

Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Abteilung Restaurative Zahnheilkunde
Institut für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie
Leiter: Prof. Dr. med. dent. A. M. Kielbassa

**Eine In-situ-Untersuchung zum Einfluss der Fluoridpräparate elmex[®] fluid
und Duraphat[®] auf die Remineralisation von initialen
Schmelzdemineralisationen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von
Zahnärztin Derya Müller-Uğur
aus Istanbul/Türkei

Referent: Prof. Dr. med. dent. A. M. Kielbassa

Korreferent: Prof. Dr. med. dent. M. Hülsmann

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 23.09.2007

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Literaturübersicht.....	2
2.1. Aufbau des Zahnschmelzes.....	2
2.2. Beschreibung der Schmelzkaries.....	6
2.2.1. Ätiologie und Morphologie der Schmelzkaries.....	6
2.2.2. Epidemiologie.....	9
2.2.3. Therapiemöglichkeiten der Karies.....	11
2.2.4. Remineralisation der Schmelzkaries.....	12
2.3. Fluoride.....	14
2.3.1. Fluoridierungsmöglichkeiten.....	15
2.3.2. Fluoridreaktion und Wirkungsmechanismus am Zahnschmelz.....	16
2.3.3. Wirkung der Fluoride im Rahmen von De- und Remineralisationsvorgängen am Zahnschmelz.....	17
2.3.4. Nebenwirkungen und Toxikologie der Fluoride.....	19
2.4. Untersuchungen zu den Wirkungen der Fluoridpräparate Duraphat® und elmex® fluid.....	19
3. Ziel der Untersuchung.....	22
4. Materialien und Methoden.....	23
4.1. Vorbereitung der Schmelzproben.....	23
4.2. Demineralisierung der Proben.....	24
4.3. Herstellung der intraoralen Apparaturen.....	25
4.4. Anordnung der Proben auf der In-situ-Apparatur.....	25
4.5. Auswahl der Probanden.....	26
4.6. Ablauf der In-situ-Phase.....	27
4.7. Anweisungen zum Tragen und Aufbewahren der In-situ-Apparatur.....	30
4.8. In-vitro-Untersuchung zum Einfluss von elmex® fluid und Duraphat® auf die Remineralisation von initialen Schmelzdemineralisation.....	30
4.9. Herstellung der Dünnschliffe.....	31
4.10. Transversale Mikroradiografie und Herstellen der Mikroradiogramme.....	32
4.11. Mikroradiografische Auswertung.....	34
4.12. Statistische Auswertung.....	35
5. Ergebnisse.....	36
5.1. Probanden.....	36

INHALTSVERZEICHNIS

5.2. Verträglichkeit von Duraphat® und elmex® fluid.....	36
5.3. Struktureller Aufbau der initialen Demineralisationen.....	36
5.4 Mineralgehalte der pseudointakten Oberflächenschichten und Läsionskörper sowie die Dimensionen der Oberflächenschichten und die Abstände zwischen Oberflächenschichten und Läsionskörpern vor und nach sechs Wochen Tragezeit <i>in situ</i> sowie <i>in vitro</i>	39
5.5. Läsionstiefen vor der Fluoridapplikation und nach sechs Wochen Tragezeit <i>in situ</i> sowie <i>in vitro</i>	41
5.6. Mineralgewinne nach sechs Wochen Tragezeit <i>in situ</i> sowie <i>in vitro</i>	43
6. Diskussion.....	45
6.1. Diskussion des Versuchaufbaus.....	45
6.1.1. Materialien und Methoden.....	45
6.1.2. Probanden.....	47
6.1.3. Versuchszähne und Präparation der Schmelzproben.....	47
6.1.4. Erzeugung künstlicher, kariesähnlicher Läsionen.....	48
6.1.5. In-situ-Modelle.....	49
6.1.6. Mikroradiografische Darstellung.....	49
6.1.7. Einfluss der Entnahmefläche auf das De- und Remineralisationsverhalten von humanem Zahnschmelz.....	50
6.2. Diskussion der Ergebnisse.....	51
6.2.1. Präventiv-Effekte vs. Einflüsse auf die Remineralisation der Fluorid-Präparate Duraphat® und elmex® fluid.....	54
6.3. Schlussfolgerungen.....	56
7. Zusammenfassung.....	57
8. Englische Zusammenfassung.....	58
9. Literaturverzeichnis.....	59
10. Anhang.....	67
10.1. Materialliste.....	67
10.2. Materialien und Methoden.....	69
10.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Probanden.....	69
10.3. Ergebnisse.....	71
11. Danksagung.....	73
12. Lebenslauf.....	74
13. Erklärung an Eides Statt.....	75

1. Einleitung

Fluoride spielen nach heutigem Kenntnisstand eine wichtige Rolle in der Kariesprävention. Der positive lokale Effekt auf die Mundgesundheit scheint hierbei unumstritten zu sein.

Die lokale Anwendung von Fluoriden führt langfristig zu einer Kariesreduktion von durchschnittlich 30 % (Pettersson et al. 2004). Bereits in den 70er Jahren wurde die Wirksamkeit des Na-Fluorid enthaltenden Lackes Duraphat[®] klinisch untersucht (Heuser und Schmidt 1968). Viele, über mehrere Jahre andauernde Untersuchungen folgten und bestätigten dem Duraphat[®] erhebliche kariespräventive Effekte. Das bisher weniger untersuchte, auf Amin-Fluorid basierende Präparat elmex[®] fluid bewirkte ebenfalls eine verminderte Kariesentwicklung bereits nach drei jähriger Untersuchungszeit (Brambilla et al. 1997).

Die bisherigen klinischen Untersuchungen zur kariespräventiven Wirksamkeit von Fluoriden basieren jedoch überwiegend auf der Erstellung und Auswertung von DMF-T-Indices. Hieraus ergibt sich die Problematik, dass initialkariöse Läsionen nicht erfasst werden oder zwischen gesunder und initialkariöser Zahnfläche nicht unterschieden werden kann, da der DMF-T-Index derartige „Feinheiten“ nicht berücksichtigt. Somit bleibt unklar, ob die kariespräventiven Effekte der Fluoridpräparate nur an gesunder Schmelzoberfläche oder auch an initialkariösem Zahnschmelz entstehen. Neben einer vergrößerten Resistenz gegenüber erneuten kariogenen Angriffen wäre darüber hinaus eine Steigerung der Remineralisation von initialen Schmelzläsionen durch den Einfluss von Fluoriden denkbar. Eine Remineralisation von künstlichen Läsionen scheint jedoch nur *in vitro* realisierbar zu sein (Silverstone 1984). Die komplexe klinische Situation zeigt dagegen ernüchternde Ergebnisse. Die meisten initialen Läsionen entwickeln sich mit der Zeit zu einer behandlungsbedürftigen Karies weiter; nur ein geringer Anteil der initialen Demineralisationen zeigt eine rückläufige Tendenz (Backer-Dirks 1966). Es konnte bisher nur spekuliert werden, ob der visuell ermittelte Rückgang dieser initialen Läsionen an Glattflächen aufgrund von tatsächlich stattfindenden Remineralisationsvorgängen oder nur durch Abrasion hervorgerufen wurde.

Es gibt kaum klinische Studien, welche den Einfluss von Fluorid-Präparaten auf die Remineralisation initialkariöser Läsionen untersucht haben. Die vorliegende Studie hatte deshalb zum Ziel, den Effekt der Fluorid-Präparate Duraphat[®] und elmex[®] fluid auf die Remineralisationsvorgänge an künstlichen humanen Schmelzläsionen bei optimaler Mundhygiene *in situ* vergleichend zu untersuchen.

2. Literaturübersicht

2.1. Aufbau des Zahnschmelzes

Die eine Zahnkrone bedeckende Schmelzkappe ist am Zahnhals am dünnsten und weist die größte Dicke an den Schneidekanten, Höckerspitzen und Randleisten (ca. 2 mm) auf (Lehmann und Hellwig 1993). Zahnschmelz wird von Adamantoblasten gebildet, wobei diese durch ekkrine Sekretion eine Schmelzmatrix sezernieren (Schroeder 1992, Hellwig et al. 2003). Diese Matrix besteht zum größten Teil aus nichtkollagenen Proteinen sowie 1 bis 2 % Kohlenhydraten und Lipiden (Schroeder 1992). Nachdem sich in der Schmelzmatrix erste Keime der Schmelzkristallite bilden, mineralisiert diese und reift aus. Bevor der Zahn in die Mundhöhle durchbricht, kristallisieren während der Mineralisation Kalzium-Phosphat-Verbindungen, wodurch die Kristallite wachsen. Dieser Vorgang wird präeruptive Schmelzreifung genannt, während die Mikroporositäten zwischen den Kristalliten verbleiben und sich in den Gitterstrukturen Ionendefekte bilden (Hellwig et al. 2003).

Da die Sekretion der Schmelzmatrix sowie die Mineralisation offensichtlich nicht kontinuierlich, sondern in rhythmischen Schüben ablaufen, entsteht der Schmelz schichtweise. Diese Schichten werden im ausgereiften Schmelz als Linien, den sogenannten Retziusstreifen, sichtbar. Relativ rasch nach Beginn der Schmelzbildung entsteht eine schmale Zone sehr hohen Mineralgehalts entlang der Schmelz-Dentin-Grenze. Diese Zone baut sich auf, bevor die Schmelzbildung ihre endgültige Ausdehnung erreicht hat. Die Verdichtung und Erhärtung des Schmelzes verläuft also gleichzeitig mit der Schmelzmatrixbildung (Schroeder 1992). Ist der Zahn in die Mundhöhle durchgebrochen, werden die bei der präeruptiven Schmelzreifung entstandenen Defekte durch die sogenannte posteruptive Schmelzreifung weitestgehend ausgeglichen (Hellwig et al. 2003). Die unter diesem Begriff zusammengefassten Vorgänge des Wasserverlustes mit zunehmendem Alter, der Abnahme organischer Matrixanteile und der Verdichtung des Kristallgefüges infolge einer Veränderung der chemischen Zusammensetzung haben zur Folge, dass der Zahnschmelz mit zunehmendem Alter weniger permeabel, weniger leicht säurelöslich, gleichzeitig jedoch spröder und bruchanfälliger wird (Schroeder 1992). Nach seiner Bildung unterliegt der Zahnschmelz keinen zellulären Reparaturmechanismen (Hellwig et al. 2003). Der Schmelz ist mit einer mittleren Dichte von $2,8 - 3,0 \text{ kg/m}^3$ sowie einer Härte nach Knoop (KNH) von 250 an der Schmelz-Dentin-Grenze und 390 KNH an der Schmelzoberfläche die härteste Substanz im menschlichen Körper (Hellwig et al. 2003).

Zahnschmelz besteht hauptsächlich aus den anorganischen Bestandteilen Kalzium, Phosphat, Magnesium und Natrium, wobei die Menge der anorganischen Verbindungen je nach Analysemethode und Entnahmestelle zwischen 93 und 98 Gew.% schwankt (Schroeder 1992, Hellwig et al. 2003). Zweitgrößter Bestandteil ist Wasser, wobei hier die Mengenangaben zwischen 1,5 und 4 Gew.% variieren (Hellwig et al. 2003). Der restliche Anteil des Zahnschmelzes besteht aus organischen Verbindungen wie Proteinen und Lipiden. Die Schmelzzusammensetzung variiert an den verschiedenen Stellen eines Zahnes. So nehmen die Konzentrationen von Fluorid, Eisen, Zinn, Chlor und Kalzium von der Oberfläche in die Tiefe hin ab, wobei an der Schmelz-Dentin-Grenze die Fluoridkonzentration wieder zunimmt. Die Konzentration von Wasser, Karbonat, Magnesium und Natrium nimmt hingegen von der Schmelzoberfläche zur Schmelz-Dentin-Grenze hin zu (Hellwig et al. 2003).

Der kleine Anteil organischen Materials im Schmelz besteht aus Proteinen (ca. 58 %), Lipiden (ca. 40 %) und Spuren von Kohlenhydraten, Zitrat und Laktat (Hellwig et al. 2003). Der größte Teil dieser organischen Substanzen befindet sich im inneren Drittel der Schmelzschicht in Form von Schmelzbüscheln (Weatherell und Wiedemann 1968, Hellwig et al. 2003). Diese wie Grasbüschel aus einem Wurzelstamm hervorgehenden Gebilde stellen in korono-zervikaler Richtung verlaufende Girlanden dar, die in ihrem Verlauf mit den Richtungsänderungen der Schmelzprismenreihen übereinstimmen. Sie entsprechen unvollständig mineralisierten und daher matrixangereicherten Schmelzanteilen (Schroeder 1992). Die häufig verwendete Bezeichnung Schmelzbüschel ist jedoch etwas irreführend, da es sich eher um Lagen oder Bänder organischer Substanz, als um fasrige Büschel handelt (Weatherell und Wiedemann 1968).

Der zweitgrößte Anteil des Zahnschmelzes, das Wasser, liegt hier in zwei verschiedenen Formen vor. Zum einen ist es kristallin in der Hydratationsschale vorhanden, zum anderen ist es lose an die organische Schmelzmatrix gebunden (Dibdin 1972). Das lose gebundene Wasser kann bei Erwärmung verdampfen, wobei es bei Feuchtigkeitzufuhr auch wieder aufgenommen werden kann. Dies kann zur Erklärung bestimmter physikalischer Phänomene bei der Kariesentstehung, bzw. -prävention beitragen. Bei dem entstehenden Flüssigkeitsstrom wirkt der Schmelz als Molekularsieb, wobei Ionen sowohl aus dem Zahnschmelz heraus als auch in ihn hinein gelangen können.

Die anorganischen Hauptbestandteile des Zahnschmelzes, Kalzium und Phosphat, liegen in einem Verhältnis von 1 : 1,2 als Apatitverbindung $(Ca_{10-x}PO_{6-x}) \times X_2 \times H_2O$ in Form kleiner Kristallite vor (Hellwig et al. 2003). Dabei handelt es sich nicht um die stöchiometrisch reine

Verbindung $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Durch einen Mangel an Kalzium-, Phosphat- und Hydroxylionen sowie durch das Vorhandensein von Karbonat und Hydrogenphosphat ist Schmelz aus nichtstöchiometrischen Apatitkristallen aufgebaut (Jenkins 1978, Hellwig et al. 2003). Durch interne Substitutionsreaktionen kann Fluorapatit oder fluoridiertes Hydroxylapatit gebildet werden. Die Kristallgitterstrukturen dieser Verbindungen sind stabiler als die von reinem Hydroxylapatit. Wird Karbonat in das Schmelzmineral eingebaut, verliert dieses im Vergleich zu Hydroxylapatit an Resistenz bei einem kariösen Angriff (Hellwig et al. 2003). Schmelz kann auch nach abgeschlossener Schmelzbildung durch exogene Fluoridzufuhr (z.B. fluoridhaltige Zahnpasten) mit Fluorid angereichert werden (Lehmann und Hellwig 1993).

Die Apatitkristalle weisen einen annähernd hexagonalen Querschnitt auf. Die Schmelzkristallite sind durchschnittlich 169 nm lang, 40-70 nm breit und 26 nm dick. Damit sind sie erheblich größer als Kristallite anderer biologischer Hartgewebe, die chemisch jedoch ebenfalls Kalziumphosphate des Apatittyps darstellen (Schroeder 1992, Hellwig et al. 2003). Etwa 100 Schmelzkristallite liegen im Querschnitt zusammengefügt und bilden sogenannte Schmelzprismen oder -stäbe, die sich von der Schmelz-Dentin-Grenze fast bis zur Oberfläche hin erstrecken. Die Kristallite im Kern der Prismen sind dabei mit ihrer Längsachse parallel zur Längsachse des jeweiligen Prismas ausgerichtet (Hellwig et al. 2003). Die Gesamtheit der Kristallite ist in eine gelartig-strukturlose, organische Matrix eingebettet. Ein Teil dieses Materials erscheint peripher an der koronalen Seite der Prismen als arkadenförmige oder u-förmige, etwa 0,1-0,2 μm dicke Schicht, die als Prismenscheide bezeichnet wird (Schroeder 1992).

Alle Kristallite besitzen eine Hydratationsschale und sind von einer Schicht aus Lipiden und Proteinen umgeben. Die Prismen wiederum liegen eingebettet in einer zwischenprismatischen Substanz, die aber auch aus Schmelzkristalliten gebildet wird (Hellwig et al. 2003). Grundsätzlich gibt es zwischen Prismen und zwischenprismatischen Zonen keine Unterschiede hinsichtlich ihres anorganischen Gehalts, denn beide bestehen zu 86 % ihres Volumens aus dicht aneinandergelagerten Kristalliten. Die mikroskopisch verifizierbare Strukturierung in „prismatische“ und „nichtprismatische“ Anteile ist lediglich eine Folge der Kristallanordnung (Schroeder 1992). Die Kristallite der zwischenprismatischen Substanz bilden mit der Längsachse der Prismen beinahe einen rechten Winkel (Hellwig et al. 2003).

Im Bereich der Höckerspitzen sind die Prismen um eine zentrale, vertikale Höckerachse spiralig aufgewickelt (Osborn 1968a). Im Bereich der Seitenflächen der Zahnkrone folgen die Prismen vor allem in der inneren Hälfte des Schmelzmantels einer wellenförmigen

Anordnung (Osborn 1968b). In der oberflächlichen Schicht des Zahnschmelzes liegen die Kristallite dicht gepackt parallel zur Oberfläche, weswegen diese 20-30 μm dicke Zone als prismenfreier Schmelz bezeichnet wird (Hellwig et al. 2003). Bei in Okklusion stehenden Zähnen tritt dieser Schmelztyp infolge von Abnutzungerscheinungen nur selten auf der gesamten Zahnoberfläche auf, sondern nur in geschützten Lagen im zervikalen Drittel der Zahnkrone. Bei noch nicht in die Mundhöhle durchgebrochenen Zähnen ist er jedoch regelmäßig zu finden. Die prismenfreie Oberfläche ist härter, dichter mineralisiert und weniger säurelöslich als der unmittelbar darunter liegende prismatische Schmelz. Der prismenfreie Schmelz speichert größere Fluoridmengen und widersteht der kariösen Zerstörung wesentlich länger als der übrige Schmelz (Schroeder 1992).

Durch die verschiedenen räumlichen Anordnungen der Prismen kommt es im licht- und polarisationsmikroskopischen Bild zu einigen Charakteristika, wie Hunter-Schregersche Streifen, Schmelzspindeln und Perikymatien und den oben bereits beschriebenen Retziusstreifen (Nolden 1994, Hellwig et al. 2003). Als Hunter-Schreger-Streifen werden optische Phänomene im Zahnschliff bezeichnet, die als abwechselnd dunkle und helle Linien im auflichtmikroskopischen Bild erscheinen. Bedingt durch den wellenförmigen Verlauf der Schmelzprismen können im Schliff längsgetroffene (helle Streifen) und quergetroffene Bündel (dunkle Streifen) abwechseln. Schmelzspindeln sind kolbenförmige Strukturen, die unabhängig vom Prismenverlauf orientiert sind. Oftmals stehen sie in Verbindung mit den Dentinkanälchen, woraus sich schließen lässt, dass es sich um Odontoblastenfortsätze handelt, die während der Hartschmelzbildungsphase dort verblieben sind. Die Perikymatien entstehen zwischen den Einmündungen der Retziusstreifen und sind schon mit bloßem Auge auf der Schmelzoberfläche als ein Muster konzentrischer, meist parallel zur Schmelz-Zement-Grenze verlaufender wellenförmiger Erhebungen zu erkennen (Nolden 1994).

Ein frisch in die Mundhöhle durchgebrochener Zahn ist von einer ca. 0,1-5 μm dicken Membran, dem sogenannten primären Schmelzoberhäutchen, umgeben, welches gegen äußere Einflüsse sehr widerstandsfähig ist. Trotzdem wird es beim Kauen schnell abradiert und durch ein sekundäres, erworbenes Schmelzoberhäutchen ergänzt bzw. ersetzt (Hellwig et al. 2003).

2.2. Beschreibung der Schmelzkaries

2.2.1. Ätiologie und Morphologie der Schmelzkaries

Karies ist eine durch chronische Demineralisationsprozesse ausgelöste, lokalisierte Erkrankung der Zahnhartgewebe, die durch das Zusammenwirken potentiell pathogener Mikroorganismen und potentiell pathogener ökologischer Faktoren entsteht und sich in verschiedenen Symptomen äußert.

Der Begriff Karies kommt vom lateinischen "Caries", was übersetzt soviel heißt wie "Morschsein" und "Fäulnis". Es ist ein alter, allgemein-pathologischer Begriff für die Zerstörung von Knochengewebe durch Krankheiten oder Traumata mit eitrigen Einschmelzungen und gelegentlicher Sequesterbildung. Die "Caries dentium" ist in ihrer Erscheinungsform und ihrem Verlauf jedoch einzigartig und ohne Beispiel an anderen Organen des Körpers (Sauerwein 1974).

Die Kariologie ist so alt wie die Zahnheilkunde selbst, wobei die Hypothesen zur Kariesentstehung im Lauf der Geschichte stark variierten (Rheinwald 1974). Die heute allgemein akzeptierte Theorie zur Kariesentstehung wurde 1889 von Miller begründet, wobei er Karies als chemoparasitären Vorgang beschreibt. Miller gab als Grund für die am Zahn entstehenden Demineralisationsvorgänge stärke- und zuckerhaltige Speisereste (Substrate) an, welche in der Mundhöhle von kariogenen Mikroorganismen (Plaque) durch Gärung zu organischen Säuren umgewandelt werden. Wirken diese Säuren auf die Zahnhartsubstanz (Wirt) ein, so wird diese entmineralisiert.

1962 wurde diese Theorie erweitert. Zusätzlich müssen das abzubauen Substrat (speziell niedermolekulare Kohlehydrate) und der Wirt selbst vorhanden sein (Keyes und Fitzgerald 1962). 1971 erkannte dann König den vierten Faktor: Die Zeit, in der die Säuren den Zahn demineralisieren. Neben diesen vier Hauptfaktoren (Vorhandensein eines Wirtes, kariogener Mikroorganismen, Überangebot an Substrat, Zeit) gibt es zahlreiche sekundäre Faktoren, zu denen z. B. Zahnfehlstellungen, Speichelzusammensetzung, Immunabwehr, genetische oder sozioökonomische Faktoren gehören, die eine entscheidende Rolle bei der Kariesentstehung spielen (Menaker 1980).

Der Zahnschmelz befindet sich in ständigen De- und Remineralisationsvorgängen. Beim gesunden Menschen sollte ein dynamisches Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation vorherrschen.

Durch organische Säuren kann es bei der Nahrungsaufnahme zu einem kritischen Absinken des pH-Wertes auf 5,2 bis 5,7 kommen. Dabei überwiegt zunächst die Demineralisation und es kommt zu mikroskopisch sichtbaren Zahnhartsubstanzverlusten. Bei starker Demineralisation und nur kurzer Remineralisationszeit resultiert insgesamt ein Mineralverlust, der nach einiger Zeit auch klinisch feststellbar wird.

Die Kariesanfälligkeit ist aber nicht in allen Bereichen eines Zahnes gleich groß. So sind z. B. Grübchen, Fissuren, Approximalfächen und Zahnhalsbereiche der natürlichen Selbstreinigung durch Zunge, Wange und Speichel überhaupt nicht oder nur unzureichend zugänglich. An diesen Kariesprädispositionsstellen kann sich verstärkt Plaque anhaften, welche, sofern diese erst nach längerer Zeit entfernt wird, eine weißlich, opake Veränderung an der Schmelzoberfläche hinterlässt. Hierfür wird eine veränderte Lichtbrechung des kariös veränderten, porösen Schmelzes verantwortlich gemacht (Kidd et al. 2003). Ein derartiges Initialstadium kariöser Läsionen ist durch eine noch relativ harte und kontinuierliche, nicht durchbrochene Oberfläche gekennzeichnet. Nach außen schimmert eine Opazität durch, die als "white spot" bezeichnet wird. Der white spot entspricht einer ebenfalls nur teilweise, aber stärker entmineralisierten, tiefer gelegenen Schicht im Schmelz. In der englischen Literatur wird dieses Stadium als "subsurface lesion" bezeichnet (König 1971).

Die Schmelzkaries wird schon seit langem mit dem Licht- und Polarisationsmikroskop untersucht (Silverstone et al. 1981). In Dünnschliffen von mit Initialläsionen behaftetem Schmelz werden meist vier verschiedene Zonen gefunden. Diese Zonen sind jedoch nie gleichzeitig erkennbar, da im polarisationsmikroskopischen Bild ihr Erscheinen vom Imbibitionsmedium bzw. den Doppelbrechungseigenschaften des Zahnschmelzes abhängt. Wird der Dünnschliff vor dem Mikroskopieren in Wasser eingelegt, so erkennt man an der Schmelzoberfläche eine pseudointakte Schicht und darunter den Läsionskörper. Ist das Imbibitionsmedium jedoch ölig (zum Beispiel Chinolin), so lassen sich im Schmelzinneren zur Dentinseite hin eine transluzente Zone und darüber in Richtung des Läsionskörpers eine dunkle Zone erkennen.

Die im mikroskopischen Bild intakt erscheinende Oberflächenschicht weist einen Mineralverlust von 1-10 % und ein Porenvolumen von weniger als 5 % auf, wobei das Porenvolumen in gesundem Schmelz im Vergleich dazu 0,1 % beträgt. Aus diesem Grund spricht man auch von einer "pseudointakten Oberflächenschicht". Unter dieser Schicht befindet sich der sogenannte Läsionskörper oder "lesion body". Er stellt das Zentrum der Läsion dar und besitzt den größten Mineralverlust. Hier variiert das Porenvolumen zwischen

25 und 50 %. In diese stark vergrößerten Poren können Bestandteile des Speichels wie Wasser und Proteine eindringen. Als von der Zahnoberfläche aus gesehene dritte Zone schließt sich die dunkle Zone ("dark zone") an. Ihr Porenvolumen beträgt zwischen 2 und 4 %. Die Poren sind jedoch auf Grund von Remineralisationsvorgängen an den Apatitkristallen kleiner als die der darunter liegenden transluzenten Zone. Dies ist die Zone der fortschreitenden Demineralisation, die durch die Entstehung bzw. Vergrößerung von Poren im Zahnschmelz bedingt ist. Ihr Porenvolumen liegt bei ca. 1 %. Die Poren entstehen wahrscheinlich dadurch, dass relativ leicht säurelösliches Karbonat aus dem Apatitgitter herausgelöst wird (Hellwig et al. 2003). Bereits 1949 konnte gezeigt werden, dass Karbonat schneller aus dem Schmelz in Lösung geht als Phosphat (Hardwick 1949). Da die Schicht unter der Oberfläche mehr Karbonat enthält als die Oberflächenschicht selbst, könnte dies eine Erklärung für das Entstehen der pseudointakten Oberflächenschicht sein (König 1971).

Durch die Entwicklung der Elektronenmikroskopie konnten in den letzten Jahren bisher unerkannte Charakteristika beschrieben werden; durch Demineralisationsvorgänge werden auf Grund von Mineralverlusten an der Kristalloberfläche bzw. in ihrem Zentrum die interkristallinen Räume im Vergleich zum gesunden Schmelz vergrößert. Die grobe Struktur der Prismen bleibt jedoch lange erhalten. Die Kristallite des Läsionskörpers und der transluzenten Zone sind im Vergleich zu denen des gesunden Zahnschmelzes verkleinert. In der dunklen Zone und der pseudointakten Oberflächenschicht finden sich jedoch vergrößerte Kristallite. Dies liegt an Remineralisations- sowie Präzipitationsvorgängen in diesen Bereichen (Hellwig et al. 2003).

Die ersten Demineralisationsvorgänge finden schon statt, bevor mikroskopisch eine Läsion mit pseudointakter Oberflächenschicht sichtbar wird. Diese submikroskopischen Veränderungen der Schmelzoberfläche entstehen durch Demineralisationsvorgänge, die sich auf molekularer Ebene abspielen und mit "Anätzvorgängen" vergleichbar sind. Sie führen, wenn an der Oberfläche weiterhin kariogene Bedingungen anhalten, zu irregulären Oberflächendestruktionen mit vergrößerten interprismatischen Bereichen. Diese stellen dann ideale Diffusionswege für die von den Bakterien in der Plaque gebildeten Säuren dar.

