren und einem pH-Wert unterhalb der kritischen Grenze nicht zu einer protektiven Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen führen. Weitere wichtige Faktoren, um eine Demineralisation der Zahnhartsubstanz zu verhindern, sind der pH-Wert sowie die Kalzium- und Phosphatkonzentration [TEN CATE & DUIJSTERS 1983].

2.5.1. Sättigung einer Lösung

Eine Lösung wird als gesättigt in Bezug auf Hydroxylapatit bezeichnet, wenn die Menge der in Lösung gehenden Ionen und die Menge der an Hydroxylapatit bindenden Ionen gleich sind [KLIMM 1997]. Diese Ionenkonzentration in der gesättigten Lösung stellt das Löslichkeitsprodukt dar (LP). Es beträgt bei Hydroxylapatit $7,94 \times 10^{-60} \text{ mol}^9/\text{l}^9$, bei OCP $2,57 \times 10^{-12} \text{ mol}^9/\text{l}^9$ und bei DCPD $2,2 \times 10^{-7} \text{ mol}^9/\text{l}^9$ [TEN CATE 1979]. Entspricht das Ionenprodukt (IP) beziehungsweise die Stoffmengenkonzentration aller gelöster Ionen dem Löslichkeitsprodukt (LP), spricht man von einer Sättigung und einem Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation [KLIMM 1997].

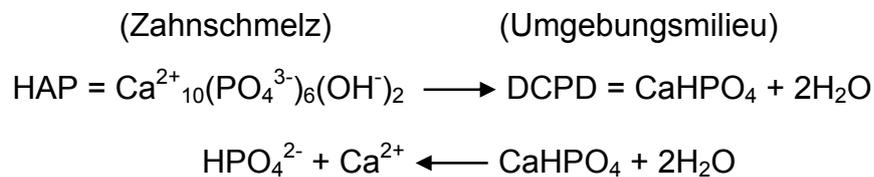


Der pH-Wert einer Lösung hat einen Einfluss auf die Löslichkeit der sich darin befindenden Apatitkristalle. Wird einer gesättigten Lösung Säure hinzugefügt, bilden die Phosphat- und Hydroxylionen mit den aus der Säure frei werdenden Wasserstoffionen Hydrogen- und Dihydrogenphosphate [KÖNIG 1987].



Dadurch sinkt die Konzentration der Phosphat- und Hydroxylionen in der Lösung, das Ionenprodukt wird kleiner als das Löslichkeitsprodukt des Hydroxylapatits ($\text{IP} < \text{LP}_{\text{HA}}$) und die Lösung ist nunmehr ungesättigt. Demzufolge verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung der Demineralisation [KÖNIG 1987]. Der kritische pH-Wert des Speichels, bei dem eine Sättigung vorliegt, beträgt 5,5 [LARSENN & PEARCE 2003]. Bei einem Angriff auf die Zahnhartsubstanz gelangen die Säuren in die Tiefe des Schmelzinneren und lösen Kalzium- und Phosphationen auf, welche weiter an die Schmelzoberfläche diffundieren und entlang der Diffusionsstrecke nach außen repräzipitieren. Die Ionen lagern sich in geschädigte Kristallstrukturen ein und bilden eine pseudointakte Schmelzoberfläche (CaHPO_4). Im Schmelz entsteht dadurch aus

Hydroxylapatit weniger stabiles Dikalziumphosphatdihydrat (DCPD). Das Kalzium bleibt jedoch weiterhin gebunden und verlässt den Kristall bei weiteren Säureangriffen allmählich [FEJERSKOY & KIDD 2008, KÖNIG 1987].



Da ein Apatitkristallwachstum in einer übersättigten Lösung in Bezug auf Hydroxylapatit stattfinden kann, ist eine Remineralisation initialer Zahnhartsubstanzläsionen über einen langen Zeitraum möglich [BACKER DIRKS 1966]. Erste Experimente zu dieser Thematik gehen auf HEAD (1912) zurück. Er zeigte, dass bei Anwesenheit von Speichel die Säurewirkung am Zahnschmelz herabgesetzt ist und dass partiell erweichter Schmelz in Speichel wieder erhärten kann. In klinischen Beobachtungen wurden von BAKER DIRKS (1966) und von VON DER FEHR (1964) Schmelzveränderungen als Initialkaries diagnostiziert, die bei Nachuntersuchungen nicht mehr festzustellen waren.

Neben dem Speichel kamen zur Remineralisierung vor allem synthetische kalzifizierende Lösungen unterschiedlicher Zusammensetzung zur Anwendung. Sie wurden durch das Hinzufügen von Kalzium und Phosphat bis zur Übersättigung und/oder durch Erhöhung des pH-Wertes hergestellt [FEJERSKOY & KIDD 2008]. Die Ionen aus der nun an HAP übersättigten Lösung präzipitieren und werden in die defekten Apatitkristallgitter eingebaut. In-vitro-Studien belegen, dass der Haupteinflussfaktor für die De- und Remineralisation der Sättigungsgrad an Kalzium und Phosphat ist [CHOW 2001]. So konnte beobachtet werden, dass apatitgesättigte wässrige Lösungen eine remineralisierende Wirkung haben [LARSEN & PEARCE 2003]. Die Autoren zeigten die Remineralisationswirkung von zwei Lösungen mit unterschiedlicher Kalziumionenkonzentration. LEVINE verwendete eine Lösung mit Kalziumphosphatdihydrat und einem Ca/P-Verhältnis von 1,0 [LEVINE 1972], während andere eine Lösung mit Hydroxylapatit bevorzugten, die ein Ca/P-Verhältnis von 1,63 besaß [SILVERSTONE et al. 1981]. Die Lösung mit 1 mM Ca^{2+} remineralisierte die gesamte Läsion und führte zur Verminderung der Hohlräume um 40 %, während eine Lösung mit 3 mM Ca^{2+} nur die oberflächliche Schicht remineralisierte. Eine Porenverringerng in der gesamten Läsion erfolgte nur zu 17 %. Da die hoch konzentrierte Kalziumlösung sowohl in Bezug auf HAP, OCP und TCP übersättigt war, fielen die leicht löslichen Verbindungen früher als HAP aus und blockierten die Oberflächenschicht. Ist das umgebende Medium stark übersättigt, bildet sich Dikalziumphosphatdihydrat DCPD („Brushit“; CaHPO_4). Bei geringerer Übersättigung

bilden sich, wenn auch langsam, stabilere Formationen, z. B. Oktakalziumphosphat OCP ($\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2$), welches als Vorstufe für die Bildung von Hydroxylapatit gehandelt wird [KÖNIG 1978]. Für wässrige Lösungen wird im Speziellen Oktakalziumphosphat (OKP) als wichtigste Vorform für das in der Remineralisation auftretende stabilere Hydroxylapatit (HAP) beschrieben [NANCOLLAS & TOMAZIC 1974]. Speziell Oktakalziumphosphat (OKP) und Dikalziumphosphatdihydrat (DKPD) gelten als entscheidende Vorstufen für das während der Remineralisation auftretende stabilere Hydroxylapatit (HAP) [BROWN et al. 1962]. Um jedoch eine Remineralisation hervorzurufen, sollte der Grad der Sättigung einer Lösung bezogen auf Oktakalziumphosphat (OKP) größer als eins sein [MEYER-LUECKEL et al. 2006b].

In einer In-vitro-Studie wurde die Hemmung der Demineralisation an Zahnoberflächen durch Kalzium- und Phosphationen verglichen. Der inhibierende Effekt des Kalziums war dabei ca. 20-mal höher als der des Phosphats, da ein Anstieg der Phosphatkonzentration nicht zu einem proportionalen Anstieg des Sättigungsgrades führt. Während eine Erhöhung des Kalziumgehaltes zu einer Zunahme der Phosphat- und Kalziumionenkonzentration und damit zu einem höheren Sättigungsgrad führt, steigt nach Anhebung des Phosphatgehaltes zwar die Phosphationenkonzentration, jedoch sinkt die Kalziumionenkonzentration durch die Bildung von Kalziumdihydrogenphosphat [TANAKA & KADOMA 2000]. Bei einem Vergleich des Remineralisationspotentials von Lösungen mit unterschiedlichen Mischungsverhältnissen von Kalzium- und Phosphationen, zeigte sich eine Lösung mit 1,5 mmol/l Kalzium und 0,9 mmol/l Phosphat am effektivsten. Die getesteten Lösungen mit anderen Konzentrationsverhältnissen zeigten eine geringere Fähigkeit zur Remineralisation, wobei die Wirkungsunterschiede sich mit zunehmender Versuchsdauer verringerten. Das geringere Mineralisationsvermögen von Lösungen mit einem anderen Kalzium-Phosphationenmischungsverhältnis, führten die Autoren auf das verstärkte Ausfällen des niedriger konzentrierten Reagens an der zu mineralisierenden Oberfläche zurück. Diese verstärkte Abscheidung bewirkt eine Oberflächenreduktion und eine geringere Reaktivität der zu mineralisierenden Läsion [EXTERKATE et al. 1993].

2.6. Speichel

2.6.1. Sekretion und Zusammensetzung des Speichels

Der Speichel nimmt eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung eines physiologischen Zustandes in der Mundhöhle ein. Er wird von den großen (Gl. parotis, Gl. submandibularis, Gl. sublingualis) und kleinen Speicheldrüsen (Gll. buccales, Gll. palatinae, Gll. labiales, Gll. linguales) gebildet. Gemeinsam sezernieren diese Drüsen

eine tägliche Gesamtspeichelmenge von 0,5-1,5 l. Die Speichelsekretionsrate hängt von zahlreichen Faktoren ab. So kann sie beispielsweise durch Kaubewegungen, Geschmacks- oder Geruchsempfindungen stimuliert werden [SEIFERT et al. 1984]. Die Auslösung der Speichelsekretion erfolgt reflektorisch über sympathische oder parasympathische Bahnen. Darüber hinaus können die Drüsen direkt über im Blut zirkulierende cholinerge und adrenerge Substanzen gereizt werden. Der Sekretionszyklus ist durch einen Feedback-Mechanismus zwischen Sekretproduktion und Sekretabgabe sowie durch tagesrhythmische Schwankungen gekennzeichnet [SEIFERT et al. 1984].

Der Gesamtspeichel besteht zu 99 % aus Wasser und zu 1 % aus Trockensubstanz. Diese setzt sich wiederum zu 1/3 aus anorganischen und zu 2/3 aus organischen Substanzen zusammen [KLIMM 1997]. Zu den wichtigsten anorganischen Speichelbestandteilen zählen Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Hydrogenkarbonat, Magnesium, Fluorid, Jodid und Ammonium (Tabelle I), wobei die genaue Elektrolytkonzentration in Abhängigkeit von der Sekretionsrate der produzierenden Drüse und der Nahrungsaufnahme variiert. Der organische Anteil des Speichels umfasst Enzyme wie Amylase und Dehydrogenasen, außerdem Glykoproteine (Muzine), Fette, Säuren, Hormone, Vitamine und Abwehrfaktoren (Immunglobuline, Lysozym und Granulozyten). Auch exogene Substanzen wie Nahrungsmittelbestandteile, Medikamente und Schwermetallionen können im Speichel nachgewiesen werden [BUDDECK 1981]. Die produzierten Glykoproteine (Muzine) sind für die Viskosität des Speichels verantwortlich. Man unterscheidet den zähflüssigen, muzinreichen mukösen Speichel von dem dünnflüssigen, muzinarmen serösen Speichel [TSCHOPPE et al. 2010].

Tabelle I: Inhaltsstoffe des Speichels nach WHELTON

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	Harnsäure, Aminosäuren, Glukose, Laktat, Fettsäuren
Makromoleküle	Proteine, Glykoproteine, Amylase, Peroxidase, IgA, IgG, IgM, Lipide

2.6.2. Funktion des Speichels

Der Speichel nimmt innerhalb der Mundhöhle vielfältige Aufgaben wahr. Zum einen dient er als Spülflüssigkeit und zur Befeuchtung von Zähnen und Mundschleimhaut. Er kleidet die gesamte Mundhöhle mit einem ca. 0,1 μm dünnen Film aus. Die Benetzung der Zahnoberfläche erfolgt über Speichelglykoproteine, welche

direkt oder über eine Hydrationschicht an die Kalzium- und Phosphationen der Schmelzoberfläche binden. Neben den Glykoproteinen enthält das so entstehende Pellicle Muzin, Albumin und Amylase sowie verschiedene Abwehrfaktoren. Einerseits dient das Pellicle dem Schutz der Zahnoberfläche vor mechanischen Einflüssen und stellt ein Reservoir für kariesprotektive Fluoridionen dar, zum anderen begünstigt es jedoch die Anheftung von Mikroorganismen an die Zahnoberfläche und stellt Substrat für die Bakterien zur Verfügung [SÖNJU 1986].

Darüber hinaus dient der Speichel durch seine Pufferfunktion der Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung eines natürlichen pH-Wertes in der Mundhöhle. Von den drei im Speichel enthaltenen Puffersystemen (Bikarbonatpuffer, Phosphatpuffer, Proteinpuffer) kommt dem Bikarbonatpuffer während der Säurebildungsphase der Plaque die größte Bedeutung zu [LARSEN & BRUNN 1986]. Bikarbonat bildet mit den frei werdenden Säuren Kohlensäure, die zu Wasser und Kohlendioxid zerfällt [KÖNIG 1987]. Die Pufferkapazität des Speichels hängt von der Sekretionsrate ab. Bei erhöhter Speichelsekretion steigen der Bikarbonatgehalt und damit die Pufferkapazität des Speichels an [MANDEL 1987]. Insgesamt ist die Kapazität des Speichelpuffers zehnmal geringer als die der Plaquepuffersysteme [LARSEN & BRUNN 1986].

Eine wichtige kariesprotektive Funktion hat die remineralisierende Wirkung des Speichels. Als kalzium- und phosphatübersättigte Lösung ist der Speichel in der Lage, Kalzium- und Phosphationen, die während der Demineralisationsprozesse aus der Zahnoberfläche verloren gegangen sind wieder einzulagern [KLIMM 1997].

2.7. Hyposalivation und Xerostomie

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 physiologische mittlere unstimulierte Speichelfließrate liegt bei 0,3 ml/min [DAWES 1987]. Hyposalivation wird diagnostiziert, wenn Werte von unter 0,1ml/min gemessen werden [SREEBNY et al. 1992].

2.7.1. Ursachen der Hyposalivation

Bei Unterschreitung der normalen Speichelsekretionsrate von 0,25 ml/Minute (Ruhespeichel) bzw. von 1-3 ml/Minute (Reizspeichel) spricht man von Hyposalivation (Tabelle II), bei einer Sekretionsrate von < 0,1 ml/Minute (Ruhespeichel) bzw. < 0,5

ml/Minute (Reizspeichel) von einer starken Hyposalivation. Kommt die Speichelsekretion vollständig zum Erliegen liegt eine Asialie vor.

Tabelle II: Referenzbereiche für Ruhespeichel und stimulierten Speichel [HUBER 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

Die Ursachen einer Verminderung der Speichelsekretion sind vielfältig. Bei Patienten jenseits des 40. Lebensjahres tritt die Hyposalivation am häufigsten als Medikamentennebenwirkung auf [NITSCHKE 2001]. Verursachende Arzneimittel sind hierbei neben Antidepressiva und Tranquillantien, Anticholinergika, Antihypertensiva, Neuroleptika und Zytostatika. Aber auch Antiallergika, Asthma- und Parkinsonmedikamente sowie Opioidanalgetika können eine Hyposalivation bewirken [KÖNIG & GOEPEL 1992]. Die genannten Substanzen wirken dabei entweder auf die nervale Regulation der Speicheldrüsen oder beeinflussen direkt deren metabolische Leistung. Nach Absetzen der verursachenden Arzneimittel ist die medikamenteninduzierte Hyposalivation meist reversibel [TSCHOPPE et al. 2010].

Darüber hinaus kann die Hyposalivation auch durch eine zentralnervöse Störung der Speicheldrüseninnervation, wie sie bei Depressionen, Psychosen oder vegetativen Dysregulationen auftritt, hervorgerufen werden [DANIELS 2000]. Systemische Erkrankungen, die zu einer Störung der Wasserbilanz im Körper führen (z. B. Diabetes mellitus und Diabetes insipidus), können ebenfalls zur Hyposalivation führen. Auch spezifische Erkrankungen der Speicheldrüsen beeinflussen deren Funktion. So kann es nach einer akuten oder chronischen Speicheldrüseninfektion (z. B. virale Parotitis) zu einer narbigen Fibrosierung des Drüsenparenchyms mit nachfolgender Obstruktion der Ausführungsgänge kommen [SREEBNY & SCHWARTZ 1997]. Unter den autoimmunologisch bedingten Speicheldrüsenerkrankungen kommt dem Sjögren-Syndrom eine besondere Bedeutung zu. Hierbei kommt es durch Autoantikörper gegen das Drüsengewebe zu lymphoepithelialer Zellproliferation, Degeneration der Azinuszellen und Metaplasien des Ausführungsgangsystems. Diese Veränderungen führen über eine chronische Sialadenitis zu einer Verminderung der Speichelsekretion. Das Sjögren-Syndrom gehört zu den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und geht typischerweise mit einer Keratokonjunktivitis sicca einher [SEIFERT et al. 1984].

Iatrogen kann eine Hyposalivation durch eine Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich verursacht werden. Durch die Bestrahlung kommt es zu einer irreversiblen Schädigung von nichtregenerationsfähigem Drüsengewebe [KIELBASSA 2004]. Weiterhin können Flüssigkeitsverluste (z.B. nach starken Blutungen oder bei anhaltender Diarrhöe) zu einer Exsikose mit sekundärer Hyposalivation führen [SREEBNY 1996]. Aber auch eine verminderte Kauaktivität durch schmerzhaftes Mundschleimhautveränderungen oder insuffizienten Zahnersatz kann durch Atrophie der Drüsenzellen zur Hyposalivation führen [NITSCHKE 2001].

Auch wenn die Hyposalivation bei älteren Patienten verstärkt auftritt und in histologischen Untersuchungen bei gesunden älteren Menschen deutliche Veränderungen des Speicheldrüsengewebes nachgewiesen werden konnten [HUBER & NITSCHKE 2007], ist ein höheres Lebensalter allein keine Ursache für eine Verminderung der Speicheldrüsenfunktion (Tabelle III). Hier spielen meist krankheits- oder medikamentenbedingte Effekte eine größere Rolle [TSCHOPPE et al. 2010].

Tabelle III: Faktoren für Hyposalivation, modifiziert nach HUBER & NITSCHKE 2007

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

2.7.2. Auswirkungen der Hyposalivation

Die Hyposalivation führt zu zahlreichen Veränderungen und Komplikationen innerhalb der Mundhöhle, welche die Lebensqualität der Betroffenen häufig stark einschränken [SCIUBBA & GOLDBERG 2006, KIELBASSA 2004]. Durch die ausbleibende Benetzung des Speichels wird die Mundschleimhaut trocken und entzündlich gerötet. Die Oberfläche kann erosiv oder ulzerativ verändert sein und ist stark

berührungsschmerzhaft. Im Bereich der Lippen kommt es zu Rissbildung und Rhagaden. Die Zungenpapillen degenerieren, die Patienten klagen häufig über Zungenbrennen und Geschmacksstörungen [TSCHOPPE et al. 2010]. Die Mundtrockenheit verursacht außerdem einen verminderten Halt herausnehmbarer prothetischer Versorgungen. Auf der entzündeten Schleimhaut treten verstärkt Prothesendruckstellen auf. Insgesamt sind Sprech-, Kau- und Schluckvorgänge in der ausgetrockneten Mundhöhle erschwert. Viele Betroffene schränken diese Gewohnheiten daher weitgehend ein, was zu Gewichtsverlust und sozialer Isolation führen kann [SEIFERT et al. 1984]. Wird noch ausreichend Nahrung zugeführt, erfolgt dies häufig in weicher, klebriger und kohlenhydratreicher Form. Durch die verminderte Spülwirkung des Speichels verbleiben Nahrungsrückstände, Plaque und *Materia alba* (weiß-gelblicher, weicher Belag) verstärkt auf den Oberflächen von Schleimhaut und Zähnen zurück. Dies wird durch eine schmerzbedingte Einschränkung der Mundhygiene und die klebrige Konsistenz der zugeführten Nahrung noch verstärkt [TSCHOPPE et al. 2010, GUCHELAAR et al. 1997]. Im Zusammenhang mit der reduzierten antimikrobiellen und protektiven Wirkung des Speichels wird das Gleichgewicht der mikrobiologischen Zusammensetzung der oralen Flora gestört. Die Anzahl der kariogenen Keime nimmt zu, sekundär kommt es oft zu einer Pilzbesiedelung der Mundhöhle mit *Candida*-Spezies. Auch die Prävalenz von Parodontalerkrankungen ist bei Patienten mit Hyposalivation durch die veränderte Mikroflora erhöht [IMFELD 1984].

Eine wesentliche Komplikation der Hyposalivation ist außerdem ein progredienter Kariesbefall bei den Betroffenen, der sich 15mal schneller als bei Gesunden entwickeln kann [IMFELD 1995]. Tritt diese Entwicklung nach tumortherapeutischer Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich auf, spricht man von „Strahlenkaries“. Innerhalb kurzer Zeit kommt es hierbei zu einer breitflächigen Demineralisation der Zähne, die sich auch an den sonst weitgehend kariesresistenten Glattflächen manifestiert. Die Zahnhartsubstanzen verlieren ihre biomechanischen Eigenschaften und werden spröde, so dass es häufig zu Spontanfrakturen der Zähne kommt. Die progrediente Kariesentwicklung bei Patienten mit Hyposalivation ist multifaktoriell bedingt [KIELBASSA et al. 1997]. Die verminderte antibakterielle Wirkung des Speichels sowie seine reduzierte Remineralisations- und Pufferwirkung, die veränderten Ernährungs- und Mundhygienegewohnheiten der Patienten und die fehlende Selbstreinigungsfähigkeit der Mundhöhle werden für die rasche Zerstörung der Zahnhartsubstanz verantwortlich gemacht [KIELBASSA et al. 2006]. Im Falle der Strahlenkaries vermuten einige Autoren auch eine direkte Schädigung der Zahnhartsubstanz durch die einwirkende Strahlung [WILLRICH et al. 1988, KIELBASSA et al. 1999].

2.7.3. Therapiemöglichkeiten der Hyposalivation

2.7.3.1. Maßnahmen zur Stimulation der Speichelsekretion

In den meisten Fällen einer persistierenden Hyposalivation ist eine kausale Therapie der Erkrankung nicht möglich. Hier beschränkt sich die Behandlung auf die symptomatische Linderung der hyposalivationbedingten Beschwerden. Ist eine ausreichende Restaktivität der Speicheldrüsen erhalten, besteht die Möglichkeit, den Speichelfluss systemisch oder lokal zu stimulieren. Die effektivste Substanz zur systemischen Stimulation der Speichelsekretion ist das Parasympathomimetikum Pilocarpin. Über cholinerg-muscarine Rezeptoren induziert Pilocarpin eine Vasodilatation der Speicheldrüsengefäße, was zu einem Anstieg der Speichelsekretion führt [KUSLER & RAMBUR 1992]. Die dreimal tägliche Gabe von 5-10 mg Pilocarpin bewirkt bereits durch die Erhöhung der Speichelsekretionsrate eine Linderung der hyposalivationsbedingten Beschwerden. Die Gabe von systemisch wirkenden Speichelstimulantien setzt allerdings die genaue Kenntnis der Ursache der Hyposalivation voraus [DAVIES et al. 1998].

