

Effekt verschieden konzentrierter Aminfluoridgele auf die Remineralisation von Zahnschmelz in situ

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Zahnmedizin des Fachbereichs Medizin
der Justus- Liebig- Universität Gießen

vorgelegt von: Alexandra Rudolph, geb. Melvan
aus:Kelkheim/ Taunus

Gießen 2005

Aus dem Medizinischen Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Präventive Zahnheilkunde
Leiter: Prof. Dr. J. Klimek
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. J. Klimek

Gutachter: Prof. Dr. A. B. Fischer

Tag der Disputation: 19.09.2005

1. EINLEITUNG	9
2. LITERATURÜBERSICHT	11
2.1. Kariesprophylaxe	11
2.2. Eigenschaften und Anwendung fluoridierter Zahnpasten	12
2.2.1. <i>Effektivität fluoridierter Zahnpasten</i>	13
2.3. <i>Fluoridierte Mundspüllösungen</i>	14
2.4. <i>Fluoridlacke</i>	15
2.5. Eigenschaften und Anwendung von Fluoridgele	16
2.5.1. <i>Effektivität hochkonzentrierter Fluoridgele</i>	17
2.6. Kombinierte Anwendung von Fluoridgele und Zahnpaste	19
2.7. In situ Remineralisationsstudien	21
3. MATERIAL UND METHODE	23
3.1. Herstellung der Proben	23
3.2. Herstellung der initialen Schmelzläsionen	25
3.3. Herstellung der Probenhalter	28
3.4. Studiendesign	29
3.5. Fluoridgele und Zahnpasten	30
3.6. Auswahl der Probanden	31
3.7. Aufklärung der Probanden zum Ablauf der Untersuchung	32
3.8. Methodik Auswertung der Probenkörper	34
3.9. Entwicklung des Holographiefilmes	35
3.10. Auswertung und Modifikation am Densitometer	36
3.11. Reproduzierbarkeit des Messvorgangs	39
3.12. Statistik	42
3.13. Materialienliste	43
4. ERGEBNISSE	46
4.1. Versuchsablauf	46
4.2. Ausgangswerte	48
4.3. Umfang der Fluoridapplikation	49
4.4. Endwerte der Remineralisation und der Läsionstiefe	49

4.5.	Remineralisationsverhalten innerhalb der Probanden	53
5.	DISKUSSION	56
5.1.	Studiendesign	56
5.1.1.	<i>Probenherstellung</i>	57
5.1.2.	<i>Halteapparaturen</i>	58
5.1.3.	<i>Studiendauer</i>	59
5.1.4.	<i>Probanden</i>	61
5.1.5.	<i>Messverfahren</i>	61
5.2.	Betrachtung der Ergebnisse	63
5.2.1.	<i>Fluoridgelgruppe</i>	63
5.2.2.	<i>Placebogruppe</i>	66
5.3.	<i>Individuelle Unterschiede der Probanden einer in situ Studie</i>	67
5.4.	Aussagen zum optimalen Konzentrationsbereich in situ	69
5.5.	Schlussfolgerung	71
6.	ZUSAMMENFASSUNG	73
7.	LITERATURVERZEICHNIS	77
	ERKLÄRUNG	
	DANKSAGUNG	
	LEBENS LAUF	

1. EINLEITUNG

Die Anwendung von Fluoriden in der Kariesprophylaxe ist eine seit mehreren Jahrzehnten erforschte Methode, deren Wirksamkeit sowohl in zahlreichen Laborstudien als auch in vielen klinischen Untersuchungen belegt ist. Die Erfolge in der Kariesreduktion innerhalb der Bevölkerung der industrialisierten Länder weisen einen engen Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Applikationen lokaler Fluoridierungsmittel und der Reduktion der Kariesprävalenz auf.