Die Vorgänge, die zur Entstehung der histologischen Charakteristika einer Initiaalläsion führen, nehmen ihren Anfang mit dem erworbenen Schmelzoberhäutchen. Dieser Schutzfilm aus adsorbierten Proteinen befindet sich auf dem Zahnschmelz und reduziert zunächst dessen Löslichkeit durch die Anreicherung mit Fluoriden. Auf diesem Schmelzoberhäutchen bildet sich nun Plaque. Die in der Plaque befindlichen kariogenen Mikroorganismen produzieren aus

Nahrungskohlenhydraten organische Säuren. Durch Dissoziation eines Teils der Säuren kommt es zu interprismatischen Auflösungserscheinungen an der Oberfläche. Ebenso entsteht zwischen Plaque und Zahnschmelz ein Diffusionsgradient, der dazu führt, dass die schwachen organischen Säuren in den Zahnschmelz und dort in die interprismatischen Bereiche diffundieren. Vor allem die wässrigen Hüllen der Kristallite sind hierfür prädestiniert. Bei der Dissoziation im Schmelzinneren geben die Säuren Wasserstoffionen ab, welche die Kristallite angreifen.

Dabei werden verschiedene Ionen des Kristallgitters frei und diffundieren in die wässrige Phase um die Kristallite. Entsprechend ihres Konzentrationsgradienten diffundieren diese Ionen und ihre Verbindungen durch die erweiterten Poren im Schmelz zur Oberfläche und anschließend in die Plaque. Da der Diffusionsgradient zwischen Schmelz, Plaque und Speichel an der Schmelzoberfläche immer geringer wird, nimmt hier die Diffusionsgeschwindigkeit ab. Kalzium und Phosphat präzipitieren und lagern sich entweder an der Oberfläche geschädigter Kristallite an oder bilden sogar neue Kristallite. So entsteht die pseudointakte Oberflächenschicht, durch die die Säuren jedoch weiterhin in die Tiefe diffundieren und dort zu Auflösungserscheinungen führen.

Durch den Einsatz einer optimalen Mundhygiene und verminderter Zufuhr von kariogenem Substrat kann der Mineralverlust aus der Zahnoberfläche stagnieren. Der Einbau von Mineralien aus dem Speichel führt dabei zur Remineralisation initialer Läsionen, so dass diese klinisch verschwinden. Allerdings können auch Lebens- oder Genussmittelfarbstoffe eingelagert werden, so dass braune Flecken (brown spot) mit harter glänzender Oberfläche entstehen (Hellwig et al. 2003).

Halten die kariogenen Bedingungen jedoch über einen sehr langen Zeitraum an, schreitet der Demineralisationsprozess weiter voran. Es kommt zum Auflösen der Schmelzstruktur (Kavitation), die bis in das Dentin fortschreiten und schließlich zu einer Entzündung der Pulpa führen kann (Hellwig et al. 2003).

2.2.2. Epidemiologie

Bei Kindern und Jugendlichen der westlichen Industrienationen ist die Kariesprävalenz in den letzten Jahrzehnten erheblich gesunken (Cahen et al. 1993; Burt 1994; Menghini et al. 1995; Marthaler 2004). Grund hierfür scheinen die gruppen- und individualprophylaktischen Maßnahmen und Aufklärungen in Kindergärten und Vorschulen sowie die Verwendung

fluoridhaltiger Mundhygieneartikel, die die Zahngesundheit fördern sollen, zu sein. Mittlerweile scheint nun aber eine Stagnation auf dem erreichten Level stattzufinden. Die Kariesprävalenz steigt in einigen Ländern (Schweiz, Skandinavien) sogar wieder leicht an (Reich 2001). Der Kariesrückgang bezieht sich hauptsächlich auf die Glattflächen- und Approximalkaries. Bei der Fissurenkaries ist nur ein begrenzter Rückgang zu verzeichnen.

Vergleicht man die DMF-T-Werte der Sechs- bis Siebenjährigen der DAJ-Studie aus dem Jahr 2000 mit den Ergebnissen aus dem Jahr 1994, so kann man feststellen, dass die Kariesprävalenz in dieser Altersgruppe um vier bis zu 36 % abgenommen hat. Allerdings zeigen die Daten auch, dass die Hälfte der kariösen Läsionen nicht mit einer intakten Füllung versorgt war. Auch die Altersklasse der Acht- bis Neunjährigen sowie die Gruppe der Zwölfjährigen, die von der Weltgesundheitsorganisation und der FDI für vergleichende epidemiologische Untersuchungen festgelegt wurden, weisen im Vergleich zu früheren Studien eine Kariesreduktion auf. Darüber hinaus lässt sich aber auch eine Kariespolarisierung in mehr oder weniger allen Altersgruppen finden, was darauf schließen lässt, dass es eine Gruppe von Kindern und Jugendlichen gibt, die einem erhöhten Kariesrisiko ausgesetzt sind (Hellwig et al. 2003).

Da diese epidemiologischen Untersuchungen zur Herausstellung der Kariesprävalenz auf DMF-T oder DMF-S Werte verweisen, muss berücksichtigt werden, dass hier nur kariöse Defekte, die klinisch erfassbar sind und bis in das Dentin reichen sowie gefüllte und extrahierte Zähne im Index erscheinen. So werden beispielsweise demineralisierte Schmelzareale ohne Kavitation (aktive Initialläsionen mit intakter Oberflächenschicht), die sich ohne präventive Maßnahmen zu einer manifesten Kariesläsion entwickeln könnten oder proximale Läsionen, die klinisch nicht sichtbar sind, nicht erfasst. Würde man auch die röntgenologisch diagnostizierbaren Schmelzläsionen in den DMF-T-Index einbeziehen, so würde sich die Zahl der kariesfreien Individuen nahezu halbieren (Poorterman et al. 2002). Die Gesamtkariesprävalenz wird somit vor diesem Hintergrund wahrscheinlich deutlich unterschätzt (Hellwig et al. 2003).

In einer weiteren Studie, in der 11- bis 22-Jährige mit Bissflügelaufnahmen untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass es im Untersuchungszeitraum zu einer leichten Vermehrung proximaler Läsionen kam. Würde man demnach die Approximalläsionen mit einbeziehen, wäre die Kariesprävalenz bei Kindern und jungen Erwachsenen deutlich erhöht (Hintze 2001). Eine in Holland durchgeführte Studie (Reelick et al. 1996) zeigt, dass Kinder und Jugendliche, die einer Kariesrisikogruppe angehören, meist zweifach höhere DMF-S

Werte im Vergleich zu Kindern ohne erhöhtem Kariesrisiko aufweisen. Meist sind die Kariesrisikopatienten durch unregelmäßiges Zähneputzen charakterisiert oder bevorzugen den häufigen Konsum von so genanntem „junk food“ (Kartoffelchips, Popcorn und Süßigkeiten) (Bjornstrom et al. 2004). Dies zeigt, dass trotz sinkender Kariesprävalenz eine Aufklärung der Bevölkerung über die Kariesursachen sowie frühzeitige präventive Maßnahmen wichtig sind.

2.2.3. Therapiemöglichkeiten der Karies

Während bei der Therapie der Karies früher hauptsächlich invasiv vorgegangen wurde, werden heutzutage Zahnhartsubstanz schonende Methoden bevorzugt. Zeitlich gesehen gibt es drei Stufen der Therapiemöglichkeit. Die **Primärprävention** (z. B. Fluoridapplikation, Ernährungsberatung und -umstellung) steht dabei an oberster Stelle. Durch sie sollen Neuerkrankungen verhindert werden (Klimm 1997; Hellwig et al. 2003). Auch die **sekundären** Präventionsmaßnahmen verzichten auf den Einsatz von Präparationsinstrumenten, die in die geschädigte Zahnhartsubstanz eindringen. Die Förderung von Remineralisationsprozessen durch lokale Fluoridierung sowie die Fissurenversiegelung sollen hierbei dazu dienen, den Zahnhartsubstanzverlust möglichst zu begrenzen. Darüber hinaus soll durch eine frühzeitige, exakte Diagnostik von initialkariösen Prozessen, z. B. mit Hilfe von Bissflügelaufnahmen, die Anzahl der fortgeschrittenen neuen Erkrankungen verringert werden (Hellwig et al. 2003).

Der Remineralisation sind aber auch Grenzen gesetzt. So wird beispielsweise gerade die Remineralisierbarkeit der approximalen Karies mit eingebrochener Oberfläche als extrem unwahrscheinlich eingestuft (Kidd und Pitts 1990). Auf **tertiärer Ebene** wird deshalb eine schadensgerechte, minimal-invasive Restaurationstechnik durch geeignete Behandlungsmaßnahmen und Hilfsmittel angestrebt (Hellwig et al. 2003).

Nach der Diagnose einer Karies erfolgt die Behandlungsplanung und schließlich die Planungsumsetzung (Therapie). Man teilt die Karies generell in aktive und passive bzw. ruhende Läsionen ein. Ruhende Läsionen bedürfen, wenn sie nicht gerade im ästhetischen Bereich liegen, keiner invasiven Therapie und können durch geeignete Mundhygienemaßnahmen und Fluoridierung am weiteren Fortschreiten gehindert werden. Aktive Läsionen sind im Sinne der sekundären oder sogar der tertiären Präventionsmaßnahmen zu therapieren.

2.2.4. Remineralisation der Schmelzkaries

Eine kariöse Schmelzläsion, deren Ausbreitung sich stark verlangsamt hat oder zum Stillstand gekommen ist, wird als ruhende oder arretierte Karies („Caries sicca“ oder auch „arrested caries“) bezeichnet. Klinisch tritt sie als hell- oder dunkelbrauner Fleck meist ohne Kavitationsbildung auf.

Das Voranschreiten einer kariösen Läsion kann durch die Herstellung optimaler mundhygienischer Verhältnisse sowie durch eine Ernährungsumstellung zum Teil aufgehalten werden. Zunächst stagniert der aus dem Zahnschmelz erfolgende Mineralverlust. Anschließend können sogar Mineralien aus dem hydroxyl- bzw. fluoridapatitgesättigten Speichel in die Zahnoberfläche eingebaut werden. Dieser Vorgang wird als Remineralisation bezeichnet (Hellwig et al. 2003). Der natürliche Reparationsprozess kann in den Einbau von Mineralien aus dem Speichel (Arends und ten Cate 1981) und die Änderungen in der Kristallgitterstruktur (König 1987) unterteilt werden. *In vivo* verläuft die Remineralisation jedoch nur sehr langsam, da sie in Abhängigkeit von mehreren Faktoren wie dem pH-Wert, der Umgebung und der Menge an Kalzium-, Fluorid- und Phosphationen im Speichel steht (Larsen und Fejerskov 1989). Je größer die Fluoridmenge im Speichel ist, umso größer ist die remineralisierende Wirkung. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* konnte gezeigt werden, dass Läsionen mit einem niedrigen Mineralgehalt in der Oberflächenschicht leichter remineralisiert werden können (ten Cate 1984). Vier Voraussetzungen für die Remineralisation einer initialen Schmelzläsion wurden von König (1987) genannt:

1. Vermeidung häufiger Demineralisationsprozesse;
2. lange neutrale Phasen, in denen keine Demineralisation stattfindet;
3. ausreichende Zutrittsmöglichkeiten für mit Kalzium und Phosphat übersättigten Speichel zur Schmelzoberfläche;
4. optimales Fluoridangebot an der Schmelzoberfläche.

Die Remineralisationsvorgänge wurden sowohl am Menschen *in vivo* (Moeller und Schroeder 1986, Holmen et al. 1987) als auch an *in vitro* stimulierten Läsionen (Silverstone 1984, Klingler und Wiedemann 1985a) studiert:

- Die Diffusion von Mineralionen kann sowohl durch den Effekt der Mundflüssigkeit mit oder ohne Fluoridzugabe, als auch durch den Effekt von künstlichen, Kalziumphosphat und

Fluorid enthaltenden Remineralisationslösungen oder Zahnpasten zu Gunsten der Remineralisation verschoben werden.

- Die mit Mikrodefekten versehene Schmelzoberfläche wird glatter und homogener und die Kristallite selbst werden dichter gepackt und größer.
- Ist der Mineralverlust im Läsionskörper größer als 60 %, so scheint eine Remineralisation ausgeschlossen zu sein, auch wenn die Oberfläche remineralisiert und dabei dicker würde. Aus diesem Grunde kann auch bei für eine Remineralisation optimalen Bedingungen in der Tiefe der Läsion ein Defekt zurückbleiben.
- Während die natürlich oder künstlich entstandene Läsion volumenmäßig kleiner wird, nehmen während der Remineralisation große Anteile des Läsionskörpers die Struktur und optische Qualität der dunklen Zone an.
- Der Durchmesser der Schmelzkristallite wird durch Remineralisation in allen drei Zonen unterhalb der intakten Oberfläche größer (50 - 150 nm) als derjenige der Kristallite im gesunden Schmelz (40 nm).
- Nur solange noch eine intakte Läsionsoberfläche vorliegt, kann die Initialkaries arretiert werden (Silverstone 1977).

Bei zu hohen Kalziumkonzentrationen in einer Remineralisationslösung beschränkt sich die Remineralisation nur auf die oberflächlichsten Schichten der Läsion. Wird die Kalziumkonzentration hingegen geringer gehalten, so findet eine Remineralisation bis in die Tiefe der Läsion statt. Werden der Lösung noch Fluoridionen zugefügt, konnte ein signifikant positiver Effekt auf die Remineralisation verzeichnet werden (Silverstone 1984). Ein vollständiger Einbau verlorengangener Mineralien und damit eine vollständige Remineralisation findet jedoch außerordentlich selten statt (Hellwig et al. 2003).

Viele der oben aufgeführten Faktoren, welche eine Remineralisation positiv beeinflussen, erscheinen jedoch nur *in vitro* erfolgreich realisierbar zu sein, da die komplexe klinische Situation eher ernüchternde Ergebnisse zeigt.

So ergab die bereits im Jahre 1966 rein visuell durchgeführte Untersuchung von bukkalen Glattflächen der 1. und 2. Molaren von 11jährigen Mädchen (45) und Jungen (45), dass bereits 86 initialkariöse Läsionen am 1. Molaren, bzw. 53 sogenannte „white spot lesions“ am 2. Molaren diagnostiziert werden konnten (Backer-Dirks 1966). Nach vier Jahren zeigten sich zwei Drittel dieser Läsionen nahezu unverändert, wobei ein geringer Anteil rückläufig erschien. Das restliche Drittel der white spot lesions hatte sich dagegen zu einer

ausgeprägteren Karies mit Kavitation an der Oberfläche weiterentwickelt. Es wurde vermutet, dass die Stagnation oder das Verschwinden von kariösen Läsionen entweder durch Remineralisations- und Rekristallisationsvorgänge innerhalb der Läsionen oder aber vielmehr durch Abrasionsvorgänge hervorgerufen wurden.

Eine spätere, ebenfalls rein visuelle Untersuchung dokumentierte eindrucksvoll die kariesprogressiven Vorgänge an 76 „white spot lesions“. Nach sechs Jahren zeigte sich lediglich die Hälfte der Läsionen als nahezu unverändert, während eine Verringerung der Läsionen von nur 13 % beobachtet wurde (Pot et al. 1977). Auch in dieser Studie wurde die Verringerung oder das Verschwinden von Läsionen durch Remineralisationsvorgänge oder Abrasionsvorgänge vermutet.

Da proximale Zahnflächen der Mundhygiene wesentlich schlechter zugänglich sind als Glattflächen, ist eine Remineralisation von initialkariösen proximalen Läsionen noch unwahrscheinlicher. Die Untersuchung von allen Approximalzahnflächen anhand von standardisierten Bissflügelröntgenaufnahmen von 90 11jährigen Kindern zeigte bereits zu Beginn der Studie 624 röntgenologisch sichtbare kariöse Läsionen (Backer-Dirks 1966). Nach weiteren vier Jahren erschienen nur 267 Läsionen unverändert, während 57 % der kariösen Läsionen eine Progression zu einer ausgeprägteren Karies aufwiesen.

Interessanterweise wurde im Rahmen der erwähnten Studien nicht versucht, die Mundhygiene der Probanden zu beeinflussen. So geben diese Untersuchungen einen Hinweis (wenn auch nur ortsspezifisch) auf die Kariesentwicklung in den genannten Altersgruppen bei dem Vorhandensein einer vermutlich „normalen“, durchschnittlichen Mundhygiene. Da im günstigsten Falle ein Teil der untersuchten kariösen Läsionen während der Zeitdauer der Studie nur arretierte Zustände aufwiesen, dürften somit durch Remineralisationsvorgänge „ausgeheilte“ kariöse Läsionen klinisch nur äußerst selten zu beobachten sein.

2.3. Fluoride

Heute nehmen Fluoride eine entscheidende Rolle in der Kariesprophylaxe ein. Sie kommen im Trinkwasser (in Deutschland zwischen 0,02 und 1,8 mg/l), im Erdboden, in der Luft und in unterschiedlich starker Konzentration in unseren Nahrungsmitteln vor (Hellwig et al. 2003).

Die Zufuhr erfolgt hauptsächlich durch die aufgenommene Nahrung, die etwa ein Drittel bis ein Viertel (Toth und Sugar 1978) der Fluoridzufuhr ausmacht. Hinzu kommen die Fluoridmengen, die über fluoridhaltige Kariostatika aufgenommen werden (Verschlucken von

Zahnpasta, Salzfluoridierung, Tablettenfluoridierung). Die durchschnittliche Fluoridmenge, die ein erwachsener Mensch in Deutschland täglich aufnimmt (Nahrung und fluoridiertes Speisesalz), liegt zwischen 0,4 und 0,6 mg (Bergmann und Bergmann 1995). Hiervon gelangen ca. 60-80 % über den Verdauungstrakt in das Blut und sind somit bioverfügbar (Hellwig et al. 2003).

Fluorid hat eine hohe Affinität zum Knochen und zu den Zahnhartgeweben und wird unterschiedlich hoch, abhängig von der Häufigkeit der Aufnahme, im Knochen angereichert. Regler der Homöostase von Fluorid im Blut ist das Skelettsystem, das als Auffang- und Ausgleichsreservoir fungiert. Allerdings wird auch ein kleiner Teil des täglich aufgenommenen Fluorids dauerhaft in den Knochen eingebaut. Kleinkinder retinieren über 90 % des aufgenommenen Fluorids (Bergmann und Bergmann 1995). Mit zunehmendem Alter sinkt dieses Verhältnis (Ekstrand et al. 1984). Während der Wachstumsphase besteht aber immer noch eine positive Fluoridbilanz, in der etwa 45 % des zugeführten Fluorids retiniert werden. 1 % wird mit dem Schweiß, 1 % mit dem Speichel, 49 % über die Nieren und 4 % werden über die Fäzes ausgeschieden (Hellwig et al. 2003).

2.3.1. Fluoridierungsmöglichkeiten

Eine Fluoridierung kann auf zweierlei Wegen durchgeführt werden. Zum einen gibt es systemische Fluoridierungsmaßnahmen, bei denen die gesamte applizierte Fluoridmenge verschluckt wird. Bei dieser Form der Supplementierung reichert sich das Fluorid im Verdauungstrakt an, kann hier resorbiert werden, in das Blut gelangen und schließlich über das Sekret der Speicheldrüsen auf den Zahn wirken. Durch die große Affinität von Fluorid zu den Zahnhartgeweben kommt es während der primären Mineralisation und noch mehr während der präeruptiven Reifungsmineralisation zur Einlagerung des Fluorids in das Kristallgitter des Hydroxylapatits. Dies reicht jedoch nicht aus, um den Zahn vor Karies zu schützen (Hellwig et al. 2003). Durch das Lutschen von Fluoridtabletten kann die direkte lokale Wirkung auf den Zahn verlängert werden.

Demgegenüber steht die lokale Fluoridierungsmethode, bei der der zu behandelnde Zahn mit dem Fluoridierungsmittel (gebräuchliche Verbindungen sind: Natriumfluorid, Natriummonofluorophosphat, Aminfluorid, Zinnfluorid) in Kontakt gebracht wird. Auch hier ist eine systemische Wirkung durch Verschlucken nicht auszuschließen (Abb. 1).

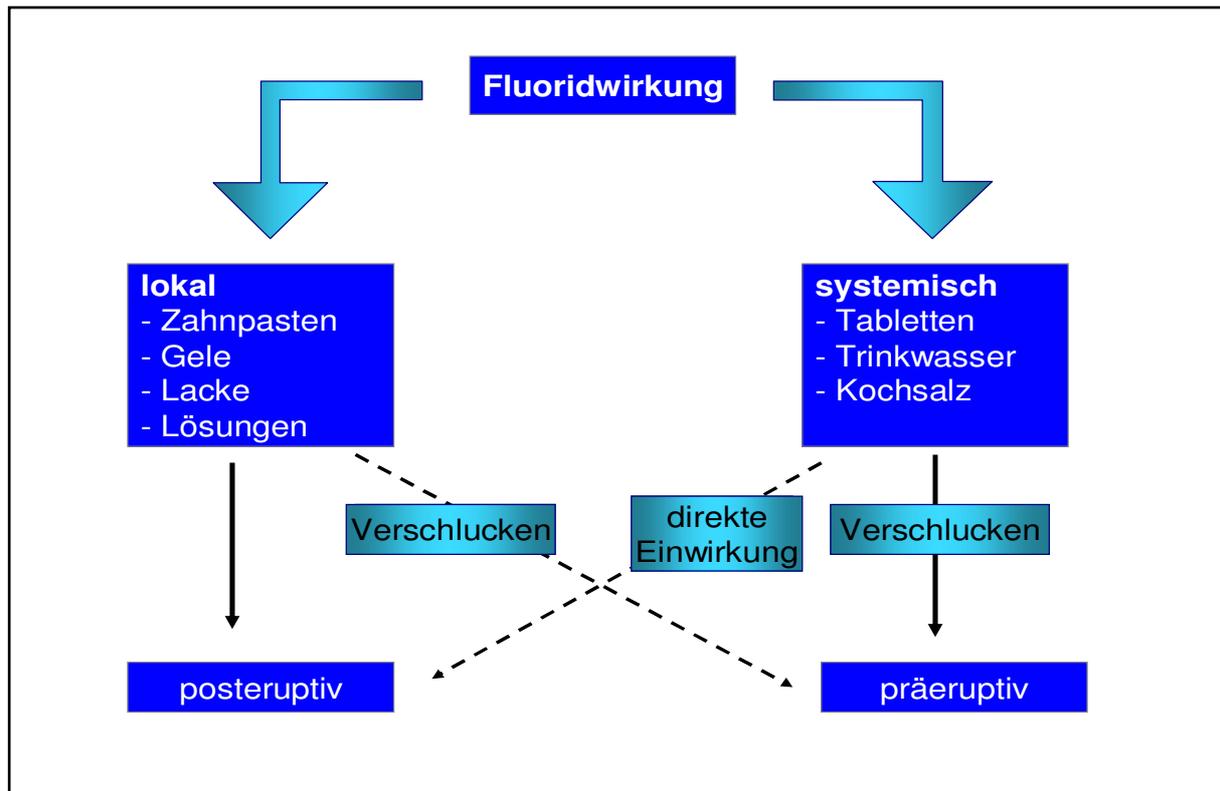


Abb. 1: Möglichkeiten der Fluoridprophylaxe und Ihre Wirkung auf Zahnhartsubstanzen (Hellwig et al. 2003).

2.3.2. Fluoridreaktion und Wirkungsmechanismus am Zahnschmelz

Treffen Fluoride auf den Zahnschmelz, kommt es zu einer Interaktion mit dem Hydroxylapatit. Dabei können grundsätzlich vier Reaktionsmechanismen unterschieden werden:

1. Initiale Auflösung des Schmelzminerals an der Schmelzoberfläche und Repräzipitation eines kalziumfluoridhaltigen Niederschlages.
2. Initiale Auflösung des oberflächlichen Schmelzes und Repräzipitation von fluoridiertem Hydroxylapatit.
3. Diffusion von Fluoridionen in den Zahnschmelz und spezifische Adsorption an freie Bindungsstellen (z. B. OH^- , Ca^{2+} und HPO_4^{2-}) der Kristalloberfläche im Zahnschmelz.
4. Diffusion in den Zahnschmelz und unspezifische Bindung, z. B. in der wässrigen Hülle um die Kristalle.

Diese Reaktionen (Hellwig et al. 2003) finden bei direktem Kontakt des Fluorids mit dem Zahnschmelz statt.

Fluoride wirken durch die Verminderung der Säurelöslichkeit und Hemmung der Demineralisation, bzw. durch die Förderung der Remineralisation antikariogen. Die Säurelöslichkeit wird durch den festen Einbau von Fluorid in den anorganischen Anteil des nicht stöchiometrisch aufgebauten und mit Defekten und Fehlstellen versehenen Apatits herabgesetzt. Fluoridionen füllen nicht nur Fehlstellen und Defekte der Kristalle auf, wodurch diese einen perfekteren, größeren und stabileren Aufbau der Gitterstruktur erhalten, sondern werden auch in einer Substitutionsreaktion gegen Hydroxylionen ausgetauscht (etwa 10 % der Hydroxylionen des Apatits werden durch Fluoridionen präeruptiv substituiert). Es entsteht Fluorapatit bzw. fluoridiertes Hydroxylapatit. Ebenfalls können sich Fluoridionen in der Flüssigkeit zwischen den Kristallen der Zahnhartsubstanzen verteilen und die Säure bei einem Angriff durch Bindung an das H^+ Ion neutralisieren. Dabei entsteht Flusssäure, die unter anderem wegen der Dipol-Wirkung vergleichsweise langsam dissoziiert. Der posteruptive Fluorideinbau während der sekundären Schmelzreifung sowie spätere lokale Fluoridierungsmaßnahmen machen den größten Teil des im Zahn vorhandenen Fluorids aus (Hellwig et al. 2003).

2.3.3. Wirkung der Fluoride im Rahmen von De- und Remineralisationsvorgängen am Zahnschmelz

Eine jahrelange optimale Fluoridzufuhr kann zu einem Rückgang der Kariesverbreitung führen (Hausgejorden 1996, Helfenstein und Steiner 1994, Ismail und Bandekar 1999, Marthaler et al. 1996, van Rijkom et al. 1998).

Die kariesprotektive Wirkung basiert aus heutiger Sicht auf folgenden Mechanismen (Newbrun 1989, Fischer et al. 1995, Marsh 1995):

1. Förderung der Remineralisation (Silverstone 1977, Arends und Christoffersen 1986, ten Cate 1995).
2. Hemmung der Demineralisation (Arends und Christoffersen 1986, Margolis et al. 1986, ten Cate 1995).
3. Einbau des Fluorids in das Kristallgitter des Hydroxylapatits des Schmelzes (Mühlmann 1967, Gülzow 1995).
4. Hemmung des mikrobiellen Kohlenhydratstoffwechsels, d.h. Hemmung der Säurebildung (Bibby und Van Kesteren 1940, Marsh 1995) und Einschränkung der

Polysaccharidsynthese (Bramstedt und Bandilla 1966, Saxton und Critchley 1972, Marsh 1995).

5. Beeinflussung der Schmelzoberfläche durch Resorption von Proteinen und/oder Bakterien (Marsh 1995) und Herabsetzung der freien Oberflächenenergie des Schmelzes (Ericsson und Ericsson 1967, Glantz 1969, Rölla und Melsen 1975).

Die wichtigsten antikariogenen Wirkmechanismen des Fluorids scheinen die Förderung der Remineralisation und die Hemmung der Demineralisation des Schmelzes zu sein. Um diese Vorgänge zu ermöglichen, sind in der Zahnumgebung gelöst vorliegende Fluoridionen entscheidender als die im Schmelz inkorporierten Fluoride (Fischer et al. 1995).

Die Remineralisation initialkariöser Läsionen wird durch kleine Fluoridmengen begünstigt, die bei der Aufnahme fluoridierten Trinkwassers oder der Applikation von Fluoridzahnpasten und -spüllösungen verfügbar sind. Eine weitere Fluoridquelle stellen die so genannten und im folgenden beschriebenen Kalziumfluoridschichten auf der Schmelzoberfläche dar, die folgendermaßen entstehen: Die Lokalapplikation von Fluorid aus hohen Fluoriddosen führt zur oberflächlichen Auflösung des Hydroxylapatits. Die freiwerdenden Kalziumionen verbinden sich mit dem lokal applizierten Fluorid zu einem Präzipitat aus Kalziumfluorid (Mühlmann 1967). Die so entstehende Kalziumfluoridschicht dient als pH-abhängiges Fluoriddepot, das bei einem säure- bzw. plaqueinduzierten niedrigen pH-Wert Fluoridionen freisetzt und bei neutralem pH-Wert relativ stabil bleibt (Ogaard 1990). Die freigesetzten Fluoridionen werden entweder vom Speichel abtransportiert, reichern sich in der Plaque an oder akkumulieren sich im demineralisierten Schmelz (Hellwig et al. 2003). Bei neutralem pH-Wert, z. B. nach Plaqueentfernung oder sogenannter Pufferung durch den Speichel sollen die Fluoridionen die Remineralisation des Schmelzes fördern.