Kontraindikationen und Nebenwirkungen müssen beachtet werden. Im Falle von Pilocarpin kann es zu unerwünschter Blutdrucksenkung, Bronchokonstriktion und vermehrter Magensäurebildung kommen, was den Indikationsbereich auf eine relativ kleine Patientengruppe einschränkt [GUCHELAAR et al. 1997, IMFELD 1984]. Beim Vorliegen von Kontraindikationen für die systemische Speicheldrüsenstimulation, besteht die Möglichkeit, den Speichelfluss gustatorisch-mastikatorisch anzuregen. Auch hier ist die Voraussetzung für einen Therapieerfolg eine Restaktivität der Drüsen. Da der Kauvorgang den Speichelfluss steigert, wird Hyposalivation-Patienten häufig der Verzehr fester Nahrung empfohlen, was jedoch durch schmerzhafte entzündliche Veränderungen der Mundschleimhaut selten realisierbar ist [SREEBNY 1989]. Eine höhere Akzeptanz bei Betroffenen findet das Kauen zahnfreundlicher Kaugummis [DAVIES 2000]. Neben seiner speichelstimulierenden Wirkung kann das Kaugummi als Träger für Substanzen wie Fluoride oder Chlorhexidingluconat dienen und auf diese Weise die Zahn- und Mundgesundheit zusätzlich unterstützen [ITTHAGARUM & WEI 1997]. Eine weitere Möglichkeit, die Speichelsekretion zu stimulieren, besteht im Verzehr saurer Bonbons oder Getränke. Die Säuren aus diesen Nahrungsmitteln führen allerdings häufig zu Schmerzen an der empfindlichen Mundschleimhaut und können zudem Erosionen und Demineralisationen an den Zähnen verursachen [VAN DER REIJDEN et al. 1999].

Führt die Speichelstimulation nicht zu einer Linderung der hyposalivationsbedingten Beschwerden, ist die dauerhafte exogene Benetzung der Mundschleimhaut erforderlich. Hierzu stehen verschiedene Flüssigkeiten zur Verfügung,

z. B. (Salz-) Wasser, Olivenöl, Chlorhexidin und diverse Tees [IMFELD 1984]. Zum Schutze der empfindlichen Schleimhaut sollten dabei jedoch scharfe oder alkoholhaltige Lösungen vermieden werden [REMICK et al. 1983]. Auch eine potentiell schädigende Wirkung von Befeuchtungsflüssigkeiten auf die Zahnhartsubstanzen muss beachtet werden. Niedrig visköse Lösungen wie Wasser oder Tees haben wiederum den Nachteil, dass aufgrund ihrer geringen Substantivität eine sehr häufige Wiederholung der Applikation erforderlich ist [VOGEL et al. 1988]. Alle genannten Speichelstimulantien bzw. Lösungen zur Benetzung der Mundschleimhaut können die Beschwerden nur am Tage lindern, während viele Patienten vor allem nachts unter ihrer Mundtrockenheit leiden [GUCHELAAR et al. 1997, IMFELD 1984, TSCHOPPE et al. 2010].

2.7.3.2. Speichelersatzmittel

Aufgrund der unzureichenden Eigenschaften von benetzenden Mundspüllösungen zur Behandlung der Hyposalivation wurde zu Beginn der 70-iger Jahre versucht, Speichelersatzmittel zu entwickeln, die dem natürlichen Speichel möglichst ähnlich sind. Der künstliche Speichel sollte die Zahnhartsubstanzen sowie die Mundschleimhaut lang anhaltend benetzen und darüber hinaus eine antimikrobielle Wirkung gegenüber karies- und parodontalpathogenen Keimen entfalten. Wie beim natürlichen Speichel sollte ein remineralisierender Effekt auf die Zahnhartsubstanzen vorhanden sein und schädliche lokale oder systemische Wirkungen vermieden werden. Um eine ausreichende Compliance der Betroffenen zu erreichen, sollte der Geschmack des Speichelersatzmittels außerdem akzeptabel sein [IMFELD 1984, LEVINE et al. 1987, MEYER-LUECKEL & KIELBASSA 2002].

2.8. Speichelersatzmittel zur Therapie der Hyposalivation

Als erstes synthetisches Speichelersatzmittel wurde 1972 Glandosane entwickelt. Als Basisstoff enthält Glandosane Carboxymethylcellulose (CMC); zusätzlich enthält Glandosane als weitere Inhaltsstoffe: Kalium-, Natrium-, Magnesium- und Kalziumchlorid, Dikaliumhydrogenphosphat, Kaliumrhodanid sowie zur Verbesserung von Geschmack und Oberflächenaktivität Sorbit. Untersuchungen konnten zeigen, dass die Verwendung von Glandosane zu einer deutlichen Linderung der hyposalivationsbedingten Beschwerden führen kann [MOMM et al. 2005]. Die verbrauchte Menge an Speichelersatz (ca. 17 ml/Tag) lag dabei unter der Menge an fehlendem natürlichen Speichel [LEVINE et al. 1987]. Der Entwicklung von Glandosane folgten weitere synthetische Speichelersatzpräparate auf der Basis von Carboxyethylcellulose (CMC) (z.B. Salinat, Artisial und Xero-Lube). 1974 wurde ein Speichelersatzmittel aus

tierischem Muzin beschrieben, welches in vergleichenden Studien eine bessere subjektive Beschwerdelinderung, eine längere Wirkungsdauer sowie eine geringere Klebrigkeit bei schlechterem Remineralisationsverhalten als CMC-basierte Speichersatzmittel zeigte [IMFELD 1984]. Weitere Speichersatzmittel stehen auf der Basis von Carboxyethylcellulose (CEC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Polyethylenol (POE), Sorbitol oder Leinsamenöl zur Verfügung. Diese Substanzen unterscheiden sich auch in Bezug auf ihre organischen Zusätze, auf das Vorhandensein von Enzymen sowie auf ihren pH-Wert [GELHARD et al. 1983, VISSINK et al. 1985, VISSINK et al. 1986]. 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 eingeschränkte Wirkungsdauer, die nur für einen kurzen Zeitraum Erleichterung schafft. Diese Gründe bewegen viele Patienten häufig auf handelsübliches Mineralwasser auszuweichen, da dieses günstig und überall verfügbar ist [LOCKHART, 1991].

2.8.1. Klinische Wirkung und Akzeptanz von Speichersatzmitteln

In der Literatur existieren zahlreiche Untersuchungen zur Akzeptanz von Speichersatzmitteln bei Patienten mit Hyposalivation. Aufgrund der Unterschiede im Studiendesign sowie der Vielzahl der angewendeten Präparate, sind vergleichende Aussagen jedoch schwierig zu treffen. Festgehalten werden kann, dass nahezu alle handelsüblichen Speichersatzmittel in der Lage sind, die subjektiven Beschwerden der Betroffenen in unterschiedlichem Ausmaß zu lindern [HAHNEL et al. 2009]. Dabei zeigen muzinbasierte Präparate eine höhere Akzeptanz als Produkte auf der Basis von CMC [VISCH et al. 1986]. Auch leinsamenbasierte Substanzen bewirkten in Studien eine signifikante Linderung hyposalivationbedingter Beschwerden [JOHANSSON et al. 2001], die der Wirkung von Präparaten auf der Basis von CMC überlegen war [ANDERSSON et al. 1995]. Da die Bewertung von Speichersatzmitteln durch Patienten individuell sehr unterschiedlich ist, müssen bei der Hyposalivationsbehandlung häufig unterschiedliche Präparate getestet werden [MOMM et al. 2005].

2.8.2. Oberflächenaktivität von Speichersatzmitteln

Die im natürlichen Speichel enthaltenen Muzine setzen dessen Oberflächenspannung herab und ermöglichen so die Bildung eines haltbaren Feuchtigkeitsfilms auf der Mundschleimhaut und der Zahnoberfläche [NIEUW AMERONGEN 1987, TSCHOPPE et al. 2009]. Ein ideales Speichersatzmittel sollte dem

natürlichen Speichel ähnliche Eigenschaften in Bezug auf Benetzungsfähigkeit, Tendenz zur Bildung eines Oberflächenfilms und Viskosität aufweisen. Eine In-situ-Studie untersuchte die rheologischen Eigenschaften von Speichelersatzmitteln auf der Basis von Leinsamen (Salinum), Muzin (Salvia Orthana) und CMC (MAS 84), und fand die leinsamen- bzw. muzinbasierten Präparate in ihrer Fähigkeit zur Bildung eines Oberflächenfilms der CMC-basierten Lösung zu überlegen [CHRISTERSSON et al. 2000]. Eine andere Untersuchung konnte zeigen, dass sich drei unterschiedliche Speichelersatzmittel auf der Basis von CMC, Carbopol und HEC hinsichtlich ihrer Benetzungsfähigkeit nicht unterschieden [OLSSON et al. 1993].

Häufig wurden in der Literatur oberflächenaktiven Eigenschaften tierischer Muzine untersucht. Durch Zugabe von bovinem Submandibulärmuzin oder porcinem Magenmuzin zu einem Speichelersatzmittel, wurden eine speichelähnliche Viskosität sowie gute befeuchtende Eigenschaften auf poliertem Schmelz und oraler Mukosa erreicht [VISSINK et al. 1986]. In dem pflanzenmuzinbasierten Speichelersatzmittel Saliva natura sind die Wirkstoffe der Heilpflanze Yerpa Santa der Hauptbestandteil. Diese Stoffe bestehen aus natürlichen Polysacchariden, die genau wie das Muzin des menschlichen Speichels aus natürlichen Kohlenhydrateinheiten zusammengesetzt sind. Sie verleihen dem Speichelersatzmittel eine ähnliche Benetzungsfähigkeit und Viskosität wie die des menschlichen Speichels.

2.8.3. Wirkung von Speichelersatzmitteln auf die Zahnhartsubstanz

Eine voranschreitende Demineralisation der Zahnhartsubstanzen durch die regelmäßige Verwendung von Speichelersatzmitteln konnte bereits in mehreren Untersuchungen nachgewiesen werden [KIELBASSA & MEYER-LUECKEL 2001, MEYER-LUECKEL & KIELBASSA 2002, MEYER-LUECKEL et al. 2002]. Es wird heute nicht nur eine neutrale, d.h. nicht demineralisierende Wirkung auf Schmelz und Dentin erwartet, sondern auch ein remineralisierender Effekt. Ergebnisse aus In-vivo-Versuchen zum Einfluss von Speichelersatzmitteln auf die Zahnhartsubstanz liegen derzeit noch nicht vor, so dass Rückschlüsse nur aufgrund von In-vitro-Untersuchungen möglich sind [TSCHOPPE et al. 2010]. Zahlreiche Studien konnten hier eine demineralisierende Wirkung von künstlichem Speichel auf Schmelz [KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2006a] und Dentin [KIELBASSA & MEYER-LUECKEL 2001, MEYER-LUECKEL & KIELBASSA 2006, MEYER-LUECKEL et al. 2002, MEYER-LUECKEL et al. 2006a] nachweisen.

Der menschliche Speichel ist eine mit kalzium- und phosphationengesättigte Lösung mit annähernd neutralem pH-Wert. Während der Remineralisationsphase werden die durch Demineralisationsprozesse entstandenen Lücken in der

Zahnoberfläche durch die Einlagerung von Ionen wieder geschlossen [LAGERLOF & OLIVEBY 1994]. Die beschriebenen remineralisierenden Eigenschaften des physiologischen Speichels durch Übersättigung mit Kalzium und Phosphat sowie ein neutraler pH-Wert sollten grundsätzlich auch bei künstlich hergestellten Speichelersatzmitteln angestrebt werden.

Einen besonders starken demineralisierenden Effekt haben dabei Substanzen mit einem niedrigen pH-Wert und einem hohen Gehalt an titrierbaren Säuren [TSCHOPPE et al. 2010]. Die Zugabe von Kalzium-, Phosphat-, und Fluoridionen zu einer Lösung mit niedrigem pH-Wert kann jedoch die Demineralisation durch Veränderung des Lösungsgleichgewichtes von Apatit reduzieren [BROWN et al. 1962]. Trotzdem ist von Speichelersatzmitteln mit pH-Werten unterhalb der kritischen Grenze für Schmelz bzw. Dentin und gleichzeitig relativ hohem Gehalt an titrierbaren Säuren keine protektive Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen zu erwarten [KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA & MEYER-LUECKEL 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002].

In mehreren Untersuchungen konnte eine Demineralisation der Zahnhartsubstanzen durch die Anwendung der Speichelersatzmittel Glandosane (CMC-Basis) und Biotene (CEC-Basis) festgestellt werden [KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002]. Außerdem wurden deutlich höhere Mengen an gelöstem Phosphat nach Lagerung in Glandosane gefunden [SMITH et al. 2001]. Beide Präparate weisen einen niedrigen pH-Wert, einen hohen Gehalt an titrierbaren Säuren sowie eine vergleichsweise niedrige bzw. fehlende Konzentration von Kalzium-, Phosphat-, und Fluoridionen auf [TSCHOPPE et al. 2010].

Bereits Ende der 70er Jahre konnte in In-vitro-Studien eine Steigerung der Mikrohärtigkeit nach Lagerung von humanen Schmelzproben in dem auf CMC basierenden Speichelersatzmittel VA-Oralube beobachtet werden [SHANNON et al. 1977, SHANNON & EDMONDS 1978]. Nach Lagerung in Artisal, welches bis auf das Fehlen von Fluorid ansonsten dem oben genannten Präparat ähnlich ist, wurden Schmelz- und Dentinproben nicht weiter demineralisiert und die Läsionstiefen der Proben waren nach der In-vitro-Exposition nicht vergrößert [KIELBASSA & SHOHADAI 1999, MEYER-LUECKEL et al. 2002]. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung eines optimalen Fluoridgehaltes von Speichelersatzmitteln, um einen remineralisierenden Effekt auf die Zahnhartsubstanzen zu erreichen.

Weiterhin konnten Untersuchungen des fluorid- und kalziumionerenreichen Speichelersatzmittels Oralube (CMC-Basis) eine signifikante Verringerung der Tiefe von zuvor präparierten Schmelz- und Dentinläsionen sowie einen signifikanten Mineralgewinn innerhalb der Läsion nachweisen [SHANNON et al. 1977, SHANNON & EDMONDS 1978, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2006b]. Bei Fehlen der

hohen Mengen an Kalzium- Phosphat- und Fluoridzusätzen konnte jedoch keine Steigerung der Mikrohärtة festgestellt werden [SHANNON & EDMONDS 1978]. Der hohe Gehalt an Kalzium- und Fluoridionen führte hier zur Verschiebung des Lösungsgleichgewichtes in Richtung Hydroxylapatit, wodurch eine Remineralisation ermöglicht wurde [LARSON & BRUNN 1994],

Weitere Studien untersuchten die Wirkung von isolierten Basisstoffen verschiedener Speichersatzmittel auf die Zahnhartsubstanz und zeigten, dass der Zusatz von Muzin oder CMC zu künstlichem Speichel dessen Remineralisierungspotential verringert. Zum einen steigt durch die Zugabe der genannten Substanzen die Viskosität des Speichersatzmittels, was wiederum eine niedrigere Diffusionsrate bewirkt [FEATHERSTONE 1984]. Zum anderen besitzen Muzin und CMC die Eigenschaft, Komplexe mit Kalzium und Phosphat zu bilden, somit stehen weniger Ionen für den Remineralisierungsprozess zur Verfügung. Die Affinität von Muzin zu Kalzium ist dabei höher als die von CMC [GELHARD et al. 1983, VISSIK et al. 1985].

Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss von Speichersatzmitteln mit den gleichen Basisstoffen, jedoch mit weiteren Zusätzen wie Sorbitol oder Xylitol auf die Mikrohärtة von demineralisiertem Schmelz. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass der Zusatz Sorbitol, der einigen Speichersatzmitteln zur Süßung beigegeben wurde, einen höheren Mineralverlust der Zahnhartsubstanzen als der Zusatz Xylitol bewirkte [ARENDS et al. 1984]. Sorbitol verfügt im Gegensatz zu Xylitol über eine hohe Affinität zu Kalzium und kann daher leichter Komplexe mit diesem bilden [VISSIK et al. 1985]. Erst die Zugabe von protektiven Kalzium-, Phosphat-, und Fluoridionen (wie im Speichersatzpräparat Oralube) konnte den Mineralverlust durch Sorbitol verhindern [KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002].

In einer neueren Studie wurde der Einfluss des neu entwickelten Speichersatzmittels Saliva natura auf den Mineralgehalt und die Läsionstiefe von bovinen Schmelz und Dentinproben im Vergleich zu Gladosane untersucht [TSCHOPPE et al. 2007]. Die Autoren fanden keine Zunahme der Läsionstiefen sowie signifikant geringere Mineralverluste innerhalb der Schmelzproben nach Lagerung in Saliva natura gegenüber Gladosane und führten dies auf den höheren pH-Wert und die höhere Kalzium-Phosphatkonzentration in der Saliva natura-Lösung zurück. Jedoch bewirkte auch das neu entwickelte Präparat einen signifikanten Mineralverlust innerhalb der Dentinproben [TSCHOPPE et al. 2007]. Daraufhin wurde untersucht, wie Saliva natura modifiziert werden könnte, um einen remineralisierenden Effekt bei allen Zahnhartsubstanzen zu erreichen [TSCHOPPE et al. 2009b, TSCHOPPE et al. 2010].

Weitere Studien untersuchten den Effekt unterschiedlicher Konzentrationen von Kalzium-, Phosphat-, und Fluoridionen bzw. Sättigungen hinsichtlich

Oktakalziumphosphat, Hydroxylapatit sowie Fluorapatit auf Schmelz [MEYER-LUECKEL et al. 2006a, MEYER-LUECKEL et al. 2006b] und Dentin [MEYER-LUECKEL & KIELBASSA 2006, MEYER-LUECKEL et al. 2006a]. Hier zeigten leinsamenbasierte Lösungen nur bei einem sehr hohen Gehalt an Kalzium und Phosphat eine neutrale Wirkung auf Dentin bzw. eine remineralisierende Wirkung auf Schmelz [MEYER-LUECKEL et al. 2006a]. Das auf Leinsamen basierende Produkt Salinum führte in beiden Untersuchungen zur Demineralisation der Zahnhartsubstanz. Bei muzinbasierten Präparaten genügten dagegen geringere Ionenkonzentrationen, um eine Demineralisation zu verhindern. Zur Remineralisation waren jedoch auch hier hohe Kalzium- und Phosphatkonzentrationen erforderlich [MEYER-LUECKEL et al. 2006b, MEYER-LUECKEL & KIELBASSA 2006]. Weiterhin wurde der Einfluss von Modifikationen des Speichelersatzmittels Saliva natura mit unterschiedlichen Kalzium-Phosphat-Sättigungen (SKP) auf den Mineralgehalt und die Läsionstiefe von demineralisierten bovinen Schmelzproben evaluiert. Dabei konnte ein remineralisierender Effekt von leicht übersättigten Lösungen (SKP 1,4 - 2) festgestellt werden, welcher jedoch nicht durch einen weiteren Anstieg der Kalzium-Phosphat-Sättigung gesteigert werden konnte [TSCHOPPE et al. 2009b].

3. Ziel der Arbeit und Arbeitshypothese

Patienten mit Hyposalivation leiden meist an Rissen von Mundschleimhaut und Lippen, beklagen Geschmacksveränderungen sowie Einschränkungen der oralen Funktionen und haben Schwierigkeiten beim Kauen, Schlucken und Sprechen. Deshalb bevorzugen sie weiche Nahrung, die sehr gut an den Zähnen haftet. Die Folge ist eine häufig foudroyant auftretende Karies.

Auf Grund bisher fehlender kausaler Therapiemöglichkeiten beschränkt sich das Behandlungsziel bei Patienten mit Hyposalivation auf die symptomatische Erleichterung der Mundtrockenheit. Zur symptomatischen Behandlung der Hyposalivation stehen diverse Speichelersatzmittel zu Verfügung. Dieser künstliche Speichel sollte aus zahnmedizinischer Sicht nicht nur die Symptome der Hyposalivation 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 umständlichen Anwendung der Speichelersatzstoffe und der mangelhaften Compliance der Patienten nach Bestrahlungstherapien im Kopf-Hals-Bereich [EPSTEIN et al. 1996], weichen viele Patienten auf normales Wasser und Fluoridierungsmaßnahmen aus. Es wäre jedoch wünschenswert, ein Speichelersatzmittel zu entwickeln, welches einerseits die subjektiven Symptome der Hyposalivation lindert und andererseits durch seine Zusammensetzung remineralisierend auf die Zahnhartsubstanz wirkt und damit dem Patienten die zusätzliche mehrmals tägliche Fluoridapplikation erspart.

Das Ziel dieser In-vitro-Studie war daher, den Effekt unterschiedlicher Speichelersatzmittel allein und in Kombination mit täglicher Fluoridapplikation in Form von Mundspüllösung und hochfluoridhaltiger Zahnpasta auf demineralisierten bovinen Schmelz zu untersuchen. Als Speichelersatzmittel wurden ein experimentelles, demineralisierendes Speichelersatzmittel Glandosane und das potentiell remineralisierende modifizierte Saliva natura untersucht. Ein handelsübliches Mineralwasser diente als Kontrolle. Es wurde die Nullhypothese aufgestellt, dass die zusätzliche Anwendung der Fluoridpräparate keinen Einfluss auf die Wirkung demineralisierender bzw. remineralisierender Speichelersatzmittel hat.

4. Material und Methoden

4.1. Herstellung von Schmelzproben

Für die Untersuchung wurden 48 Rinderfrontzähne *post mortem* extrahiert. Diese lagerten nach vorsichtiger Säuberung bis zur weiteren Verarbeitung bei Raumtemperatur in 0,9%-iger Kochsalzlösung (NaCl-Lösung 0,9 %; Delta Select, Pfullingen, Deutschland). Aus der Labialfläche eines Frontzahnes wurden drei Proben ($6 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$) unter ständiger Wasserkühlung herauspräpariert (Bandsäge Exact 300cl; Exact Apparatebau, Norderstedt, Deutschland). Anschließend wurden die entstandenen, 24 mm^2 großen Proben (N=144) jeweils zu sechst in einen Block aus Kunstharz (Technovit 4071; Heraeus Kulzer, Hanau, Deutschland) eingebettet und mit Schleifpapier aufsteigender Körnung (Krönung 1200, 2500, 4000; Exact) und einer Poliermaschine (Phoenix Alpha, Wirtz-Buehler, Düsseldorf, Deutschland) bei 300 U/min poliert (Abb. 3).