Zu den geläufigsten lokalen Fluoridierungsmitteln zählen die fluoridierten Zahnpasten. Diese stellen die Hauptquelle der Fluoride dar, da sie trotz relativ niedriger Fluoridkonzentration einem Großteil der Bevölkerung zugänglich sind. Aus vielen klinischen Studien ist zu ersehen, dass die alleinige regelmäßige Anwendung von Zahnpasten schon zu einer beachtlichen Kariesreduktion führt (Truin *et al.*, 1991). Zusätzlich zur regelmäßigen Anwendung einer fluoridierten Zahnpaste wird häufig empfohlen, wöchentlich oder in größeren Zeitabständen hochkonzentrierte Fluoridgele oder -lacke zu applizieren. In den 60-er und 70-er Jahren konnten in mehreren Studien signifikante Kariesreduktionen durch einmal wöchentlich applizierte Fluoridgele nachgewiesen werden (Marthaler, 1971; Marthaler, 1990). Da diese Daten aus einer Zeit stammen, in der die untersuchten Personen noch wenig Kontakt zu weiteren Fluoridierungsmethoden hatten und in der Bevölkerung allgemein eine hohe Kariesprävalenz bestand, können die Resultate nicht ohne weiteres auf die heutige Zeit übertragen werden.

In einer Metaanalyse fanden van Rijkom *et al.* (1998) allerdings Anhaltspunkte, dass auch heute noch die zusätzliche Anwendung von hochkonzentrierten Fluoridpräparaten zur intensiven Kariesprophylaxe empfohlen werden kann. Nach den aktuellen Empfehlungen der DGZ (Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung) sollten solche Maßnahmen

speziell bei Personen mit erhöhtem Kariesrisiko eingesetzt werden. Es ist jedoch durchaus üblich, dass hochkonzentrierte Fluoridgele in der häuslichen Anwendung als regelmäßiges Hilfsmittel zur Kariesprophylaxe verwendet werden.

Aus zahlreichen in vitro und in situ Versuchen ist bekannt, dass Fluorid die Remineralisation initialer Karies fördert und schon verhältnismäßig kleine Mengen Fluorid diesen Effekt auslösen können. Wenig ist darüber bekannt, ob Fluoridgele zusätzlich zu regelmäßig verwendeten Zahnpasten die Remineralisation von initialer Karies beschleunigen oder verbessern können. Ausgehend von diesen Aspekten und unter Berücksichtigung der gegenwärtig niedrigen Kariesinzidenz in der westeuropäischen Bevölkerung war es das Ziel dieser in situ Studie, die zusätzliche remineralisierende Wirkung von einmal wöchentlich applizierten, verschieden hochkonzentrierten Aminfluorid-Gelen auf initiale Schmelzläsionen zu ermitteln und nachfolgend Aussagen zum optimalen Konzentrationsbereich der kariesprotektiv wirksamen Fluoridgele zu treffen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Kariesprophylaxe

In der modernen Zahnheilkunde nimmt die Prävention eine immer größer werdende, zentrale Rolle ein. Die präventiven Maßnahmen umfassen dabei die Vermeidung von Erkrankungen der Zahnhartsubstanzen, des Zahnhalteapparates, und aller anderen oralen Strukturen. Zu einer der häufigsten Erkrankungen der Zahnhartsubstanzen zählt Karies. Als vorbeugende Maßnahme zur Vermeidung von Karies wird neben dem kritischen Umgang mit Nahrungsmitteln eine Optimierung der Mundhygiene angeraten. Eine bewährte Methode zur Ergänzung der Kariesprophylaxe stellt die Anwendung fluoridhaltiger Präparate dar (Hotz, 1997). Grundsätzlich wird zwischen systemischer (z.B. Tabletten-, Trinkwasser-, Salz-, Milchfluoridierung) und lokaler Fluoridapplikation (z.B. Gele, Lacke, Zahnpasten, Mundspüllösungen) unterschieden. Als systemische Fluoridierungsmittel werden diejenigen Maßnahmen verstanden, bei denen Fluorid per os aufgenommen, im Magen-Darm-Trakt resorbiert und anschließend in geringen Mengen über den Speichel wieder ausgeschieden wird. Dem präeruptiven Einbau von Fluorid in Schmelz und Dentin wird nur eine untergeordnete kariesprotektive Rolle zugeschrieben (Groeneveld, 1990). Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auch bei den als systemisch bezeichneten Maßnahmen einzig der direkte, lokale Kontakt der Zähne mit Fluorid eine Beeinflussung der De- und Remineralisation zur Folge hat.

Die hohe kariesprotektive Wirkung von Fluorid entsteht demnach überwiegend posteruptiv, durch den Einbau von Fluorid in die Zahnhartsubstanzen, unter Anwendung lokaler Fluoridierungsmittel (Hellwig und Lennon, 2004).