Bei der Hemmung der Demineralisation kommt den gelösten Fluoriden in der Zahnumgebung ebenfalls eine größere Bedeutung zu, als den in den Schmelzkristallen eingebauten Fluoridionen (Ogaard 1990). Die Hemmung der Demineralisation des Schmelzes wird wie folgt erklärt (Arends und Christoffersen 1986, Hellwig et al. 2003): Durch die Lokalapplikation von geringen Mengen Fluorid oder durch Auflösung der Kalziumfluoriddeckschicht diffundieren Fluoridionen in den Oberflächenschmelz. Sie reichern sich in der Flüssigkeit zwischen den Schmelzkristallen an und werden an der Kristalloberfläche absorbiert. Dadurch erhält der fluoridumhüllte (hydroxylhaltige) Schmelz fluorapatitähnliche Eigenschaften (Hellwig et al. 2003). Ist die Kristalloberfläche vollständig

mit absorbierten Fluoridionen bedeckt, wird die Demineralisation maximal gehemmt. Unbedeckte Areale werden durch den bakteriellen Säureangriff aufgelöst (Fischer et al. 1995).

2.3.4. Nebenwirkung und Toxikologie der Fluoride

Wie jede Substanz kann auch Fluorid in größeren Mengen zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. So kommt es bei exzessiver exogener Zufuhr von Fluoriden zu einer Reihe von Symptomen bis hin zu akuten Vergiftungserscheinungen, die im weiteren Verlauf auch tödlich sein können. Wird während der Zahnentwicklung die empfohlene Fluoridtagesmenge kontinuierlich überschritten, können dadurch Veränderungen an der Zahnhartsubstanz (Zahnfluorose) resultieren. Diese fluorotischen Schmelzflecken stellen üblicherweise lediglich eine kosmetische Beeinträchtigung dar und sind keine Gefahr für die betroffenen Zähne. Werden hohe Dosen über Jahre verabreicht, kann es zu Skelettfluorose (Verkrüppelungen, Verkalkungen von Bändern und Gelenken, Wachstumshemmungen) kommen. Dies ist aber meist nur in Gebieten mit hohem Trinkwasserfluoridgehalt (> 4 mg/l) am Skelettsystem diagnostizierbar.

Die akute letale Dosis für Fluorid ist von vielen Variablen abhängig (Art des Fluorids, dessen Löslichkeit, Resorbtionsgeschwindigkeit, Säure-Base-Haushalt, pH-Wert). Für Erwachsene beträgt die Certainly Toxic Dose (CTD) 32-64 mg F⁻/kg Körpergewicht. Bei Kleinkindern liegt die Wahrscheinlichkeit (Probably Toxic Dose) einer Vergiftung mit tödlichem Ausgang bei einer Aufnahme von 5 mg F⁻/kg Körpergewicht.

Die Menge an Fluorid, die für die Kariesprävention sinnvoll erscheint, hat keine negativen Effekte auf osteoporotische Veränderungen die beispielsweise Hüftfrakturen (Suarez-Almazor et al. 1993) oder Knochenkrebs (Mahoney et al. 1991, Freni und Gaylor 1992) hervorrufen könnten. So ist auch das Risiko einen akuten (Arends et al. 1980) Herzinfarkt zu erleiden in Gebieten mit Trinkwasserfluoridierung signifikant niedriger, als in Gebieten ohne Fluorid im Trinkwasser (Luoma et al. 1983).

2.4. Untersuchungen zu den Wirkungen der Fluoridpräparate Duraphat[®] und elmex[®] fluid

Als kariespräventive Maßnahmen, mit denen wirksam eine breite Zielgruppe erreicht werden kann, ist die Trinkwasserfluoridierung bekannt (Arnold et al. 1962, Murray 1969, Gülzow et

al. 1982, Künzel 1962, 1972); darüber hinaus werden die Salzfluoridierung (Mühlemann 1982) und das Zuführen von Fluoriden in unterschiedlichen Konzentrationen durch die Verwendung von fluoridierten Mundhygieneartikeln wie Zahnpasten, Fluoridgelees, fluoridhaltigen Mundspüllösungen als effektiv betrachtet (Bartizek et al. 2001). Das Fluoridangebot allein aus der Nahrung ist in Deutschland zu niedrig. Lediglich durch den Konsum einiger Mineralwässer und Teesorten werden etwas höhere Mengen Fluorid aufgenommen (Gülzow 1995).

Um aber das Kariesrisiko im kindlichen Gebiss, und besonders mit Beginn des Durchbruchs der bleibenden Zähne, also ab einem Alter von sechs Jahren, so gering wie möglich zu halten, ist die lokale Fluoridierung in der Grundschule im Rahmen der so genannten Gruppenprophylaxe besonders sinnvoll (Staehele und Koch 1996). Dies zeigen Studien, bei denen Schulkinder beginnend mit sechs Jahren (Brambilla et al. 1997, Klimek et al. 1992) mit unterschiedlichen Fluoriden über unterschiedliche Zeiträume in unterschiedlichen Intervallen untersucht und fluoridiert wurden (Helfenstein und Steiner 1994, Ismail und Bandekar 1999, Klimek et al. 1992, Marthaler et al. 1996, van Rjikom et al. 1998).

In der Vergangenheit wurden Studien mit Natriumfluorid (Klimek et al. 1992) sowie mit Aminfluorid (Brambilla et al. 1997) durchgeführt. Bei Untersuchungen über einen Zeitraum von sechs Jahren war der vorbeugende Effekt der Behandlung mit elmex[®] fluid bereits nach drei Jahren statistisch signifikant (Brambilla et al. 1997). Beim Vergleich der Karieszunahme über einen Zeitraum von sechs Jahren bei Schulkindern, die mit Duraphat[®] behandelt wurden, und solchen, die als Kontrollgruppe untersucht wurden, betrug der Karieszuwachs in der fluoridierten Gruppe nur 1,9 DMF-T und in der Kontrollgruppe dagegen 2,8 DMF-T (Klimek et al. 1992).

Nicht untersucht wurde bisher, mit welchem Präparat bei gleicher Wirksamkeit der geringste Zeitaufwand bzw. Materialeinsatz notwendig ist, um eine große Anzahl von Schulkindern im Rahmen der Gruppenprophylaxe zu fluoridieren. Auf Berlin bezogen wurde bisher lediglich in einem Bezirk eine flächendeckende Untersuchung mit Duraphat[®] durchgeführt (Dohnke-Hohrmann und Zimmer 2004). Hier wurde ein Kariesrückgang von 30 % in fünf Jahren angestrebt. Aus anderen Ländern sind vergleichbare Untersuchungen mit Duraphat[®] bekannt; das Präparat elmex[®] fluid ist bisher jedoch seltener untersucht worden.

Elmex[®] fluid ist eine Kombination von zwei organischen Aminfluoridverbindungen. Bei den Aminfluoriden handelt es sich um Olaflur und Dectaflur mit einer Fluoridkonzentration von 1 % (0,925 % Fluorid aus Olaflur und 0,075 % Fluorid aus Dectaflur). Es wird eingesetzt zur

lokalen Kariesprophylaxe und zur Steigerung der Remineralisation bereits entkalkter Schmelzareale, d.h. zur Behandlung von Initialkaries.

Aminfluoride (AmF) weisen aufgrund ihrer Molekülstruktur eine besonders kariesprotektive Eigenschaft auf. Sie wirken oberflächenaktiv, so dass eine vollständige Benetzung sämtlicher Zahnoberflächen erreicht wird. Eine Trockenlegung der Zähne vor Applikation von elmex[®] fluid ist daher nicht notwendig. Das gebildete Fluoriddepot zeichnet sich durch ein ausgeprägtes Retentionsverhalten aus, es bleibt somit lange im Mundraum verfügbar. Dies wurde sowohl *in vitro* (Baijot-Stroobants und Vreven 1997, Kirkegaard 1977, Strübig 1980) als auch *in vivo* (Baijot-Stroobants und Vreven 1980, Buchalla et al. 2000, Bruun und Stoltze 1976) untersucht.

Die gute Retention des Fluoriddepots nach Anwendung von elmex[®] fluid bedingt ein ausgeprägtes Remineralisationspotential von entkalkten Schmelzarealen bzw. initialer Karies (Chan et al. 1991).

Die oben genannten klinischen Studien dokumentieren deutlich, dass die Präparate Duraphat[®] und elmex[®] fluid eine kariespräventive Wirkung zu haben scheinen. Bei diesen Untersuchungen handelt es sich um ausschließlich nach dem DMF-T-Index ausgewertete klinische Parameter. Hieraus ergibt sich jedoch die Problematik, dass initialkariöse Läsionen nicht erfasst werden, bzw. zwischen gesunder und initialkariöser Zahnfläche nicht unterschieden werden kann, da der DMF-T-Index derartige Unterschiede nicht berücksichtigt. Somit bleibt unklar, ob die kariespräventiven Effekte der Fluoridpräparate nur an gesunder Schmelzoberfläche oder auch an initialkariösem Zahnschmelz entstehen.

Es gibt kaum klinische Studien, welche den Einfluss von Fluoridpräparaten auf die Remineralisation initialkariöser Läsionen untersucht haben.

3. Ziel der Untersuchung

Fluoride spielen nach heutigem Kenntnisstand eine wichtige Rolle in der Kariesprävention. Der lokale positive Effekt auf die Mundgesundheit scheint hierbei unumstritten zu sein.

Die klinischen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte konzentrierten sich vorrangig auf die Evaluierung des kariespräventiven Potenzials von Fluoriden, wobei fast ausschließlich als Bewertungskriterium der DMF-T-Index herangezogen wurde. Eine genauere Differenzierung des kariespräventiven Effektes der Fluoride zwischen einer rein protektiven Wirkung an gesundem Zahnschmelz oder einer Arretierung von initialkariösen Läsionen oder sogar eine Steigerung der Remineralisation war somit jedoch nicht möglich. Bisherige Studien konnten nur spekulieren, ob initialkariöse Läsionen an Glattflächen durch Fluoride besser remineralisierten oder aufgrund von Abrasion reduziert wurden. In der verfügbaren Literatur gibt es kaum Studien, welche die Wirkung von Fluoridpräparaten auf die Remineralisation von initialen Schmelzläsionen unter klinischen Bedingungen untersucht haben. Die vorliegende Studie hatte deshalb zum Ziel, die Effekte der Präparate Duraphat[®] und elmex[®] fluid auf die Remineralisationsvorgänge an künstlichen humanen Schmelzläsionen bei optimaler Mundhygiene *in situ* zu untersuchen. Die Materialien wurden zudem auf Unterschiede hinsichtlich ihres remineralisierenden Potenzials geprüft.

4. Materialien und Methoden

4.1. Vorbereitung der Schmelzproben

Die Schmelzproben wurden aus 96 frisch extrahierten, in die Mundhöhle durchgebrochenen humanen Weißheitszähnen gewonnen. Nach vorsichtiger Reinigung (Zahnbürste Meridol Sanft; GABA, Therwil, Schweiz; 0,9 % NaCl-Lösung; DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Deutschland) erfolgte das Trennen der Zähne mit Hilfe einer diamantierten Trennscheibe unter Wasserkühlung. Aus den oralen und vestibulären Flächen der Zahnkrone konnten insgesamt 192 Schmelzproben (3 × 4 mm) gewonnen werden (Abb. 2).

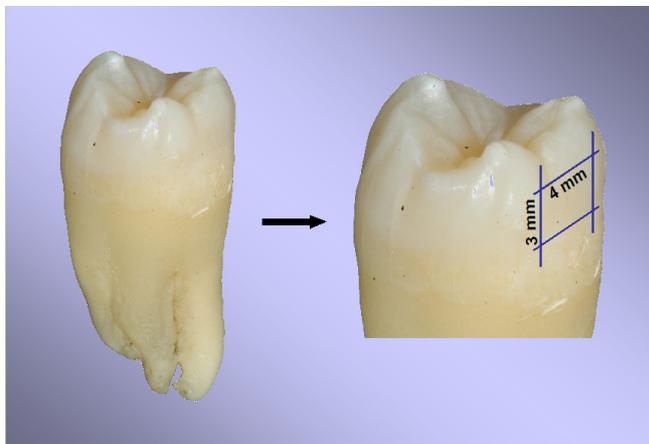


Abb. 2: Probengewinnung aus humanen Molaren



Abb. 3: Gassterilisation (DMB-Sterivit)

Anschließend erfolgte die Sterilisation der Proben mittels einer dreistündigen Lagerung in ethylenoxidhaltigem Kohlendioxidgas (15 % Ethylen und 85 % Kohlendioxid; AE Fischer Chemie, Wiesbaden, Deutschland) bei 50-55 °C (Abb. 3). Im Anschluss an die Gassterilisation wurden die Proben zwölf Stunden ausgegast (DMB-Sterivit; Wiesbaden, Deutschland).

Die Proben wurden in Kunststoff (Technovit 4071; Heraeus Kulzer, Hanau, Deutschland) eingebettet und unter Wasserkühlung parallel zur Oberfläche in aufsteigender Reihenfolge der Korngrößen (Schleifpapier Körnung: 1200, 2500, 4000; Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) plan geschliffen und poliert (Schleifsystem Exakt 400cs; Exakt Apparatebau).

Die Zähne wurden stets in einem feuchten Milieu gelagert (0,9 % NaCl-Lösung; DeltaSelect). Ein Drittel der Schmelzprobe wurde mit Nagellack (Nagellack; Betrix, Frankfurt/Main, Deutschland) abgedeckt und diente als Kontrolle.

4.2. Demineralisierung der Proben

Die Proben wurden für 14 Tage im Wärmeschrank (BR 6000; Heraeus Kulzer) bei 37 °C in 10 l Demineralisationslösung (Buskes et al. 1985) inkubiert (Tab. 1). Der pH-Wert der Lösung wurde täglich überprüft und konstant im Bereich pH 5,0-5,1 justiert (pH-/Redox-/Temperatur-Messgerät GMH 3510; Greisinger, Regenstauf, Deutschland). Die Demineralisationslösung wurde nach sieben Tagen erneuert.

Tab. 1: Zusammensetzung der Demineralisationslösung nach Buskes et al. (1985)

Konzentration	Inhaltsstoff	Mengen
3 mM	Kalziumchlorid-2-hydrat ($\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)	2205,00 mg
3 mM	Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)	2040,00 mg
50 mM	Essigsäure (CH_3COOH)	15,16 g
10 M	Kalilauge ad pH 5 (KOH)	~ 18 ml
6 μM	MHDP (Methyldiphosphonsäure) $\text{CH}_2[\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_2$	5,28 mg
	Thymol	in Spuren
	aqua dest. (H_2O)	ad 5 Liter

Ein Teil der demineralisierten Schmelzoberfläche wurde mit Nagellack abgedeckt (Kontrolle Demineralisation). Der verbleibende demineralisierte Schmelzanteil bildete den Effektbereich (Abb. 4).

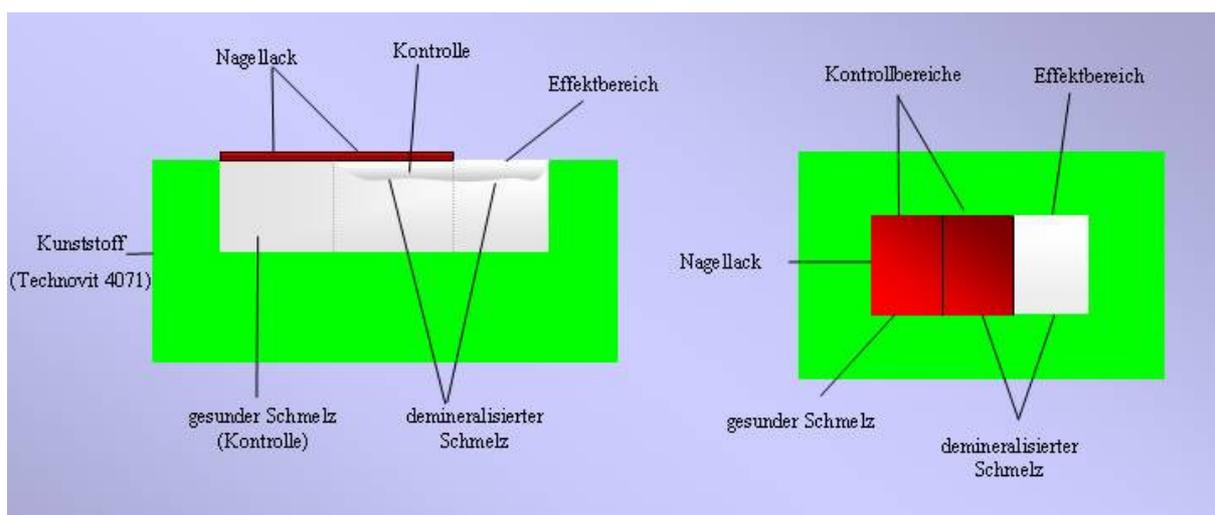


Abb. 4: Darstellung der verschiedenen Probenbereiche im Querschnitt und in der Aufsicht

4.3. Herstellung der intraoralen Apparaturen

Die Fixierung der Proben in der Mundhöhle der Probanden erfolgte mit Hilfe von individuellen, herausnehmbaren und passiv sitzenden Apparaturen.

Hierzu wurden die Unterkiefer der Probanden abgeformt (Palgaflex; Espe, Seefeld, Deutschland) und Situationsmodelle aus Superhartgips (Fuji-Rock GC; Tokio, Japan) angefertigt. Die Herstellung der In-situ-Apparaturen erfolgte auf den Situationsmodellen. Die Apparaturen wurden möglichst grazil gestaltet, so dass die Phonetik der Probanden kaum beeinträchtigt wurde (Abb. 5 und 6).



Abb. 5: In-situ-Apparatur, Seitenansicht 3. Quadrant (die Rundproben wurden im Rahmen einer anderen Studie verwendet)



Abb. 6: Intraorale Apparatur *in situ*, Sicht auf den Unterkiefer (die Rundproben wurden im Rahmen einer anderen Studie verwendet)

Bukkal der ersten und zweiten Molaren des dritten und vierten Quadranten wurden Kunststoffflügel (Orthocryl; Dentaureum, Pforzheim, Deutschland) modelliert. Zur Verbesserung von Festigkeit und Haltefunktion wurden lingual der Molaren anliegende Kunststoffgegenlager (Orthocryl; Dentaureum) angefertigt.

Die vier Kunststoffteile wurden mit hartem Draht (0,9 mm Kieferorthopädie Draht Remanium; Dentaureum) distal der letzten Molaren und nach anterior in Form eines Sublingualbügels miteinander verbunden (Abb. 6).

4.4. Anordnung der Proben auf der In-situ-Apparatur

In die vestibulär gelegenen Kunststoffpelotten wurden jeweils zwei Kavitäten präpariert. Die Befestigung der Schmelzproben in diesen Kavitäten erfolgte mit Wachs (Modellierwachs, Yedi; Tokio, Japan), wobei die Schmelzoberfläche übergangslos zur Pelottenoberfläche modelliert wurde. Eine vermehrte Plaqueakkumulation sollte auf diese Weise vermieden werden.

Die Anordnung der Schmelzproben in den In-situ-Apparaturen und die Zuteilung des jeweiligen Fluoridpräparates erfolgte mit Hilfe einer Randomisierungsliste, welche vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien Marburg (KKS Marburg, Deutschland) erstellt wurde (Tab. 2, Abb. 7, Tab. 5 siehe Anhang).

Tab. 2:

Randomisierungsliste für die aufzutragenden Präparate. (A für elmex® fluid, B für Duraphat®). Dieses Randomisierungsergebnis wurde vorerst nur dem Studienarzt mitgeteilt, der die Fluoridierung in Abwesenheit des klinischen Untersuchers durchführte, damit dessen Objektivität bei den Nachuntersuchungen gewahrt werden konnte.

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Apparatur	9	16	18	4	8	22	15	5	1	24	13	7	11	19	12	3	20	2	6	17	23	14	21	10	
Präparat	A	B	A	A	B	B	A	B	B	B	A	A	A	B	B	A	B	A	B	B	A	A	A	A	B

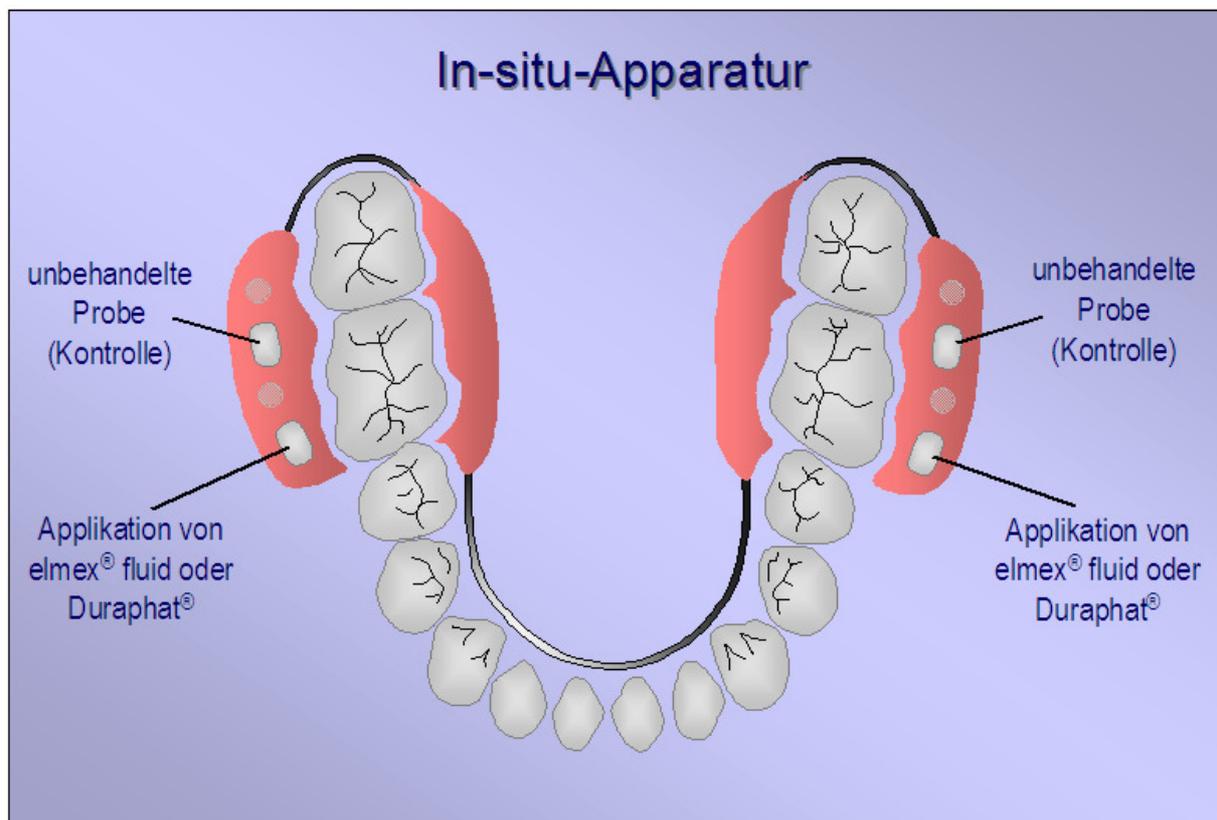


Abb. 7: Entsprechend der Randomisierungsliste vorbereitete intraorale Apparatur. Es erfolgte je Apparatur immer nur die Applikation eines Fluoridpräparates (entweder elmex® fluid oder Duraphat®) auf den Proben beider Pelotten.

4.5. Auswahl der Probanden

Von insgesamt 30 freiwilligen Probanden wurden 24 (13 Frauen und 11 Männer, Alter >18 Jahre) ausgewählt. Sechs der Probanden erfüllten nicht die Einschlusskriterien (siehe Einschluss-/Ausschlusskriterien in Kap. 10.2.1) und konnten somit nicht an der Studie teilnehmen [eine Kandidatin war schwanger, ein potenzieller Proband besaß eine zu niedrige

Speichelfließrate ($<0,7$ ml/min), vier Probanden zeigten einen zu hohen Plaque-Index (>30 %)]. Bei jedem Probanden wurden ein zahnärztlicher Befund und ein Mundhygienestatus erhoben. Alle Patienten waren vollbezahnt (mindestens 28 Zähne) und zahnärztlich suffizient versorgt. Vor Versuchsbeginn wurden die Zähne der Probanden rein visuell klinisch und anhand von Bissflügelröntgenaufnahmen auf kariöse Läsionen untersucht. Ausschließlich Probanden, welche keine kariösen Läsionen aufwiesen, konnten an der Studie teilnehmen. Darüber hinaus wurde die Speichelfließrate (CRT Bacteria/Buffer; Ivoclar Vivadent, Liechtenstein) bei jedem Probanden ermittelt. Die Teilnahme des Probanden an der Studie wurde nur gestattet, wenn eine stimulierte Speichelfließrate von $>0,7$ ml/min erreicht wurde (siehe Anhang Tab. 6). Zusätzlich wurde ein Kariesrisikotest (CRT Bacteria/Buffer; Ivoclar Vivadent) durchgeführt und der Ober- und Unterkiefer des Patienten abgeformt (Palgaflex; Espe). Die Probanden wurden bezüglich Studienablauf und Verhaltensmaßnahmen aufgeklärt. Alle Probanden waren während der Tragezeit der In-situ-Apparaturen in einem guten körperlichen und geistigen Allgemeinzustand.

4.6. Ablauf der In-situ-Phase

Die Probanden verwendeten eine Woche vor Beginn (Wash-out-Phase) und während der Tragezeit der intraoralen Apparaturen weiche Zahnbürsten (Zahnbürste Meridol Sanft; GABA) und fluoridfreie Zahnpasten (fluoridfreie Zahnpasta; GABA).

Nach Beendigung der Wash-out-Phase wurde die Apparatur zunächst für den Zeitraum von drei Tagen von den Probanden getragen (Abb. 8), um Einlagerungen von Speichelbestandteilen in den Schmelz zu ermöglichen und eine Adaptation sicherzustellen (erhöhter Speichelfluss zu Beginn der Tragezeit).

Im Anschluss daran erfolgte nach Reinigung der Zähne und der Apparatur mit Zahnbürste (Zahnbürste Meridol Sanft; GABA) und Zahnpasta [(fluoridfreie Zahnpasta; GABA) drei Minuten unter Aufsicht des Studienarztes] entsprechend der Randomisierungsliste die Applikation von elmex[®] fluid oder Duraphat[®] auf die Schmelzproben und auf die Zähne. Die zwei nicht fluoridierten Proben wurden mit Klebeband (Tesa extra power; Tesa, Beiersdorf, Hamburg, Deutschland) abgedeckt. Entsprechend der vom Hersteller empfohlenen Dosierung von elmex[®] fluid für die Gruppenprophylaxe (pro Quadrant vier Tropfen), wurden 16 Tropfen für den Ober- und Unterkiefer des Probanden und pro Apparatur zwei Tropfen, somit insgesamt 18 Tropfen, appliziert. Dies entsprach einer Menge von 0,12 ml bzw. 1,2 mg Fluorid pro Quadrant bzw. insgesamt 0,54 ml bzw. 5,4 mg Fluorid pro Proband.

Mit Hilfe einer weichen Zahnbürste (Zahnbürste Meridol Sanft; GABA) wurde der auf die Schmelzproben applizierte Tropfen elmex[®] fluid drei Minuten lang eingebürstet. Anschließend erfolgte die Applikation von elmex[®] fluid pro Quadrant mit einer leicht angefeuchteten weichen Zahnbürste (Zahnbürste Meridol Sanft; GABA), wobei das elmex[®] fluid drei Minuten lang in die Zähne eingebürstet wurde (beginnend mit dem ersten Quadranten). Nach dem Eingliedern der In-situ-Apparatur wurde der Mund einmalig mit 20 ml Leitungswasser für 5 s ausgespült.