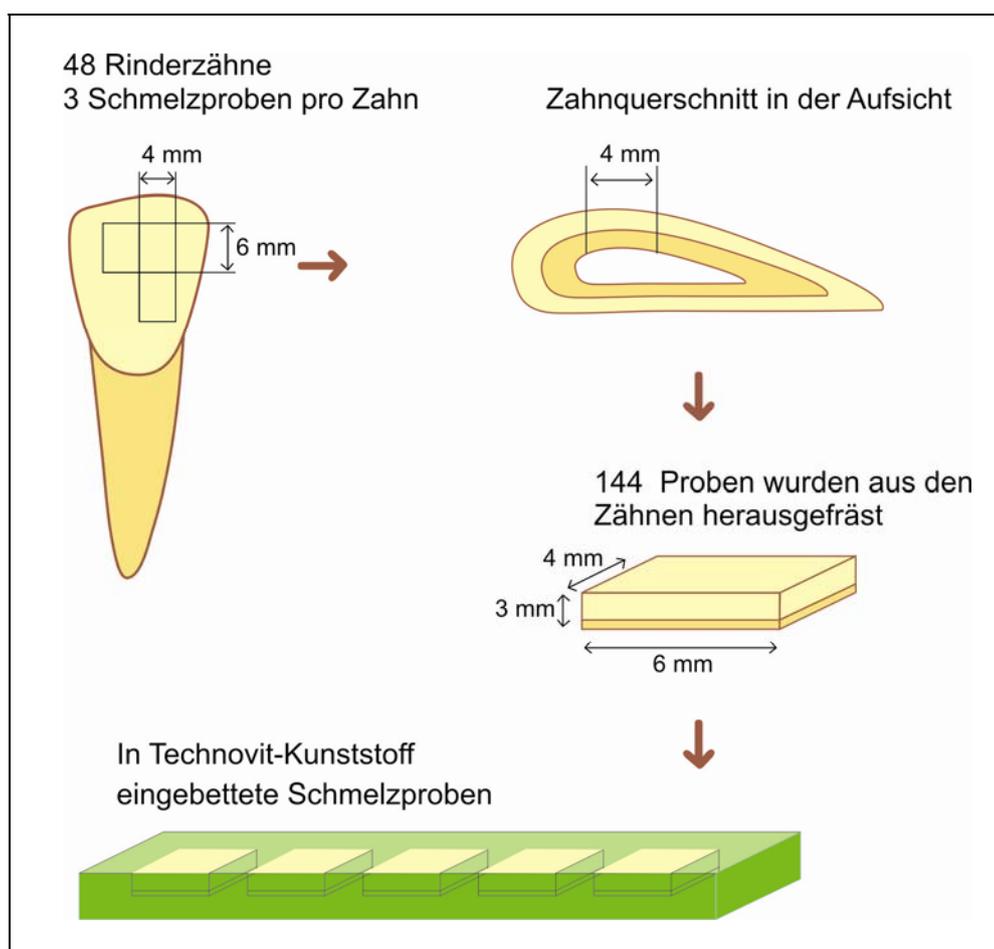


Abb. 3 Schematische Darstellung der Probenherstellung

Durch die Politur wurde die Schmelzoberfläche unter geringem Substanzabtrag (200 μm) standardisiert und zur etablierten Oberfläche parallelisiert. Danach wurden drei Bereiche jeder Schmelzoberfläche mit einem säurefesten Nagellack (Nagellack; Betrix, Frankfurt/Main, Deutschland) abgedeckt (am äußeren Drittel, am Übergang vom äußeren zum mittleren Drittel und vom mittleren zum inneren Drittel). Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die 144 Schmelzproben erneut in 0,9%iger Kochsalzlösung bei Raumtemperatur aufbewahrt.

4.2. Demineralisation der Proben

Die hergestellten Schmelzproben wurden 14 Tage lang in einem Wärmeschrank (Wärmeschrank BR 6000, Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland) bei 37 °C in einer Demineralisationslösung gelagert [BUSKES et al 1985] (Tab. VI). Dabei wurde ein initialkariöser Schmelzbereich mit einer Tiefe von 100 μm angestrebt.

Tabelle IV: Zusammensetzung der Demineralisationslösung nach Buskes]

Konzentration	Bestandteil	Menge
3mM	Kalziumchlorid-2-hydrat	2205 mg
3mM	Kaliumdihydrogenphosphat	2040 mg
50 mM	Essigsäure	15,16 g
10 M	Kalilauge ad pH 5	18 ml
16 μM	Methylendiphosphonsäure	5,28 mg
	Thymol	in Spuren
	Aqua dest.	5 Liter

Der pH-Wert wurde täglich kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert (pH-Meter CG 819; Schott, Hofheim, Deutschland). Die Einstellung erfolgte mit Milchsäure bei zu hohen und mit Kaliumhydroxid bei zu niedrigen pH-Werten (alle Chemikalien Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Deutschland), so dass während des gesamten Versuchszeitraumes ein konstanter pH-Wert von 4,95 eingehalten werden konnte. Das Fortschreiten der Demineralisation wurde mittels transversaler Mikroradiographie kontrolliert. Nach 14 Tagen war die gewünschte Demineralisationstiefe von 100 μm erreicht und ein weiterer Bereich der Probe (der restliche Bereich des äußeren Drittels) wurde mit Nagellack (Betrix) abgedeckt, um später den gesunden, den

demineralisierten und den Effektbereich miteinander vergleichen zu können (Abb. 4). Die Proben wurden nach der Demineralisation wieder in 0,9% Kochsalzlösung (NaCl-Lösung 0,9%, Delta Select) gelagert.

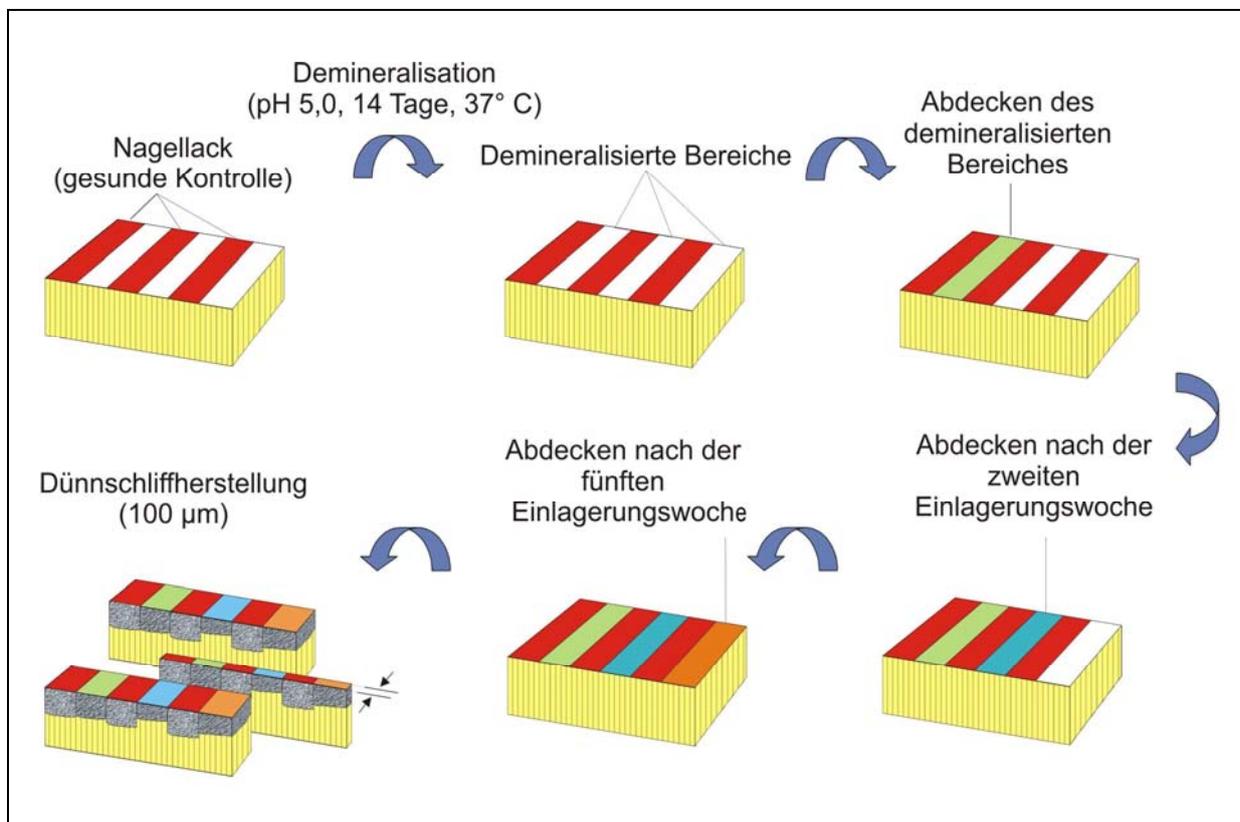


Abb. 4 Schematische Darstellung der Probenherstellung

4.3. Herstellung der Lösungen

Nach der Demineralisation wurden die Schmelzproben in drei Gruppen zu jeweils 48 Proben aufgeteilt. Es folgte die Einlagerung jeder Gruppe in eine bestimmte Lösung für fünf Wochen. Die erste Gruppe wurde in reines handelsübliches Mineralwasser (W; Kontrolle, Volvic naturelle; Danone, Frankfurt, Deutschland) mit neutralem pH-Wert (pH 7.0) und sehr niedrigem Mineralengehalt, die zweite in das Speichersatzmittel Glandosane (G; pH 5.2; Cell Pharm, Hannover, Deutschland) und die dritte in das durch die Zugabe von zusätzlichen Mengen an Kalzium, Phosphat und Fluorid modifizierte Speichersatzmittel Saliva natura [TSCHOPPE et al. 2008] (SN; pH 5.98; Medac, Hamburg, Deutschland) eingelagert. Die genauen Bestandteile und deren Konzentrationen sind der Tabelle VII zu entnehmen. Alle 48 Stunden wurden diese Lösungen erneuert und die pH-Werte mit Hilfe eines pH-Meters gemessen (CG 819, Schott).

Tabelle V: Zusammensetzung der verschiedenen Lösungen

Lösung	Konzentration der Ionen (mM)							pH-Wert	Sättigung bezüglich einer wässrigen Lösung		
	Ca	PO4	F	K	Mg	Na	Cl		DCPD	OCP	HAP
Wasser Volvic	0,3	0,2	--	0,2	0,3	0,5	0,4	7,0	0,2	0,7	3,9
Glandosane	1,01	2,57	--	19,03	0,26	14,76	33,75	5,2	0,2	0,3	0,7
mod. Saliva natura	3,2	5,0	0,1	6,7	--	--	6,3	5,98	1,3	2	7,4

Abkürzungen: DCDP: Dikalziumphosphatdihydrat, OKP: Oktakalziumphosphat, HA: Hydroxyapatit

4.4. Durchführung der Versuche

Die vorbehandelten Schmelzproben wurden in drei Gruppen zu jeweils 48 Proben aufgeteilt. Die Proben der ersten Gruppe lagerten bei 37 °C in einem Wärmeschrank (Wärmeschrank BR 6000; Heraeus) über einen Zeitraum von fünf Wochen in handelsüblichem Mineralwasser (W; Volvic; Danone), die Proben der zweiten Gruppe in dem Speichelersatzmittel Glandosane (G; Glandosane; Cell Pharm) und die Proben der dritten Gruppe in modifiziertem Saliva natura (SN; Saliva natura; Medac). Jede Gruppe wurde nochmals in vier Untergruppen mit jeweils 12 Proben unterteilt und zweimal täglich mit unterschiedlichen Fluoridpräparaten behandelt.

- Die erste Untergruppe (12 Proben) wurde nur in der jeweiligen Lösung ohne Behandlung eingelagert und diente somit als Kontrollgruppe (0).
- Die zweite Untergruppe (12 Proben) wurde zweimal täglich für jeweils 10 Minuten in Elmex sensitive Spüllösung (GABA, Lörrach, Deutschland) gelagert (ES).
- Die dritte Untergruppe (12 Proben) wurde in die Lösung eingelagert und zweimal täglich mit einem Slurry fünf Sekunden lang geputzt, das aus einem Teil Duraphat Zahnpasta (Duraphat, Colgate-Palmolive) und drei Teilen der jeweiligen Grundlösung unter manuellem Rühren hergestellt wurde. Anschließend wurde das Slurry für 2 Minuten auf den Proben belassen (D).
- Die vierte Untergruppe (12 Proben) wurde in die Lösung eingelagert, zweimal täglich mit Elmex sensitive (GABA, Lörrach, Deutschland) für jeweils 10 Minuten gespült und mit einem Slurry fünf Sekunden lang geputzt, das wiederum aus einem Teil Duraphat Zahnpasta (Duraphat, Colgate-Palmolive) und drei Teilen der jeweiligen Grundlösung bestand. Die gesamte Kontaktzeit mit dem Slurry betrug zwei Minuten (Abb. 5).

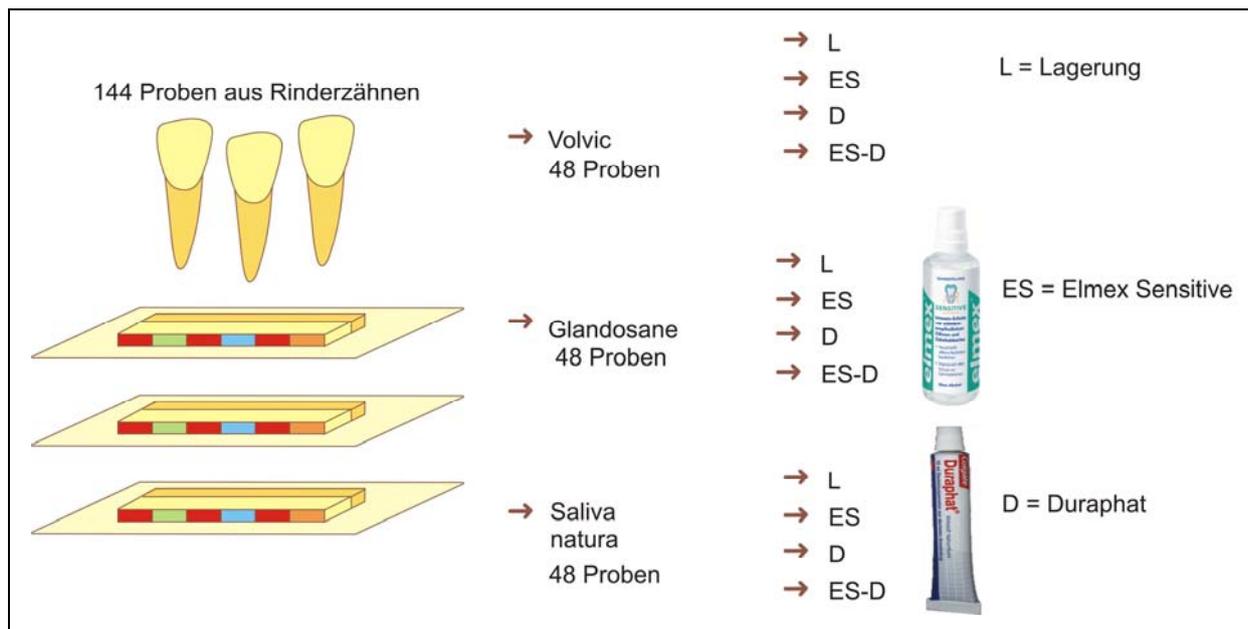


Abb. 5 Versuchsaufbau: Aufteilung der Schmelzproben in drei Gruppen. Die 4 Untergruppen wurden jeweils folgender Behandlung unterzogen: L = Lagerung, ES = Fluoridierung mit Elmex sensitive, D = Duraphat

Sowohl die Glandosane- 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 CG 819, Schott) kontrolliert. Nach 2 Wochen wurde der restliche Bereich des mittleren Drittels der Probe mit Nagellack (Nagellack; Betrix) abgedeckt, so dass ein Effektbereich entstand, der einem kurzen Zeitraum von zwei Wochen und ein zweiter Effektbereich, der einem längeren Zeitraum von fünf Wochen der Kontrolllösung (W) oder den Speichelerersatzmitteln (G oder SN) bzw. den Fluoridierungsmaßnahmen ausgesetzt war. Zum Schluss der Einlagerungszeit entstanden sechs verschiedene Zonen (G: gesunder Bereich, D: Demineralisationszone, G: gesunder Bereich, E2: Zwei-Wochen-Effektzone, G: gesunder Bereich und E5: Fünf-Wochen-Effektzone). Nach Abschluss der Versuche wurden die Proben wieder in 0,9% Kochsalzlösung (NaCl-Lösung 0,9%, Delta Select) gelagert. Die Fluoridkonzentrationen, pH-Werte und die wichtigsten Bestandteile der unterschiedlichen Produkte sind in Tabelle VI dargestellt.

Tabelle VI: Inhaltsstoffe und pH-Werte der Fluoridpräparate

Präparat	Fluor- Verbindung	Fluor- Gehalt	Sonstige Bestandteile
Elmex sensitive	Olaflur Kaliumfluorid	250 ppm	Wasser, Propylenglykol, PEG-40 hydriertes Rezinusöl, Aroma, PVP/ Dimethylamino-ethylmethacrylat Polycarbamyl Polyglykol Ester, Saccharin, Hydroxyethylcellulose, Kaliumhydroxid, Polyaminopropyl Biguanid
Duraphat	Natriumfluorid	5000 ppm	Ethanol, Gebleichtes Wachs, Kolophonium, Himbeer-Aroma, Schellack, Mastix, Saccharin

4.5. Verarbeitung der Proben

Nach Beendigung der In-vitro-Exposition wurden die Proben senkrecht zur Schmelzoberfläche mit einer Bandsäge (Bandsäge Exact 300cl, Exact Apparatebau) 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 (Uhu, Bühl, Deutschland) auf einen Objektträger (Diaplus, Oststeinbeck, Deutschland) aus Plexiglas geklebt. Mit Hilfe einer 200 µm dicken diamantierten Bandsäge (Bandsäge Exact 300cl, Exact Apparatebau) wurden unter ständiger Wasserkühlung 300 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 (Exact Mikroschleifsystem, Exact Apparatebau) 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 (Digimatic Bügelmessschraube, Mitutoyo, Kawasaki, Japan) bei einer Genauigkeit von 1 µm überprüft wurde, betrug ca. 100 µm.

Die fertig gestellten Dünnschliffe wurden im Anschluss mit einem Skalpell (Feather, Osaka, Japan) vorsichtig vom Objektträger (Diaplus) gelöst und mit einem Klebestreifen (Leukofix, BSN medical Hamburg, Deutschland) auf einem TMR-Probenhalter (Charité Facility Management, Mechanische Werkstätten, Berlin Deutschland) fixiert. Bis zur transversalen Mikroradiografie wurden die Proben befestigt am Halter bei Raumtemperatur in 0,9%iger Kochsalzlösung gelagert (Abb. 6).

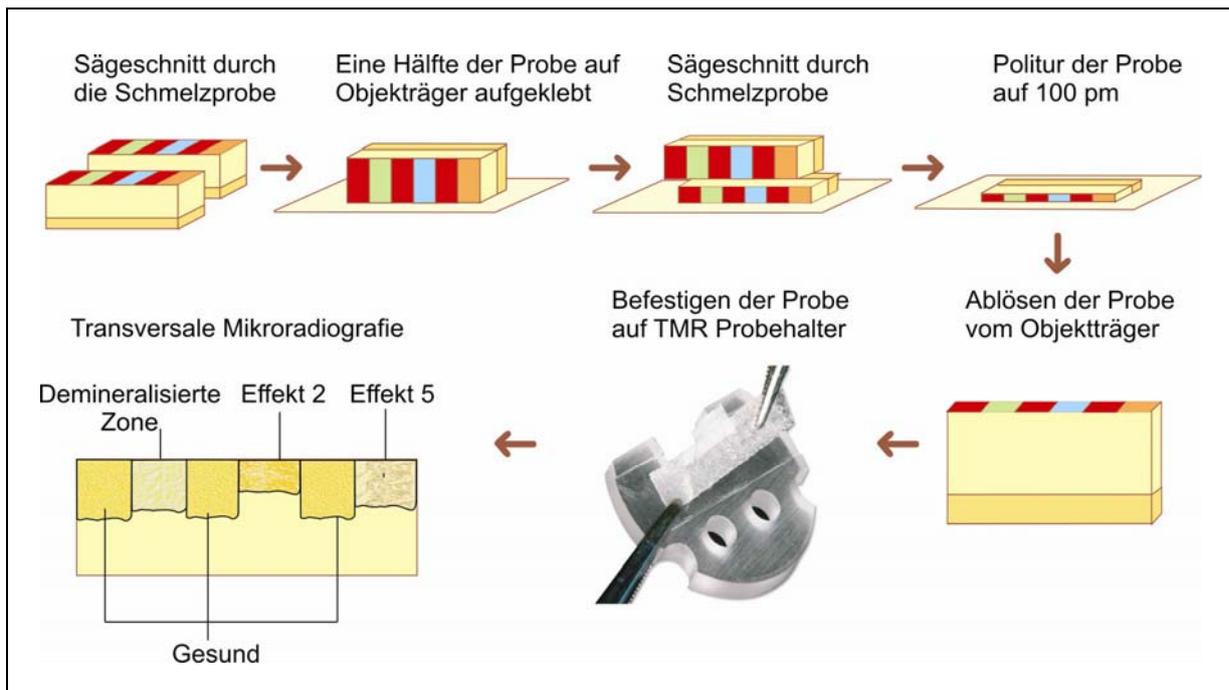


Abb. 6 Vorbereitung der Proben für die transversale Mikroradiografie

4.6. Transversale Mikroradiografie

Die transversale Mikroradiografie ist eine nicht destruktive 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, Philips, Eindhoven, Niederlande), einem Röntgentubus und einem linsenlosen Photoapparatgehäuse, in welches die Probe eingebracht wird. In dem Kameragehäuse ist auf Filmhöhe eine Aluminiumschleife für transversale Mikroradiogramme montiert, die dazu dient, den Computer für die mikroradiografische Auswertung zu kalibrieren. Zur Aufnahme und Fixierung des Probenhalters diente ein Aluminiumschlitten. Der Aluminiumschlitten gewährleistet die exakte Position der Probe bezüglich der Aluminiumschleife und ermöglicht das Einführen und die Entnahme des Probenhalters bei geschlossenem Kameragehäuse. Je nach Probenmaterial wird mit unterschiedlicher Energie und Belichtungszeit ein spezieller Film beleuchtet und somit ein Mikroradiogramm erzeugt. Die Probe auf dem TMR-Probenhalter wurde zusammen mit der Aluminiumschleife durch Röntgenstrahlung auf einen hoch auflösenden Film (high speed holographic film; Kodak SO 253; Stuttgart, Deutschland) projiziert. Dabei wurden Röntgenstrahlen in einer vertikal montierten Röntgenröhre (PW 1730/10, Phillips) von einer Kupferanode mit Nickelfilterung emittiert. Auf den Mikroradiogrammen konnte dann die Schwärzung im Bereich des Präparates durch den Vergleich mit einer mitbelichteten Aluminiumschleife quantitativ bezüglich der Läsionstiefe und des Mineralverlustes ausgewertet werden (Abb. 7).