Die vom Hersteller empfohlene Dosierung für Duraphat[®] für die Gruppenprophylaxe betrug pro Quadrant 0,125 ml und somit pro In-situ-Apparatur 0,065 ml, also insgesamt pro Proband 0,565 ml bzw. 12,76 mg Fluorid. Die entsprechende Menge Duraphat[®] wurde mit einer Pipette (Plurajet; Espe) auf die zuvor luftgetrocknete Schmelzprobe mit einem Wattekügelchen (Roeko) für 20 Sekunden verteilt. Die Zähne des Probanden wurden entsprechend der üblichen klinischen Vorgehensweise durch kräftigen Aufbiss auf einen Zellstofftupfer (Omnident, Rodgau, Deutschland) getrocknet und jeweils 0,125 ml pro Quadrant auf die Zähne aufgetragen und mit einem Wattekügelchen (Roeko, Langenau, Deutschland) gleichmäßig dünn auf den Zähnen verteilt.

Alle Fluoridierungen wurden ausschließlich in Anwesenheit des Studienarztes durchgeführt, während die Nachuntersuchungen durch einen anderen klinischen Betreuer erfolgten, um ein möglichst objektives Ergebnis zu erhalten (einfachverblindetes Studiendesign im Cross-over-Verfahren).

Zehn Stunden nach der Fluoridierung wurden bei allen Probanden die makroskopisch sichtbaren Reste von elmex[®] fluid oder Duraphat[®] mit einem feuchten Zellstofftupfer (Omnident) durch den klinischen Untersucher beseitigt. Das Klebeband (Tesa extra power) wurde von den Kontroll-Proben vorsichtig entfernt (Skalpell; Aesculap, Tuttlingen, Deutschland).

Die In-situ-Apparaturen wurden wöchentlich vom klinischen Untersucher überprüft. Nach sechs Wochen wurden die Schmelzproben aus den Apparaturen entnommen und durch neue Schmelzproben ersetzt (Abb. 8). Die Probanden verwendeten während des Austauschintervalls der Schmelzproben (sieben Tage) weiterhin die fluoridfreie Zahncreme (fluoridfreie Zahnpasta; GABA) für die tägliche Mundhygiene.

Die neu bestückten In-situ-Apparaturen wurden wie im vorangehend beschriebenen Ablauf der ersten Trageperiode fluoridiert, wobei bei jedem Probanden das jeweils andere Fluoridpräparat randomisiert appliziert wurde (Abb. 8).

Die Entnahme der Schmelzproben aus den In-situ-Apparaturen erfolgte ebenfalls nach einem Zeitraum von sechs Wochen.

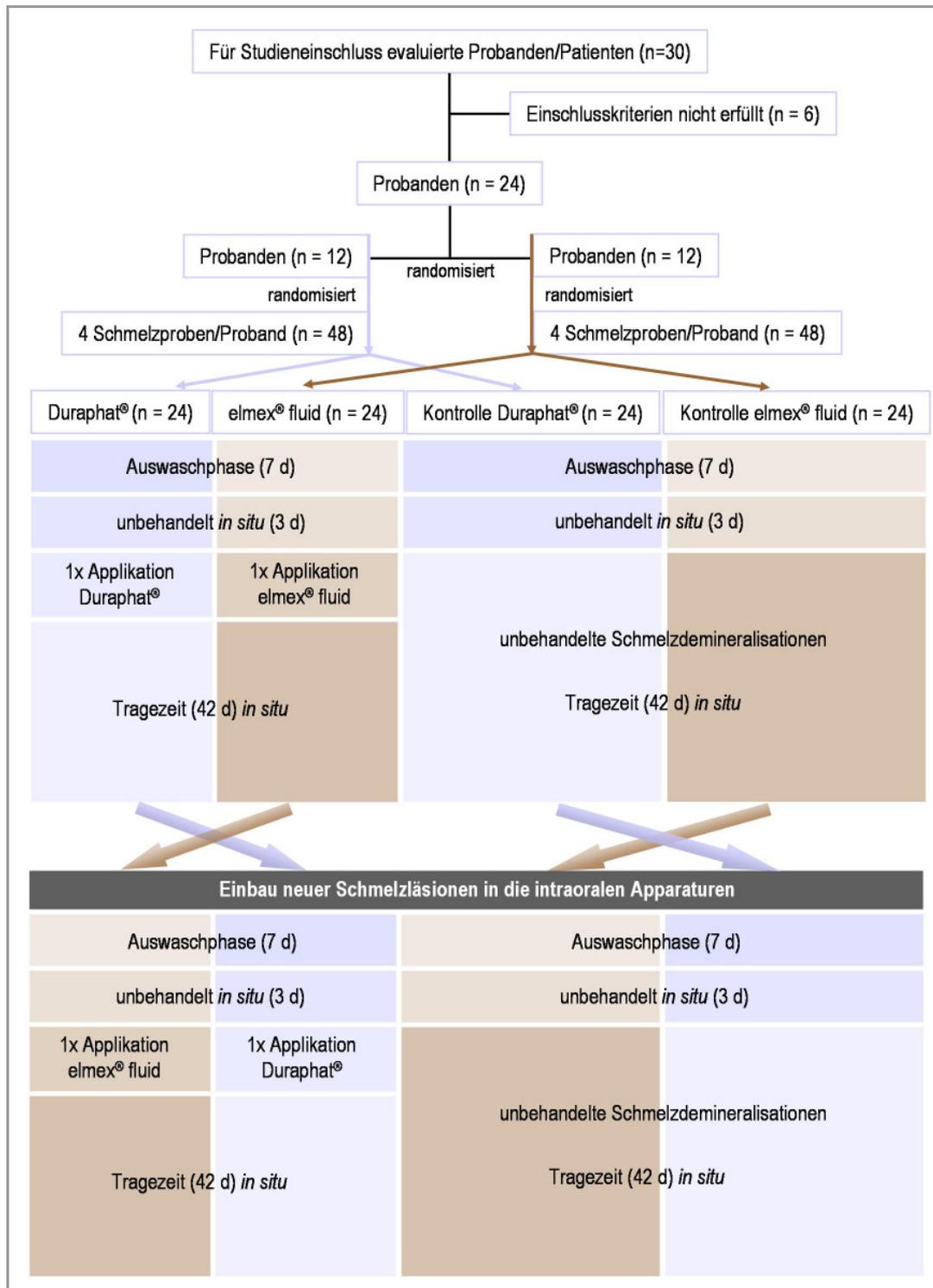


Abb. 8: Schema zur Probandenaufteilung und zum Ablauf der In-situ-Untersuchung. Vor dem Eingliedern der intraoralen Apparaturen erfolgte eine 7 Tage dauernde Auswaschphase, in der die Probanden fluoridfreie Zahnpasten verwendeten. Im Anschluss wurden die intraoralen Apparaturen für drei Tage von den Probanden getragen, um eine Einlagerung von Speichelbestandteilen in die initialen Schmelzläsionen zu ermöglichen. Erst danach erfolgte die Behandlung der Schmelzläsionen mit elmex® fluid oder Duraphat®. Nach der ersten In-situ-Trageperiode erfolgt der Austausch der Schmelzproben in den intraoralen Apparaturen; bei jedem Probanden wurde das jeweils andere Fluoridpräparat appliziert und die Proben wurden für einen weiteren Zeitraum von sechs Wochen *in situ* getragen.

4.7. Anweisungen zum Tragen und Aufbewahren der In-situ-Apparaturen

Jeder Proband erhielt eine genaue Anleitung zum Umgang mit den In-situ-Apparaturen.

- Die In-situ-Apparaturen sollten für den Zeitraum von sechs Wochen 24 Stunden pro Tag getragen werden.
- Unterbrechungen der Tragezeit, einschließlich der Entnahme der In-situ-Apparaturen während der Mahlzeiten, sollten von den Probanden in eine dafür vorgesehene Tabelle eingetragen werden.
- Während der Zeiträume außerhalb der Mundhöhle wurden die In-situ-Apparaturen in einer physiologischen Kochsalzlösung (0,9 % NaCl-Lösung; DeltaSelect) aufbewahrt, so dass ein Austrocknen der Schmelzproben ausgeschlossen werden konnte.
- Die Probanden kontrollierten nach jedem Putzintervall die die Probenoberfläche bedeckende Nagellackschicht. Darüber hinaus wurde im Rahmen von Kontrollsitzen in einwöchigen Abständen die Güte der Nagellackschicht überprüft.

Nach Ablauf der sechs Wochen wurde bei allen Probanden aus den notierten Zeiten, in denen die In-situ-Apparaturen nicht getragen wurden, ein Tagesdurchschnitt errechnet. Somit konnte ermittelt werden, wie lange jeder Proband seine In-situ-Apparatur noch nach zu tragen hatte, damit sich eine einheitliche Nichttragezeit von 90 Minuten pro Tag ergab.

4.8. In-vitro-Untersuchung zum Einfluss von elmex[®] fluid und Duraphat[®] auf die Remineralisation von initialen Schmelzdemineralisationen

Bei diesem Versuchsteil wurden aus 24 frisch extrahierten, in die Mundhöhle durchgebrochenen humanen Weißheitszähnen 48 Schmelzproben präpariert. Die Sterilisierung erfolgte analog zu den Schmelzproben des In-situ-Versuches mit Ethylenoxidgas (AE Fischer Chemie). Die Proben wurden im Anschluss demineralisiert (Buskes et al. 1985, 14 d, pH 5,0) und in der oben beschriebenen Weise fluoridiert (24 Proben mit Duraphat[®], 24 Proben mit elmex[®] fluid). Die fluoridierten Proben wurden für sechs Wochen in einer Remineralisationslösung (Buskes et al. 1985, Tab. 3) im Wärmeschrank (BR 6000; Heraeus Kulzer) bei 37 °C inkubiert. Der pH-Wert der Lösung wurde täglich überprüft und konstant im Bereich pH 7,0-7,1 justiert (pH-/Redox-/Temperatur-Messgerät GMH 3510; Greisinger). Die Remineralisationslösung wurde alle sechs Tage erneuert.

Tab. 3: Zusammensetzung der Remineralisationslösung nach Buskes et al. (1985)

Konzentration	Inhaltsstoff	Menge
1,5 mM	Kalziumchlorid-2-hydrat ($\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)	1,103 g
0,9 mM	Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)	0,612 g
20 mM	Hepes 1M	100 ml
1 M	Kalilauge ad pH 7 (KOH)	~ 15 ml
	Thymol	in Spuren
	aqua dest. (H_2O)	ad 5 Liter

4.9. Herstellung der Dünnschliffe

Am Ende der Tragezeit wurden die Proben vorsichtig aus den In-situ-Apparaturen (Skalpell; Aesculap) gelöst; mit lauwarmem Leitungswasser wurden die Wachsreste entfernt.

Die Schmelzproben wurden in Kunststoff (Technovit 4071; Heraeus Kulzer) eingebettet. Anschließend wurde jede Probe mit einer Bandsäge (Bandsäge Exakt 300cl; Exakt Apparatebau) senkrecht zur Oberfläche getrennt. Die Schnittflächen der Probenhälften wurden plangeschliffen und poliert (Schleifpapier Körnung: 1200, 2500, 4000; Exakt Apparatebau). Die Proben wurden im Bereich des Einbettkunststoffes auf Acrylglasobjektträgern (diaplus; Oststeinbeck, Deutschland) fixiert (Sekundenkleber; Orbisidental, Offenbach, Deutschland). Durch Abtrennen eines Teils der Probe (Bandsäge Exakt 300cl; Exakt Apparatebau) wurde die Dicke der auf den Objektträger verbliebenen Schmelzproben auf 350 μm reduziert.

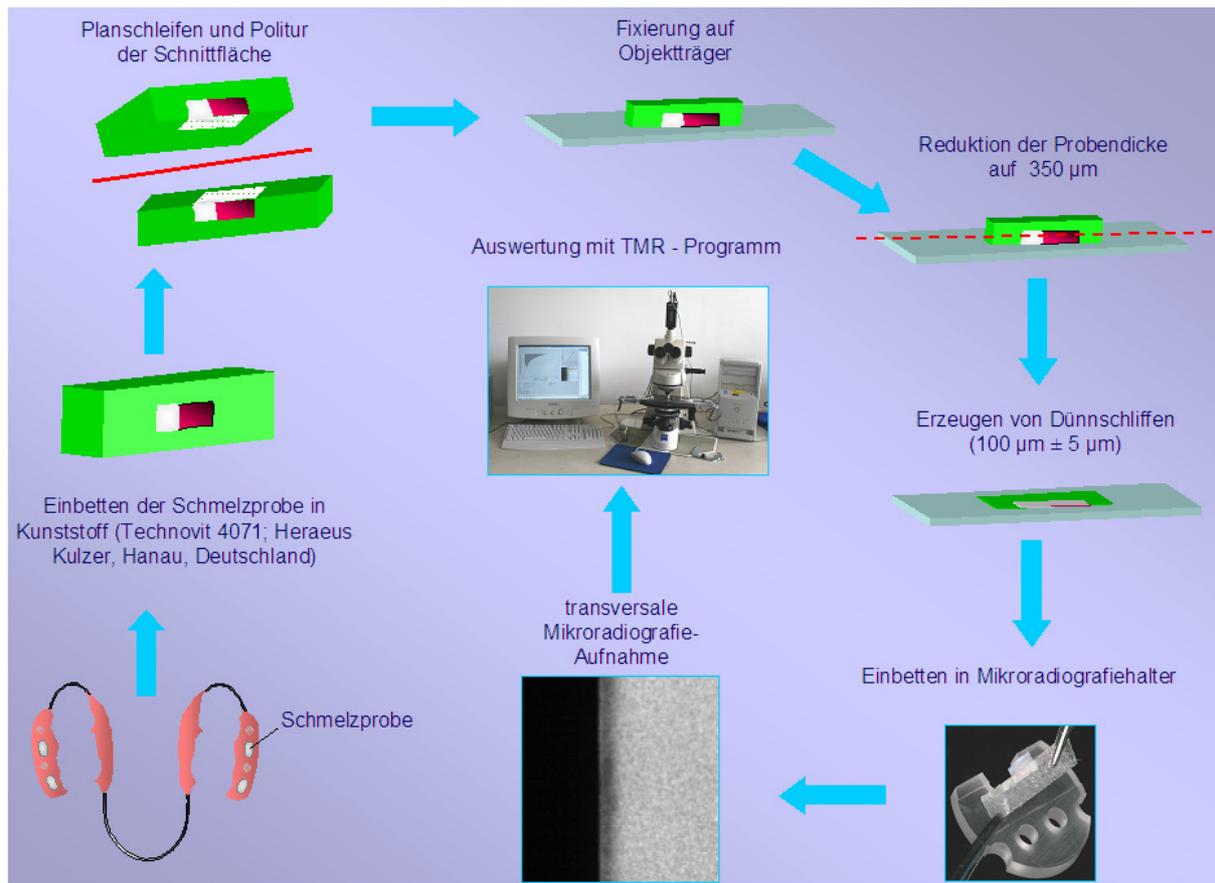


Abb. 9: Dünnschliffherstellung und Erzeugung von transversal-mikroradiografischen Aufnahmen

Die definitive Parallelisierung und Glättung der Proben erfolgte in Anlehnung an frühere Studien (Kielbassa und Shohadai 1999) mit gewässerten Schleifpapieren (Körnung: 1200, 2500, 4000; Schleifsystem: Exakt 400cs; Exakt Apparatebau), so dass für jede Probe eine Schliffdicke von $100 \pm 5 \mu\text{m}$ (Digitales Mikrometer; Digimatic Bügelmessschraube, Mitutoyo, Kawasaki, Japan) resultierte (Abb. 9).

4.10. Transversale Mikroradiografie und Herstellen der Mikroradiogramme

Mit Hilfe der transversalen Mikroradiografie konnten die Mineralverluste und die Läsionstiefen in den demineralisierten initialen Schmelzdemineralisationen bestimmt werden. Die zu untersuchenden Proben wiesen drei unterschiedliche Bereiche auf: Jeweils einen mit Nagellack abgedeckten Kontrollbereich im gesunden und demineralisierten Zahnschmelz sowie einen weiteren demineralisierten Schmelzanteil, welcher entweder unbehandelt blieb oder mit den Präparaten elmex[®] fluid oder Duraphat[®] behandelt wurde und dem intraoralen Milieu für sechs Wochen exponiert war. Von diesen je Schmelzprobe insgesamt drei Bereichen wurden mikroradiografische Aufnahmen angefertigt. Hierfür diente ein spezielles

Kameragehäuse, welches mit der „Objektivseite“ am Röntgentubus des Röntngengenerators angekoppelt war (Abb. 11). In dem Kameragehäuse war auf Filmhöhe eine Aluminiumeichtreppe (AL-Eichtreppe) für transversale Mikroradiogramme montiert. Rechts davon befand sich ein Aluminiumschlitten (AL-Schlitten) zur Aufnahme der TMR-Probenhalter (TMR-Probenhalter; Plano, Wetzlar, Deutschland, Abb. 10). Dieser verankerte die Probe in Beziehung zur AL-Eichtreppe in einer exakten Position während der mikroradiografischen Aufnahmen. Der AL-Schlitten wurde bei geschlossenem Kameragehäuse mit eingelegtem Film entnommen und die Probe anschließend gewechselt. Die AL-Eichtreppe diente der späteren Kalibrierung bzw. der Referenzgrauwertbestimmung des jeweiligen zugehörigen Probenbildes. AL-Eichtreppe und Schmelzprobe wurden auf einem hochauflösenden Film (high speed holographic film; Kodak SO 253; Stuttgart, Deutschland) projiziert. Dieser Film wurde durch Röntgenstrahlen von einer vertikal montierten Röntgenröhre (PW 1730; Phillips, Kassel, Deutschland; emittiert von einer Kupferanode mit Nickelfilterung) bestrahlt.

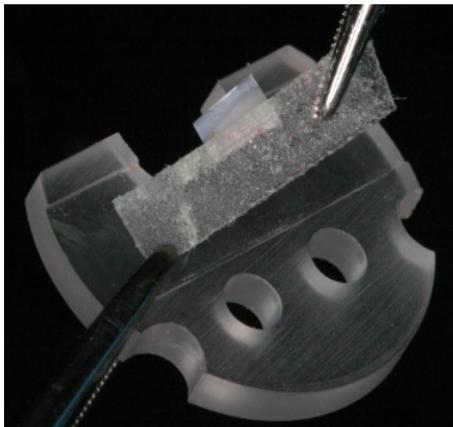


Abb. 10: TMR-Probenhalter mit Dünnschliff (Dr. A. Rieben)

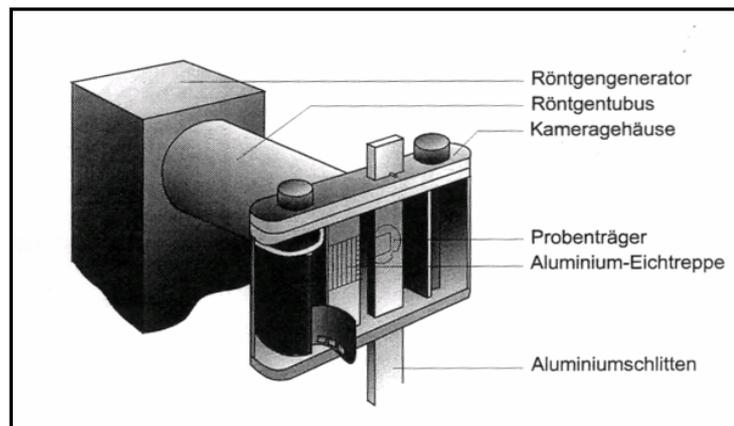


Abb. 11: Röntgentubus mit Kameragehäuse (Dr. P. Tschoppe)

Die mikroradiografische Untersuchung der Schmelzproben erfolgte bei einer Röhrenspannung von 20 kV, einem Anodenstrom von 40 mA und einer Belichtungszeit von 15 s. Diese Einstellungsparameter waren in Vorversuchen evaluiert worden. Zur Erstellung der Mikroradiogramme diente ein spezieller hochempfindlicher, hochauflösender holografischer Film (high speed holographic film; Kodak SO 253), der in einer lichtundurchlässigen Kassette auf eine handelsübliche Filmrolle manuell aufgespult wurde. Die Filmrolle mit dem unbelichteten Film wurde in das Kameragehäuse eingelegt; die Kamera wurde daraufhin geschlossen. Anschließend wurde der Probenträger in den Probenträgerhalter des AL-

Schlittens eingelegt und das Kameragehäuse bis zum Anschlag eingeschoben. Die Probenoberfläche war somit parallel zum Film ausgerichtet.

Nach jeder Aufnahme wurde der Film bei geschlossenem Kameragehäuse weitergedreht.

4.11. Mikroradiografische Auswertung

Die mikroradiografischen Einzelaufnahmen wurden mit einem Durchlichtmikroskop (60318; Zeiss, Oberkochen, Deutschland) vergrößert (16-fach). Durch eine an das Mikroskop angeschlossene Videokamera (CCD-Videokamera Modul XC 77CE; Sony, Tokio, 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 der Schmelzläsion und der Aluminiumeichtreppe durchgeführt und abgespeichert. Im Computerprogramm sind Dicke und Röntgenabsorption der einzelnen Stufen der Eichtreppe gespeichert, so dass aus den Grauwerten der Probe der Mineralgehalt (Vol%) als Funktion der Tiefe (μm) in Form eines Mikroradiogrammes dargestellt werden kann. Darüber hinaus konnte durch Integration von Läsionstiefe (μm) und Mineralgehalt (Vol%), der gesamte Mineralverlust ($\text{Vol}\% \times \mu\text{m}$) einer demineralisierten Schmelzprobe errechnet werden. Die Mineralverlust- und Läsionstiefenmessungen wurden bei jeder Probe in drei ausgewählten Bereichen durchgeführt. Die erste Messung erfolgte im abgedeckten, nicht dem Mundmilieu ausgesetzten, *in vitro* erzeugten Läsionsbereich. Die zweite Messung erfolgte in den dem Mundmilieu exponierten Läsionsbereichen und die dritte Messung erfasste den abgedeckten, nicht dem Mundmilieu ausgesetzten gesunden Schmelzbereich (Kontrolle).

Die im Kontrollbereich ermittelten projektionsbedingten „Fehlerwerte“ (gesunder Schmelz) wurden von den Werten der Bereiche, die der Demineralisationslösung bzw. dem Mundmilieu ausgesetzt waren, subtrahiert. Somit konnte für jede Probe der exakte Mineralgehalt bestimmt werden.

Die Ausdehnung der Oberflächenschicht wurde aus der gemessenen Distanz zwischen dem definierten Anfang der Läsionsoberfläche (P_0 bei 20 Vol%) und dem 1. Maximumpunkt (P_1) sowie dem halben Abstand zwischen Oberflächenschicht und Läsionskörper $[(\text{Strecke } P_1P_3)/2]$ errechnet (Abb. 12).

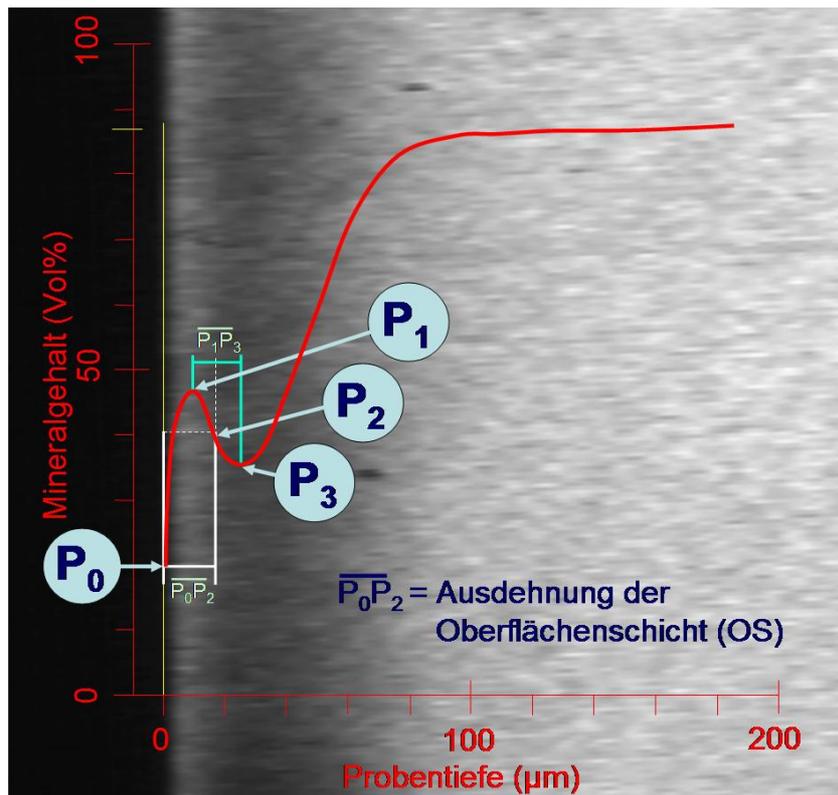


Abb. 12: Bestimmung der Ausdehnung der Oberflächenschicht (Strecke P_0P_2), der Distanz zwischen Läsionskörper und Oberflächenschicht (Strecke P_1P_3) sowie der Mineralgehalte in Oberflächenschicht (P_1) und Läsionskörper (P_3).

4.12. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS (Version 11.5.1 für Windows; SPSS GmbH, München, Deutschland).

Der Vergleich der Mineralgewinne und der Läsionstiefen zwischen den mit Duraphat[®] und elmex[®] fluid behandelten und *in situ* getragenen initialen Schmelzdeminalisationen und den zugehörigen unbehandelten Kontrollläsionen erfolgte mit Hilfe des Generalized Estimating Equations Tests. Unterschiede hinsichtlich der Mineralgewinne und Läsionstiefen zwischen den In-vitro- und den In-situ-Versuchsgruppen wurden mit dem ungepaarten t-Test auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1. Probanden

Alle teilnehmenden Probanden (13 Frauen und 11 Männer mit einem Durchschnittsalter (SD) von 26,5 (1,9) Jahren) hatten einen guten allgemeinen Gesundheitszustand und ein durchschnittliches Kariesaufkommen (DMF-T 0-17). Die Teilnehmer lebten während der Durchführung der Studie in Berlin und verwendeten für die Lebensmittelzubereitung das Berliner Trinkwasser (Fluoridgehalt: 0,21-0,23 mg/l F⁻).

Die stimulierten Speichelfließraten lagen zwischen 0,9 und 2,5 ml/min (siehe Anhang Tab. 6). Die Speichelpufferkapazität war normal oder hoch. Die Auswertung der Ernährungsprotokolle ergab bei keinem Studienteilnehmer einen Hinweis auf die Aufnahme von hochfluoridierten Getränken oder Speisen. Während der In-situ-Periode gingen zwei Schmelzproben aus technischen Gründen verloren. Bei zwei weiteren Proben löste sich der Nagellack teilweise vom Zahnschmelz, so dass insgesamt vier Probenkörper nicht zur Auswertung kamen.

5.2. Verträglichkeit von Duraphat[®] und elmex[®] fluid

Der applizierte Lack Duraphat[®] wurde von allen Probanden insbesondere im Frontzahnbereich als ästhetisch störend empfunden. Darüber hinaus wurden jedoch keine negativen Auswirkungen festgestellt.

Während der ersten zwei bis drei Tage nach der Applikation von elmex[®] fluid beklagten alle Probanden ein Brennen oder Jucken der marginalen Gingiva. Rein visuell konnten jedoch keine Reizungen (Rötung und Schwellung) diagnostiziert werden. Die Studienteilnehmer empfanden nach der Applikation von elmex[®] fluid keine kosmetischen Beeinträchtigungen.

5.3. Struktureller Aufbau der initialen Demineralisationen

Alle Mineralgehalt-Graphen der Mikroradiogramme zeigten die für initialkariöse Läsionen typischen Erscheinungsbilder (Abb. 13). Das bedeutet, dass die pseudointakten Oberflächenschichten der initialen Demineralisationen deutlich höhere Mineralgehalte als die darunter liegenden Läsionskörper aufwiesen (1. Höhepunkt im Verlauf des Graphen).

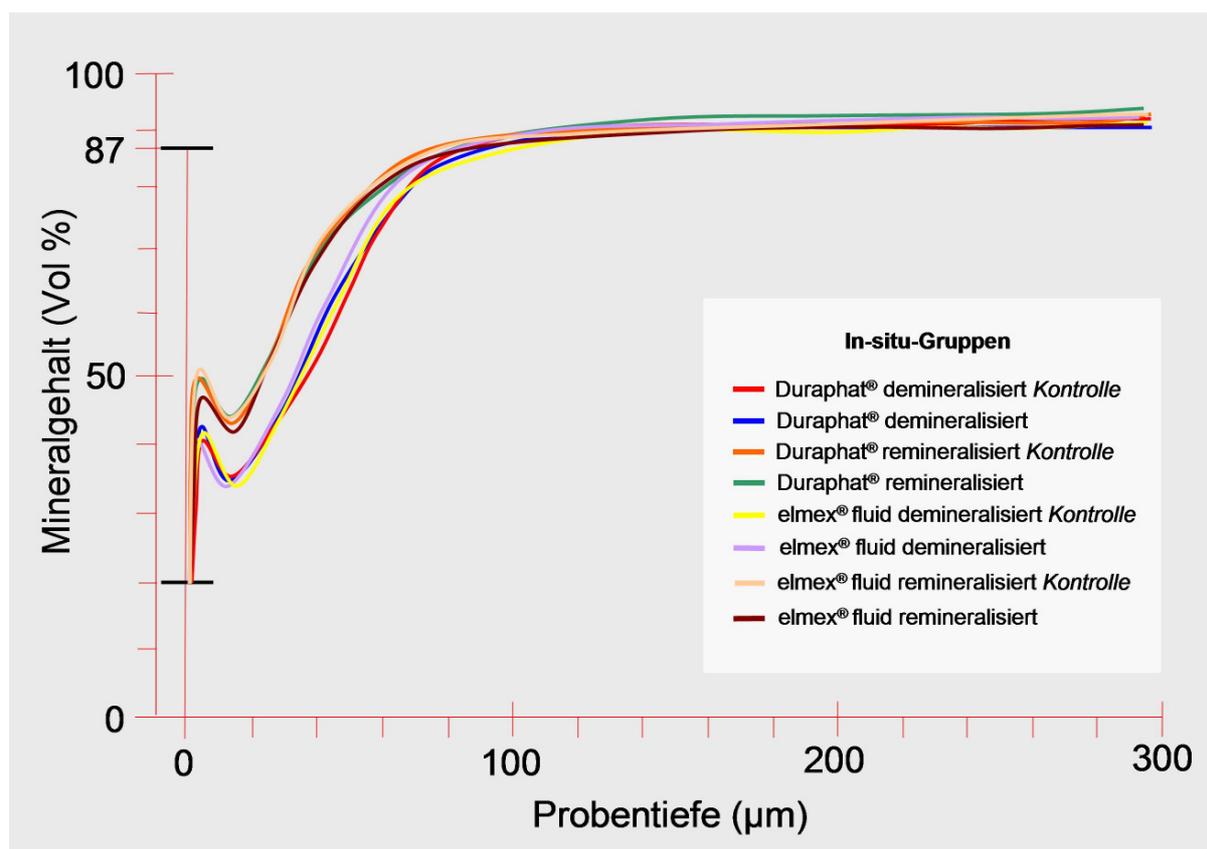


Abb. 13: Mineralgehalt-Kurven zu den *in situ* exponierten initialen Schmelzläsionen. Dargestellt sind die Mineralgehalte, beginnend an den pseudointakten Oberflächenschichten (1. Maxima) und aller nachfolgenden, tieferen Läsionsbereiche. Hierbei handelt es sich um die grafische Darstellung der Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (wobei für die Duraphat®-Gruppen $n = 48$ und die elmex® fluid-Gruppen $n = 46$ gilt).

Der zunehmende Mineralgehalt im Übergangsbereich zwischen Läsionskörper und gesundem Zahnschmelz entspricht der transluzenten Zone. Dieser grundsätzliche strukturelle Läsionsaufbau hatte sich nach der In-situ-Tragezeit weder für die mit Duraphat® noch für die mit elmex® fluid behandelten Demineralisationen und den zugehörigen Kontroll-Demineralisationen geändert. Darüber hinaus zeigten auch die *in vitro* in der Remineralisationslösung gelagerten Schmelzläsionen noch alle charakteristischen Merkmale einer initialen Schmelzkaries (Abb. 14, siehe auch Abb. 19 und 20 im Anhang).

Die *in situ* getragenen initialen Schmelzläsionen zeigten einen signifikanten Mineralgewinn ($p < 0,05$) im Vergleich zu den rein demineralisierten Kontrollgruppen. Zwischen den *in situ* getragenen unbehandelten (Kontroll-)läsionen und den mit Duraphat® oder den mit elmex® fluid behandelten Schmelzdemineralisationen wurden jedoch keine signifikant unterschiedlichen Mineralgewinne ($p > 0,05$) ermittelt (die jeweiligen Bereiche der Graphen liegen nahezu in Deckung, siehe auch Abb. 19 und 20 im Anhang). Im Bereich der transluzenten Zone wurde eine Annäherung der Graphen zwischen den ausschließlich demineralisierten Kontrollläsionen und den *in situ* exponierten Schmelzdemineralisationen

beobachtet (Abb. 13). Die Mineralgewinne fallen somit in den tieferen Läsionsbereichen (bis kurz vor den gesunden Zahnschmelz) geringer aus.

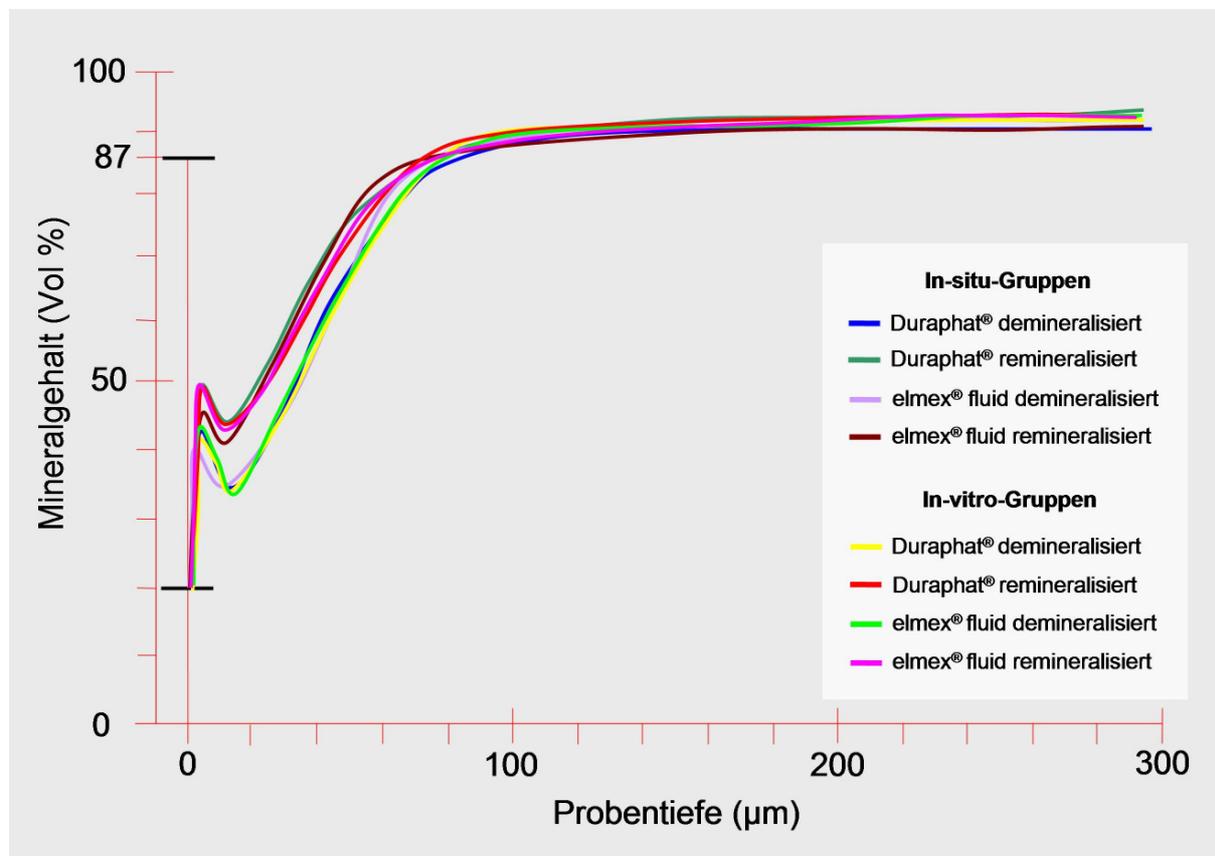


Abb. 14: Mineralgehalt-Kurven der *in situ* exponierten und *in vitro* in der Remineralisationslösung gelagerten initialen Schmelzläsionen, welche mit Duraphat® oder elmex® fluid behandelt wurden. Dargestellt sind die Mineralgehalte beginnend an den pseudointakten Oberflächenschichten (1. Maxima) und aller nachfolgenden, tieferen Läsionsbereiche. Hierbei handelt es sich um die grafische Darstellung der Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (wobei für die Duraphat®-Gruppen des In-situ-Versuches n = 48, die elmex® fluid-Gruppen des In-situ-Versuches n = 46 und die Duraphat®/elmex® fluid-Gruppen des In-vitro-Versuches n = 24 gilt).

Die in der Remineralisationslösung (*in vitro*) gelagerten initialen Schmelzdemineralisationen zeigten, verglichen mit den dem Mundmilieu exponierten initialkariösen Läsionen, welche mit elmex® fluid oder Duraphat® behandelt wurden, kaum Unterschiede hinsichtlich des strukturellen Läsionsaufbaus und des Mineralgewinns ($p > 0,05$, Abb. 14). Die *in vitro* durchgeführten Remineralisationen erreichten in der Duraphat®- und der elmex® fluid-Gruppe sehr ähnliche Mineralgewinne ($p > 0,05$).

5.4. Mineralgehalte der pseudointakten Oberflächenschichten und Läsionskörper sowie die Dimensionen der Oberflächenschichten und die Abstände zwischen Oberflächenschichten und Läsionskörpern vor und nach sechs Wochen Tragezeit *in situ* sowie *in vitro*

Die mittleren Mineralgehalte (SD) der pseudointakten Oberflächenschichten (Punkt P₁ Abb. 12; Tab. 4) der In-situ- und In-vitro-Proben lagen nach Demineralisation zwischen 41 (10) und 44 (10) Vol%. Nach 6wöchiger Remineralisation konnte in jeder Gruppe ein signifikanter Anstieg (p<0,05) des Mineralgehaltes der Oberflächenschichten (45 (9) bis 50 (7) Vol%) festgestellt werden. Sowohl zwischen den Duraphat[®]- und elmex[®] fluid- Gruppen des In-situ-Versuches als auch den entsprechenden Gruppen des In-vitro-Versuches bestanden keine signifikanten Unterschiede (p>0,05).

Tab. 4: Mineralgehalte [Mittelwerte in Vol% (SD)] vor und nach Remineralisation im Bereich der pseudointakten Oberflächenschicht (siehe Maxima P₁ in der mikroradiographischen Abbildung 12 einer initialen Demineralisation mit darüber gelegtem Mineralgehalt-Graphen) und dem am meisten entmineralisierten Bereich des Läsionskörpers unmittelbar unter der pseudointakten Oberflächenschicht (siehe Punkt P₃). Darüber hinaus wurde die Ausdehnung der pseudointakten Oberflächenschicht (Distanz zwischen P₀ und P₂) sowie die Ausdehnung des Läsionsbereiches zwischen P₁ und P₃ vor und nach Remineralisation bestimmt [Mittelwerte in µm (SD)].

Gruppe	P ₁ (Vol%)	P ₃ (Vol%)	Strecke P ₁ -P ₃ (µm)	OS _{ges} (µm)	OS ₁ (µm)	OS ₂ (µm)
Duraphat [®] <i>in vitro</i> -D	41 (10)	34 (12)	10,4 (3,1)	9,8 (1,8)	4,6 (2,4)	5,2 (1,6)
Duraphat [®] <i>in vitro</i> -R	49 (7)	44 (9)	7,2 (2,5)	9,2 (2,0)	5,6 (1,8)	3,6 (1,3)
elmex [®] fluid <i>in vitro</i> -D	44 (10)	34 (10)	11,2 (3,0)	10,7 (1,5)	5,1 (1,7)	5,6 (1,5)
elmex [®] fluid <i>in vitro</i> -R	50 (7)	44 (8)	7,4 (3,1)	9,7 (1,3)	6,0 (1,4)	3,7 (1,5)
Duraphat [®] -D	43 (12)	35 (11)	11,3 (4,1)	10,7 (3,7)	5,1 (2,3)	5,6 (2,1)
Duraphat [®] -R	49 (9)	44 (10)	8,2 (2,9)	9,8 (2,1)	5,7 (1,6)	4,1 (1,4)
Duraphat [®] Kontrolle-D	42 (10)	35 (11)	11,3 (5,0)	10,9 (2,7)	5,2 (1,9)	5,7 (2,5)
Duraphat [®] Kontrolle-R	49 (11)	44 (9)	7,4 (3,1)	9,8 (2,0)	6,1 (1,7)	3,7 (1,6)
elmex [®] fluid-D	41 (10)	34 (11)	10,2 (2,4)	10,2 (2,3)	5,1 (2,3)	5,1 (1,2)
elmex [®] fluid-R	45 (9)	42 (9)	7,6 (2,3)	9,7 (2,2)	5,9 (2,1)	3,8 (1,2)
elmex [®] fluid Kontrolle-D	42 (10)	33 (10)	11,6 (3,3)	10,6 (2,2)	4,8 (1,7)	5,8 (1,6)
elmex [®] fluid Kontrolle-R	50 (7)	44 (9)	8,2 (2,9)	9,9 (2,0)	5,8 (1,7)	4,1 (1,5)

D - nach Demineralisation, R - nach Remineralisation, OS_{ges} - Oberflächenschicht gesamt (Strecke P₀P₂), OS₁ - oberflächliche Anteil der Oberflächenschicht (Strecke P₀P₁), OS₂ - zum Läsionskörper gerichteter Anteil der Oberflächenschicht [Strecke P₁P₂, wobei sich P₂ aus (Strecke P₁P₃)/2 errechnet]

Ein ähnliches Remineralisationsverhalten zeigten die Läsionskörper der initialen Schmelzdemineralisationen (Punkt P₃ Abb. 12; Tab. 4). Die Mineralgehalte der Läsionskörper der demineralisierten Schmelzproben lagen je nach Gruppe zwischen 33 (10) und 35 (11) Vol% (siehe auch Abb. 19 und 20 im Anhang). Nach der Remineralisationsphase zeigten alle Gruppen eine signifikante Zunahme des Mineralgehaltes im Läsionskörperbereich (p<0,05). Die Mineralgewinne fielen hierbei geringfügig größer aus (p>0,05), als in den zugehörigen

Oberflächenschichten. Interessanterweise zeigten die mit elmex[®] fluid behandelten In-situ-Gruppen auch hier fast gleichartige Mineralgewinn-Werte ($p > 0,05$) wie die mit Duraphat[®] behandelten und *in situ* getragenen Proben. Darüber hinaus wurden für die *in vitro* in der Remineralisationslösung gelagerten, mit elmex[®] fluid oder mit Duraphat[®] behandelten Schmelzproben jeweils identische Mineralgewinne ($p > 0,05$) im Bereich der Läsionskörper ermittelt (siehe auch Abb. 19 und 20 im Anhang). Die In-vitro- und die In-situ-Versuchsreihen zeigten sehr ähnliche Mineralgewinne im Läsionskörperbereich ($p > 0,05$).

Die Distanz zwischen den Punkten P_1 (Oberflächenschicht) und P_3 (Läsionskörper) repräsentiert den Abstand zwischen dem mineralhaltigsten Oberflächenbereich und dem mineralärmsten Läsionskörperbereich. Die Abstände zwischen den Oberflächenschichten und Läsionskörpern (Strecke P_1P_3) der demineralisierten Proben aller Gruppen (*in vitro* und *in situ*) zeigten mit Dicken zwischen 10 (3) und 12 (3) μm sehr ähnliche Grundvoraussetzungen ($p > 0,05$, Tab. 4). Nach der Remineralisationsperiode konnte wiederum bei allen Proben (*in vitro* und *in situ*) eine signifikante Verkleinerung der Strecke P_1P_3 auf 7 (3) - 8 (2) μm gemessen werden ($p < 0,05$). Zwischen den mit Duraphat[®] und elmex[®] fluid behandelten Gruppen des In-situ-Versuches bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Ausdehnungen der Strecken P_1P_3 nach der Remineralisationsperiode ($p > 0,05$). Darüber hinaus entwickelten die *in vitro* remineralisierten Läsionen gleichartig kleine Abstände zwischen den Oberflächenschichten und den Läsionskörpern wie die Demineralisationen des In-situ-Versuches ($p > 0,05$). Zwischen den mit Duraphat[®] und elmex[®] fluid behandelten Proben des In-vitro-Versuches wurden praktisch keine Unterschiede in Bezug auf die Länge der Strecke P_1P_3 ermittelt ($p > 0,05$).

Die Strecke P_0P_2 wurde als Maß für die Ausdehnung der Oberflächenschicht definiert und setzt sich aus zwei Anteilen zusammen. Vom maximalen Mineralgehaltsbereich der Oberflächenschicht (Punkt P_1) ausgehend, lässt sich ein vorderer zum Beginn der Läsionsoberfläche (bei 20 Vol% Mineralgehalt, P_0 siehe Abb. 12) gerichteter (OS_1) und ein dahinter liegender, zum Läsionskörper (rechnerisch ermittelter Punkt P_2) verlaufender Anteil (OS_2) der Oberflächenschicht (OS_{ges}) unterscheiden (Tab. 4). Interessanterweise zeigten beide Oberflächenanteile sehr ähnliche Ausmaße nach der Demineralisationsperiode ($p > 0,05$), wohingegen ein völlig konträres bzw. asymmetrisches Dimensionsverhalten nach der Remineralisationsperiode festgestellt wurde. Die Ausdehnungen der oberflächlichen Anteile der Oberflächenschichten (OS_1) hatte sich nach der Remineralisationsperiode bei allen Gruppen geringfügig ($p > 0,05$) vergrößert. Die zum Läsionskörper gerichteten Anteile der Oberflächenschichten (OS_2) wurden hingegen nach der Remineralisationsphase signifikant

kürzer ($p < 0,05$). Somit änderte sich der strukturelle Aufbau der Oberflächenschicht von einer annähernd symmetrischen Morphologie nach der Demineralisationsphase zu einer asymmetrischen Erscheinung nach der Remineralisationsperiode.

Interessanterweise konnten innerhalb der Oberflächenschichten keine Einflüsse von Duraphat[®] oder elmex[®] fluid erkannt werden ($p > 0,05$). Darüber hinaus zeigte der In-vitro-Aufbau verglichen mit dem In-Situ-Modell keine Unterschiede im Bereich der Oberflächenschichten, sowohl nach der Demineralisations- als auch nach der Remineralisationsphase ($p > 0,05$).

5.5. Läsionstiefen vor der Fluoridapplikation und nach sechs Wochen Tragezeit *in situ* sowie *in vitro*

Die mittlere Läsionstiefe der demineralisierten Kontrollbereiche betrug 69 (22) μm (Abb. 15). Nach sechswöchiger In-situ-Tragezeit zeigten die dem Mundmilieu exponierten Läsionsbereiche (blaue und rote Boxen, Abb. 15) einen Rückgang der Läsionstiefe auf 59 (22) μm .

Für alle initialkariösen Schmelzproben, welche *in situ* dem Mundmilieu oder *in vitro* der Remineralisationslösung ausgesetzt waren, wurde eine signifikante Reduktion der Läsionstiefen ermittelt ($p < 0,05$). Die mit Duraphat[®] oder elmex[®] fluid behandelten Läsionen zeigten hierbei keine stärker verringerten Läsionstiefen als die zugehörigen, unbehandelten Kontrollgruppen ($p > 0,05$). Darüber hinaus bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten elmex[®] fluid und Duraphat[®] hinsichtlich des Rückgangs der Läsionstiefen ($p > 0,05$, Abb. 15).

Noch deutlicher erscheinen diese Ergebnisse, wenn man die Differenzen der Läsionstiefen zwischen den unbehandelten Kontroll- und den mit elmex[®] fluid oder Duraphat[®] behandelten Effektbereichen betrachtet (Abb. 16).

Die mit elmex[®] fluid behandelten Läsionen zeigten eine im Mittel um 8 (15) μm verringerte Läsionstiefe; die zugehörigen Kontrollläsionen erreichten mit 9 (13) μm einen sehr ähnlichen Wert. Die Duraphat[®]-Gruppe zeigte mit 11 (11) μm eine etwas stärkere Verringerung der Läsionstiefe ($p > 0,05$). Allerdings wurde in der zugehörigen Kontrollgruppe mit 12 (13) μm eine sehr ähnliche Läsionstiefendifferenz ermittelt ($p > 0,05$, Abb. 16). Die geringen Unterschiede zwischen elmex[®] fluid und Duraphat[®] waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

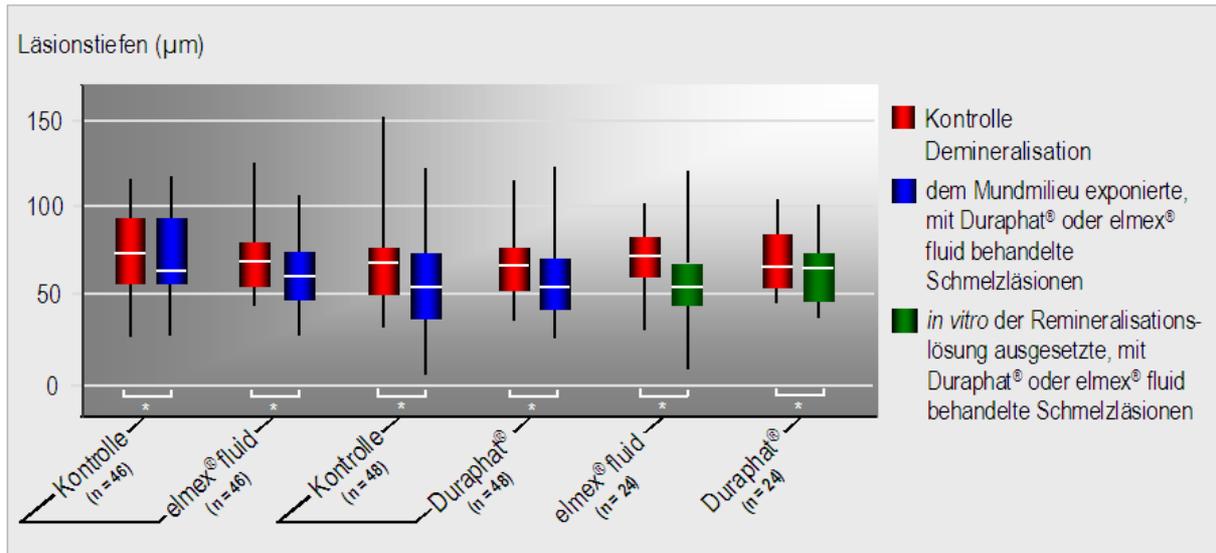


Abb. 15: Vergleich der Läsionstiefen zwischen den demineralisierten Kontrollbereichen und den dem Mundmilieu ausgesetzten (6 Wochen) mit oder ohne Duraphat® oder elmex® fluid behandelten Schmelzläsionen (rote und blaue Boxen). Darüber hinaus sind die Läsionstiefen der *in vitro* in der Remineralisationslösung gelagerten, mit Duraphat® oder elmex® fluid behandelten Schmelzdemineralisationen (grüne Boxen) sowie die zugehörigen demineralisierten Kontrollbereiche, aufgetragen. Signifikante Unterschiede zwischen den Kontroll- und Effektgruppen sind durch ein * ($p < 0,05$) gekennzeichnet.

Die in der Remineralisationslösung (*in vitro*) gelagerten, mit Duraphat® und elmex® fluid behandelten Läsionen zeigten nach 6 Wochen einen mittleren Rückgang der Läsionstiefe auf 59 (23) µm (Abb. 15). Dieses Ergebnis ist fast identisch mit dem erreichten Rückgang der Läsionstiefen der Proben des In-situ-Versuchs ($p > 0,05$).

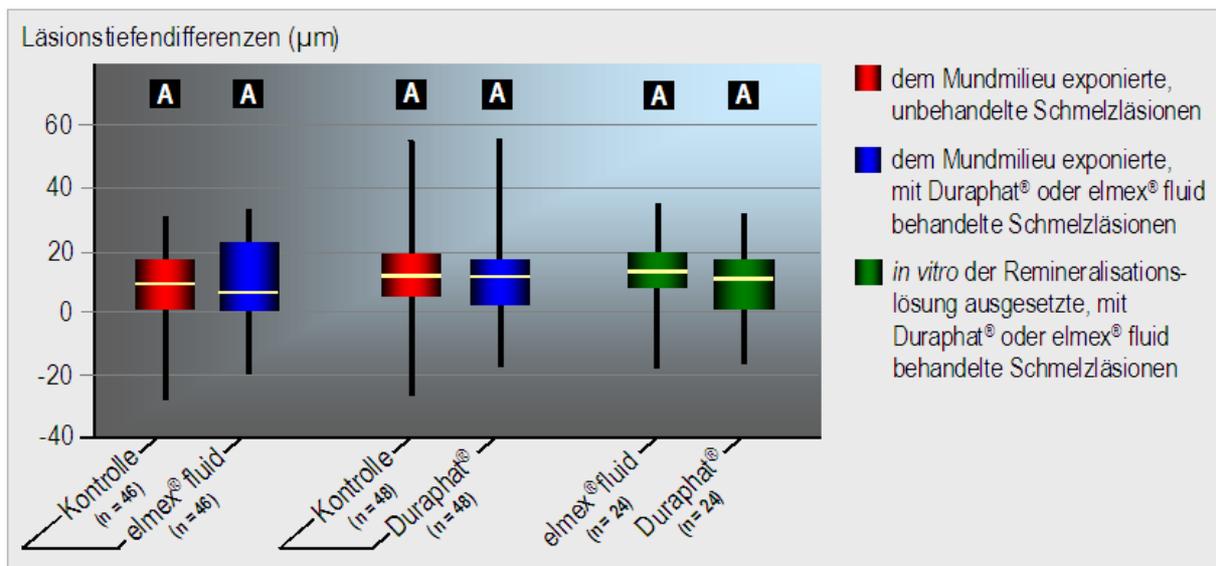


Abb. 16: Vergleich der Läsionstiefendifferenzen zwischen den mit Duraphat® oder elmex® fluid behandelten Schmelzläsionen (blaue Boxen) und den unbehandelten, dem Mundmilieu (6 Wochen) exponierten Demineralisationen (rote Boxen) sowie den *in vitro* in der Remineralisationslösung gelagerten mit Duraphat® oder elmex® fluid behandelten Läsionen (grüne Boxen). Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$, siehe Signifikanzniveau (A) oberhalb der Boxen).

Darüber hinaus zeigten sowohl die Läsionen der Duraphat®-Gruppe (um 11 (11) µm verringerte Läsionstiefe) als auch die der elmex® fluid-Gruppe (um 14 (11) µm verringerte Läsionstiefe) des In-vitro-Versuchs vergleichbar verminderte Läsionstiefen ($p > 0,05$, Abb. 16). Es gab somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Duraphat® und elmex® fluid behandelten Schmelzdemineralisationen und den zugehörigen Kontrollgruppen hinsichtlich der *in vitro* und *in situ* erlangten Abnahmen der Läsionstiefen.

5.6. Mineralgewinne nach sechs Wochen Tragezeit *in situ* sowie *in vitro*

Der mittlere Mineralverlust der demineralisierten Kontrollbereiche betrug 2245 (771) Vol% × µm (Abb. 17). Nach sechs Wochen Tragezeit *in situ* zeigten die dem Mundmilieu exponierten Läsionsbereiche einen im Mittel auf 1552 (779) Vol% × µm verringerten Mineralverlust.