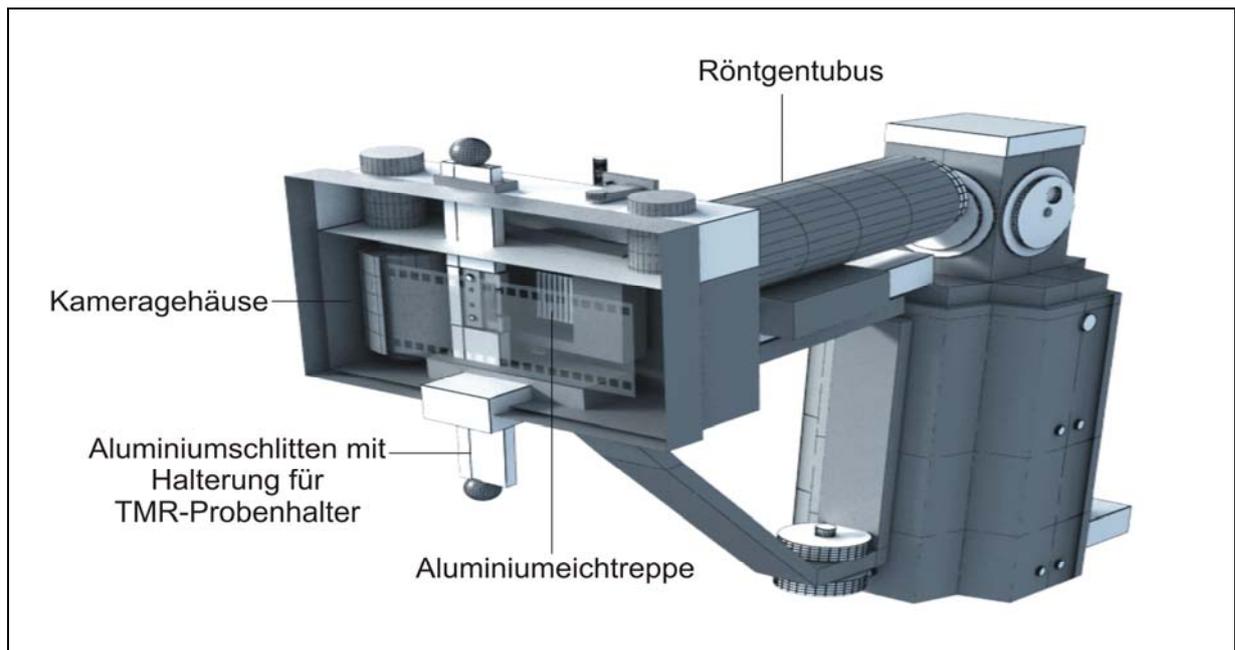


Abb. 7 Apparatur der transversalen Mikroradiographie (Abteilung für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin)

4.7. Herstellen der Mikroradiogramme

Zur Anfertigung der Mikroradiogramme diente ein 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 daraufhin 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. Der Aluminiumschlitten befand sich rechts neben einer Aluminiumeichtreppe, die auf Filmhöhe montiert war. Diese Eichtreppe diente der Kalibrierung des Computers für die Auswertung der mikroradiografischen Filme. Die mikroradiografische Aufnahme erfolgte bei einer Röhrenspannung von 20 kV und einem Röhrenstrom von 20 mA über einen Zeitraum von 10 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 60318; Zeiss, Oberkochen,

Deutschland) vergrößert. Durch eine an das Mikroskop angeschlossene Videokamera (CCD-Videokamera Modul XC 77CE, 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 Research 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 (G) eingestuft wurde. Dieser Wert diente als Grundlage für die Berechnung des Mineralverlustes und der Läsionstiefe. Der zweite Bereich entspricht dem demineralisierten Anteil der Probe (D). Die dritte und vierte Messung erfassten den Effektbereich und zeigten die Auswirkungen der Lagerung und Fluoridierung nach einem Zeitraum von 2 Wochen (Effektbereich 2, E2) bzw. 5 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 2 ($\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$, $LT_{\text{Effekt 2}}$) bzw. 5 ($\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$, $LT_{\text{Effekt 5}}$) 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 2 und 5 Wochen berechnet.

4.9. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der SPSS-Software (Version 11.5.1. für Windows; SPSS, München, Deutschland). Die im Rahmen der mikroradiografischen Untersuchung ermittelten Mineralverluste und Läsionstiefen wurden der Varianzanalyse unterzogen. Die Einzelvergleiche zwischen den Gruppen erfolgten mit dem Tukey *post-hoc* Test. Der Vergleich zwischen den Mineralverlusten und Läsionstiefen nach Demineralisation und den Mineralverlusten und Läsionstiefen nach Einwirkung der verwendeten Lösungen innerhalb einer Probe erfolgte mit dem gepaarten *t*-Test (Bonferroni Korrektur Faktor 12) Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests jeweils mit 5 % festgelegt.

5. Ergebnisse

Alle *in vitro* demineralisierten Proben zeigten nach Lagerung in der Demineralisationslösung einen Läsionskörper mit einer intakten Oberflächenschicht, die keine erosiven oder abrasiven Verluste aufwies. Nach Demineralisation gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Mineralverlustes und der Läsionstiefe zwischen den Gruppen ($p > 0,05$; ANOVA). 2 Proben gingen während der Auswertung verloren.

5.1. Quantitative Auswertung

5.1.1. Mineralverlust nach 2 und 5 Wochen

Die Tabelle IX zeigt die mittleren Mineralverluste (MW) sowie die dazugehörigen Konfidenzintervalle (KI unteres; oberes) 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 2 ($\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$) und 5 Wochen ($\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$).

Tabelle VII: Mineralverlust (ΔZ ; Vol.% \times μm) nach Demineralisation (ΔZ_{Demin}) und Lagerung für 2 Wochen ($\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$) sowie 5 Wochen ($\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$)

Lösung	B	Mineralverlust (Vol.% \times μm)							
		ΔZ_{Demin}		$\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$		p	$\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$		p
		MW	KI 95%	MW	KI 95%		MW	KI 95%	
Wasser	0	4211	3554,4869	3890	3223,4557	0.001	3765	2943,4586	0.072
	ES	4097	3544,4651	3726	3077,4375	0.036	3556	2917,4195	0.012
	D	3798	3208,4388	3364	2776,3952	0.001	3092	2441,3744	0.012
	ES-D	3827	3424,4231	3581	2954,4208	1	3440	2803,4077	0.468
Glandosane	0	4267	3471,5063	5314	4266,6361	0.001	7199	6080,8319	0.001
	ES	4307	3615,4999	4108	3282,4933	1	3807	3141,4474	0.084
	D	3945	3479,4410	3663	2974,4353	1	3326	2652,4000	0.3
	ES-D	3767	3090,4444	3609	3038,4179	1	3514	2521,4507	1
mod. Saliva natura	0	4798	4147,5450	3874	3251,4496	0.001	3228	2470,3985	0.001
	ES	4332	3631,5032	3515	2916,4114	0.001	3091	2435,3747	0.001
	D	4204	3487,4920	3373	2510,4235	0,132	2738	2211,3266	0.001
	ES-D	3800	3151,4448	2872	2255,3490	0.001	2829	2356,3302	0.001

Signifikante Unterschiede zwischen den Werten nach Demineralisation und Lagerung in den verschiedenen Lösungen innerhalb der einzelnen Gruppen berechnet mit Hilfe des gepaarten *t*-Tests (Bonferroni Korrektur Faktor 12) sind durch die *p*-Werte dargestellt. Signifikante Remineralisationen sind in schwarz und Demineralisationen in grau hervorgehoben. Abkürzungen: MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, B = Behandlung (0 = keine, E = Elmex sensitive, D = Duraphat, ES-D = Elmex sensitive + Duraphat).

Nach zweiwöchiger Lagerung konnte bei den in Mineralwasser gelagerten und nicht zusätzlich behandelten Proben (W-0) eine signifikante Abnahme des Mineralverlustes im Vergleich zu den Ausgangswerten festgestellt werden (gepaarter t -Test, $p = 0,001$). Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Proben dieser Gruppe (W-0) nach fünfwöchiger Lagerung nicht signifikant von dem demineralisierten Bereich bezüglich des Mineralverlustes ($p > 0,05$). Die Behandlung der in Mineralwasser gelagerten Proben mit Elmex sensitive sowie mit Duraphat (W-ES, W-D) zeigte sowohl nach der zweiten Woche als auch nach der fünften Woche eine signifikante Reduktion des Mineralverlustes im Vergleich zu den Ausgangswerten ($p < 0,05$). In der Kombinationsgruppe (W-ES/D) wiesen die Schmelzproben nach zwei- und fünfwöchiger Lagerung keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Mineralverlusts im Vergleich zur Baseline auf ($p > 0,05$; Tabelle VII).

Die zwei- und fünfwöchige Lagerung der Schmelzproben in Glandosane ohne zusätzliche Fluoridierungsmaßnahmen (G-0) bewirkte einen signifikant erhöhten Mineralverlust im Vergleich zum demineralisierten Bereich ($p < 0,05$). Einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Mineralverlustes nach zwei- und fünfwöchiger Lagerung konnte durch die zusätzlichen Fluoridierungsmaßnahmen nicht beobachtet werden ($p > 0,05$; Tabelle VII).

Mit Ausnahme der Saliva natura-Gruppe, die mit Duraphat behandelt wurde, zeigten alle Proben in Saliva natura nach zwei Wochen Lagerung einen signifikant niedrigen Mineralverlust im Vergleich zu den Ausgangswerten ($p < 0,05$). Auch nach fünf Wochen Lagerung unterschieden sich die in Saliva natura gelagerten Schmelzproben bezüglich des Mineralverlustes signifikant von dem demineralisierten Bereich ($p < 0,05$). Die (SN-D)-Gruppe wies als einzige Gruppe nach zwei Wochen Lagerung keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Baseline auf ($p > 0,05$; Tabelle VII).

In Abbildung 10 wird der absolute Mineralverlust (in Vol.% \times μm) nach zwei- und fünfwöchiger Lagerung der demineralisierten Schmelzproben in den verschiedenen Lösungen dargestellt.

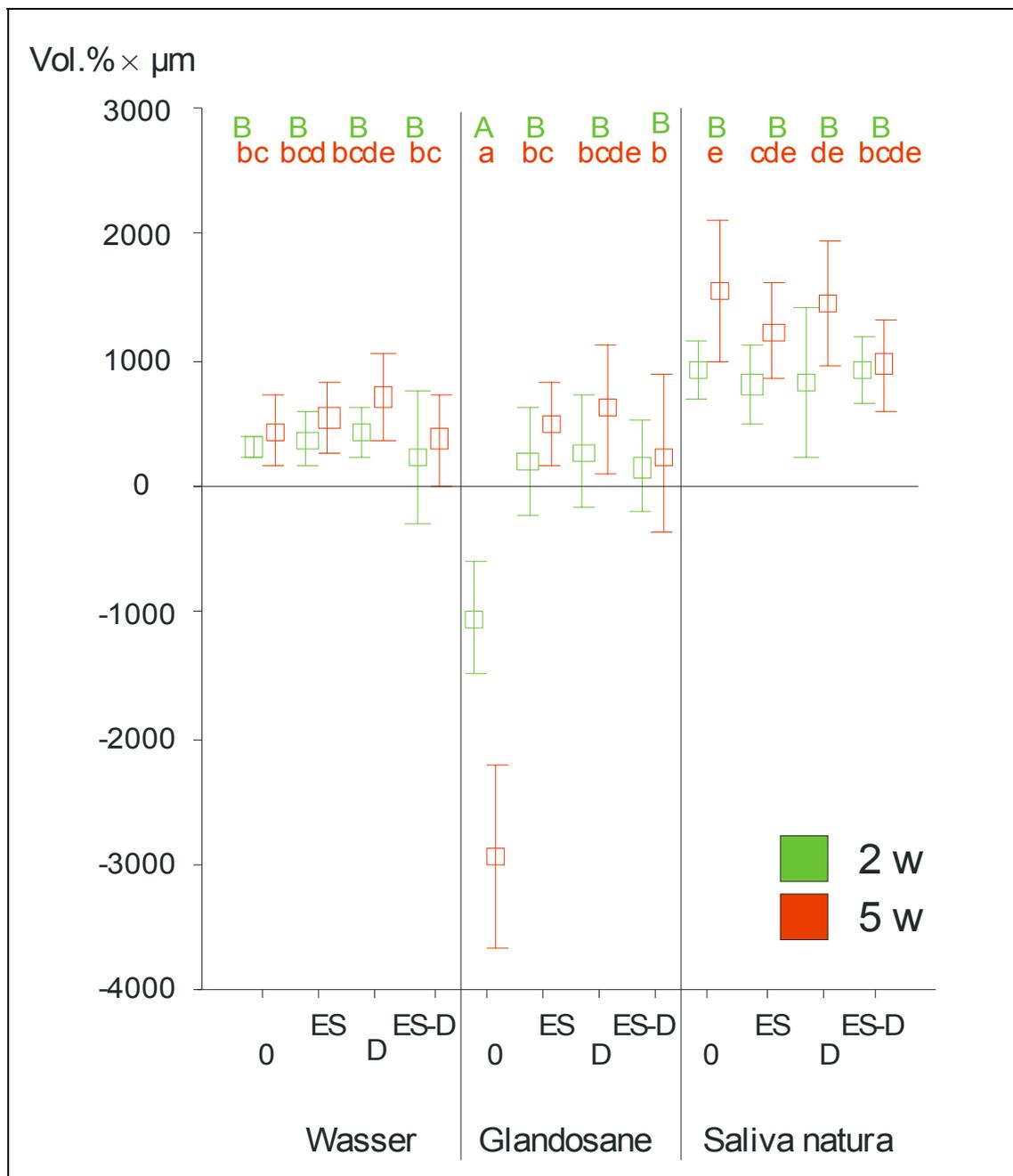


Abb. 8 Die Ergebnisse des Mineralverlusts (Vol.% \times μm) nach Lagerung der Schmelzproben in den verschiedenen Lösungen Wasser, Glandosane und Saliva natura für zwei (grün) und fünf Wochen (orange) sind in Abbildung 8 dargestellt. In den jeweiligen Gruppen wurden die Proben wie folgt behandelt: 0 = keine Behandlung, ES = Elmex sensitive, D = Duraphat, ES-D = Elmex sensitive/ Duraphat. Die Gruppen mit den gleichen Buchstaben unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$; ANOVA, Tukey *post-hoc* Test).

Sowohl nach zwei- als auch nach fünfwöchiger Lagerung zeigten die in Glandosane (G-0) gelagerten Proben im Vergleich zu allen anderen Gruppen eine signifikante Zunahme des Mineralverlustes ($p < 0,05$; ANOVA, Tukey *post-hoc* Test). Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Mineralverlustes der Schmelzproben zwischen den beiden anderen Gruppen Saliva natura und Mineralwasser konnte nach zweiwöchiger Lagerung (SN-0, W-0) nicht festgestellt werden. Erst nach fünfwöchiger Lagerung zeigten die in Saliva natura gelagerten Schmelzproben (SN-0) eine signifikante Reduktion des Mineralverlustes gegenüber den in Mineralwasser gelagerten Proben ($p < 0,05$).

Die in Mineralwasser (W) und Saliva natura (SN) gelagerten und fluoridierten Proben unterschieden sich sowohl nach zwei- als auch nach fünfwöchiger Lagerung nicht signifikant von den gelagerten und nichtbehandelten Proben ($p > 0,05$). Lediglich in der Glandosane Gruppe (G) zeigten die fluoridierten Schmelzproben (ES, D, sowie ES-D) eine signifikante Abnahme des Mineralverlustes ($\Delta\Delta Z_{\text{Effekt 2}}$ und $\Delta\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$) im Vergleich zu den gelagerten und nicht fluoridierten Proben ($p < 0,05$).

5.1.2. Läsionstiefe nach 2 und 5 Wochen

Die mittleren Läsionstiefen (MW) der demineralisierten und den verschiedenen Lösungen ausgesetzten Bereiche sind in Tabelle (VIII) zusammengestellt.

Tabelle VIII: Mittelwerte der Läsionstiefe (LT) nach Demineralisation (LD_{Demin}) und Lagerung für 2 Wochen ($LT_{\text{Effekt 2}}$) sowie 5 Wochen ($LT_{\text{Effekt 5}}$)

Lösung	B	Läsionstiefe (μm)							
		LD_{Demin}		$LD_{\text{Effekt 2}}$		p	$LD_{\text{Effekt 5}}$		p
		MW	KI 95%	MW	KI 95%		MW	KI 95%	
Wasser	0	130	118,142	127	114,141	1	122	109,135	0.132
	ES	134	122,146	122	111,133	0.001	124	109,138	0.396
	D	124	114,135	110	100,121	0.001	110	98,122	0.024
	ES-D	124	117,132	119	104,135	1	118	106,130	1
Glandosane	0	137	114,160	171	143,200	0.001	236	213,258	0.001
	ES	140	128,152	130	108,153	1	118	108,128	0.001
	D	126	118,135	124	108,141	1	111	99,123	0.06
	ES-D	133	119,147	123	113,134	0.648	126	111,141	1
mod. Saliva natura	0	144	129,159	123	110,136	0.001	109	93,125	0.001
	ES	140	128,151	120	111,130	0.001	113	104,123	0.001
	D	138	121,154	118	99,136	0.216	106	94,118	0.001
	ES-D	130	119,140	113	103,123	0.001	107	99,115	0.001

Signifikante Unterschiede zwischen den Werten nach Demineralisation und Lagerung in den verschiedenen Lösungen innerhalb der einzelnen Gruppen berechnet mit Hilfe des gepaarten *t*-Tests (Bonferroni Korrektur Faktor 12) sind durch die p-Werte dargestellt. Signifikante Remineralisationen sind in schwarz und Demineralisationen in grau hervorgehoben. Abkürzungen: MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, B = Behandlung (0 = keine, E = Elmex sensitive, D = Duraphat, ES-D = Elmex sensitive + Duraphat).

Während die Wasser Gruppe, die mit Duraphat (W-D) behandelt wurde, als einzige Gruppe nach fünf Wochen eine statistisch signifikante Reduktion der Läsionstiefe im Vergleich zur Baseline aufwies ($p < 0,05$; gepaarter t -Test), war bei allen anderen Wasser Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Läsionstiefe zu erkennen ($p > 0,05$; Tabelle VIII).

Die in Glandosane gelagerten und nichtbehandelten Schmelzproben (G-0) zeigten sowohl nach zwei- als auch nach fünfwöchiger Lagerung eine statistisch signifikante Zunahme der Läsionstiefe $LT_{\text{Effekt } 2}$ und $LT_{\text{Effekt } 5}$ im Vergleich zum demineralisierten Bereich ($p < 0,05$). Alle anderen Schmelzproben, die in Glandosane für zwei Wochen und fünf Wochen gelagert und unterschiedlich fluoridiert wurden, wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Läsionstiefe auf ($p > 0,05$; Tabelle VIII).

Bei allen in Saliva natura gelagerten Schmelzproben konnte nach zwei und fünf Wochen Lagerung eine signifikante Reduktion der Läsionstiefe LT im Vergleich zum demineralisierten Bereich beobachtet werden ($p < 0,05$). Die Saliva natura Gruppe, die mit Duraphat behandelt wurde, wies als einzige Gruppe nach zweiwöchiger Lagerung keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Baseline auf (Tabelle VIII).

Die Ergebnisse der Läsionstiefen (μm) nach zwei- und fünfwöchiger Lagerung der demineralisierten Schmelzproben in den verschiedenen Lösungen sind in Abbildung 9 dargestellt.

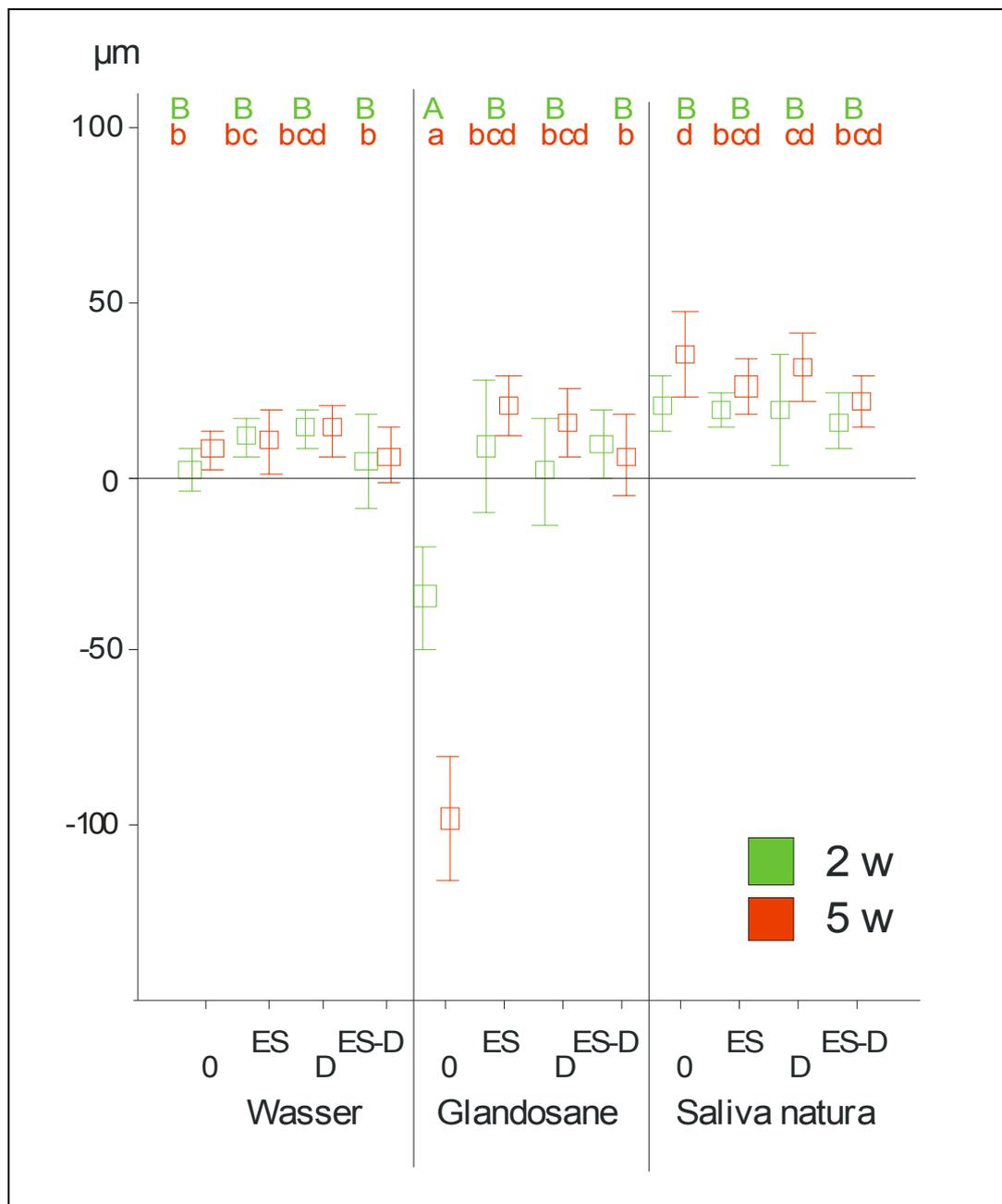


Abb. 9 Die Ergebnisse der Läsionstiefen (μm) nach Lagerung der Schmelzproben in den verschiedenen Lösungen Wasser, Glandosane und Saliva natura für zwei (grün) und fünf Wochen (orange) sind in Abbildung 9 dargestellt. In den jeweiligen Gruppen wurden die Proben wie folgt behandelt: 0 = keine Behandlung, ES = Elmex sensitive, D = Duraphat, ES-D = Elmex sensitive/ Duraphat. Die Gruppen mit den gleichen Buchstaben unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$; Anova, *post hoc* test).