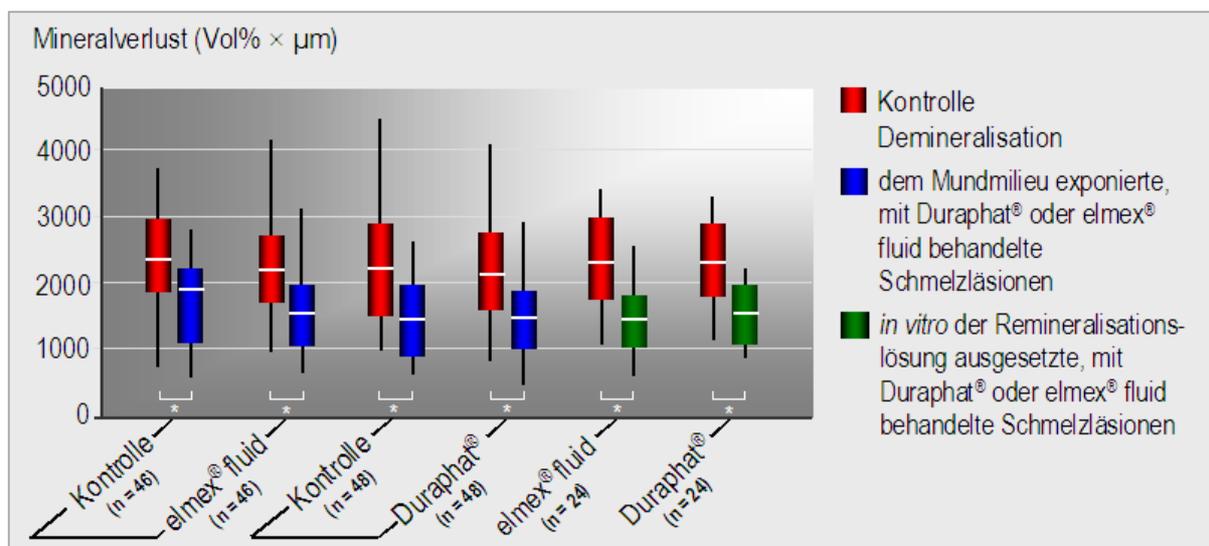


Abb. 17: Vergleich der Mineralverluste zwischen den demineralisierten Kontrollbereichen (rote Boxen) und dem Mundmilieu ausgesetzten (6 Wochen) mit oder ohne Duraphat® oder elmex® fluid behandelten Schmelzläsionen (blaue Boxen). Darüber hinaus sind die Mineralverluste der *in vitro* in der Remineralisationslösung gelagerten mit Duraphat® oder elmex® fluid behandelten Schmelzdemineralisationen (grüne Boxen) sowie den zugehörigen demineralisierten Kontrollbereichen aufgetragen. Signifikante Unterschiede zwischen den Kontroll- und Effektgruppen sind durch ein * ($p < 0,05$) gekennzeichnet.

Für alle initiaalkariösen Schmelzproben, welche *in situ* dem Mundmilieu oder *in vitro* der Remineralisationslösung ausgesetzt waren, wurde ein signifikanter Mineralgewinn ermittelt ($p < 0,05$). Die mit Duraphat® oder elmex® fluid behandelten Läsionen zeigten hierbei keine größeren Mineralgewinne als die zugehörigen unbehandelten Kontrollgruppen ($p > 0,05$; Duraphat® 721 (477) Vol% × µm, zugehörige Kontrolle 773 (529) Vol% × µm; elmex® fluid 645 (417) Vol% × µm, zugehörige Kontrollläsionen 705 (451) Vol% × µm). Darüber hinaus

bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten elmex® fluid und Duraphat® ($p > 0,05$). Die *in vitro* erreichten Mineralgewinne unterschieden sich mit 866 (480) Vol% × μm für elmex® fluid und 722 (460) Vol% × μm für Duraphat® kaum von den für die In-situ-Gruppen ermittelten Mineralgewinnen ($p > 0,05$; Abb. 17).

Prozentual betrachtet betrug der mittlere Mineralgewinn der In-situ-Gruppen 31 (16) % (Abb. 18). Die mit elmex® fluid behandelten Läsionen zeigten mit 28 (15) % einen sehr ähnlichen Mineralgewinn wie die zugehörige Kontrollgruppe (29 (16) %; $p > 0,05$). Ebenfalls gleichartige Mineralgewinne zeigten die mit Duraphat® behandelten Schmelzdemineralisationen (32 (18) %) und die zugehörigen Kontrollläsionen (34 (16) %; $p > 0,05$).

Die der Remineralisationslösung (*in vitro*) exponierten Läsionen zeigten einen dem In-situ-Ergebnis sehr ähnlichen mittleren Mineralgewinn von 33 (15) % ($p > 0,05$). Die mit elmex® fluid und Duraphat® behandelten Läsionen zeigten darüber hinaus mit 36 (14) % bzw. 30 (16) % ebenfalls vergleichbare Mineralgewinne (Abb. 18, $p > 0,05$).

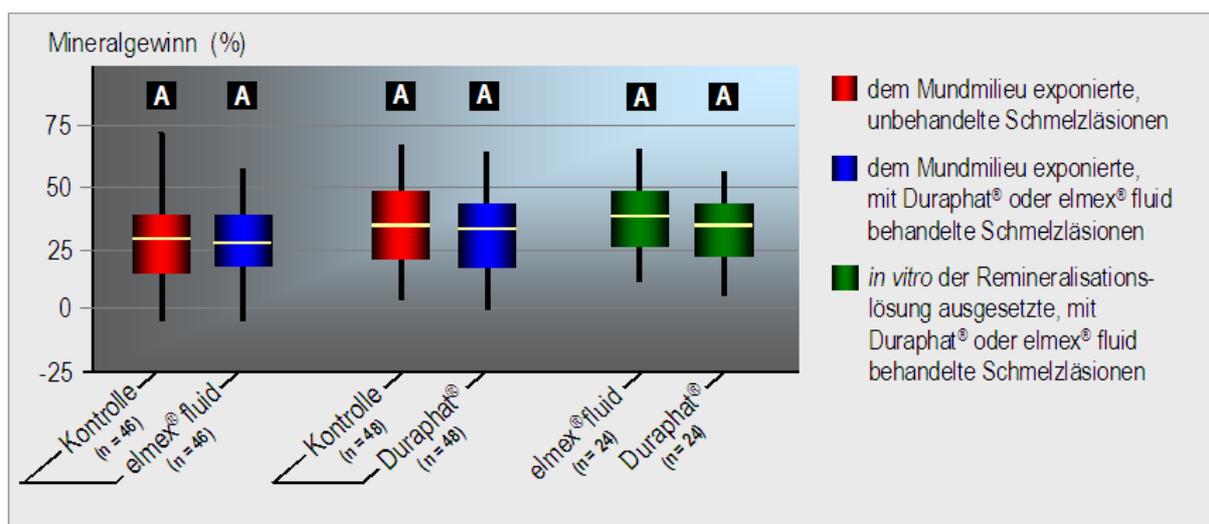


Abb. 18: Vergleich der prozentualen Mineralgewinne zwischen den mit Duraphat® oder elmex® fluid behandelten Schmelzläsionen (blaue Boxen) und den unbehandelten dem Mundmilieu exponierten (6 Wochen) Demineralisationen (rote Boxen) sowie den *in vitro* in der Remineralisationslösung gelagerten mit Duraphat® oder elmex® fluid behandelten Läsionen (grüne Boxen). Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$, siehe Signifikanzniveau (A) oberhalb der Boxen).

6. Diskussion

6.1. Diskussion des Versuchsaufbaus

6.1.1. Materialien und Methoden

In der vorliegenden In-situ-Studie wurde der Effekt der Fluorid-Präparate Duraphat[®] und elmex[®] fluid auf die Remineralisation von künstlich erzeugten initialkariösen humanen Schmelzproben simuliert und untersucht. Darüber hinaus wurden die beiden Präparate hinsichtlich ihres remineralisierenden Effektes von initialen humanen Schmelz-demineralisationen in einer Remineralisationslösung *in vitro* untersucht.

In vitro versucht man die natürlichen Bedingungen und Gegebenheiten von Prozessen, wie sie in der Natur (oder, wie in diesem Fall, in der Mundhöhle des Menschen) stattfinden, nachzuahmen. Dabei ist es meist nicht möglich, auch nur annähernd alle Faktoren, die einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, in einen solchen Versuchsaufbau zu integrieren. Folglich werden viele dieser Arbeiten angezweifelt und müssen in mehreren unabhängigen Studien wiederholt werden, um Aussagekraft, Richtigkeit und Allgemeingültigkeit zu untermauern. Daher wurde diese Studie *in situ* durchgeführt. Darüber hinaus sollte mit Hilfe des zusätzlichen In-vitro-Anteiles der Studie die Vergleichbarkeit zwischen dem In-situ- und dem In-vitro-Modell untersucht werden.

Im vorliegenden In-situ-Versuchsaufbau wurde die Apparatur dem natürlichen Milieu der Mundhöhle mit physiologischer Speichelsekretion, Plaqueakkumulation und Pelliclebildung auf der Zahnoberfläche ausgesetzt, wodurch auch auf den zu untersuchenden Proben De- und Remineralisationsprozesse ablaufen können, die einer Kariesentstehung an natürlichen Zähnen entsprechen. Daher sind In-situ-Studien als sehr aussagekräftig anzusehen, und deren Ergebnisse können oft schnell klinisch relevante Informationen liefern (Manning und Edgar 1992, ten Cate und Marsh 1994).

Ein Nachteil einer In-situ-Studie ist unter anderem die limitierte Teilnehmerzahl. Darüber hinaus hängen die Ergebnisse, welche repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sein sollen, sehr stark von der Compliance der Probanden ab. Die Compliance korreliert wiederum mit dem Tragekomfort einer intraoralen Apparatur. Ungenügender Komfort kann zu veränderten Speichelfließraten und damit zu abweichenden Ergebnissen führen. Aus diesen Gründen ist eine In-situ-Studie zeitlich begrenzt (Featherstone und Zero 1992).

Die Mundschleimhaut spielt ebenfalls eine wichtige Rolle, da die physiologischen Funktionen des exponierten Schleimhautbereiches durch das Tragen einer Apparatur eingeschränkt sind und somit womöglich die Fluoridclearance beeinflusst werden könnte (Jacobson et al. 1992). Deshalb sollte die Apparatur so grazil wie möglich gestaltet werden. Um die beiden Parameter (Kontrolle und Effekt) miteinander vergleichen zu können, wurde das Design einer einfachblinden Kreuzstudie gewählt. Hierbei befanden sich der Effektbereich und die dem Mundmilieu exponierte zugehörige Kontrollläsion zum gleichen Zeitpunkt in der Mundhöhle des Probanden („split mouth“-Design). Um eine gegenseitige Beeinflussung so gering wie möglich zu halten, wurden die Proben für die Kontroll- und Effektbereiche im größtmöglichen Abstand zueinander auf die jeweils kontralateralen Pelotten der intraoralen Apparaturen positioniert. Bevor die Fluoridapplikation auf die Effektbereiche erfolgte, wurden die Kontrollbereiche abgedeckt und erst nach zehn Stunden dem Mundmilieu wieder zugänglich gemacht. Darüber hinaus wurde die Untersuchung in zwei aufeinanderfolgenden Zeit-Intervallen durchgeführt, wobei am Ende der ersten In-situ-Trageperiode die Schmelzläsionen gegen neue ausgetauscht wurden und entsprechend der Randomisierungsliste das jeweils andere Fluorid-Präparat appliziert wurde. Eine entsprechend lange Auswaschperiode zwischen den In-situ-Trageperioden sollte die Rückkehr aller zu messenden Parameter zu ihren Ausgangswerten garantieren. Dazu wurde ein Zeitintervall von sieben Tagen gewählt. Somit konnten für beide Fluorid-Präparate die gleichen Versuchsbedingungen geschaffen werden. Ein möglicher methodischer Fehler war daher für beide Gruppen identisch, wodurch ein exakter Vergleich zwischen den beiden Präparaten Duraphat[®] und elmex[®] fluid ermöglicht wurde.

In einer aktuellen Studie wurde der Einfluss von mit verschiedenen Fluoriden (Mirafluorid[®], Duraphat[®]) behandelten Schmelzproben auf die Fluoridaufnahme von unbehandelten und ungeschützten Kontrollproben in Abhängigkeit von der Distanz zwischen diesen Proben *in situ* untersucht (Attin et al. 2007). Die unbehandelten Kontrollproben befanden sich entweder unmittelbar neben, 1 cm entfernt oder möglichst weit entfernt auf der bukkalen Gegenseite der In-Situ-Apparatur, von den zu fluoridierenden Schmelzproben. Nach einem sowie nach drei und fünf Tagen wurde der KOH-lösliche und strukturell gebundene Fluoridanteil bei jeweils allen Schmelzproben bestimmt. Interessanterweise konnte nur in den unbehandelten Kontrollproben, welche sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu den mit Duraphat[®] fluoridierten Proben befanden, nach einem Tag ein signifikant erhöhter Wert für KOH-lösliches Fluorid ermittelt werden. Für alle späteren Untersuchungszeiträume konnten hingegen keine erhöhten Fluorid-Werte festgestellt werden. Alle anderen Kontrollproben,

welche sich in größerem Abstand zu den fluoridierten Proben befanden, zeigten zu keinem Untersuchungszeitpunkt erhöhte Werte für KOH-lösliches Fluorid. Diese Studie belegt, dass für das gewählte split-mouth-Design in der vorliegenden Untersuchung, eine Beeinflussung der unbehandelten Kontrollproben durch die mit Fluorid behandelten Proben auszuschließen war.

Weitere Vorteile von In-situ-Studien sind die Variabilität des Studiendesigns, die Möglichkeit der besseren Kontrolle und die relativ kurze Zeit, die benötigt wird, um aussagefähige Ergebnisse zu erlangen (einige Monate) (Zero 1995). Demgegenüber nehmen klinische Untersuchungen mitunter Jahre (hoher Kostenfaktor) in Anspruch, bevor therapeutisch relevante Erkenntnisse eruiert werden können.

6.1.2. Probanden

Die Studienteilnehmer waren voll bezahnt (mindestens 28 Zähne). Dieses Kriterium war in Bezug auf die Ätiologie der Karies von erheblicher Bedeutung, da die bakterielle Zusammensetzung der Mundflora unbezogener Patienten grundsätzlich weniger kariogen ist als beim Vollbezahnten (ten Cate 1995).

Den Probanden wurden gleiche Zahnpasten (identische Chargennummer) ausgehändigt, um für die Zeit der Studie die Mundhygiene so weit wie möglich zu standardisieren. Trotz der weitgehenden Standardisierung sind jedoch durch intra- und interindividuelle Variabilität (z. B. Speichelzusammensetzung, Alter, Geschlecht) bedingte Einflüsse nicht völlig auszuschließen.

6.1.3. Versuchszähne und Präparation der Schmelzproben

Die Schmelzproben wurden aus kariesfreien humanen Weißheitszähnen des Ober- und Unterkiefers herauspräpariert. Die Zähne wurden bis zum Versuchsbeginn in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt, da durch eine Lagerung in anderen Lösungen wie zum Beispiel Formalin die Eigenschaften der Zahnhartsubstanz beeinflusst werden (Haller et al. 1993).

Die bewusst gering gehaltene Zeitspanne zwischen Extraktion und Weiterverarbeitung der Schmelzproben machte den Zusatz von antimikrobiellen Zusätzen wie z. B. Thymol entbehrlich. Die Verwendung frisch extrahierter, möglichst kurz in physiologischer Kochsalz-

oder Ringerlösung gelagerter Zähne wird in Untersuchungen häufig beschrieben (Hoppenbrouwers et al. 1986, Kielbassa et al. 1997, Kielbassa et al. 2000).

Alle Trenn-, Schleif- und Poliervorgänge an den Schmelzproben erfolgten unter Wasserkühlung. Zwischen den Bearbeitungsschritten wurden die Proben in physiologischer Kochsalzlösung gelagert.

6.1.4. Erzeugung künstlicher, kariesähnlicher Läsionen

Der Zahnschmelz Jugendlicher und junger Erwachsener weist Vertiefungen (Perikymatien) auf der Zahnoberfläche auf. Entlang dieser Linien kann es leichter zur Penetration von Säuren und damit zur Bildung von Initialkaries kommen (Haikel et al. 1983). Da in der vorliegenden Studie humane Zähne verwendet wurden, mussten die daraus gewonnenen Schmelzproben entsprechend vorbehandelt werden. Dies geschah in Anlehnung an frühere Studien (Kielbassa et al. 2001, Meyer-Lueckel et al. 2002). Die Schmelzproben wurden in Kunstharz eingebettet; anschließend wurde deren Oberfläche parallelisiert und mit Schleifpapier aufsteigender Körnung poliert, um eine Standardisierung der Proben zu erreichen (uniforme Oberfläche, Härte, Fluorid und Mineralgehalt). Die Entfernung der äußeren Schmelzschicht scheint im Vergleich zu nicht abradierten Schmelzoberflächen keinen wesentlichen Einfluß auf die Tiefe der entstehenden Läsion zu haben (Featherstone und Mellberg 1981). Allerdings wurde in einigen Studien auch nachgewiesen, dass die Variabilität der Demineralisationstiefe unbehandelter Schmelzoberflächen viel größer ist als die von polierten, uniformierten Oberflächen, bei denen ca. 25-50 µm entfernt wurden (Featherstone und Zero 1992). In der vorliegenden Studie wurde eine Standardisierung der Oberflächen vorgenommen, um kariesähnliche Läsionen mit intakter Oberfläche zu erzeugen.

Diese Schmelzproben wurden in einer Methyldiphosphorsäure (MHDP)-haltigen Demineralisationslösung demineralisiert. MHDP verhindert die Auflösung der Oberflächenschicht des Schmelzes (Arends und ten Bosch 1992). So kann eine intakte Oberflächenschicht, wie sie bei einer intraoral entstandenen 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 Demineralisationslösung enthielt Essigsäure, welche durch eine 10 molare Kaliumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 5,0 titriert wurde. Dieser pH-Wert wurde über die gesamte Zeit, in welcher die Schmelzproben demineralisierten, konstant gehalten. Ein niedrigerer pH-Wert führte in Vorversuchen zu Erosionen an den Oberflächen der sich

bildenden Läsionen. Ein höherer pH-Wert verringerte dagegen den Demineralisationsprozess drastisch, so dass die Läsionsprogression sehr stark verlangsamt wurde.

6.1.5. In-situ-Modell

Eines der ersten und heute immer noch verwendeten In-situ-Modelle ist das ICT (intraoral cariogenicity test Modell) (Koulourides und Volker 1964). In die bilaterale Apparatur des ICT Modells konnten in die bukkalen Flanken Schmelz- oder Dentinproben eingelassen werden. Durch den Vorteil der Herausnehmbarkeit der Apparatur aus der Mundhöhle sowie der Proben aus der Apparatur war es möglich, beides stets zu kontrollieren, Messungen durchzuführen, kleine Reparaturen vorzunehmen oder die Proben extraoral zu behandeln.

Seit dem ursprünglich vorgestellten ICT Modell gab es viele Modifikationen. So verwendeten Dijkman et al. (1986) für die herausnehmbare Apparatur erstmals humanen anstelle von bovinem Schmelz. Für Remineralisationsexperimente wurden die Proben oberflächlich in die bukkalen Flanken eingearbeitet, um einer Nischenbildung und somit einer Plaqueakkumulation entgegenzuwirken.

Alle heute vorhandenen Modifikationen von In-situ-Modellen lassen sich von drei Ursprungsmodellen ableiten (Wefel 1990), den herausnehmbaren Apparaturen (Koulourides und Volker 1964), den „single-section Modellen“ (Nygaard Östby et al. 1957, Creanor et al. 1986) und den Band-Apparaturen (kieferorthopädisch) (Ogaard et al. 1983). Diese Modelle und deren Modifikationen eignen sich sehr gut für die Auswertung von De- und Remineralisationsprozessen bei Untersuchungen von kariologischen Fragestellungen.

In der vorliegenden Studie wurde eine herausnehmbare Apparatur ähnlich des ICT Modells verwendet, wodurch sich mehrere Vorteile ergaben. So konnten z. B. Schäden an der Apparatur und den Probenkörpern, die durch die Nahrungsaufnahme entstehen können, vermieden werden. Die Proben konnten zu jeder Zeit extraoral kontrolliert, ausgewertet und lose Proben dadurch problemlos wiederbefestigt werden.

6.1.6. Mikroradiografische Darstellung

Die Mikroradiografie ist ein standardisiertes und bewährtes Verfahren, um den Mineralverlust einer Zahnprobe zu bestimmen (Arends und ten Bosch 1992). Sie ist eine destruktive Methode zur Beschreibung von De- und Remineralisationsphänomenen in Schmelz und Dentin.

Die mikroradiografische Darstellung wurde bereits in vielen Studien verwendet, um den Mineralgehalt vom demineralisierten Zahnschmelz zu messen (Buskes et al. 1985, Arends und ten Bosch 1992, Amaechi et al. 1999, Kielbassa et al. 2000). Die transversale Mikroradiografie lässt exakte quantitative Aussagen bei der Messung des Mineralgehalts von Schmelz und Dentin zu. Aus den genannten Gründen wurde auch für den hier beschriebenen Versuchsaufbau die Mikroradiografie zur quantitativen Auswertung der Läsionstiefen und Mineralverluste der Schmelzproben herangezogen.

Darüber hinaus wurde erstmals eine genaue Analyse der oberflächlichen Läsionsanteile (Oberflächenschicht und Läsionskörper) hinsichtlich der Mineralgehalte und Dimensionen durchgeführt, um auch kleinere strukturelle Veränderungen während der Remineralisationsphase erfassen zu können. In diesem Zusammenhang wurde die Oberflächenschicht in zwei Anteile unterteilt, wobei der zur Läsionsoberfläche verlaufende Anteil direkt im Mikroradiogramm vermessen werden konnte, wohingegen der ins Innere der Demineralisation zum Läsionskörper verlaufende Oberflächenschichtanteil rechnerisch ermittelt werden musste. Für die Dimension des zum Läsionskörper gerichteten Oberflächenschichtanteils wurde die Hälfte der Distanz zwischen dem Maxima-Mineralgehaltspunkt der Oberflächenschicht und dem Minima-Mineralgehaltspunkt des Läsionskörpers zu Grunde gelegt. Diese Berechnungsgrundlage würde jedoch nur dann exakt das Ende der Oberflächenschicht beschreiben, wenn die Hälfte des Minima/Maxima-Punktabstandes immer genau in dem Bereich liegt, wo der Mineralgehaltsgraph seinen Drehsinn ändert. Dies setzt einen symmetrischen, Sinuswellen-ähnlichen Kurvenverlauf des Mineralgehaltsgraphen im Bereich der Oberflächenschicht und des Läsionskörpers voraus. Tatsächlich ist der Kurvenradius jedoch im Bereich des Läsionskörpers größer als im Bereich der Oberflächenschicht. Somit befindet sich das rechnerische Ende der Oberflächenschicht bereits geringfügig im Anfang des Läsionskörpers. Da es sich hierbei um einen methodischen Fehler handelt, sind alle untersuchten Proben gleichermaßen betroffen. Somit ist weniger die Aussage des absoluten Ausmaßes dieses Oberflächenschichtanteils von Bedeutung, sondern vielmehr der Vergleich zwischen den Gruppen entscheidend.

6.1.7. Einfluss der Entnahmefläche auf das De- und Remineralisationsverhalten von humanem Zahnschmelz

Die Demineralisation von humanem Schmelz zeigte an den vestibulären und oralen Proben vergleichbare Mineralverluste und ähnliche Läsionstiefen. Die Entnahmeflächen haben kaum

Einfluss auf die Mineralverluste und Läsionstiefen der Proben (Tucker et al. 1998). Das Remineralisationsverhalten der Schmelzproben zeigte zwischen dem vestibulären und oralen Schmelz ebenfalls kaum Unterschiede in der Mineraleinlagerung und im Rückgang der Läsionstiefen.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung bestand darin, den Einfluss der lokal applizierten Fluoridpräparate elmex[®] fluid und Duraphat[®] auf die Remineralisation von initialkariösen Schmelzläsionen vergleichend zu prüfen. Interessanterweise bewirkten weder elmex[®] fluid noch Duraphat[®] eine signifikant höhere Remineralisation der initialen Schmelzläsionen, wenn letztere mit den unbehandelten Kontroll-Demineralisationen verglichen werden.

Ausschlaggebend für die Einlagerung von Mineralbestandteilen in initiale Schmelzläsionen dürfte das remineralisierende Potenzial des Speichels sein. Der nahezu plaquefreie Hygienezustand der Schmelzläsionen während der In-situ-Phase und die Probanden mit ihren kariesfreien Gebissen und optimalen Speichelflussraten schufen ideale Voraussetzungen für eine Remineralisation der initialen Schmelzdemineralisationen. Unter diesen Bedingungen zeigten die beiden Fluorid-Präparate elmex[®] fluid und Duraphat[®] jedoch keine Steigerung der Remineralisation.

In der zugänglichen Literatur sind zu dieser Thematik nur sehr wenige Untersuchungen mit zum Teil konträren Ergebnissen verfügbar. Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine In-vivo-Studie, in der der remineralisierende Effekt von Duraphat[®] an Prämolaren untersucht worden war (Ogaard et al. 1996). Hierbei wurden initialkariöse Läsionen an Prämolaren mit Duraphat[®] behandelt, wobei der jeweils kontralaterale Prämolare unbehandelt blieb (Kontrolle). Nach vier Wochen wurden diese Zähne (aus kieferorthopädischen Gründen) extrahiert und die Mineralgehalte in den Läsionen mikroradiografisch untersucht. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Duraphat[®] behandelten Schmelzdemineralisationen und den unbehandelten Kontrollläsionen festgestellt werden. Duraphat[®] bewirkte auch in dieser Studie keine gesteigerte Remineralisation.

Eine weitere Studie untersuchte *in situ* den Einfluss von sehr hohen Fluoridkonzentrationen auf die Remineralisation von initialen, künstlich erzeugten Schmelzläsionen (Lagerweij und ten Cate 2002). Hierbei wurden bei 13 Probanden die Schmelzläsionen täglich mit

fluoridhaltiger Zahnpasta (1450 ppm F⁻) behandelt (Kontrolle), während bei den restlichen 13 Probanden täglich ein hochkonzentriertes Fluoridgel (12500 ppm F⁻) appliziert wurde. Nach vier Wochen Tragezeit wurde der Mineralgehalt der initialen Schmelzläsionen mikroradiografisch bestimmt. Beide Gruppen (Zahnpasta und hochkonzentriertes Fluoridgel) zeigten signifikante Mineralgewinne. Interessanterweise bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Somit bewirkte selbst eine hochkonzentrierte tägliche Fluoridapplikation keine Steigerung der Remineralisation. Die genaue Auswertung der Mikroradiogramme zeigte darüber hinaus, dass die Läsionen auch in der mit dem hochkonzentrierten Fluoridgel behandelten Gruppe gleichmäßig bis in tiefere Läsionsbereiche remineralisierten. Eine Hypermineralisation der Oberflächenschicht (und damit eine Behinderung der Remineralisation tieferer Läsionsbereiche) wurde nicht beobachtet.

In einer der vorliegenden Untersuchung ähnlichen In-situ-Studie wurde dagegen ein remineralisierender Effekt von elmex[®] fluid bei einmaliger Applikation nach vier Wochen durch die Messung des Mineralverlustes mit Hilfe der Mikroradiografie beschrieben (Buchalla et al. 2002). Bereits nach einer Woche wurde, verglichen mit den unbehandelten Kontrollläsionen, ein signifikanter Mineralzuwachs bei den mit elmex[®] fluid behandelten initialen, kariösen Läsionen gefunden. Interessanterweise konnte jedoch kein signifikanter Rückgang der Läsionstiefen bei den behandelten Läsionen festgestellt werden. Darüber hinaus wurde ein aufschlussreiches Teilergebnis gefunden: Probanden mit einer hohen Speichelfließrate zeigten in dieser Studie eine nur geringe Fluoridaufnahme in die Läsionen (Nachweis erfolgte mit einer ionen-selektiven Fluoridelektrode), dafür jedoch einen stärkeren Mineralgewinn sowohl in der Effekt- als auch in der Placebogruppe, als Probanden mit geringeren Speichelfließraten. Dies deutet darauf hin, dass bei hohen Speichelflussraten und optimaler Plaqueentfernung keine Steigerung der Remineralisation von initialkariösen Läsionen durch das Fluoridpräparat zu erwarten ist.

Die Mehrzahl aller Probanden (75 %) der vorliegenden Studie waren Studenten und Studentinnen der Zahnheilkunde und wiesen eine überdurchschnittlich gute Mundhygiene und kariesfreie Gebisszustände auf. Darüber hinaus betrug die Speichelfließrate mindestens 0,7 ml/min und oftmals mehr. Somit bestanden sehr günstige Voraussetzungen für eine speichelbedingte Remineralisation. Unter derartigen Bedingungen ist anscheinend keine Steigerung der Remineralisation durch die Anwesenheit von Fluoriden möglich.

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die Auswertung der Mikroradiogramme methodisch präzisiert, um selbst kleine Unterschiede im strukturellen Aufbau und

Veränderungen nach Remineralisationsvorgängen in initialen Schmelzdemineralisationen identifizieren zu können. Hierfür wurde nicht wie sonst üblich ein mittelwertiger Mineralgehalt-Kontrollwert für den gesunden Schmelz gebildet, sondern für jede Probe der tatsächliche, individuelle Mineralgehalt bestimmt. Dieser probenspezifische Mineralgehalt diente dann als Berechnungsreferenz für alle weiteren Mineralgehalt-Messungen innerhalb der jeweiligen Probe. Somit konnte die Genauigkeit der Auswertungsmethode erheblich gesteigert werden. Darüber hinaus wurde nicht nur der Gesamtmineralgehalt der Läsionen bestimmt; vielleicht wurden die verschiedenen Anteile der initialen Schmelzdemineralisationen, wie Mineralgehalte der pseudointakten Oberflächenschichten und Läsionskörper sowie die Ausdehnungen der Oberflächenschichten und die Abstände zwischen den Läsionskörpern und Oberflächenschichten separat gemessen. Somit können sogar kleinste strukturelle Veränderungen in den oberflächlichen Läsionsbereichen nachgewiesen werden, welche sonst aufgrund des geringen Einflusses auf das Gesamt-Mineralvolumen der Läsion nicht erkannt worden wären.

Das grundsätzliche Remineralisationsverhalten aller Proben der In-vitro- und In-situ-Versuchsreihen konnte bereits an den Änderungen des Gesamtmineralgehaltes der initialen Läsionen nach 6wöchiger Remineralisationsphase dokumentiert werden. Hierbei hatten sich keine Unterschiede zwischen den Gesamtmineralgehalten der verschiedenen elmex[®] fluid- und Duraphat[®]-Gruppen nach der Remineralisationsperiode gezeigt. Die genaue Analyse der Oberflächenschichten und Läsionskörper bestätigte dieses Ergebnis. Die mit Duraphat[®] und elmex[®] fluid behandelten Läsionen zeigten nämlich fast identische Mineralgehalte in den Oberflächen- und Läsionskörperbereichen.

Darüber hinaus wurden gleichartige Mineralgehalte in den zugehörigen Kontrollgruppen ermittelt. Die Ausdehnungen der Oberflächenschichten und die Distanzen zwischen den Oberflächenschichten und Läsionskörpern hatten sich bei allen In-situ-Gruppen (inklusive Kontrollgruppen) um sehr ähnliche Beträge verringert. In diesem Zusammenhang wurde erstmals das genaue Dimensionsverhalten der Oberflächenschichten evaluiert. Hierfür wurde die Oberflächenschicht in einen zur Läsionsoberfläche verlaufenden und einen zum Läsionskörper gerichteten Anteil untergliedert. Während nach der Demineralisationsperiode die Anteile der Oberflächenschichten eine sehr ähnliche Dimensionierung zeigten, entwickelte sich interessanterweise während der Remineralisationsperiode eine asymmetrische Oberflächenschicht, wobei bei allen Gruppen ein zwar noch nicht signifikanter, jedoch tendenziell deutlich erkennbarer Dimensionszuwachs im oberflächlichen Anteil festgestellt wurde. Der innere zum Läsionskörper verlaufende Oberflächenanteil

verkleinerte sich jedoch in stärkerem Maße als der oberflächliche Anteil zunahm, so dass die Dimension der Oberflächenschicht insgesamt abnahm. In diesem Zusammenhang konnte kein Einfluss von elmex[®] fluid und Duraphat[®] auf die Remineralisation der Oberflächenschichten erkannt werden. Dies belegt, dass elmex[®] fluid und Duraphat[®] unter den gegebenen Studienbedingungen *in situ* anscheinend keinen Einfluss auf die Remineralisation der gesamten Läsion als auch der verschiedenen Läsionsbereiche ausübten. Interessanterweise zeigten die *in vitro* remineralisierten, mit elmex[®] fluid und Duraphat[®] behandelten Läsionen sehr ähnliche Mineralgehalte an den Oberflächen- und in den Läsionskörperbereichen. Zwischen den In-vitro- und den In-situ-Ergebnissen bestanden hinsichtlich der Mineralgehalte und Dimensionsänderungen der entsprechenden Läsionsanteile keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Somit scheint das vorliegende In-vitro-Modell zur Remineralisation von initialen Schmelzläsionen, zumindest für den in dieser Studie angewendeten Untersuchungszeitraum den physiologischen Remineralisationsprozessen der Probanden sehr gut zu entsprechen.

Ob eine längerfristige Anwendung der Fluoridpräparate eine Steigerung der Remineralisation bewirken könnte, ist bisher ungeklärt. Auf längere Zeiträume betrachtet bewirkt der speichelbedingte Remineralisationsprozess jedoch, dass ein Teil der Diffusionswege innerhalb der Läsion, sowie Poren an der Läsionsoberfläche mineralisieren und somit „verstopfen“. Deshalb kann die Remineralisationsrate bereits nach 9 Tagen um mehr als die Hälfte reduziert sein (Goorhuis und Purdell-Lewis 1986). Eine verringerte Einlagerung von Mineralionen führt zwangsläufig auch zu einem verminderten Einbau und somit Einfluss von Fluoridionen. Darüber hinaus scheint die speichelbedingte Remineralisation durch Proteine inhibiert zu werden (Featherstone et al. 1993). Bakterien auf der Läsionsoberfläche können die Diffusionswege der Oberflächenschicht „abdichten“ und somit eine Remineralisation behindern (Lagerweij und ten Cate 2002). Somit scheint die längerfristige In-situ-Exposition von mit Duraphat[®] oder elmex[®] fluid behandelten initialen Läsionen hinsichtlich einer Steigerung der Remineralisation wenig erfolgversprechend.

6.2.1. Präventiv-Effekte vs. Einflüsse auf die Remineralisation der Fluorid- Präparate Duraphat[®] und elmex[®] fluid

Langfristig scheint ein kariespräventiver Effekt durch die Präparate Duraphat[®] oder elmex[®] fluid erreichbar zu sein (Franke et al. 1977, Klimek et al. 1992, Brambilla et al. 1997). Bereits in den 70er Jahren wurde die langfristige Wirksamkeit von Duraphat[®] untersucht, wobei

gerade diese frühen Studien eine oft hohe prozentuale Kariesreduktion zeigten. Im Jahre 1968 wurde die erste kontrollierte Studie an Schulkindern durchgeführt (Heuser und Schmidt 1968). Die jährliche Applikation von Duraphat[®] bewirkte eine mittlere Kariesreduktion von 36 %. Eine über den Zeitraum von einem Jahr durchgeführte Studie zeigte bei den mit Duraphat[®] behandelten Probanden eine Kariesreduktion von 75 % (Koch und Petersson 1975). Neuere Studien zeigten dagegen zum Teil erheblich geringere kariesreduzierende Effekte durch Fluoride (Frostell et al. 1991, Peyron et al. 1992, Zimmer et al. 1999, Autio-Gold und Courts 2001). Eine aktuelle Meta-Analyse, welche die Ergebnisse von 24 kontrollierten, klinischen Untersuchungen zusammenfasste, konnte eine durchschnittliche Kariesreduktion von 30 % zeigen (Petersson et al. 2004). Die Gründe hierfür liegen womöglich in der stark verbesserten Mundhygiene der Probanden und zahlreichen zusätzlichen präventiven therapeutischen Möglichkeiten, welche in den letzten Jahren verfügbar geworden sind und die orale Gesundheit verbessert haben.

Unterstützt wird dieser Sachverhalt durch eine aktuelle schwedische Studie, in welcher die Wirksamkeit von Duraphat[®] nach drei Jahren an 13-16 Jahre alten Kindern, bzw. Jugendlichen untersucht wurde (Skoeld et al. 2005). Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte eine Zuordnung der 854 Probanden in Abhängigkeit von ihrer sozioökonomischen Situation, in eine geringe (hohe sozioökonomische Stellung), mittlere und hohe (niedrige sozioökonomische Position) Kariesrisikogruppe. Während in der Personengruppe mit hohem Kariesrisiko eine Kariesreduktion von 69 % ermittelt wurde, betrug interessanterweise der kariespräventive Effekt gerade noch 20 % in der Probandengruppe mit geringem Kariesrisiko und hohem sozioökonomischen Status. Diese Studie konnte somit zeigen, dass bei Probanden mit guter Mundhygiene, zahnärztlicher Kontrolle/Behandlung ein nur sehr geringer kariespräventiver Effekt durch Duraphat[®] resultierte.

Die klinischen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte konzentrierten sich vorrangig auf die Evaluierung des kariespräventiven Potenzials von Fluoriden, wobei fast ausschließlich der DMF-T-Index als Bewertungskriterium verwendet wurde. Somit konnte zwischen gesundem oder initial erkranktem Zahnschmelz nicht unterschieden werden, da erst eine behandlungsbedürftige kariöse Läsion von dem DMF-T-Index erfasst wird. Eine genauere Differenzierung des kariespräventiven Effektes der Fluoride zwischen einer rein protektiven Wirkung an gesundem Zahnschmelz oder einer Arretierung von initialkariösen Läsionen oder sogar eine Steigerung von Remineralisationsvorgängen war somit nicht möglich.

Der unumstrittene kariespräventive Effekt von Fluoriden dürfte somit in der verminderten Löslichkeit des fluoridierten gesunden oder initialkariösen Zahnschmelzes zu suchen sein. Eine erhöhte Aufnahme von Fluoridionen, insbesondere in die obersten Bereiche von initialen Schmelzdemineralisationen, wurde von verschiedenen Autoren beobachtet (Buchalla et al. 2002, Lagerweij und ten Cate 2002). Vielleicht könnte hier in weiteren Untersuchungen der Effekt von Fluoriden auf eine mögliche Verlangsamung der Demineralisation bei erneuten kariogenen Angriffen untersucht werden. Eine gesteigerte Remineralisation durch Fluorid-Präparate scheint nach den bisherigen In-vivo-Untersuchungen bzw. den In-situ-Ergebnissen der vorliegenden Studie jedoch unwahrscheinlich zu sein.

6.3. Schlussfolgerungen

Der einfache In-vitro-Versuch und das erheblich aufwändigere In-situ-Modell lieferten in der vorliegenden Arbeit sehr ähnliche Ergebnisse. Sogar strukturelle Feinheiten des Läsionsaufbaues waren zwischen In-vitro- und In-situ-Modell nahezu identisch. Somit scheint das vorliegende In-vitro-Modell zur Untersuchung von Remineralisationsvorgängen an initialen Schmelzdemineralisationen sehr gut geeignet zu sein.

Entscheidend für die Remineralisation von initialkariösen Läsionen scheint die optimale Mundhygiene und somit Plaquefreiheit an den betroffenen Schmelzdemineralisationen zu sein, da nur auf diesem Wege demineralisierende Vorgänge sowie Diffusionsbehinderungen vermieden werden und die remineralisierenden Eigenschaften des Speichels ausreichend wirksam werden können.

Die Präparate Duraphat[®] und elmex[®] fluid bewirkten hierbei keine Steigerung der Remineralisation. Somit scheinen die positiven Effekte dieser Fluoridpräparate hauptsächlich auf der rein präventiven Seite, im Sinne einer Resistenzsteigerung des Zahnschmelzes gegenüber erneuten kariogenen Angriffen zu liegen.

7. Zusammenfassung

Das Ziel dieser In-situ-Studie war, die kurzfristigen Auswirkungen (sechs Wochen) der Präparate Duraphat[®] und elmex[®] fluid auf die Remineralisationsvorgänge an künstlichen Läsionen bei optimaler Mundhygiene *in situ* und *in vitro* zu untersuchen. Aus 96 humanen Molaren wurden 192 Schmelzproben präpariert, die zu einem Drittel mit Nagellack (Kontrolle) abgedeckt und anschließend demineralisiert (pH 5,0; 14 d) wurden. Eine Hälfte der initialen Läsionen wurde ebenfalls mit Nagellack geschützt (Kontrolle-Demineralisation). In jede In-situ-Apparatur wurden vier Proben inseriert, wobei eine Fluoridierung an zwei Proben mit einem der genannten Präparate erfolgte und die anderen beiden Schmelzproben unbehandelt blieben (Kontrolle). Die In-situ-Apparaturen wurden von 24 Probanden über einen Zeitraum von sechs Wochen ganztägig (24 Stunden) getragen. Nach einer Wash-out-Phase (7 d) wurden die in den In-situ-Apparaturen vorhandenen Schmelzproben durch neue ersetzt und mit dem jeweils anderen Präparat fluoridiert und für weitere sechs Wochen getragen. Nach Abschluss der klinischen Phase wurden von den Schmelzproben Dünnschliffe und mikroradiografische Aufnahmen angefertigt. Die Mineralverluste und die Läsionstiefen wurden anhand dieser Aufnahmen bestimmt.

Die Läsionstiefen (SD) der demineralisierten Kontrollbereiche betragen im Mittel (SD) 69 (22) μm . Die dem Mundmilieu ausgesetzten Läsionsbereiche zeigten eine auf 59 (22) μm signifikant verringerte Läsionstiefe. Die mit elmex[®] fluid behandelten Läsionen erreichten eine Abnahme der Läsionstiefe um 8 (15) μm , die zugehörige unbehandelte Kontrollgruppe erreichte mit 9 (13) μm einen vergleichbaren Wert. Eine Reduktion der Läsionstiefe um 12 (14) μm wurde sowohl in der Duraphat[®] Kontroll- als auch Effektgruppe ermittelt.

Die dem Mundmilieu exponierten Schmelzdemineralisationen (Kontroll- und Effektbereiche) zeigten einen Mineralgewinn (SD) von 31 (16) %. Die mit Duraphat[®] behandelten Läsionen und die zugehörigen unbehandelten Kontrollläsionen erreichten einen Mineralgewinn von 32 (18) % bzw. 34 (16) %. Vergleichbare Werte wurden für die mit elmex[®] fluid behandelten Demineralisationen (28 (15) %) und den zugehörigen Kontrollläsionen (29 (16) %) ermittelt.

Diese Ergebnisse belegen, dass die rein speichelbedingten Remineralisationseffekte durch die Anwendung der Fluoridpräparate elmex[®] fluid oder Duraphat[®] nicht gesteigert werden konnten ($p > 0,05$).

Somit scheinen die positiven Effekte der Fluoride hauptsächlich auf der rein präventiven Seite, im Sinne einer Resistenzsteigerung des Zahnschmelzes gegenüber erneuten kariogenen Angriffen zu liegen.

8. Englische Zusammenfassung

In-situ-study about the effect of remineralisation of Duraphat[®] and elmex[®] fluid

The objective of this in situ study was to determine the short term effects (six weeks) of Duraphat[®] and elmex[®] fluid on the remineralisation of initial artificial lesions during optimal mouth hygiene *in situ*. Out of 96 human molars, 192 tooth enamel samples were prepared, each of which was covered up to one third with nail varnish (control) and later demineralised (pH 5,0 ; 14 d). Half of the surfaces of the initial lesions were coated with nail varnish as well (control-demineralisation). In each in situ appliance, four samples were inserted, whereupon fluoridation took place in two samples with one of the two mentioned fluids. The two other samples remained untreated (control).

The in situ appliance samples were inserted in the oral cavities of 24 probands for a period of six weeks (24 hours daily). After a wash out period (7 d), the samples in the in situ appliance were substituted for new ones and fluoridised with the other fluid. The in situ appliance samples were oral inserted again for a further period of six weeks. After completion of the clinical phase, thin sections of the specimen were made and microradiograph image were taken. The mineral loss and the lesion depths were determined by the above mentioned means. (Mikroskop, Carl Zeiss; TMR-Programm, Version: 2.0.27.2).

The mean (SD) lesion depths of the demineralised control areas was 69 (22) μm . The lesion areas that had been exposed to the mouth environment showed a significantly reduced lesion depth of 59 (22) μm compared to the related control areas.

The lesions treated with elmex[®] fluid showed a reduction of the lesion depth around 8 (15) μm , the associated untreated control's group showed with 9 (13) μm a very similar value. A reduction of the lesion depth around 12 (14) μm was determined both in the Duraphat[®] control and group of effects.

The samples that had been exposed to the mouth environment showed a mineral gain (SD) of 31 (16) %. The lesions treated with Duraphat[®] showed a mineral gain of 32 (18) %, the associated untreated control lesions 34 (16) %. Comparable results became determine for the lesions treated with elmex[®] fluid (28 (15) %) and the associated control lesions (29 (16) %). These results prove that the saliva-conditioned remineralisation could not become more effective by the application of the fluoride products elmex[®] fluid or Duraphat[®]. Thus the positive effects of the fluorides seem to be mainly on the purely preventive side by a more resistant enamel, an increase of the remineralisation appear however improbably

9. Literaturverzeichnis

Amaechi BT, Higham SM, Edgar WM: Factors influencing the development of dental erosion in vitro: enamel type, temperature and exposure time. *J Oral Rehabil* 26: 624-630 (1999)

Arends J, Lodding A, Petersson LG: Fluoride uptake in enamel. In vitro comparison of topical agents. *Caries Res* 14: 403-413 (1980)

Arends J, ten Cate JM: Tooth enamel remineralisation. *J Crystal Growth* 53: 135-147 (1981)

Arends J, Christoffersen J: The nature of early caries lesions in enamel. *J Dent Res* 65: 2-11 (1986)

Arends J, ten Bosch J: Demineralization and remineralization evaluation techniques. *J Dent Res* 71: 924-928 (1992)

Arnold FA, Likins RC, Rusell AL, Scott DB: Fifteenth year of the Grand Rapids fluoridation study. *J Am Dent Ass* 65: 780-786 (1962)

Autio-Gold JT, Courts F: Assessing the effect of fluoride varnish on early enamel carious lesions in the primary dentition. *J Am Dent Assoc* 132: 1247-1253 (2001)

Attin T, Lennon AM, Yakin M, Becker K, Buchalla W, Attin R, Wiegand A: Deposition of fluoride on enamel surfaces released from varnishes is limited to vicinity of fluoridation site. *Clin Oral Invest* 11: 83-88 (2007)

Backer-Dirks O: Post-eruptive changes in dental enamel. *J Dent Res* 45: 503-511 (1966)

Baijot-Stroobants J, Vreven J: Determination by charged particles activation of fluoride uptake in human dental enamel. *Caries Res* 13: 211-217 (1979)

Baijot-Stroobants J, Vreven J: In-vivo uptake of topically applied fluoride by human dental enamel. *Archs Oral Biol* 25: 617-621 (1980)

Bartizek RD, Gerlach RW, Faller RV, Jacobs SA, Bollmer, BW, Biesbrock AR: Reduction in dental caries with four concentrations of sodium fluoride in a dentifrice: A Meta-Analysis Evaluation. *J Clin Dent* 12: 57-62 (2001)

Bergmann KE, Bergmann RL: Salt fluoridation and general health. *Adv Dent Res* 9: 138-143 (1995)

Bibby BG, Van Kesteren M: The effect of fluoride on mouth bacteria. *J Dent Res* 19: 391-395 (1940)

Bjornstrom H, Naji S, Simic D, Sjostrom I, Twetman S: Fluoride levels in saliva and dental plaque after consumption of snacks prepared with fluoridated salt. *Eur J Paediatr Dent* 5: 41-45 (2004)

Brambilla E, Toselli A, Felloni A, Galliani M, Malerba A, Strohmenger L: The effect of a biannual application of amine fluoride solution on caries incidence in permanent first molars: a 5 year study. *Int J Paediatr Dent* 7: 9-14 (1997)

- Bramstedt F, Bandilla J: Über den Einfluß organischer Flourverbindungen auf Säurebildung und Polysaccharidsynthese von Plaquestreptokokken. *Dtsch Zahnärztl Z* 21: 1390-1396 (1966)
- Bruun C, Stoltze K: In-vivo uptake of fluoride by surface enamel of cleaned and plaque-covered teeth. *Scand J Dent Res* 84: 268-275 (1976)
- Buchalla W, Attin T, Schulte-Mönting J, Hellwig E: Flouride uptake, retention, and remineralization efficacy of a highly concentrated fluoride solution on enamel lesions in situ. *J Dent Res* 81: 329-333 (2002)
- Burt BA: Trends in caries prevalence in North American children. *Int Dent J* 44: 403-413 (1994)
- Buskes JA, Christoffersen J, Arends J: Lesion formation and lesion remineralization in enamel under constant composition conditions. A new technique with applications. *Caries Res* 19: 490-496 (1985)
- Cahen PM, Obry-Musset AM, Grange D, Frank RM: Caries prevalence in 6- to 15-year-old French children based on the 1987 and 1991 national surveys. *J Dent Res* 72: 1581-1587 (1993)
- Chan JC, Hill FJ, Newman HN: Uptake of fluoride by sound and artificially carious enamel in vitro following application of topical sodium and amine fluorides. *J Dent* 19: 110-115 (1991)
- Creanor SL, Strang R, Telfer S, MacDonald I, Smith MJ, Stephen KW: In situ appliance for the investigation of enamel de- and remineralization. A pilot study. *Caries Res* 20: 385-391 (1986)
- Dibdin GH: The stability of water in human dental enamel studied by proton nuclear magnetic resonance. *Arch Oral Biol* 17: 433-437 (1972)
- Dijkman AG, Schuthof J, Arends J: In vivo remineralization of plaque-induced initial enamel lesions a microradiographic investigation. *Caries Res* 20: 202-208 (1986)
- Dohnke-Hohrmann S, Zimmer S: Change in caries prevalence after implementation of a fluoride varnish program. *J Public Health Dent* 64: 96-100 (2004)
- Ekstrand J, Hardell LI, Spak CJ: Fluoride balance studies on infants in a 1-ppm-water-fluoride area. *Caries Res* 18: 87-92 (1984)
- Ericsson T, Ericsson Y: Effect of partial flourine substitution on the phosphate exchange and protein adsorption of hydroxyapatite. *Helv Odontol Acta* 11: 10-14 (1967)
- Featherstone JD, Mellberg JR: Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries Res* 15: 109-114 (1981)
- Featherstone JD, Zero DT: An in situ model for simultaneous assessment of inhibition of demineralization and enhancement of remineralization. *J Dent Res* 71: 804-810 (1992)

- Featherstone JD, Behrman JM, Bell JE: Effect of whole saliva components on enamel demineralization in vitro. *Crit Rev Oral Biol Med* 4: 357-362 (1993)
- Fischer C, Lussi A, Hotz P: Kariostatische Wirkungsmechanismen der Fluoride. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 105: 311-317 (1995)
- Franke W, Künzel W, Treide A, Blüthner K: Karieshemmung durch Aminfluoride nach sieben Jahren kollektiv angeleiteter Mundhygiene. *Stomatol. DDR* 27: 13-16 (1977)
- Freni SC, Gaylor DW: International trends in the incidence of bone cancer are not related to drinking water fluoridation. *Cancer* 70: 611-618 (1992)
- Frostell G, Birkhed D, Edwardsson S, Goldberg P, Petersson LG, Priwe C, Winholt AS: Effect of partial substitution of invert sugar for sucrose in combination with Duraphat treatment on caries development in preschool children: the Malmö Study. *Caries Res* 25: 304-310 (1991)
- Glantz PO: On wettability and adhesiveness. *Odontol Rev* 20: 58-63 (1969)
- Goorhuis J, Purdell-Lewis DJ: 25% and 0.4% amine fluoride gel for weekly topical application. An in vivo study on human dental enamel. *Caries Res* 20: 458-464 (1986)
- Gülzow H-J, Maeglin B, Mühlemann R, Ritzel G, Stäheli D: Der Kariesbefall und Kariesfrequenz bei 7-15jährigen Basler Schulkindern im Jahre 1977, nach 15jähriger Trinkwasserfluoridierung. *Schweiz Monatsschr Zahnheilk* 92: 255-262 (1982)
- Gülzow H-J: Präventive Zahnheilkunde. Grundlagen und Möglichkeiten der Kariesprophylaxe. Hauser, München: 12-30 (1995)
- Haller B, Hofmann N, Klaiber B, Bloching U: Effect of storage media on microleakage of five dentin bonding agents. *Dent Mater* 9: 191-197 (1993)
- Hardwick JL: The sterilization of carious dentine. *Proc R Soc Med* 42: 815-829 (1949)
- Haikel Y, Frank RM, Voegel JC: Scanning electron microscopy of the human enamel surface layer of incipient carious lesions. *Caries Res* 17: 1-13 (1983)
- Haugejorden O: Using the DMF gender difference to assess the "major" role of fluoride toothpastes in the caries decline in industrialized countries: a meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 24: 369-375 (1996)
- Helfenstein U, Steiner M: Fluoride varnishes (Duraphat®) A meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 22: 1-5 (1994)
- Hellwig E, Klimek J, Attin T: Einführung in die Zahnerhaltung. Urban und Fischer, München - Jena: 3-7, 12-30 (2003)
- Heuser H, Schmidt HFM: Zahnkariesprophylaxe durch Tiefenimprägnierung des Zahnschmelzes mit Fluor-Lack. *Stoma* 21: 91-100 (1968)

- Hintze H: Approximal caries prevalence in Danish recruits and progression of caries in the late teens: a retrospective radiographic study. *Caries Res* 35: 27-35 (2001)
- Holmen L, Thylstrup A, Artun J: Clinical and histological features observed during arrestment of active enamel carious lesions in vivo. *Caries Res* 21: 546-554 (1987)
- Hoppenbrouwers PM, Scholberg HP, Borggreven JM: Measurement of the permeability of dental enamel and its variation with depth using an electrochemical method. *J Dent Res* 65: 154-157 (1986)
- Ismail AI, Bandekar RR: Flouride Supplements and flourosis a meta-anlysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 27: 48-56 (1999)
- Jacobson AP, Stephen KW, Strang R: Fluoride uptake and clearance from the buccal mucosa following mouthrinsing (short communication). *Caries Res* 26: 56-58 (1992)
- Jenkins GN: The physiology and biochemistry of the mouth. Blackwell, Oxford 288-357, 395-412 (1978)
- Keyes PH, Fitzgerald RJ: Dental caries in the Syrian hamster. IX. *Arch Oral Biol* 7: 267-277 (1962)
- Kidd EA, Pitts NB: A reappraisal of the value of the bitewing radiograph in the diagnosis of posterior approximal caries. *Br Dent J* 169: 195-200 (1990)
- Kidd EAM, Mejare I, Nyvad B: Clinical and radiographic diagnosis. Dental caries: The disease and its clinical management. Blackwell Munksgaard (2003)
- Kielbassa AM, Beetz I, Schendera A, Hellwig E: Irradiation effects on microhardness of fluoridated and non-fluoridated bovine dentin. *Eur J Oral Sci* 105: 444-447 (1997)
- Kielbassa AM, Shohadai SP: Die Auswirkungen von Speichelersatzmitteln auf die Läsionstiefe von demineralisiertem Schmelz. *Dtsch Zahnärztl Z* 54: 757-763 (1999)
- Kielbassa AM, Schendera A, Schulte-Monting J: Microradiographic and microscopic studies on in situ induced initial caries in irradiated and nonirradiated dental enamel. *Caries Res* 34: 41-47 (2000)
- Kielbassa AM, Shohadai SP, Schulte-Monting J: Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel. *Support Care Cancer* 9: 40-47 (2001)
- Klimek J, Schmidt S, Schmidt HFM, Jürgensen R: Der Kariesprophylaktische Effekt von Duraphat nach 6 Jahren in Abhängigkeit vom Kariesrisiko. *Dtsch Zahnärztl Z* 47: 761-763 (1992)
- Klimm W: Kariologie. Carl Hauser Verlag, München Wien, (1997)
- Klinger HG, Wiedemann W: Grenzen der Remineralisierbarkeit initialer Karies. *Dtsch Zahnärztl Z* 40: 16-22 (1985a)

Koch G, Petersson LG:

Caries preventive effect of a fluoride-containing varnish (Duraphat) after 1 year's study. *Community Dent Oral Epidemiol* 3: 262-266 (1975)

König K G : Möglichkeiten der Kariesprophylaxe beim Menschen und ihre Untersuchung im kurzfristigen Rattenexperiment. Hans Huber, Bern, Stuttgart: (1966)

König K G: Karies und Kariesprophylaxe. Wilhelm Goldmann Verlag, München: 11-68, 93-101 (1971)