Beim Vergleich der drei Gruppen miteinander (Saliva natura, Mineralwasser und Glandosane) zeigten die in Glandosane gelagerten Proben sowohl nach zwei- als auch nach fünfwöchiger Lagerung eine signifikante Zunahme der Läsionstiefe ($p < 0,05$; ANOVA, Tukey *post-hoc* Test). Die Lagerung in Saliva natura führte im Vergleich zu allen anderen Speichelersatzmitteln zu einer signifikanten Abnahme der Läsionstiefe ($p < 0,05$).

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Läsionstiefe zwischen den fluoridierten und nichtfluoridierten Proben der Mineralwasser- und Saliva natura-Gruppe konnte nicht beobachtet werden ($p > 0,05$; ANOVA, Tukey *post-hoc* Test). Im Gegensatz dazu, unterschieden sich die in Glandosane gelagerten und fluoridierten Schmelzproben bezüglich der Läsionstiefe signifikant von den Proben, die ohne Behandlung in Glandosane gelagert wurden ($p < 0,05$).

5.2. Qualitative Auswertung

5.2.1. Mikroradiografische Auswertung des Mineralverlusts

Nach der Demineralisation zeigten alle Schmelzproben drei Zonen; eine pseudointakte Oberflächenschicht, einen Läsionskörper und eine Zone der fortschreitenden Demineralisation. Mit zunehmender Tiefe sank der Mineralgehalt innerhalb des Läsionskörpers auf den tiefsten Stand und stieg danach in die Zone der fortschreitenden Demineralisation und zum Schluss in den gesunden Schmelzbereich. Mit Hilfe der TMR-Software wurde die Fläche zwischen der Messkurve des demineralisierten und der des gesunden Bereiches als Ausmaß des Mineralverlustes berechnet.

In den Abbildungen 10 und 11 sind die Mittelwerte der in Glandosane gelagerten und nichtbehandelten Proben (G-0) dargestellt. Der Mineralgehalt nach zwei und fünf Wochen hat im Vergleich zu dem Mineralgehalt im demineralisierten Bereich der Proben deutlich abgenommen. Der Mittelwertgraf der Glandosane Gruppe zeigte das typische Verlaufsmuster einer initialkariösen Läsion mit verringertem Mineralgehalt in der Oberflächenschicht und verbreitetem Läsionskörpers im Vergleich zum demineralisierten Bereich. Die Abnahme des Mineralgehaltes und die Läsionstiefenzunahme wiesen auf eine voranschreitende Demineralisation der in Glandosane gelagerten Proben hin.

Der Mittelwertgraf der Schmelzproben, die nach Demineralisation für zwei bzw. fünf Wochen in modifiziertem Saliva natura ohne zusätzliche Fluoridungsmaßnahmen gelagert wurden, ist ebenfalls in den Abbildungen 10 und 11 dargestellt. Der Mittelwert des demineralisierten Bereichs lag bei $4798 \text{ Vol.} \% \times \mu\text{m}$ für den Mineralverlust und 144

μm für die Läsionstiefe. In den Effektbereichen betragen die Werte für den Mineralverlust $3874 \text{ Vol.}\% \times \mu\text{m}$ nach zwei Wochen und $3228 \text{ Vol.}\% \times \mu\text{m}$ nach fünf Wochen. Die Werte für die Läsionstiefe betragen $123 \mu\text{m}$ nach zwei Wochen und $109 \mu\text{m}$ nach fünf Wochen. Dabei konnte man eine Abnahme der Läsionstiefe nach zwei- und fünfwöchiger Lagerung feststellen und der Mineralverlust stieg nach zwei und fünf Wochen Lagerung deutlich an. Die Saliva natura Gruppe zeigte nach zweiwöchiger Lagerung eine geringfügige und nach fünfwöchiger Lagerung eine deutliche Abflachung des Mittelwertgrafens, was auf eine Mineraleinlagerung, eine Verkleinerung des Läsionskörpers und damit eine fortschreitende Remineralisation hindeutet.

Bei den in Mineralwasser gelagerten Proben betrug der Mittelwert für den Mineralverlust und die Läsionstiefe des demineralisierten Bereiches $4211 \text{ Vol.}\% \times \mu\text{m}$ bzw. $130 \mu\text{m}$. Im Effektbereich zwei waren der Mineralverlust mit $3890 \text{ Vol.}\% \times \mu\text{m}$ und die Läsionstiefe mit $127 \mu\text{m}$ im Vergleich zum demineralisierten Bereich geringfügig verändert. Nach fünf Wochen Expositionszeit hatte sich der Mittelwert für den Mineralverlust mit $3765 \text{ Vol.}\% \times \mu\text{m}$ und die Läsionstiefe mit $122 \mu\text{m}$ weiter leicht erhöht. Der Mittelwertgraf der Mineralwasser Gruppe zeigte annähernd den Verlauf der Demineralisationskurve mit leichtem Anstieg des Mineralgehaltes nach zwei Wochen Lagerung. Dies deutet weder auf eine De- noch Remineralisation hin.

Von allen Proben zeigten die in Glandosane gelagerten Proben die niedrigsten Werte hinsichtlich des Mineralverlustes und der Läsionstiefe ($\Delta\Delta Z_{\text{Effekt 2}} / \Delta\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$ und $\Delta LD_{\text{Effekt 2}} / \Delta LD_{\text{Effekt 5}}$). Die Proben der Saliva natura Gruppe wiesen gegenüber den im Wasser gelagerten Proben leicht höhere Werte auf ($\Delta\Delta Z_{\text{Effekt 2}} / \Delta\Delta Z_{\text{Effekt 5}}$ und $\Delta LD_{\text{Effekt 2}} / \Delta LD_{\text{Effekt 5}}$). Eine weitere Zunahme konnte erst nach der fünften Lagerungswoche beobachtet werden (Abb. 11).

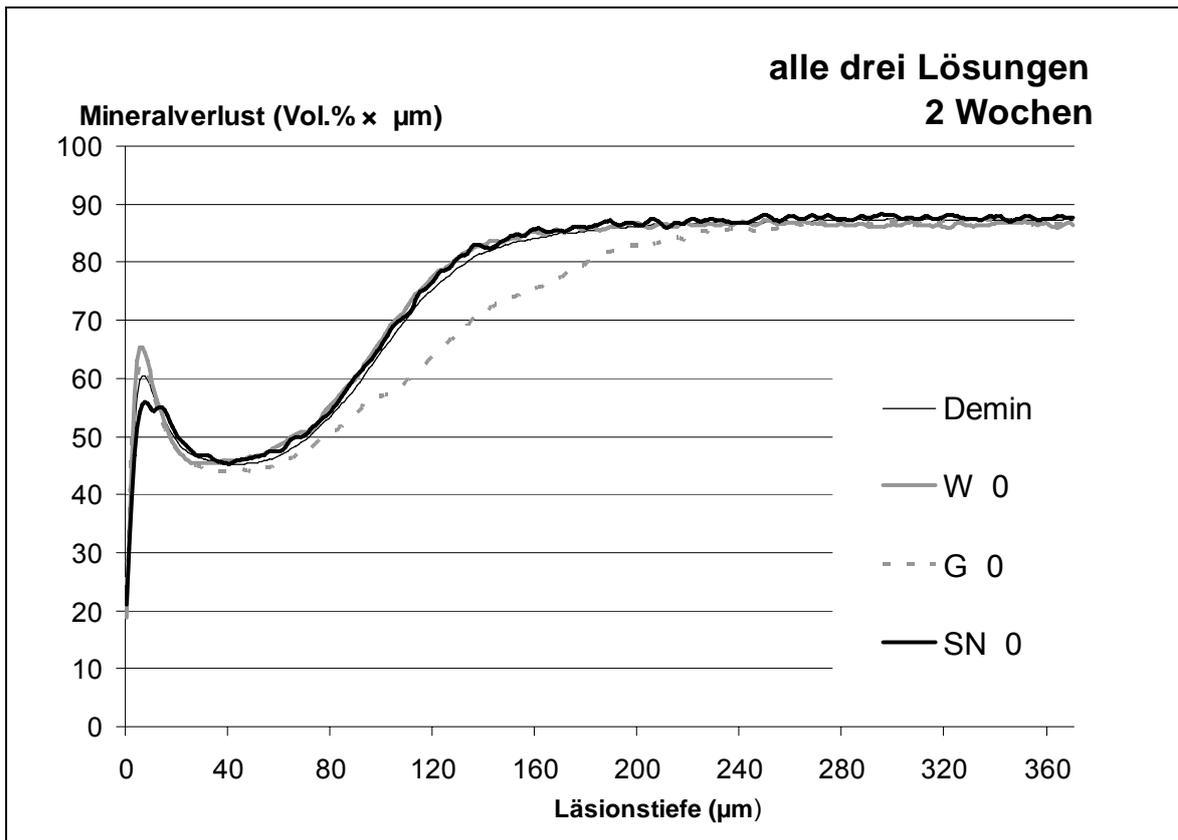


Abb. 10 Mittelwertgraf des Mineralverlustes (ΔZ) der Schmelzproben nach zweiwöchiger Lagerung in Wasser, Glandosane und Saliva natura

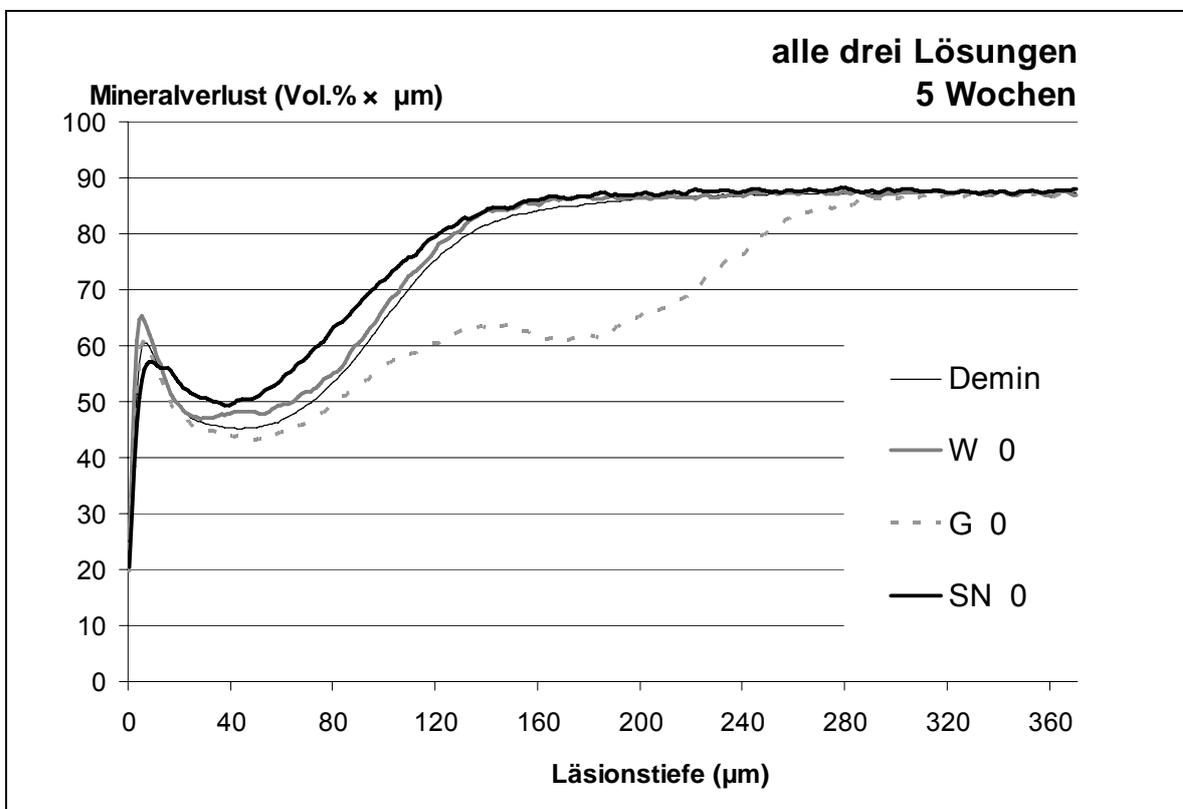


Abb. 11 Mittelwertgraf des Mineralverlustes (ΔZ) der Schmelzproben nach fünfwöchiger Lagerung in Wasser, Glandosane und Saliva natura

In Abbildung 12 sind die Mittelwertgraf der in Glandosane gelagerten fluoridierten und nichtfluoridierten Proben nach zwei Wochen dargestellt (G-0, G-ES, G-D und G-ES/D). Nach zweiwöchiger Lagerung in Glandosane waren bei den nichtbehandelten Proben (G-0) signifikante Unterschiede im Vergleich zu den fluoridierten Proben (G-ES, G-D, G-ES/D) zu beobachten ($p < 0,05$; ANOVA, Tukey *post-hoc* Test). Der Mittelwertgraf der nichtbehandelten Proben (G-0) zeigte eine Verbreiterung des Läsionskörpers und einen erhöhten Mineralverlust, während die Proben, die mit Elmex sensitive und/oder Duraphat behandelt wurden, einen ähnlichen Verlauf wie der Mittelwertgraf der Demineralisation aufwiesen. Dies deutet auf eine Demineralisation der nichtbehandelten Proben und ein Ausbleiben der Demineralisation bei den fluoridierten Proben hin. Die in Glandosane gelagerten und unterschiedlich fluoridierten Proben unterschieden sich hinsichtlich des Mineralgehaltes und der Läsionstiefe nicht signifikant voneinander und zeigten annähernd einen ähnlichen Kurvenverlauf. Dies lässt weder auf eine Mineralisierung noch auf eine Demineralisation schließen.

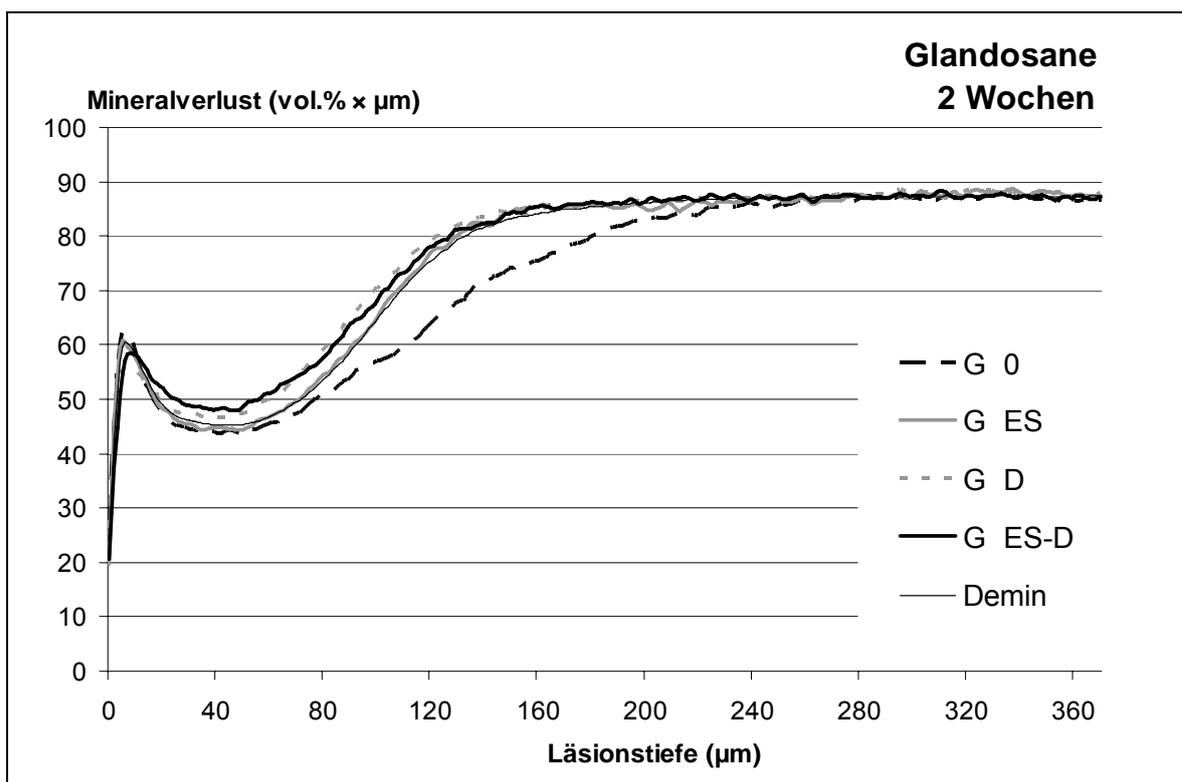


Abb. 12 Mittelwertgraf des Mineralverlustes (ΔZ) der Schmelzproben nach zweiwöchiger Lagerung in Glandosane

Auch nach fünf Wochen Lagerung in Glandosane unterschieden sich die fluoridierten und nichtfluoridierten Schmelzproben hinsichtlich des Mineralverlustes und der Läsionstiefe signifikant voneinander ($p < 0,05$; ANOVA, Tukey *post-hoc* Test). Die nichtbehandelten Schmelzproben wiesen im Vergleich zu den fluoridierten Proben in Glandosane eine signifikante Zunahme des Mineralverlustes und der Läsionstiefe auf ($p > 0,05$). In Abbildung 13 sind die Mittelwertgraf der Schmelzenproben nach fünfwöchiger Lagerung in Glandosane dargestellt. Der Mittelwertgraf der unbehandelten Schmelzproben zeigte eine weitere Verbreiterung des Läsionskörpers sowie einen zunehmenden Mineralverlust und damit eine fortschreitende Demineralisation der Schmelzproben. Bei den fluoridierten Proben waren keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Mineralverlust und die Läsionstiefe zwischen den Gruppen zu erkennen ($p > 0,05$). Die Mittelwertgraf zeigten einen ähnlichen Verlauf wie der Mittelwertgraf nach der Demineralisation. Dies deutet weder auf eine Mineralisierung noch auf eine Demineralisation hin.

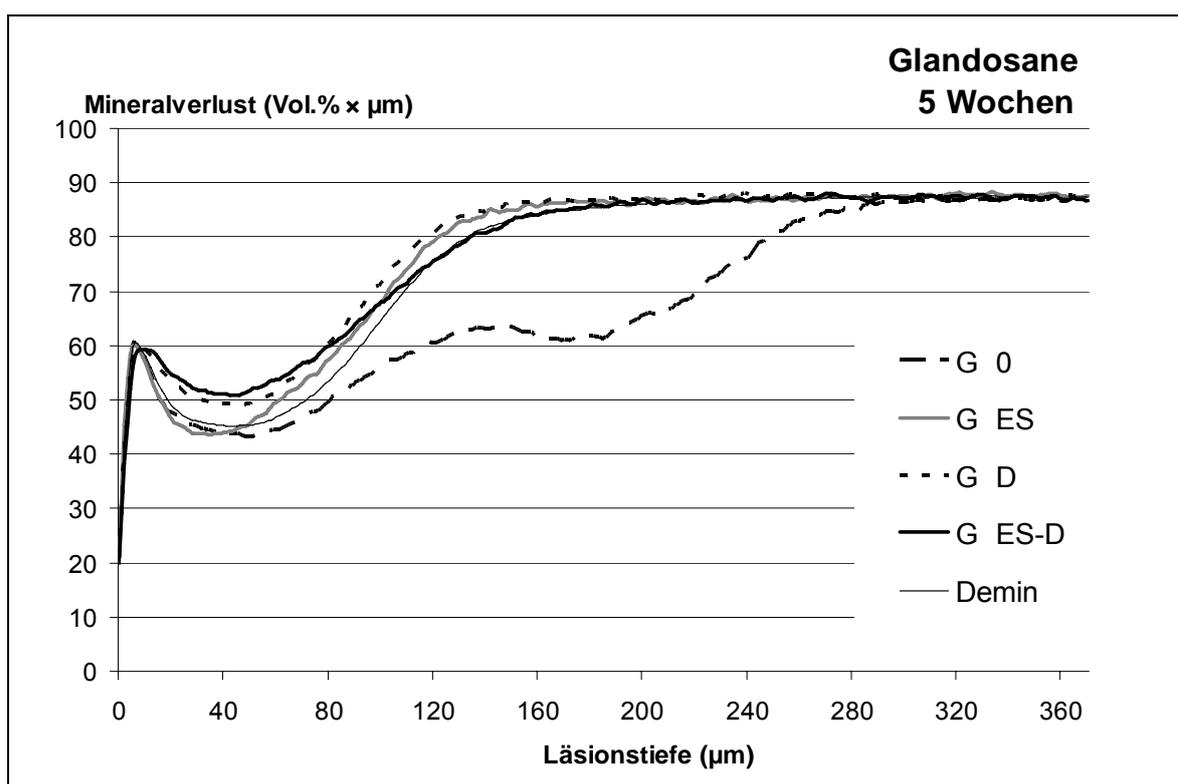


Abb. 13 Mittelwertgraf des Mineralverlustes (ΔZ) der Schmelzproben nach fünfwöchiger Lagerung in Glandosane

Von allen Proben zeigten die in Saliva natura gelagerten Schmelzproben unabhängig von den zusätzlichen Fluoridierungsmaßnahmen den höchsten Mineralgewinn und die stärkste Reduktion der Läsionstiefe im Vergleich zum demineralisierten Bereich. In Abbildung 14 sind die Mittelwertgrafiken der Effektbereiche nach zweiwöchiger Lagerung in Saliva natura dargestellt. Die Mittelwertgrafiken zeigten eine geringfügige Abflachung und eine Verkleinerung des Läsionskörpers, was auf eine Mineralisierung hindeutet. Nach zweiwöchiger Lagerung wiesen die in Saliva natura gelagerten und zusätzlich fluoridierten Proben im Vergleich zu den unbehandelten Proben weder einen weiteren Anstieg des Mineralgehaltes noch eine zunehmende Reduktion der Läsionstiefe auf. Unabhängig von der Probenbehandlung zeigten die in Saliva natura gelagerten Schmelzproben einen ähnlichen Verlauf des Mittelwertgrafiken. Dies lässt eine weitere Remineralisation ausschließen.