König K G: Karies und Parodontopathien. Ätiologie und Prophylaxe. Thieme, Stuttgart: 21-72 (1987)

Koulourides T , Volker JF: Changes of Enamel Microhardness in the human mouth. *Ala J Med Sci* 35: 435-437 (1964)

Künzel W: Trinkwasserfluoridierung Karl-Marx-Stadt. III. Mitteilung: Die Kariesverbreitung im Milchgebiss nach achtjähriger Kontrollzeit. *Dtsch Stomatol* 19: 405 (1969)

Künzel W: Trinkwasserfluoridierung als kollektive kariesvorbeugende Maßnahme. *Volk und Gesundheit*, Berlin 1972

Lagerweij MD, ten Cate JM: Remineralisation of enamel lesions with daily applications of a high-concentration Fluoride Gel and a Fluoridated Toothpaste: An in situ study. *Caries Res* 36: 270-274 (2002)

Larsen MJ, Fejerskov O: Chemical and structural challenges in remineralization of dental enamel lesions. *Scand J Dent Res* 97: 285-296 (1989)

Lehmann K, Hellwig E: Einführung in die restaurative Zahnheilkunde. Urban und Schwarzenberg, München: 41-45, 50-52, 88-94 (1993)

Luoma H, Aromaa A, Helminen S, Murtomaa H, Kiviluoto L, Punsar S, Knekt P: Risk of myocardial infarction in Finnish men in relation to fluoride, magnesium and calcium concentration in drinking water. *Acta Med Scand* 213: 171-176 (1983)

Mahoney MC, Nasca PC, Burnett WS, Melius JM: Bone cancer incidence rates in New York State: time trends and fluoridated drinking water. *Am J Public Health* 81: 475-479 (1991)

Manning RH, Edgar WM: Intra-oral models for studying de- and remineralization in man: methodology and measurement. *J Dent Res* 71: 895-900 (1992)

Margolis HC, Moreno EC, Murphy BJ: Effect of low levels of fluoride in solution on enamel demineralization in vitro. *J Dent Res* 65: 23-29 (1986)

Marsh PD: Effect of fluorides on bacterial metabolism. In: Bowen, W. H.: Relative efficacy of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate as anti-caries agent in dentifrices. Royal Soc Med Press, London 1995

- Marthaler TM, Brunelle J, Downer MC: The prevalence of dental caries in Europe 1990 – 1995. *Caries Res* 30: 237-255 (1996)
- Marthaler TM: Changes in dental caries 1953-2003. *Caries Res* 38: 173-181 (2004)
- Menaker L: The biologic basis of dental caries. Harper & Row Hagerstown, 1980
- Menghini GD, Steiner M, Marthaler TM, Bandi A: [Caries occurrence in schoolchildren of the canton of Glarus in 1974 to 1992: the effect of the use of fluoridated salt]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 105: 467-473 (1995)
- Meyer-Lueckel H, Satzinger T, Kielbassa AM: Caries prevalence among 6- to 16-year-old students in Jamaica 12 years after the Introduction of salt fluoridation. *Caries Res* 36: 170-173 (2002)
- Moeller H, Schroeder U: Early natural subsurface caries. A SEM study of enamel surface before and after remineralisation. *Caries Res* 20: 97-102 (1986)
- Muehlmann HR: Die kariesprophylaktische Wirkung der Aminfluoride (I). 10 Jahre Erfahrungen. *Quintess zahnärztl Lit* 18: 113-120 (1967)
- Muehlmann HR: Die Salzfluoridierung – die beste Fluoridierung. Eine Einleitung. *Schweiz Monatsschr Zahnheilk* 92: 251-264 (1982)
- Murray J: Caries experience of 15-year-old children from fluoride and non-fluoride communities. *Br Dent J* 127: 128-131 (1969)
- Newbrun E: *Cariology*. Quintessence Publishing third ed Chicago (1989)
- Nolden R: *Zahnerhaltungskunde*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 12-114, 24-32 (1994)
- Nygaard Östby B, Mörch T, Hals E: A Method for Caries Production in Selected Tooth Surfaces in vivo-Employed in a Preliminary Study of the Caries-inhibiting Effect on Topically Applied Agents. *Acta Odontol Scand* 357-363 (1957)
- Ogaard B, Rolla G, Helgeland K: Uptake and retention of alkali-soluble and alkali-insoluble fluoride in sound enamel in vivo after mouthrinses with 0.05% or 0.2% NaF. *Caries Res* 17: 520-524 (1983)
- Ogaard B: Effects of fluoride on caries development and progression in vivo. *J Dent Res* 69: 813-819 (1990)
- Ogaard B, Duschner H, Ruben J, Arends J: Mikroradiography and confocal laser scanning microscopy applied to enamel lesions formed in vivo with and without fluoride varnish treatment. *Euro J Oral Sci* 104: 378-383 (1996)
- Osborn JW: The cross-sectional outlines of human enamel prisms. *Acta Anat (Basel)* 70: 493-508 (1968a)
- Osborn JW: Directions and interrelationship of prisms in cuspal and cervical enamel of human teeth. *J Dent Res* 47: 395-402 (1968b)

- Petersson LG, Twetman S, Dahlgren H, Norlund A, Holm AK, Nordenram G, Lagerlof F, Soder B, Kallestal C, Mejare I, Axelsson S, Lingstrom P: Professional fluoride varnish treatment for caries control: a systematic review of clinical trials. *Acta Odontol Scand* 62: 170-176 (2004)
- Peyron M, Matsson L, Birkhed D: Progression of approximal caries in primary molars and the effect of Duraphat treatment. *Scand J Dent Res* 100: 314-318 (1992)
- Poorterman JH, Aartman IH, Kieft JA: Radiographic prevalence of approximal enamel lesions and relationship with dentine lesions and restorations in Dutch adolescents. *Int Dent J* 52:15-19 (2002)
- Pot TJ, Groeneveld A, Purdell-Lewis DJ: The origin and behaviour of white spot enamel lesions. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 85: 6-18 (1977)
- Reelick NF, Guldenmundt ME, Filedt Kok-Weimar TL, Overdijk AW: [Dental health of groups at risk in Rotterdam and Amsterdam]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*: 103: 135-137 (1996)
- Reich E: Trends in caries and periodontal health epidemiology in Europe. *Int Dent J* 51: 392-398 (2001)
- Rheinwald U: Zahnkaries und Fluoride - ein Diskussionsgespräch. A. W. Gentner Verlag, Stuttgart: 15-35, 107-128 (1974)
- Rölla G, Melsen B: Desorption of protein and bacteria from hydroxyapatite by fluoride and monoflourphosphate. *Caries Res* 9: 66-73 (1975)
- Sauerwein E: Kariologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 109-166 (1974)
- Saxton C A, Critchley P: The effect of flouride and monoflourphosphate on polysaccharide synthesis in human plaque in vivo. *Caries Res* 6: 102 (1972)
- Schroeder HE: Orale Strukturbiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 37-84 (1992)
- Silverstone LM: Remineralization phenomena. *Caries Res* 11 Suppl 1: 59-84 (1977)
- Silverstone LM, Johnson NW, Hardie JM, Williams RAD: Dental Caries. Macmillan Press LTD, London: 3-17, 48-69, 133-161 (1981)
- Silverstone LM: The significance of remineralization in caries prevention. *J Can Dent Assoc* 50: 157-167 (1984)
- Skoeld UM, Petersson LG, Leith A, Birkhed D: Effect of School-Based Fluoride Varnish Programmes on Approximal Caries in Adolescents from Different Caries Risk Areas. *Caries Res* 39: 273-279 (2005)
- Staehele HJ, Koch MJ: Kinder- und Jugendzahnheilkunde. Deutscher Ärzte-Verlag Köln (1996)

Suarez-Almazor ME, Flowerdew G, Saunders LD, Soskolne CL, Russell AS: The fluoridation of drinking water and hip fracture hospitalization rates in two Canadian communities. *Am J Public Health* 83: 689-693 (1993)

ten Cate JM: The Effect of Fluoride on Enamel De- and Remineralisation in vitro and in vivo. *Karger Basel*: 231-236 (1984)

ten Cate JM, Marsh PD: Procedures for establishing efficacy of antimicrobial agents for chemotherapeutic caries prevention. *J Dent Res* 73: 695-703 (1994)

ten Cate JM: Laboratory de- and remineralization models. In: Bowen, W. H.: Relative efficacy of sodium fluoride and sodium monofluoridephosphate as anti-caries agents in dentifrices. *Royal Soc Med Press London*: 25-31 (1995)

Toth K, Sugar E: Fluorine content of foods and the estimated daily intake from foods. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 51: 361-369 (1978)

Tucker K, Adams M, Shaw L, Smith AJ: Human enamel as a substrate for in vitro acid dissolution studies: Influence of tooth surface and morphology. *Caries Res* 32: 135-140 (1998)

van Rijkom HM, Truin GJ, van't Hof MA: A Meta-Analysis of Clinical Studies on the Caries-Inhibiting Effect of Fluoride Gel Treatment. *Caries Res* 32: 83-92 (1998)

Weatherell HA, Wiedmann SM: Histological appearance and chemical composition of enamel protein from mature human molars. *Caries Res* 2: 281-293 (1968)

Wefel JS: Effects of fluoride on caries development and progression using intra-oral models. *J Dent Res* 69: 626-633 (1990)

Zero DT: In situ caries models. *Adv Dent Res* 9: 214-230 (1995)

Zimmer S, Robke FJ, Roulet JF: Caries prevention with fluoride varnish in a socially deprived community. *Community Dent Oral Epidemiol* 27: 103-108 (1999)

10. Anhang

10.1. Materialliste

Mat. 1	Alginat Palgaflex; Fa. Espe, Seefeld, Deutschland
Mat. 2	Analysenwaage Typ AG204; Fa. Mettler, Gießen, Deutschland
Mat. 3	Bandsäge Exakt 300cl; Fa. Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland
Mat. 4	CCD Videokamera Modul XC77CE; Fa. Sony, Japan
Mat. 5	CRT Bacteria/Buffer; Fa. Ivoclar Vivadent, Lichtenstein
Mat. 6	CRT Brutschrank Incubat; Fa. Melag, Berlin, Deutschland
Mat. 7	Duraphat [®] ; Fa. Colgate, Hamburg, Deutschland
Mat. 8	Durchlichtmikroskop 60318; Fa. Zeiss, Oberkochen, Deutschland
Mat. 9	Einwegskalpell; Fa. Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland
Mat. 10	elmex [®] fluid; Fa. GABA, Therwil, Schweiz
Mat. 11	Ethansäure, reinst; Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Mat. 12	Ethylen 15 %; Fa. AE Fischer Chemie, Wiesbaden, Deutschland
Mat. 13	Excel 2000; Fa. Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleissheim, Deutschland
Mat. 14	Hepes 1M; Fa. Gibco, Paisley, U.K.
Mat. 15	High speed holographic Film So-253; Fa. Kodak, Stuttgart, Deutschland
Mat. 16	Kalilauge pH 7; Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Mat. 17	Kaliumchlorid 99,5-100,5 %; Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Mat. 18	Kaliumdihydrogenphosphat min. 98 %; Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Mat. 19	Kaliumhydroxid-Plätzchen min. 85,0 %; Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Mat. 20	Kalziumchlorid-Dihydrat > 99,5 %; Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Mat. 21	Kamera Kontax RTS; Yashika, Tokio, Japan
Mat. 22	Klebeband Tesa extra power; Fa. Beiersdorf, Hamburg, Deutschland
Mat. 23	Kieferorthopädie draht 0,9 mm; Fa. Remanium, Dentaureum, Ispringen, Deutschland
Mat. 24	Kohlendioxid 84 %; Fa. AE Fischer Chemie, Wiesbaden, Deutschland
Mat. 25	Leukofix; Fa. Beiersdorf, Hamburg, Deutschland
Mat. 26	Methylenphosphonsäure > 98 %; Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
Mat. 27	Mikrometerschraube; Mitutoyo GmbH, Kawasaki, Japan
Mat. 28	Modellierwachs; Fa. Yedi, Tokio, Japan
Mat. 29	Natriumchlorid 0,9 % Lösung; Fa. Delta Select GmbH, Pfullingen, Deutschland

-
- Mat. 30 Nagellack; Fa. Betrix, Frankfurt/Main, Deutschland
- Mat. 31 Objektträger; Fa. diaplus, Oststeinbeck, Deutschland
- Mat. 32 Orthocryl; Fa. Dentaaurum, Pforzheim, Deutschland
- Mat. 33 pH-/Redox-, Temperatur-, Messgerät GMH 3510; Fa. Greisinger, Regenstauf, Deutschland
- Mat. 34 pH-Meter CG 819; Fa. Schott Geräte GmbH, Hofheim, Deutschland
- Mat. 35 Rasterelektronenmikroskop Cam Scan Maxim 2040; Fa. Electron Optics, Waterbeach, England
- Mat. 36 Regel-Transformator Typ 392533; Fa. Zeiss, Oberkochen, Deutschland
- Mat. 37 REM Probenhalter G 301; Fa. Plano, Wetzlar, Deutschland
- Mat. 38 Röntgenstrahlgenerator, PW 1730/10; Fa. Philips, Eindhoven, Niederlande
- Mat. 39 Sekundenkleber; Fa. Orbisidental, Offenbach, Deutschland
- Mat. 40 Schleifpapier Körnung 500, 1200, 2500, 4000; Fa. Exakt, Norderstedt, Deutschland
- Mat. 41 Schleif- und Poliermaschine Phoenix Alpha; Fa. Wirtz - Buehler, Düsseldorf, Deutschland
- Mat. 42 Schleifsystem Exakt 400cs; Fa. Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland
- Mat. 43 SPSS 11.5.1 für Windows; Fa. SPSS GmbH, München, Deutschland
- Mat. 44 Sterilisator; DMB-Sterivit, Wiesbaden, Deutschland
- Mat. 45 Superhartgips; Fuji-Rock GC, Tokio, Japan
- Mat. 46 Technovit 4071; Fa. Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland
- Mat. 47 Thymol > 99 %; Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 48 TMR für Windows, Version 2.0.27.2; Inspektor Research System BV, Amsterdam, Niederlande
- Mat. 49 TMR-Probenhalter; Fa. Plano, Wetzlar, Deutschland
- Mat. 50 Wärmeschrank BR 6000; Fa. Heraeus Kulzer, Hanau, Deutschland
- Mat. 51 Wattekügelchen; Fa. Roeko, Langenau, Deutschland
- Mat. 52 Zahnbürste Meridol Sanft; Fa. GABA, Therwil, Schweiz
- Mat. 53 Zahnpasta fluoridfrei; Fa. GABA, Therwil, Schweiz
- Mat. 54 Zellstofftupfer; Fa. Omnident, Rodgau, Deutschland

10.2. Materialien und Methoden

Tab. 5: Randomisierungsliste

<i>In-situ</i> -Apparatur Nummer	Pelotte rechts		Pelotte links	
1	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid
2	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid
3	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid
4	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid
5	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid
6	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid
7	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid
8	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid
9	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid
10	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid
11	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid
12	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid
13	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid
14	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid
15	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid
16	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid
17	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid
18	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid
19	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid
20	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid
21	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid
22	Probe mit Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid
23	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid
24	Probe ohne Fluorid	Probe ohne Fluorid	Probe mit Fluorid	Probe mit Fluorid

10.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Probanden

Einschlusskriterien:

- guter körperlicher und geistiger Allgemeinzustand und mind. 18 Jahre
- zweimal tägliche Zahnpflege (Zähneputzen), der in der zahnärztlichen Untersuchung routinemäßig erhobene Papiellenblutungsindex (PBI) ist max. 10 % (= gut) und der Plaqueindex (PI) ist max. 30 % (= gut).
- vollbezahnt (mindestens 28 Zähne) und zahnärztlich suffizient versorgt
- Speichelflussrate mind. 0,7 ml/min Ruhespeichel
- Anwesenheit zu den vorgegeben Kontrollterminen

Ausschlusskriterien:

- systematische Medikation mit Antibiotika
- eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen:
Epilepsie, Zystische Fibrose, Diabetes Mellitus, Xerostomie, Niereninsuffizienz, Bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems, Blut-erkrankungen
- eine Strahlentherapie in der Vergangenheit oder nahen Gegenwart im Hals- und Kopfbereich

- Einnahme von die Speichelproduktion reduzierenden Medikamenten (z. B. Blutdrucksenkende Medikamente, Antihistaminika, Chemotherapie)
- Gebrauch von fluoridhaltigen bzw. chlorhexidinhaltigen Mundspülösungen und fluoridhaltigen bzw. chlorhexidinhaltigen Gelen während der Dauer der geplanten Studie
- Schwangerschaft

Tab. 6: Die Speichelfließrate wurde am ersten Untersuchungstag morgens, mittags und abends bestimmt. Die resultierende, mittlere Speichelfließrate ist der Tabelle zu entnehmen.

Proband	DMF-T	Speichelflussrate (ml/min)	Proband	DMF-T	Speichelflussrate (ml/min)
1	8	1,8	14	5	1,2
2	5	0,9	15	1	1,2
3	9	2	16	1	1
4	16	0,9	17	11	2,5
5	0	1	18	8	1,1
6	3	1,9	19	0	1,8
7	8	1,2	20	11	2,1
8	11	1,2	21	6	1,9
9	15	1	22	7	1,7
10	11	1,9	23	1	1,1
11	17	1,2	24	1,7	1,3
12	2	1,1			
13	6	2	Mittelwert	7,41	1,45

10.3. Ergebnisse

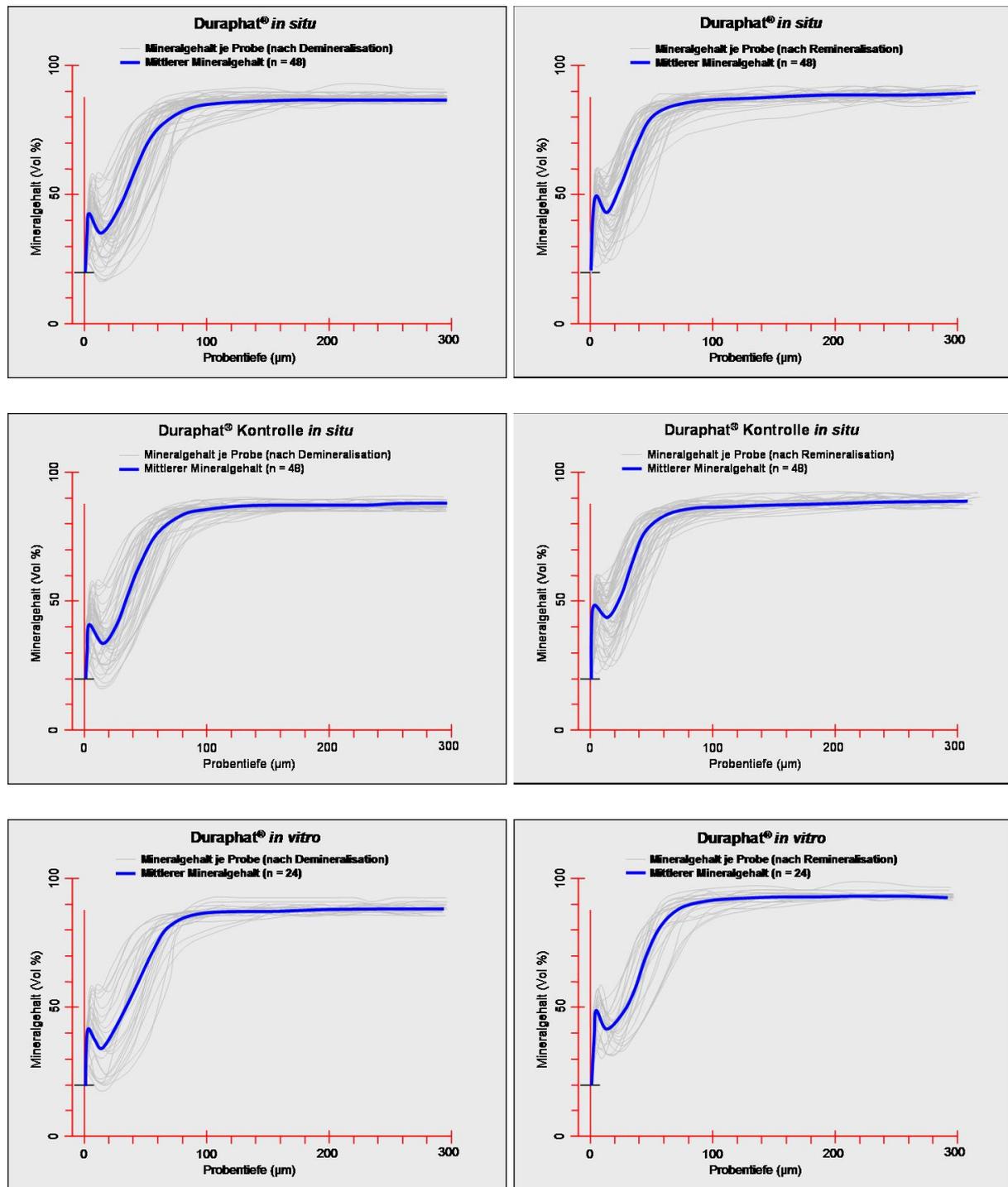


Abb. 19: Mineralgehalt-Kurven (basierend auf den Mikroradiogrammen) zu den *in situ* exponierten und *in vitro* in der Remineralisationslösung gelagerten, mit Duraphat® behandelten initialen Schmelzläsionen, sowie den zugehörigen demineralisierten Kontrollgruppen. Dargestellt sind die Mineralgehalte beginnend an den pseudointakten Oberflächenschichten (1. Maxima) und aller nachfolgenden, tieferen Läsionsbereiche. Hierbei sind die Graphen jeder einzelnen Schmelzläsion (dünne graue Linien) und der daraus resultierende Mittelwert (dickerer blauer Graph) aufgetragen, so dass sehr gut die relativ kleine Streuung innerhalb der Gruppe erkennbar ist.

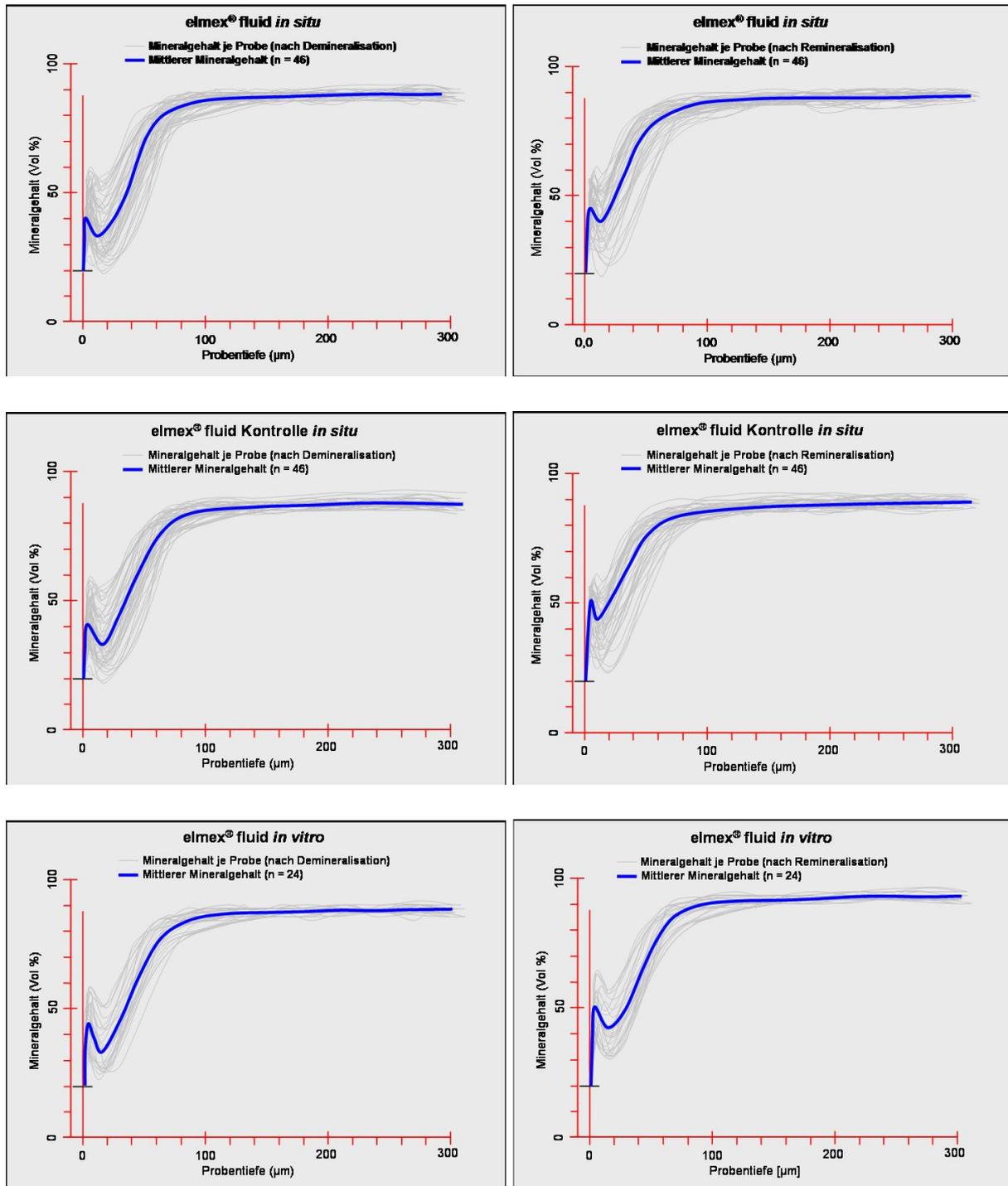


Abb. 20: Mineralgehalt-Kurven (basierend auf den Mikroradiogrammen) zu den *in situ* exponierten und *in vitro* in der Remineralisationslösung gelagerten mit elmex® fluid behandelten initialen Schmelzläsionen, sowie den zugehörigen demineralisierten Kontrollgruppen. Dargestellt sind die Mineralgehalte beginnend an den pseudointakten Oberflächenschichten (1. Maxima) und aller nachfolgenden, tieferen Läsionsbereiche. Hierbei sind die Graphen jeder einzelnen Schmelzläsion (dünne graue Linien) und der daraus resultierende Mittelwert (dickerer blauer Graph) aufgetragen, so dass sehr gut die relativ kleine Streuung innerhalb der Gruppe erkennbar ist.

11. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. A. M. Kielbassa für die Überlassung des Themas, die zahlreichen und wertvollen Ratschläge bei Problemlösungen und für die Erstellung des Erstgutachtens.

Ich danke Frau Dr. C. Zantner für ihre Betreuung, insbesondere während der klinischen Phase der Studie.

Für die hilfreiche und sehr freundliche Beratung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten gilt mein Dank Herrn Dr. K. Neumann (Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie).

Herrn Oberarzt Dr. H. Meyer-Lückel und Herrn Dr. P. Tschoppe danke ich für die Erläuterungen zur Transversalen Mikroradiografie. Frau Dr. A. Rieben danke ich für die Hilfestellung bei der Anwendung des Programms Endnote.

Für die Sterilisation der Schmelzproben danke ich den Mitarbeitern des Herzzentrums der Charité Herrn G. Kirstein und Herrn C. Tettenborn.

Für ihre zuverlässige und kooperative Mitarbeit danke ich den Studienteilnehmern: Bartels A., Beckert K., Bock J., Boyraz Z., Gruda A., Güzel H., Heinrich J., Ischebeck T., Jansen J., Klinggräff v. D., Opitz D., Pelz A., Priehn K., Schleithoff L., Sckieke A., Sidiropoulos P., Starke S., Than A., Wegner T., Yakici D., Yildirim H., Yildirim L., Yildirim S..

Meinem Ehemann Jan, der mich bei der Erstellung dieser Arbeit sehr hilfreich und selbstlos betreut hat, der immer für mich da ist und auf den ich mich in jeder Hinsicht verlassen kann, danke ich aus ganzem Herzen.

Ich danke meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung und ihren Beistand, sowohl während meines Studiums als auch bei der Dissertationsarbeit.

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

13. Erklärung an Eides Statt

„Ich, Derya, Müller-Uğur, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: (Eine In-situ-Untersuchung zum Einfluss der Fluoridpräparate elmex[®] fluid und Duraphat[®] auf die Remineralisation von initialen Schmelzdemineralisationen) 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.“

Berlin, den 18.06.2007

Derya Müller-Uğur