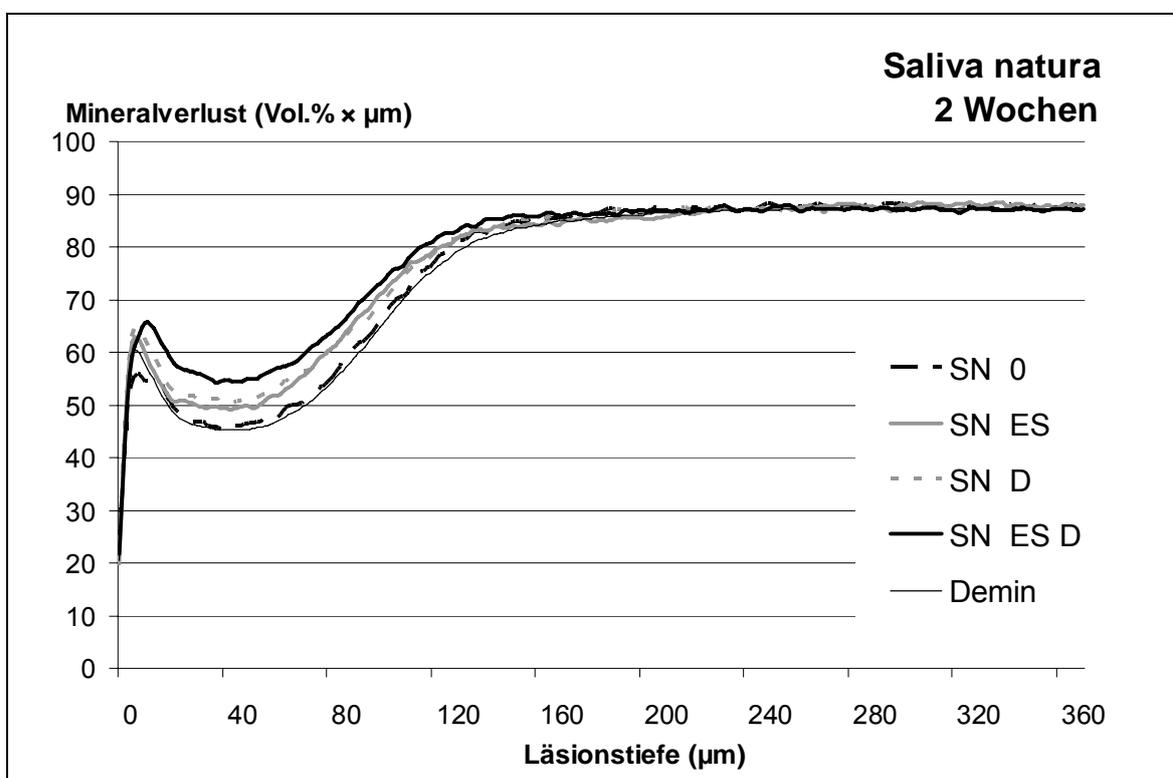


Abb. 14 Mittelwertgraf des Mineralverlustes (ΔZ) der Schmelzproben nach zweiwöchiger Lagerung in Saliva natura

Auch nach fünfwöchiger Lagerung in dem Speichelersatzmittel Saliva natura zeigten die Schmelzproben den höchsten Mineralgehalt und die stärkste Reduktion der Läsionstiefe im Vergleich zu den Ausgangswerten. Ein signifikanter Unterschied sowohl zwischen den fluoridierten und nichtfluoridierten Gruppen als auch zwischen den einzelnen fluoridierten Gruppen konnte hier nicht festgestellt werden ($p < 0,05$; ANOVA, Tukey *post-hoc* Test). Außerdem zeigten die Mittelwertgraf eine geringfügige Abflachung, was auf fortschreitende Mineraleinlagerungen und eine Verkleinerung des Läsionskörpers hindeutet und damit eine fortschreitende Remineralisation darstellt (Abb. 15).

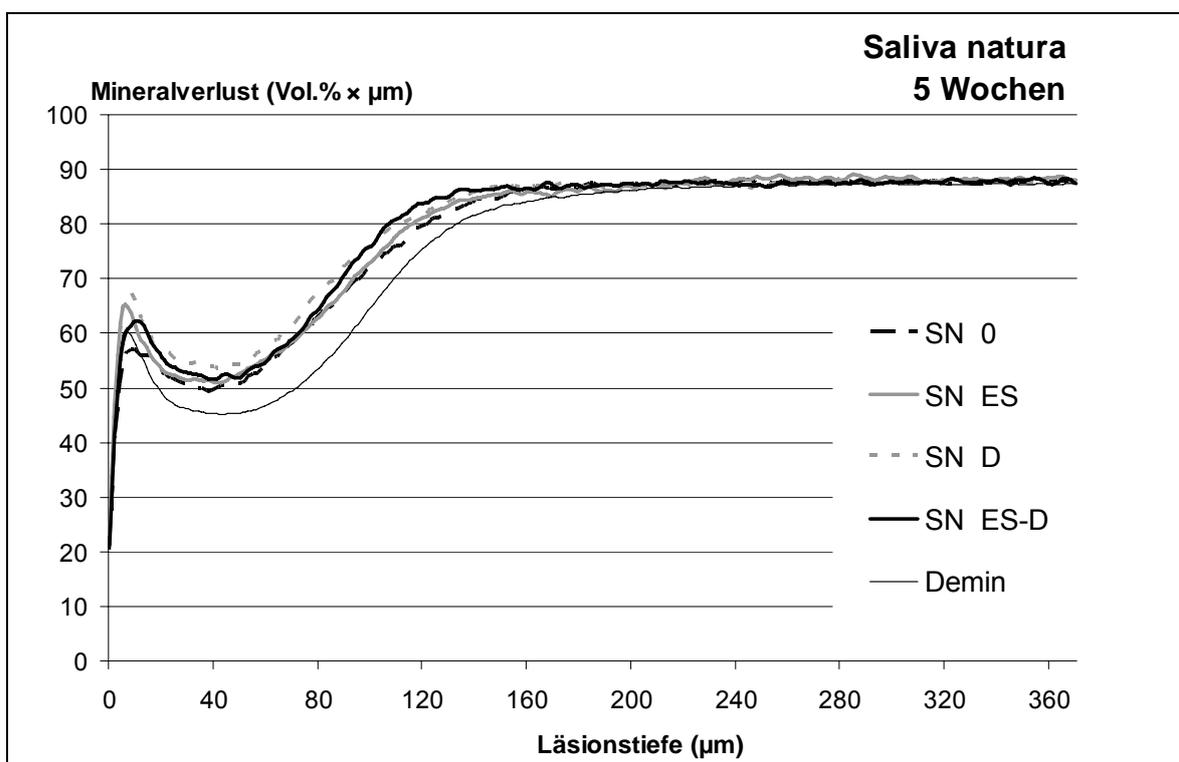


Abb. 15 Mittelwertgraf des Mineralverlustes (ΔZ) der Schmelzproben nach fünfwöchiger Lagerung in Saliva natura

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Mittelwertgraf der Schmelzproben, die in Wasser eingelagert und unterschiedlich fluoridiert wurden. Auch hier konnten keine Unterschiede hinsichtlich des Mineralverlustes und der Läsionstiefe zwischen den fluoridierten und nichtfluoridierten Proben der Wasser-Gruppe beobachtet werden. Nur die Schmelzproben der Wasser-Gruppe, die mit Duraphat behandelt wurden, konnten eine deutliche Reduktion der Läsionstiefe nach fünf Wochen aufweisen. Die Mittelwertgraf der behandelten und nichtbehandelten in Wasser gelagerten Proben zeigten hier einen ähnlichen Verlauf. Dies deutet weder auf eine Demineralisation noch auf eine Remineralisation hin.

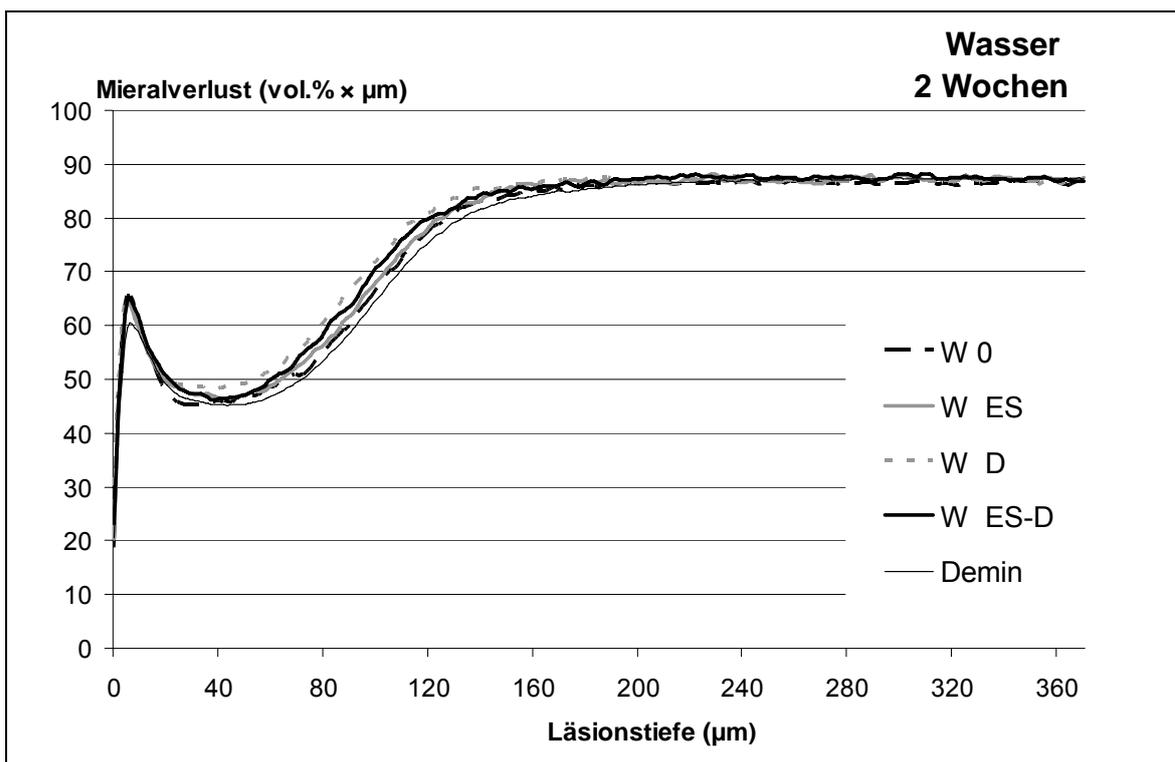


Abb. 16 Mittelwertgraf des Mineralverlustes (ΔZ) der Schmelzproben nach zweiwöchiger Lagerung in Wasser

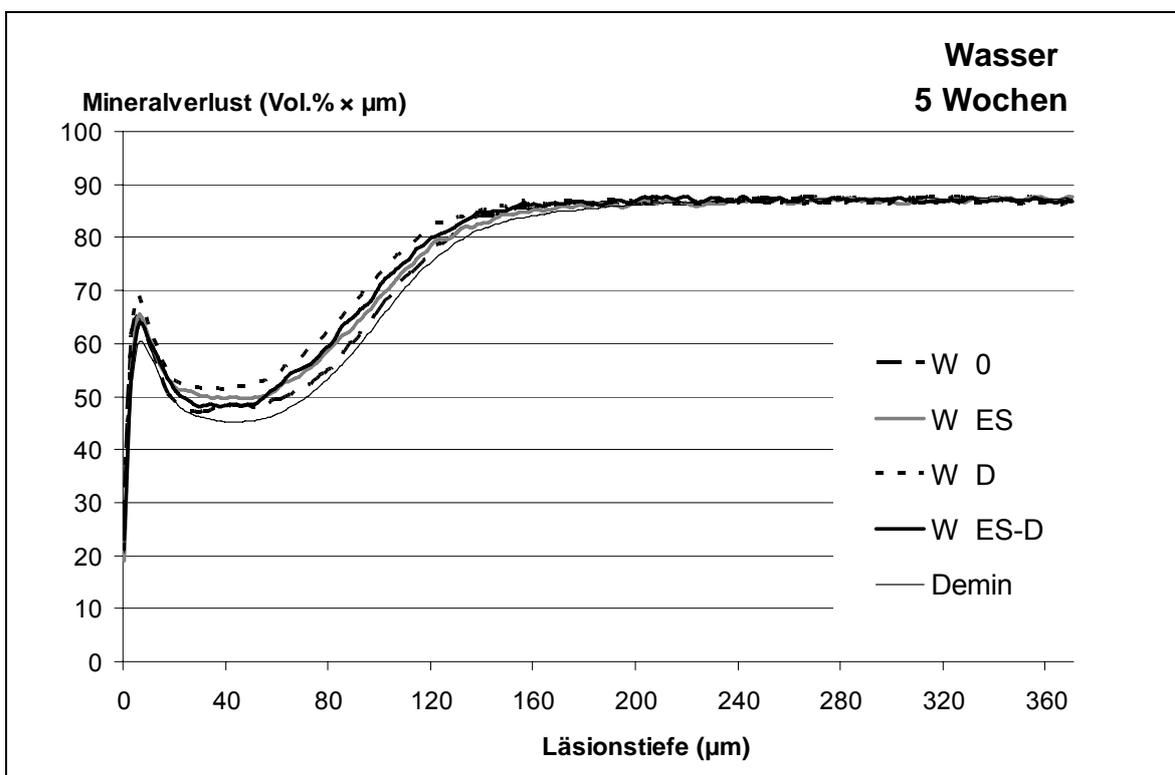


Abb. 17 Mittelwertgraf des Mineralverlustes (ΔZ) der Schmelzproben nach fünfwöchiger Lagerung in Wasser

6. Diskussion

6.1. Diskussion von Material und Methode

6.1.1. Verwendung boviner Schmelzproben

Für diese Studie wurden frisch extrahierte Rinderfrontzähne verwendet, da diese im Gegensatz zu humanen Zähnen in nahezu unbegrenzter Menge und ausreichender Größe kariesfrei zur Verfügung stehen [ESSER et al. 1998, MELLBERG 1992]. Aufgrund der gering gewölbten Oberfläche ist es möglich, ohne aufwendige Vorbehandlung aus einem Rinderfrontzahn drei bis vier für die Mikroradiografie notwendige annähernd plane Schmelzproben zu gewinnen. Darüber hinaus ist die Rinderzahnhartsubstanz weniger durch äußere Einflüsse, wie Karies oder Fluoridierungsmaßnahmen, verändert, was die in früheren Studien nachgewiesene gleichmäßigere Demineralisation der Oberfläche erklären könnte [MELLBERG 1992].

Der chemische Aufbau von Rinderschmelz und humanem Schmelz ist ähnlich [DAVIDSON et al. 1973]. Es wurden allerdings auch Unterschiede zwischen bovinem und humanem Schmelz beschrieben [MELLBERG 1992, ESSER et al. 1998]. So konnte festgestellt werden, dass boviner Schmelz eine porösere Struktur aufweist [MELLBERG 1992]. Die damit einhergehenden erhöhten Diffusionsraten könnten die Entstehung kariöser Läsionen begünstigen [FEATHERSTONE & MELLBERG 1981, EDMUNDS et al. 1988].

Die Verwendung humaner Schmelzproben kann allerdings 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 der für diesen Versuch benötigten Anzahl von unbeschädigten humanen Zähnen mit einer ausreichend großen und gering gewölbten Oberfläche ein weiteres Problem darstellen. Da bovine Zähne in der Literatur als Alternative zu humanem Schmelz gut dokumentiert und anerkannt sind [MELLBERG, 1992, KIELBASSA et al. 2006] und die Herstellung planer und entsprechend dimensionierter Proben in der für diesen Versuch benötigten Anzahl ermöglichen, wurden in dieser Studie bovine Schmelzproben verwendet.

6.1.2. Vorbereitung der Proben

In Anlehnung an frühere Studien [KIELBASSA et al. 2005, MEYER-LUECKEL et al. 2006a,b] wurden die Proben aus der Labialfläche der Rinderfrontzähne gewonnen, in

Kunstharz eingebettet und mit Schleifpapier aufsteigender Krönung standardisiert. Durch die Abtragung der obersten Schmelzschicht und die Politur der Oberfläche wurden Verunreinigungen entfernt, die zu Abweichungen bei der Auswertung führen könnten [MELLBERG 1992]. Die Entfernung der oberflächlichen Schicht scheint im Vergleich zu nicht abradierten Schmelzoberflächen keinen wesentlichen Einfluss auf die Tiefe der entstehenden Läsion zu haben [FEATHERSTONE & MELLBERG 1981]. Nach Standardisierung ihrer Oberfläche wurden die Schmelzproben für 14 Tage einer Methylendiphosphorsäure (MHDP)-haltigen Demineralisationslösung [BUSKES et al. 1985] ausgesetzt um kariesähnliche Läsionen mit intakter Oberfläche zu erzeugen. MHDP verhindert die Auflösung der Oberflächenschicht des Schmelzes [ARENDS & TEN BOSCH 1992]. So kann eine intakte Oberflächenschicht, wie sie bei einer intraoral entstandenen kariösen Initialläsion zu finden ist, bei der In-vitro-Demineralisation erhalten werden. Darüber hinaus kann über die MHDP-Konzentration die Geschwindigkeit der Läsionsprogression gesteuert werden [BUSKES et al. 1985]. Die künstlich erzeugten initialen kariösen Läsionen wiesen nach der Demineralisation eine intakte Oberflächenschicht bei einer Läsionstiefe von ca. 100 µm auf [BUSKES et al. 1985].

6.1.3. Durchführung der Versuche

In der vorliegenden Studie wurden 144 gesunde, demineralisierte Schmelzproben über einen Zeitraum von 2 bzw. 5 Wochen in verschiedenen Speichelersatzmitteln gelagert, welche alle 2 Tage erneuert wurden. Dies entspricht einem äußerst intensiven Kontakt, der unter klinischen Bedingungen nicht zu erwarten ist. Ein artifizieller Speichelersatz wird jedoch nach Bedarf verwendet und unterliegt somit selbst bei bestimmungsgemäßer Anwendung üblicherweise keiner Tageshöchstdosis [MEYER-LUECKEL & KIELBASSA 2002]. Somit können ähnliche Beobachtungen *in vivo* erst nach längerer Anwendungsdauer erwartet werden. Der Versuch lief während der Einlagerungszeit unter konstanten Temperaturbedingungen von 37 °C ab, um die physiologischen Bedingungen beim Patienten nachzuahmen. Ein pH-Zyklus Modell kam in dieser Studie nicht zum Einsatz, da ein protektiver, remineralisierender Effekt des Speichels bei Patienten mit ausgeprägter Hyposalivation nicht zu erwarten ist. Die zusätzliche zweimal tägliche Fluoridierung für 10 Minuten könnte unter klinischen Bedingungen einer Applikation von Fluorid mit Hilfe einer Fluoridierungsschiene entsprechen, was vor allem für Patienten nach einer Strahlentherapie empfohlen wird [WEI et al. 1993]. Das Ziel dieser Untersuchung war, durch die langen Kontaktzeiten den maximal möglichen Effekt der Basislösungen bzw. Fluoridierungsmaßnahmen auf den demineralisierten Schmelz zu untersuchen. In dieser Studie wurden

Fluoridapplikationsformen gewählt, die die Patienten zusätzlich zur täglichen Zahnpflege zu Hause ohne zahnärztliche Aufsicht ausführen können. Die Mundspüllösung Elmex-sensitive mit einem Fluoridgehalt von 250 ppm enthält keinen Alkohol und ist daher für Patienten mit Xerostomie geeignet. Als hochfluoridhaltige Zahnpasta wurde Duraphat mit einem Fluoridgehalt von 5000 ppm verwendet.

6.1.4. Transversale Mikroradiografie

Der Name Mikroradiografie, der die mikroskopische Auswertung von Röntgenbildern beschreibt, wurde bereits 1913 von GOBY geprägt. BODECKER und APPLEBAUM betrachteten 1931 zum ersten Mal dentale Gewebe mit dieser Methode. THEWLIS fasste 1940 seine Forschungsdaten zusammen und etablierte damit die TMR als Prinzip der Messung von Mineralgehalten in Zahnhartsubstanzen. Dieses Prinzip wurde 1963 von ANGMAR zu einer quantitativen Methode mit einem Aluminiumstufenkeil als Referenz weiterentwickelt [ANGMAR et al. 1963]. Die Mikroradiographie 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 De- und Remineralisationsvorgänge der Zahnhartsubstanz quantitativ bestimmen kann. Die mikroradiographische Darstellung kam bereits in zahlreichen Untersuchungen für die Bestimmung des Mineralgehalts demineralisierter Proben zur Anwendung [ARENDS & TEN BOSCH 1992, KIELBASSA et al. 2000, BUCHALLA et al. 2002] und wurde auch in dieser Studie zur quantitativen Auswertung von Mineralgehalt und Läsionstiefen herangezogen.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung bestand darin, den Effekt unterschiedlicher Speichelersatzmittel allein und in Kombination mit täglicher Fluoridapplikation in Form von Mundspüllösung und hochfluoridhaltiger Zahnpasta auf initialkariöse Schmelzläsionen zu untersuchen. Die Studie zeigte, dass die beschriebenen Fluoridierungsmaßnahmen (Mundspüllösung: Elmex sensitive und hochfluoridhaltige Zahnpasta: Duraphat) in der Lage sind, die nachteiligen Effekte des demineralisierenden Speichelersatzmittels (Glandosane) zu reduzieren. Ein remineralisierender Effekt konnte bei der Lagerung in Saliva natura und Mineralwasser durch die zusätzlichen Fluoridierungsmaßnahmen jedoch nicht nachgewiesen werden.

Anhand der Ergebnisse konnte demnach die Hypothese, dass zusätzliche Fluoridierungsmaßnahmen in Form von Mundspüllösung oder hochfluoridhaltiger Zahnpasta zu einer geringer ausgeprägten Demineralisation führen, für

demineralisierendes Speichelersatzmittel bestätigt werden. Die Nullhypothese, dass die zusätzliche Fluoridierung bei Lagerung in einem potentiell remineralisierenden Speichelersatzmittel eine Remineralisation bewirken kann, musste jedoch abgelehnt werden.

Eine Abrasion der pseudointakten Oberflächenschicht der Schmelzproben war nicht zu erkennen. Der häufigste Grund für Abrasionen der dentalen Hartgewebe ist das Zähneputzen mit abrasiven Zahnpasten [DE BOER et al. 1985]. Zur Fluoridierung der Schmelzproben wurden zwei Fluoridpräparate (Elmex sensitive und Duraphat Zahnpaste) verwendet. Die Wahl der Fluoridierungsmittel erfolgte auf Grund des Fluoridgehaltes und Abwesenheit von Geliermittel. Weitere wichtige Aspekte für die Entstehung von Abrasionen sind die Häufigkeit und die Dauer des Zähneputzens [KREMERS 1978]. In der vorliegenden Studie erfolgte die Behandlung der Schmelzproben mit der Duraphat Zahnpaste zweimal täglich, wobei eine Putzdauer von fünf Sekunden eingehalten wurde, um abrasive Veränderungen der Schmelzoberfläche zu vermeiden.

Die beiden in dieser Studie verwendeten Speichelersatzmittel unterscheiden sich in Bezug auf ihren Basisstoff (Carboxymethylcellulose oder Polysaccharid) und in ihrer chemischen Zusammensetzung (pH-Wert und Ionenkonzentrationen von Kalzium, Phosphat sowie Fluorid). Eine Berechnung der Sättigungen des Speichelersatzmittel hinsichtlich Kalzium, Phosphat und Fluorid wurde in der vorliegenden Studie durchgeführt (Tabelle VII). Vorangegangene Studien versuchten durch eine erhöhte Konzentration von Kalzium-, Phosphat- und Fluoridionen sowie einen neutralen pH-Wert, dem demineralisierenden Effekt entgegen zu wirken. Dikalziumphosphatdihydrat (DKPD) und Oktakalziumphosphat (OKP) sind mögliche Vorstufen bei der Bildung von Hydroxylapatit (HAP) [BROWN et al. 1962]. In-vitro-Studien, die sich mit den kinetischen Aspekten des Mineralisationsverhaltens beschäftigten, konnten belegen, dass der Haupteinflussfaktor für die De- und Remineralisation der Sättigungsgrad hinsichtlich der Kalzium-Phosphat-Komplexe ist [CHOW 2001]. So konnte gezeigt werden, dass ein OKP-Sättigungsgrad von 2 das höchste Remineralisationspotential aufweist [TSCHOPPE et al. 2008, MEYER-LUCKEL 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-LUCKEL et al. 2006b]. 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 nicht toxisch und für Lebensmittel zugelassen.

Die Proben der Kontrollgruppe wurden in Mineralwasser gelagert. Die Verwendung von handelsüblichem Mineralwasser als Kontrollgruppe in der Untersuchung ist gerechtfertigt, da viele Patienten, die unter einer Hyposalivation

leiden, versuchen die oralen Beschwerden durch häufiges Wasser trinken zu lindern. Mineralwasser ist günstig und überall verfügbar, so dass es für die meisten Patienten eine bequeme Alternative zu Speichelersatzmitteln darstellt [LOKHART, 1991].

6.2.1. Lagerung in Wasser

In dieser Studie konnte nach zweiwöchiger Lagerung der Proben in Mineralwasser ein leicht remineralisierender Effekt beobachtet werden. Der remineralisierende Effekt nahm jedoch nach weiteren drei Wochen Lagerungszeit nicht zu. Dies kann sowohl durch den neutralen pH-Wert als auch durch die niedrige Sättigung von Oktakalziumphosphat (S_{OKP} von 0,7) erklärt werden [SHELLIS 1996].

Durch die Behandlung der in Wasser gelagerten Schmelzproben mit den beiden Fluoridpräparaten (Elmex sensitive oder Duraphat) konnte sowohl nach zwei- als auch nach fünfwöchiger Lagerung ein remineralisierender Effekt festgestellt werden. Dagegen war bei der kombinierten Behandlung der Proben mit den beiden Präparaten (Elmex sensitive und Duraphat) kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen, obwohl eine remineralisierende Tendenz in der Tiefe der Läsion beobachtet werden konnte. Es ist bekannt, dass die remineralisierende Effektivität von Fluoridionen durch eine geringe Konzentration von Kalzium- und Phosphationen im Wasser begrenzt wird [SCHEMEHORN et al. 1999]. Das Ausbleiben eines zusätzlich remineralisierenden Effekts durch Erhöhung des Fluoridgehaltes in der Kontrollgruppe ist vermutlich auf die geringe Kalzium- und Phosphatkonzentration sowie den neutralen pH-Wert von 7,0 in der auf wasserbasierten Kontrolllösung zurückzuführen. Desweiteren hat Elmex sensitive einen relativ sauren pH-Wert von 4,63. Ein niedriger pH-Wert des Fluoridierungsmittels kann die Interaktion zwischen den Kalziumionen und den applizierten Fluoridionen positiv beeinflussen [RØLLA & SAXEGAARD, 1990]. Dies hat aber den Nachteil, dass der Substanzverlust der dentalen Hartgewebe durch Abrasion (Zähneputzen) oder Attrition unmittelbar nach Säureexposition grösser ist, als wenn die Zahnschmelz keinen erosiven Agenzien ausgesetzt ist [ATTIN et al. 2001]. Ein sehr kurzes Putzen der Schmelzproben mit Duraphat Zahnpaste nach zehnminütiger Spülung mit Elmex sensitive führte zu keinem Substanzverlust an der Schmelzoberfläche. Jedoch ging dadurch die Kalziumfluoriddeckschicht vermutlich verloren, was zur Hemmung der Remineralisation der in Wasser gelagerten Schmelzproben nach Behandlung mit Elmex sensitive und Duraphat beigetragen hat.

6.2.2. Lagerung in Glandosane

Glandosane besitzt eine Carboxymethylcellulose-Basis sowie niedrige Konzentrationen von Kalzium und Phosphat und wird in Deutschland häufig als Speichelersatzmittel eingesetzt, obwohl *in vitro* ein demineralisierender Effekt nachgewiesen werden konnte [KIELBASSA & SHOHADAI 1999, MEYER-LUECKEL 2002].

Das auf CMC basierende Speichelersatzmittel ist untersättigt und besitzt einen pH-Wert von 5,2, der niedriger als der bekannte Grenzwert für die Demineralisation von Zahnschmelz von 5,5 ist [LARSENN & PEARCE 2003]. Die in Glandosane gelagerten Schmelzproben zeigten einen signifikanten Mineralverlust und eine Zunahme der Läsionstiefe nach zweiwöchiger Lagerung. Nach weiteren drei Wochen Lagerungszeit kam es zu stärkeren Demineralisationsprozessen. Die plötzlich voranschreitende Demineralisation könnte auch hier zum einen an der mit der verlängerten Kontaktzeit verbundenen verstärkten Diffusion der Ionen entlang des Konzentrationsgradienten vom Zahn in Richtung Speichelersatzmittel liegen. Zum anderen könnte auch die Abwesenheit von Fluoriden und deren hemmendem Einfluss auf eine beginnende Demineralisation dieses Ergebnis herbeigeführt haben. Die Zunahme der Läsionstiefe deutet darauf hin, dass der Mineralverlust nicht nur an der Oberfläche, sondern auch in der Tiefe der Läsion stattgefunden hat. Damit stützten die Ergebnisse der vorliegenden Studie die in früheren Studien beobachteten Demineralisationen der Zahnhartsubstanzen durch Glandosane [KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002].

Der Einsatz von Fluoridpräparaten (Elmex sensitive, Duraphat und Elmex sensitive mit Duraphat) in Kombination mit der Lagerung in Glandosane zeichnete sich durch eine hemmende Wirkung auf die Demineralisation der Proben aus. Im Vergleich zur ausschließlichen Lagerung der Schmelzproben in Glandosane konnte durch Fluoridierung ein weiterer Mineralverlust und eine Zunahme der Läsionstiefe verhindert werden. Es ist bekannt, dass Fluoride die Löslichkeit von Hydroxylapatit positiv beeinflussen [LARSEN et al. 1999]. Der Fluoridgehalt der verwendeten hochfluoridhaltigen Zahnpasta und Spüllösung wirkte vermutlich einer weiteren Demineralisation der Proben entgegen. Die Behandlung mit den unterschiedlichen Fluoridpräparaten könnte eine ausgeprägte Kalziumfluorid-Deckschicht auf der Schmelzoberfläche erzeugt haben [AXELSSON 2004], welche mit der Zeit von Glandosane aufgelöst wurde [BUCHALLA et al. 2002] und damit Fluoridionen für die Hemmung der Demineralisation zu Verfügung stellte. Die Bildung einer Kalziumfluoridschicht auf der Schmelzoberfläche stellt den Hauptmechanismus der kariostatischen Wirkung aller lokal applizierten Fluoride dar [ROLLA 1988]. Dabei ist nach den Untersuchungen von SAXEGAARD und RØLLA 1988 die Präzipitation einer

Kalziumfluoriddeckschicht umso ausgeprägter, je niedriger der pH-Wert des Fluoridpräparates, je höher die Fluoridkonzentration und je länger die Expositionszeit ist [SAXEGAARD & ROLLA 1988]. Eine Fluoridzugabe ist für die Erhaltung der Kristallstrukturen wesentlich [MEYER-LUECKEL & KIELBASSA 2006, SHANNON et al. 1978], reichte aber in der vorliegenden Untersuchung alleine nicht aus, um eine Remineralisation zu erreichen. Ein wichtiger Einflussfaktor für die De- und Remineralisation ist der Sättigungsgrad hinsichtlich der Kalzium-Phosphat-Komplexe [CHOW 2001]. Das in dieser Studie getestete Speichelersatzmittel Glandosane war mit Kalzium und Phosphat untersättigt und besaß einen pH-Wert von 5,2, der unter der kritischen Grenze von 5,5 lag [LARSENN & PEARCE 2003]. Diese gut belegten Mechanismen könnten die Beobachtungen der vorliegenden Studie erklären.

6.2.3. Lagerung in Saliva natura

Saliva natura ist eine polysaccharidbasierte Lösung und wurde in dieser Untersuchung experimentell durch die Zugabe von Kalzium, Phosphat und Fluorid modifiziert. Eine In-vitro-Studie konnte bereits eine Remineralisation von demineralisierten bovinen Zähnen mit einer leicht übersättigten SN-Lösung in Bezug auf OKP ($S_{OKP}=2$) und DKPD ($S_{DKPD}=1,4$) nachweisen, während sich eine SN-Lösung mit $S_{OKP}=1$ und $S_{DKPD}=0,6$ neutral verhielt [TSCHOPPE et al. 2009]. In Anlehnung an diese vorangehende Untersuchung wurden hier die gleichen Ionenkonzentrationen hinzugefügt wie bei der SN-Lösung mit einer OKP-Sättigung von 2 und einem DKPD-Sättigungsgrad von 1,3. Zusätzlich 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 von 6 zu erzeugen [KÜSTER et al. 1972].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten in der Gruppe des modifizierten Saliva natura einen signifikanten Mineralgewinn und einen Rückgang der Läsionstiefe nach zwei und fünf Wochen und damit einen remineralisierenden Effekt auf den Schmelz. Eine Remineralisation wie in der oben zitierten Studie konnte bestätigt werden.

Unabhängig von zusätzlichen Fluoridierungsmaßnahmen konnte bei allen in modifiziertem Saliva natura aufbewahrten Proben nach zwei Wochen eine Remineralisation beobachtet werden. Nach fünfwöchiger Lagerung zeigte sich eine weitere geringfügig höhere Remineralisation. Zwischen den unterschiedlich behandelten Gruppen der in Saliva natura gelagerten Proben waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Eine Erhöhung der Remineralisationsrate durch zusätzliche Fluoridierungsmaßnahmen konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, obwohl die im Diagramm (Abb. 14 und 15) dargestellten durchschnittlichen Mineralverluste ΔZ

zeigten, dass die tägliche Zufuhr von Fluorid eine höher mineralisierte Läsionsoberfläche zur Folge hat. Man vermutet hierbei, dass das ausgefallte Kalziumfluorid (Präzipitat) auf der Oberfläche der mit Fluorid behandelten Proben möglicherweise die Diffusionswege in die innere Region des Schmelzes blockiert [OGAARD 2001].

Zur Wirkung steigender Fluoridkonzentrationen auf die Remineralisation gibt es unterschiedliche Auffassungen. In-vitro-Experimente konnten zeigen, dass nur geringe Mengen von Fluorid nötig sind, um die Remineralisation von beginnenden Kariesläsionen zu unterstützen. Allerdings kann die optimale, universelle und zulässige Fluoridkonzentration, welche nötig ist, um Läsionen zu remineralisieren, nicht definiert werden [HELLWIG et al. 2001]. Daten einer jüngeren In-situ-Studie zeigten, dass die Zugabe eines hochkonzentrierten Fluoridpräparates die Remineralisation von Schmelzläsionen nicht unterstützen konnte. Die Gabe eines 1,25%igen Fluoridgeles hatte im Vergleich zu einem 0,5%igen Fluoridgele keine signifikant höhere Remineralisation zur Folge [ALTENBURGER et al. 2008]. Im Gegensatz dazu wurde in einer klinischen Studie ermittelt, dass Duraphat mit einem Fluoridgehalt von 5000 ppm in Bezug auf die Remineralisation nicht kavitärer Fissurenkaries signifikant effektiver war als eine Zahnpasta mit einem Fluoridgehalt von 1450 ppm [SCHIRRMEISTER et al. 2007]. In der vorliegenden Studie ergab der Vergleich zwischen den beiden Fluoridprodukten für alle Aufbewahrungslösungen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Mineralverlust und die Läsionstiefe. Die kombinierte Behandlung mit Elmex sensitive Mundspülung und Duraphat bewirkte eine Remineralisation der Schmelzläsionen in allen Gruppen. Diese remineralisierende Wirkung war aber nicht signifikant im Vergleich zu den anderen Behandlungen, in welchen nur ein fluoridhaltiges Produkt verwendet wurde. Ein sicherer Plateau-Effekt wurde bei In-vitro-Experimenten beschrieben, in denen eine höhere applizierte Fluoriddosis nicht zu einer signifikant höheren Remineralisation führte. Dieser Effekt erklärt, warum eine höher dosierte Fluoridapplikation nicht merkbar den Remineralisationsprozess in der derzeitigen Studie erhöhte [DAMATO et al. 1990].

7. Schlussfolgerungen

Da aufgrund der Ätiologie strahlenbedingter Hyposalivation oftmals eine kausale Therapie nicht möglich ist, wird diese Erkrankung häufig mit Hilfe von Speichelersatzmitteln symptomatisch behandelt, um den Beschwerden der Patienten entgegenzuwirken. Speichelersatzmittel sollten aus zahnmedizinischer Sicht nicht nur das orale Wohlbefinden steigern, sondern auch einen remineralisierenden Effekt auf die Zahnhartsubstanzen besitzen.

Die Ergebnisse der vorliegenden In-vitro-Studie konnten bestätigen, dass das Speichelersatzmittel Glandosane demineralisierende Eigenschaften aufweist. Nur durch zusätzliche Fluoridierungsmaßnahmen konnte dieser demineralisierende Effekt verhindert werden. Daher scheint Glandosane als Speichelersatzmittel bei bezahnten Patienten nicht geeignet zu sein und sollte, wenn überhaupt, nur in Kombination mit Fluoridprodukten verwendet werden.

Das durch die Zugabe von Kalzium-, Phosphat-, und Fluoridionen modifizierte Produkt Saliva natura zeigte eine remineralisierende Wirkung und scheint daher für die dauerhafte Anwendung bei Hyposalivation als Speichelersatzmittel geeignet zu sein. Hier konnten die zusätzlichen Fluoridierungsmaßnahmen die remineralisierende Wirkung jedoch nicht weiter steigern.

Zukünftige Studien sollten sich näher mit dem Wirkungsmechanismus von Saliva natura im Rahmen zusätzlicher Fluoridierungsmaßnahmen befassen, um ein möglicherweise erhöhtes Remineralisationspotential näher zu beleuchten.

8. Zusammenfassung

Zielsetzung: Ziel dieser In-vitro-Studie war, die Wirkung von zwei unterschiedlichen Speichelersatzmitteln (modifiziertes Saliva natura und Glandosane) allein und in Kombination mit täglicher Fluoridapplikation in Form einer Mundspüllösung, einer hochfluoridhaltiger Zahnpasta und deren Kombination auf den Mineralgehalt und die Läsionstiefe von Schmelzproben zu untersuchen. **Material und Methode:** Aus 48 Rinderfrontzähnen wurden 144 Schmelzproben präpariert, in Kunstharz eingebettet und demineralisiert. Anschließend lagerten jeweils 48 demineralisierte Proben in Mineralwasser, Glandosane oder modifiziertem Saliva natura für jeweils 2 und 5 Wochen. Während der Lagerung wurden alle 12 Proben einer bestimmten Behandlung zweimal täglich unterzogen (1: keine Behandlung, 2: Elmex sensitive Mundspüllösung, 3: Duraphat hochfluoridhaltige Zahnpasta, 4: Elmex sensitive und Duraphat). Anschließend wurden Dünnschliffe angefertigt, die hinsichtlich der Mineralverluste und der Läsionstiefen ausgewertet wurden (transversale Mikroradiografie). **Ergebnisse:** Die Lagerung in Glandosane führte zu einer signifikanten Abnahme des Mineralgehaltes sowie einer signifikanten Zunahme der Läsionstiefe und damit zu einer fortschreitenden Demineralisation ($p < 0,05$; ANOVA, Bonferroni). Dagegen zeigte die Lagerung in modifiziertem Saliva natura einen signifikanten Mineralgewinn und einen signifikanten Rückgang der Läsionstiefe, was auf eine Remineralisation hindeutet ($p < 0,05$). Die Fluoridpräparate konnten den demineralisierenden Effekt von Glandosane neutralisieren, hatten aber keinen zusätzlichen Einfluss auf den Mineralgewinn der Saliva natura Gruppen. **Schlussfolgerung:** In der vorliegenden Studie konnte die Anwendung von Fluoridpräparaten den nachteiligen demineralisierenden Effekt von Glandosane verhindern aber das Remineralisationspotential von modifiziertem Saliva natura nicht steigern.

Schlagwörter: Speichelersatzmittel, Hyposalivation, Schmelz, Fluoridierung, Mikroradiografie, Mineralverlust, Läsionstiefe, Demineralisation, Remineralisation.

Klinische Bedeutung: Saliva natura (modifiziert) zeigte unabhängig von der Fluoridapplikation eine remineralisierende Wirkung und kann daher als geeignetes Speichelersatzmittel bei Patienten mit Hyposalivation angesehen werden, während Glandosane eine demineralisierende Wirkung aufwies, die nur mit zusätzlichen Fluoridierungsmaßnahmen gehemmt werden konnte. Daher ist Glandosane bei bezahnten Patienten als Speichelersatzmittel nicht zu empfehlen.

9. Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of two saliva substitutes (modified Saliva natura and Glandosane) with and without daily application of fluoride products on mineral loss and lesion depth. **Methods:** From 48 bovine incisors 144 enamel specimens were prepared, demineralized and stored either in mineral water, Glandosane or in modified Saliva natura for either 2 or 5 weeks. The 48 specimens were divided into four subgroups ($n = 12/\text{group}$), and the following treatments were applied twice daily: 1: no treatment, 2: Elmex sensitive mouth rinse, 3: Duraphat toothpaste, 4: Elmex sensitive and Duraphat. After *in vitro* exposure and treatment, thin sections ($100\ \mu\text{m}$) were prepared from each specimen. Differences in mineral loss ($\Delta\Delta Z$) and lesion depth (ΔLD) were examined using transversal microradiography. **Results:** Specimens stored in Glandosane showed significantly lower $\Delta\Delta Z$ and ΔLD values compared to mineral water and modified Saliva natura ($p < 0.05$). Storage in modified Saliva natura led to significantly higher $\Delta\Delta Z$ values compared to all other groups ($p < 0.05$). Application of fluoride mouthwashes or of fluoride containing toothpaste inhibited the demineralizing effect of Glandosane, but obviously could not increase remineralisation of modified Saliva natura. **Conclusions:** Modified Saliva natura has remineralizing properties, while Glandosane is a demineralizing saliva substitute. Application of fluorid supplements reduced the demineralizing effect of Glandosane, but did not foster the remineralization potential of modified Saliva natura.

Keywords: saliva substitute, xerostomia, enamel, fluoridation, microradiography, mineral loss, lesion depth, demineralization, remineralization.

Clinical significance: Modified Saliva natura enables remineralization of enamel subsurface lesions; additional use of fluoride products obviously did not increase this remineralising effect. Glandosane revealed a pronounced demineralizing effect that could be inhibited by daily application of fluoride containing products. Thus, Glandosane should not be recommended for dentate patients suffering from hyposalivation.

10. Literaturverzeichnis

1. Altenburger MJ, Schirrmeyer JF, Wrbas KT, Klasser M, Hellwig E. Fluoride uptake and remineralisation of enamel lesions after weekly application of differently concentrated fluoride gels. *Caries Res* 2008; 42:312-8.
2. 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(1):12-17.
3. Angmar B, Carlström D, Glas JE. Studies on the ultrastructure of dental enamel: IV. The mineralization of normal human enamel. *J Ultrastruct Res* 1963; 8:12-23.
4. Arends J, Christoffersen J. Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. *J Dent Res* 1990; 69 Spec No: 601-5.
5. Arends J, Christoffersen J, Schuthof J, Smits MT. Influence of xylitol on demineralization of enamel. *Caries Res* 1984; 18:296-301.
6. Arends J, ten Bosch JJ. Demineralization and remineralization evaluation techniques. *J Dent Res* 1992; 71 Spec No: 924-8.
7. Attin T, Knofel S, Buchalla W, Tutuncu R. In situ evaluation of different remineralization periods to decrease brushing abrasion of demineralized enamel. *Caries Res* 2001; 35: 216–222.
8. Axelsson P. Preventive Materials, Methods, and Programs. Chicago: Quintessence Publishing, 2004.
9. Backer Dirks O, Postoperative changes in dental enamel. *J.Dent.Res.* 1966; 45:503-511.
10. Bibby BG. The use of fluorine in the prevention of dental caries. II. Effects of sodium fluoride application. *J Am Dent Assoc* 1944; 31:317.
11. Bratthall D, Hänsel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline; what do experts believe? *Eur J Oral Sci* 1996; 104:416-422.
12. Brown WE, Smith JP, Lehr JR, Frazier AW. Octacalciumphosphate and hydroxyapatite. *Nature* 1962; 196:1048–54.
13. 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(5):329-33.
14. Buddeck E. Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin. Berlin; New York: de Gruyter; 1981.
15. Buskes JA, Christoffersen J, Arends J. Lesion formation and lesion remineralization in enamel under constant composition conditions. A new technique with applications. *Caries Res* 1985; 19(6):490-496.
16. Chester R. K, Huntington E, Burchell C. K. Effekt of oral habits on caries in adolescens. *Caries Res* 26 1992.
17. Chow L. Calcium Phosphate Cements. Octacalcium Phosphate. E. Eanes. Basel, Kar-ger: 2001; 158-163.

18. Christersson CE, Lindh L, Arnebrant T. Film-forming properties and viscosities of saliva substitutes and human whole saliva. *Eur J Oral Sci* 2000; 108:418-425.
19. Clasen A B, Øgaard B. Experimental intra-oral caries models in fluoride research. *Acta Odontol Scand* 1999; 57:334-341.
20. Damato FA, Strang R, Stephen KW. Effect of fluoride concentration on remineralization of carious enamel. *Caries Res* 1990; 24:174-80.
21. Daniels TE. Evaluation, differential diagnosis, and treatment of xerostomia. *J Rheumatol Suppl* 2000; 61:6-10.
22. Davidson CL, Boom G, Arends J. Calcium distribution in human and bovine surface enamel. *Caries Res* 1973; 7: 349-359
23. 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(2):105-11.
24. Davies, A. N. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2000; 14,197-203.
25. 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: 648-53.
26. Dean HT, Endemic fluorosis and its relation to dental caries. *Publ.Health. Rep* 1938; 53, 1443.
27. De Boer P, Duinkerke, A., Arends, J. Influence of Tooth Paste Particle Size and Tooth Brush Stiffness on Dentine Abrasion in vitro. *Caries Res* 1985; 19, 232.
28. Duckworth RM, Morgan SN. Oral Fluoride Retention after Use of Fluoride Dentifrices. *Caries Res* 1991; 25:123-129.
29. Duff EJ. Reaction of Monofluorophosphate with Apatitic Substrates. *Caries Res* 1983; 17: 77-90.
30. 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(6):327-36.
31. 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(3):268-75.
32. Esser M, Tinschert J, Marx R. Materialkennwert der Zahnhartsubstanz des Rindes im Vergleich zur humanen Zahnhartsubstanz. *Dtsch Zahnärztl Z* 1998; 53(713):7.
33. Exterkate RA, Damen JJ, Ten Cate JM. The effects of different Ca/P ratios in remineralization solutions. *J Dent Res* 1993 Dec; 72(12):1599-603.
34. Featherstone JD. Diffusion phenomena and enamel caries development. In Guggenheim B, editor. *Cariology today*. Basel: Karger, 1984; 259-68.
35. Featherstone JD, Mellberg JR. Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine and human enamel. *Caries Res* 1981; 15(1):109-14.

36. Featherstone JDB, Ten Cate JM. Physicochemical aspects of fluoride-enamel interactions. In: Ekstrand J, Fejerskov O, Silverstone LM (eds.): Fluoride in Dentistry. Munksgaard, Kopenhagen 1988; 125-149.
37. Fejerskov O, Kidd EA. Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management. 2nd edition. Blackwell-Munksgaard, Oxford 2008..
38. Fischer C, Lussi A, Hotz P. The cariostatic mechanisms of action of fluorides. A review. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1995; 105(3):311-7.
39. Frank RM, Herdly J, Phillippe E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. J Am Dent Assoc 1965; 70(868):83.
40. Gehring F. Effect of amine fluoride and sodium fluoride on the germs of plaque flora. Dtsch Zahnarztl Z 1983; 38 Suppl 1:S36-40.
41. 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.
42. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. Support Care Cancer 1997; 5(4):281-88.
43. Hahnel S. Speichelersatzmittel in der Behandlung von Xerostomie. Quintessenz 2009; 60(8):963-969.
44. Helfenstein U, Steiner M. Flouride varnishes (Duraphat) A meta-analysis. Community Dent Oral Epidemiol 1994; 22: 1-5.
45. Hellwig E, Klimek J, Wagner H. The influence of plaque on reaction mechanism of MFP and NaF in vivo. J Dent Res 1987; 66: 46-49.
46. Hellwig E, Lussi A. What is the optimum fluoride concentration needed for the remineralization process? Caries Res 2001; 35 57-9.
47. Hellwig E, Klimek J, Attin T. Einführung in die Zahnerhaltung, 3. Auflage: Urban & Fischer, München-Jena 2003.
48. Hellwig E, Polydorou O, Lussi A, Kielbassa AM, Altenburger MJ. The influence of saliva on the dissolution of calcium fluoride after application of different fluoride gels in vitro. Quintessence Int 2010; 41 (in press).
49. Hoffmann-Axthelm W. Lexikon der Zahnmedizin, 6 Auflage: Quintessenz; Berlin 2000.
50. Huber & Nitschke. Salivationsminderung im Alter. Quintessenz 58, 293-298 (2007).
51. Imfeld T. Oligosialie und Xerostomie II, Diagnose, Prophylaxe und Behandlung. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1984; 94: 1083-1096.
52. Imfeld T. Reduzierter Speichelfluß: Ursachen, Folgen und Diagnose. München, Medizinischer Creativ Service GmbH, 1995.
53. Itthagarun A, Wei S. Chewing gum and saliva in oral health. J Clin Dent 1997; 8:159-162.
54. Johansson G, Andersson G, Edwardsson S, Björn A, Manthorpe R, Attström R. Effects of mouthrinses with linseed extract Salinum without/with chlorhexidine on

- oral conditions in patients with Sjögren`s syndrome. Gerodontology 2001; 18:87-94.
55. Kerschbaum T, König KG, Stapf-Fiedler E. Karies- und Parodontitisprophylaxe, München, 1982.
 56. Keyes P. Recent Advances in Dental Caries Research. Bacteriology. Bacterial findings and Biological Implications. Int Dent J 1962; 12:443-64.
 57. Kidd EA, Mejare I, Nyvad B. Dental caries; The disease and its clinical managment. Munsgaard: Blackwell, 2003.
 58. Kielbassa AM, Beetz I, Schendera A, Hellwig E. Irradiation effects on microhardness of fluoridated and non-fluoridated bovine dentin. Eur J Oral Sci. 1997 Oct; 105(5 Pt 1):444-7.
 59. Kielbassa AM, Shohadai SP. Die Auswirkungen von Speichersatzmitteln auf die Läsionstiefe von demineralisiertem Schmelz. Dtsch Zahnärztl Z 1999; 54:757-763.
 60. Kielbassa AM, Wrbas KT, Dornfeld B, Hellwig E, Schade-Brittinger C. Zum Einfluss der tumortherapeutischen Bestrahlung auf die Kariesentstehung in menschlichem Dentin. Dtsch Zahnärztl Z 1999; 54:31-37.
 61. Kielbassa AM, Meyer-Lueckel H. Die Auswirkungen von Speichersatzmitteln und Mundspüllösungen auf Dentin. Schweiz Monatsschr Zahnmed 2001; 111:1060-66.
 62. Kielbassa AM, Schendera A, Schulte-Mönting J. Microradiographic and microscopic studies on *in situ* induced initial caries in irradiated and nonirradiated dental enamel. Caries Res 2000; 34: 41-47.
 63. 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(1):40-47.
 64. Kielbassa AM. Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich. Schlütersche, Hannover, 2004.
 65. Kielbassa AM, Oeschger U, Schulte-Monting J, Meyer-Lueckel H. Microradiographic study on the effects of salivary proteins on *in vitro* demineralization of bovine enamel. J Oral Rehabil 2005; 32: 90-96.
 66. Kielbassa, AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lueckel H. Radiation-related damage to dentition. Lancet Oncol 2006; 7,326-35.
 67. Klimek J, Hellwig E. Kariesätiologie und –diagnose, Heidemann D, Hrsg. Praxis der Zahnheilkunde, Bd. 2: Kariologie und Füllungstherapie, 4. Auflage: Urban & Schwarzenberg; München-Wien-Baltimore 1999.
 68. Klimm W. Kariologie - Ein Leitfaden für Studierende und Zahnärzte. Hanser; München-Wien 1997; S. 141-145.
 69. König KG. Karies und Parodontopathien. Ätiologie und Prophylaxe. Thieme, Stuttgart 1987.
 70. König KG, Goepel C. Die Bedeutung des Speichels für die Mund- und Zahngesundheit. Zahnärztl Mitt 1992; 82: 42-53.

71. Kremers L, Etzold C. Vergleichende klinische Untersuchung zweier Zahnpfutzmethoden-Roll-und Bass-Technik. Dtsch Zahnärztl Z 1978; 33:58-60.
72. Krüger E, Ahrens G, Holtgrave EA, Koeck B. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie für Medizinstudenten und Ärzte. Gustav Fischer Verlag; Stuttgart-New York 1986.
73. Kusler DL, Rambur BA. Treatment for radiation-induced xerostomia. Cancer Nurs 1992; 15:191-195.
74. Küster FW, Thiel A, Fischbeck K. Logarithmische Rechentafeln. Berlin: de Gryter, 1972.
75. Lagerlof F, Oliveby A. Caries-protective factors in saliva. Adv Dent Res 1994; 8(2):229-238.
76. Larsen MJ, Bruun C. Enamel/saliva - inorganic chemical reactions. In: Thylstrup A, Fejerskov O, editors. Textbook of cariology. Munksgaard; Copenhagen 1986; p.181-203.
77. Larsen MJ, Nyvad B. Enamel erosion by soft drinks and orange juice relative to their pH, buffering effect and contents of calcium phosphate. Caries Res 1999; 33:81-87.
78. Larsen MJ, Pearce EI. Saturation of human saliva with respect to calcium salts. Arch Oral Biol 2003; 48(4):317-322.
79. Larson M J, Bruun C. Caries chemistry and fluoride mechanism of action. Munksgaard, Kopenhagen (1994).
80. Levine RS. Archives of Oral Biology 1972; 17,1005-1008.
81. Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN, Tabak LA. Artificial salivas, present and future. J Dent Res 1987; 66:693-98.
82. Lockhart PB. Oral complication of radiation therapy. In: Peterson DE, Elias EG, Sonis ST, editors. Head and neck management of the cancer patient. Boston: Martinus Nijhoff, 1991:429-49.
83. Macpherson LM, Stephen KW. The effect on human salivary fluoride concentration of consuming fluoridated salt-containing baked food items. Arch Oral Biol 2001; 46(10):983-8.
84. Mandel I. The function of saliva. J Dent Res 1987; 66 (spec. issue), 623 - 27.
85. Mazza JE, Newman MG, Sims TN. Clinical and antimicrobial effect of stannous fluoride on periodontitis. J Clin Periodontol 1981; 8: 203-212.
86. Mc KF. The study of mottled enamel, dental fluorosis. J Am Dent Assoc 1952; 44(2):133-7.
87. Mellberg JR, Ripa LW. Fluoride in preventive dentistry. Theory and clinical applications. Quintessence Publishing Co., Inc.Chicago (1983).
88. Mellberg JR. Hard-tissue substrates for evaluation of cariogenic and anti-cariogenic activity *in situ*. J Dent Res 1992; 71:913-19.
89. 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(4):192-98.

90. Meyer-Lueckel H, Tschoppe P, Stenzel WR, Hopfenmüller W, Kielbassa AM. Effect of polymers used in saliva substitutes on demineralized bovine enamel and dentine. *Am J Dent* 2006a; 19: 308-312.
91. Meyer-Lueckel H, Tschoppe P, Kielbassa AM. Effect of various calcium/phosphates-concentrations of linseed-based saliva substitutes on enamel *in vitro*. *J Oral Rehabil* 2006b; 33(10):760-66.
92. Meyer-Lueckel H, Hopfenmüller W, von Klinggräff 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* 2006c; 51(7):541-47.
93. Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Die Verwendung von Speichelersatzmitteln bei Patienten mit Xerostomie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2002; 112(10):1037-58.
94. Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Influence of calcium phosphates added to mucin-based saliva substitutes on bovine dentin. *Quintessence Int* 2006; 37:537-44.
95. Meyer-Lueckel H, Colfen H, Tschoppe P. Saturation with respect to octacalcium phosphat of various experimental carboxymethylcellulose based saliva substitutes, Effekt on bovine enamel *in vitro*. *Caries Res* 2009.
96. Miller WD. Die Mikroorganismen der Mundhöhle, Nachdruck der englischen Ausgabe von 1890 Karger, Basel 1973.
97. 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; 181:231-6.
98. Moreno EC, Kresak M, Zahradnik RT. Physicochemical aspects of fluoride-apatite systems relevant to the study of dental caries. *Caries Res* 1977; 11(Suppl.1):142-171.
99. Muehlmann HR. Die kariesprophylaktische Wirkung der Aminfluoride (I). 10 Jahre Erfahrungen. *Quintess zahnärztl Lit* 18: 113-120 (1967).
100. Nancollas GH, Tomazic B. Growth of calcium phosphate on hydroxyapatite crystals. Effect of supersaturation and ionic medium. *J Phys Chem* 1974; 78(22):2218-2225.
101. Nieuw Amerongen AV, Oderkerk CH, Driessen A. Role of mucins from human whole saliva in the protection of tooth enamel against demineralization *in vitro*. *Caries Res* 1987; 21:297-309.
102. Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 2003; 11(4):226-31.
103. Nikiforuk G. Understanding in dental caries. Etiology and Mechanism. Basel: Karger, 1985.
104. Nippert RP, Grönich T. Trinkwasserfluoridierung auch in der Bundesrepublik Deutschland? Eine Expertenbefragung. *Quintessenz* 1992.
105. Nitschke I. Geriatric oral health issues in Germany. *Int Dent J* 51, 235-246 (2001).

106. Øgaard B, Rølla G, Ruben J, Dijkman T, Arends J. Microradiographic study of demineralisation of shark enamel in a human caries model. *Scand J Dent Res* 1988; 96:209-211.
107. Øgaard B, Rølla G, Ruben J, Arends J. Relative cariostatic effects of KOHsoluble and KOH-insoluble fluoride in situ. *J Dent Res* 1990; 69:1505-1507.
108. Øgaard B. CaF₂ formation: cariostatic properties and factors of enhancing the effect. *Caries Res* 2001; 35 Suppl 1:40-4.
109. Olsson H, Axell T, Carlsson A, Bogentoft C. Objective and subjective efficacy evaluation of various polymer-based saliva substitutes. *Scand J Dent Res* 1993; 101:37-9.
110. Pschyrembel W. *Klinisches Wörterbuch*. 259. Auflage: de Gruyter; Berlin 2002.
111. Remick R, Blasberg B, Patterson B, Carmichael R, Miles J. Clinical aspects of xerostomia. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:63-65.
112. Rieth P. *Kariesprophylaxe und konservierende Therapie*, Rateitschak KH, Hrsg. *Farbatlant der Zahnmedizin*, Thieme; Stuttgart 1988.
113. Ringelberg ML, Webster DB, Dixon DO, Le Zotte DC. The caries-preventive effect of amine fluorides an inorganic fluorid in a mouthrinse or dentifrice after 30 months of use. *J Am Dent Assoc* 1979; 98: 202-208.
114. Rølla G. On the role of calcium fluoride in the cariostatic mechanism of fluoride. *Acta Odontol Scand* 1988; 46(6):341-5.
115. Rølla G, Saxegaard E. Critical evaluation of the composition and use of topical fluorides, with emphasis on the role of calcium fluoride in caries inhibition. *J Dent Res* 1990; 69: 780-785.
116. Saxegaard E, Rølla G. Fluoride acquisition on and in human enamel during topical application *in vitro*. *Scand J Dent Res* 1988; 96(6):523-35.
117. Schemehorn BR, Orban JC, Wood GD, Fischer GM, Winston AE. Remineralization by fluoride enhanced with calcium and phosphate ingredients. *J Clin Dent* 1999; 10:13-6.
118. Schemel W, Hummel K, Krekeler G. Hardness tests on the enamel, dentin and cementum of living human teeth. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1984; 94(10):1029-41.
119. Schirrmeister JF, Gebrande JP, Altenburger MJ, Monting JS, Hellwig E. Effect of dentifrice containing 5000 ppm fluoride on non-cavitated fissure carious lesions *in vivo* after 2 weeks. *Am J Dent* 2007; 20:212-6.
120. Schröder H. *orale Strukturbiologie*: Thieme, 1992.
121. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 175-183.
122. Seifert TG, Miehlike A, Haubrich J, Chilla R. *Speicheldrüsenkrankheiten*. Vol. 1, Thieme, Stuttgart-New York, 1984.
123. Shannon IL, McCrary BR, Starcke EN. A saliva substitute for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy to the Support Care Cancer head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1977; 44:656-661.

124. Shannon IL, Trodahl JN, Starcke EN. Remineralization of enamel by a saliva substitute designed for use by irradiated patients *Cancer* 1978; 41:1746–1750.
125. Shannon IL, Edmonds EJ. Effect of fluoride concentration on rehardening of enamel by a saliva substitute. *Int Dent J* 1978; 28:421–426.
126. Shellis RP. A scanning electron-microscopic study of solubility variations in human enamel and dentine. *Arch Oral Biol* 1996; 41(5):473-84.
127. Silverstone LM, Johnson NW, Hardie JM, Williams RAD. *Dental Caries*. Macmillan Press LTD, London 1981; 3-17, 48-69, 133-161.
128. Smith G, Smith AJ, Shaw L, Shaw MJ. Artificial saliva substitutes and mineral dissolution. *J Oral Rehabil*. 2001; 28:728–731.
129. Sønju T. Pellicle – formation, composition and possible role. In: Thylstrup, A.; Fejerskov, O.: (eds) *Textbook of Cariology*, Chapter4; Copenhagen: Munksgard International, 1986; 46-55.
130. Sreebny LM. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J* 1989; 39:197-204.
131. Sreebny LM, Banoczy J, Baum BJ, Edgar WM, Epstein JB, Fox PC, et al. Saliva: Its role in health and disease. *Int Dent J* 1992; 42:291-304.
132. Sreebny LM. Xerostomia: diagnosis, management and clinical complications. In: Edgar WM, O'Mullane DM. *Saliva and oral health*. Thanet Press, Margate, 1996; 43-66.
133. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth-2nd edition. *Gerodontology* 1997; 14(1):33-47.
134. Steinke A, Netzschil L, Riethe P. Der Einfluß verschiedener Fluorid- und Chloridverbindungen auf den ATP-Gehalt von *Streptococcus mutans*. *Dtsch Zahnärztl Z* 1983; (38): 41-44.
135. Tanaka M, Kadoma Y. Comparative Reduction of Enamel Demineralization by Calcium and Phosphate *in vitro*. *Caries Res* 2000; 34:241-245.
136. Ten Cate JM, Duijsters PP. Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. I. Chemical data. *Caries Res* 1983; 17(3):193-9.
137. Ten Cate JM. Remineralization of enamel lesions. A study of the physio-chemical mechanism. *Naturwiss Diss* 1979.
138. Ten Cate JM. In-vitro-studies on the effects of fluoride. *Res* 1990; 69 Spec No:614-9; discussion 34-6.
139. Tinanoff N, Hock J, Camosci D, Helldén L, Effect of stannous fluoride mouthrinse on dental plaque formation. *J Clin Periodontol*. 1980 Jun; 7(3):232-41.
140. Tschoppe P, Meyer-Lueckel H, Toll R, Kielbassa AM. *In vitro* analysis of a new saliva substitute (Saliva natura) on enamel and dentin. *Laryngorhinootologie* 2007; 86(10):723-7.
141. Tschoppe P, Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Effect of carboxymethylcellulose-based saliva substitutes on predemineralised dentin evaluated by microradiography. *Arch Oral Biol* 2008; 53(3):250-6.

142. Tschoppe P, Kielbassa AM, Meyer-Lückel H. Evaluation of the remineralising capacities of modified saliva substitutes *in vitro*. Arch Oral Biol 2009a; 54:810-16.
143. Tschoppe P, Kielbassa AM, Toll R, Meyer-Luckel H. Modification of the Mineralizing Capacity of a Saliva Substitute (Saliva Natura) on Enamel *in Vitro*. Laryngorhinootologie 2009b.
144. Tschoppe P, Wolgin M, Pischon N, Kielbassa AM. Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. Quintessence Int 2010; 41:321-333.
145. 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.
146. Van Loveren C. Antimicrobial activity of fluoride and its *in vivo* importance: identification of research questions. Caries Res 2001; 35 Suppl 1:65-70.
147. Visch L, s'Gravenmade EJ, Schaub RM, Van Putten W L, Vissink A. A double-blind crossover trial of CMC- and mucin-containing saliva substitutes. Int J Oral Maxillofac Surg 1986; 15, 395-401.
148. Vissink A, s'Gravenmade EJ, Gekhard 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.
149. 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.
150. Vogel G L, Carey CM, Chow LC, Gregory TM, Brown WE. Micro-analysis of mineral saturation within enamel during lactic acid demineralization. J Dent Res 1988; 67, 1172-1180.
151. Von der Fehr FR, Loe H, Theilade E. Experimental caries in man. Caries Res 1970; 4: 131-148.
152. Wei SH, Yiu CK. Evaluation of the use of topical fluoride gel. Caries Res 1993; 27 Suppl 1:29-34.
153. Willich N, Gundacker K, Zwingers T, Rohloff R. The development of radiation caries after high doses of irradiation. Strahlenther Onkol 1988; 164(8):466-73.
154. Zimmer S, Barthel CR, Wagner T, Wille M, Roulet JF. Fluoride Release from a Toothbrush. J Clin Dent 2000; 11:114-117.
155. Zimmermann JS, Wilhelm R, Niehoff P, Schneider R, Kovacs G, Kimmig B. Prevention and therapy of acute radiation-related morbidity of the skin and mucosa. Strahlenther Onkol 1998; 174:142-48.

11. Anhang

11.1. Materialliste

- Mat. 1** Bandsäge Exakt 300cl, Fa. Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland
- Mat. 2** CCD Videokamera Modul XC77CE, Sony, Japan
- Mat. 3** Duraphat Fluoridgel, Colgate-Palmolive, Hamburg, Deutschland
- Mat. 4** Durchlichtmikroskop 60318, Fa. Zeiss, Oberkochen, Deutschland
- Mat. 5** Elmex sensitivee, GABA, Lörrach, Deutschland)
- Mat. 6** Essigsäure (CH₃COOH), Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 7** Glandosane, Cell pharm, Hannover, Deutschland
- Mat. 8** High speed holographic Film So-253, Fa. Kodak, Stuttgart, Deutschland
- Mat. 9** Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 10** Kaliumdihydrogenphosphat (K₂HPO₄), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 11** Kaliumhydroxid (KOH), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 12** Kalziumchlorid-2-hydrat, Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 13** Kamera: Kontax RTS, Yashika Co., LTD, Tokyo, Japan
- Mat. 14** Leukofix, BSN medical, Hamburg, Deutschland
- Mat. 15** Methylendiphosphonsäure >98 % (MHDP), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 16** Mikrometerschraube, Mitutoyo GmbH, Kawasaki, Japan
- Mat. 17** Nagellack, Betrix, Frankfurt/Main, Deutschland
- Mat. 18** Natriumchlorid 0,9 % Lösung; Fa. DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Deutschland
- Mat. 19** Objektträger, Fa. diaplus, Oststeinbeck, Deutschland
- Mat. 20** pH-Meter CG 819, Schott Geräte GmbH, Hofheim, Deutschland
- Mat. 21** Röntgenröhre, PW 1730, Phillips, Kassel, Deutschland
- Mat. 22** Saliva natura, Medac GmbH, Hamburg, Deutschland
- Mat. 23** Salzsäure (HCL), 0,1M, Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 24** Schleifpapier Körnung 500, 1200, 2500, 4000, Fa. Exakt, Norderstedt, Deutschland
- Mat. 25** Schleif- und Poliermaschine Phoenix Alpha, Fa. Wirtz - Buehler, Düsseldorf, Deutschland
- Mat. 26** Schleifsystem Exakt 400cs, Fa. Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland
- Mat. 27** Sekundenkleber, Uhu, Bühl, Deutschland
- Mat. 28** SPSS-Software Version 11.5.1. für Windows, SPSS GmbH, München, Deutschland)
- Mat. 29** Technovit 4071, Fa. Heraeus Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland
- Mat. 30** TMR für Windows, Version 2.0.27.2, Inspektor Research System BV, Amsterdam, Niederlande
- Mat. 31** TMR-Probenhalter, Charité Facility Management, Mechanische Werkstätten, Berlin Deutschland
- Mat. 32** Mineralwasser; Volvic, Danone, Frankfurt, Deutschland
- Mat. 33** Wärmeschrank BR 6000, Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland

12. Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank.

An aller erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. A. M. Kielbassa, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen, bedanken.

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer, Dr. Peter Tschoppe, dem von der ersten Stunde an kein Weg zu weit und keine Erläuterung auch noch so komplexer Fragestellungen zuviel gewesen ist, und der mir sowohl während der Versuchsdurchführung, Datenauswertung als auch beim späteren Niederschreiben der Studienergebnisse mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Bei meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung sowohl während meines Studiums als auch bei der Dissertationsarbeit. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend bedanke ich mich noch bei meinen Freunden, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

13. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Mahmoud Karashouli, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema **„In-vitro-Studie zur Auswirkung von Speichelersatzmitteln in Kombination mit Fluoridierungsmaßnahmen auf demineralisiertem bovinen Schmelz“** 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: 20 Oktober 2010

Mahmoud Karashouli