Zu den lokalen Fluoridierungsmitteln zählen die herkömmlichen fluoridhaltigen Zahnpasten und Mundspüllösungen, sowie Fluoridlacke und

Fluoridgele. Die lokalen Fluoridierungsmittel werden, je nach Fluoridkonzentration und Darreichungsform, halbjährlich bis mehrmals täglich direkt auf die Zähne appliziert. Ausgehend von der täglichen Anwendung fluoridierter Zahnpasten wird, abhängig vom individuellen Kariesrisiko, die Verwendung eines oder mehrerer lokaler Fluoridierungsmittel empfohlen.

2.2. Eigenschaften und Anwendung fluoridierter Zahnpasten

Die fluoridierten Zahnpasten gelten als Hauptfluoridquelle in der täglichen Mundhygiene (O'Mullane, 1994). Durch die mindestens zweimal tägliche lokale Anwendung mit der Zahnbürste erreichen sie die höchste Darreichungsfrequenz aller lokalen Fluoridierungsmittel. Der Fluoridgehalt in Zahnpasten für Erwachsene liegt bei 0,1- 0,15% F⁻ (1000 bis 1500 ppm), während Kinderzahnpasten einen prozentualen Anteil von 0,025- 0,05% F⁻ (250 bis 500 ppm) Fluorid enthalten. Die in Zahnpasten am häufigsten enthaltenen Fluoridverbindungen sind Aminfluorid, Natriumfluorid, Natriummonofluorophosphat und Zinnfluorid.

Die herausragende kariesprotektive Wirkung der lokal applizierten Fluoride besteht vor allem in der Remineralisation von demineralisiertem Schmelz, wie er bei einer beginnenden Karies vorliegt. Nach Applikation von Fluorid wird in Abhängigkeit von der Konzentration, dem pH- Wert und der Kontaktzeit ein kalzium-fluoridähnliches Präzipitat auf der Schmelzoberfläche ausgebildet. Dieses Präzipitat stellt ein Fluoridreservoir dar, welches sich auf beginnenden kariösen Läsionen besonders gut ablagert (Bruun und Givskov, 1991). Bei Absinken des pH-Wertes auf der Schmelzoberfläche gehen die Fluoridionen in Lösung und begünstigen durch verschiedene Reaktionswege die Bildung von fluoridiertem Hydroxylapatit und Fluorapatit. Diese bei der Remineralisation gebildete Struktur hat im Vergleich zum regulären Schmelz einen höheren Fluoridgehalt, größere Kristallite und einen regelmäßigeren Aufbau mit höherer Dichte (Arends und Gelhard, 1983). Dieser Aufbau verringert die Säurelöslichkeit des Schmelzes von ursprünglich pH 5.5 auf bis zu pH 4.5 (Lagerlöf, 1983; Fejerskov O, 1996). Zusätzlich dazu haben

Fluoridionen die Eigenschaft, bei niedrigem pH- Wert in Bakterienzellen einzudringen und dort die kariesinduzierende Säureproduktion der Plaquebakterien zu hemmen. Die eingedrungenen protonierten Fluoridionen hemmen durch die Reduktion des zellinneren pH- Wertes den alkalischen Glukosemetabolismus und die Produktion von Phosphoenolpyruvat (Van Loveren, 1992). Die höchste Fluoridaufnahme in die Bakterienzellen wird von Aminfluoriden induziert, gefolgt von Natriumfluorid (Klimek *et al.*, 1982).

2.2.1. Effektivität fluoridierter Zahnpasten

Die kariesprotektiven Eigenschaften fluoridhaltiger Zahnpasten wurden in vielen klinischen Studien bestätigt. Die durchschnittliche Kariesreduktion betrug dabei 25% (Clarkson *et al.*, 1993). Man geht aufgrund dieser Erkenntnisse davon aus, dass die verbreitete Anwendung fluoridierter Zahnpasten in den vergangenen Jahrzehnten maßgeblich zur Reduktion der Kariesinzidenz in den industrialisierten Ländern beigetragen hat (Rölla *et al.*, 1991; Petersson und Bratthall, 1996). In den westeuropäischen Ländern beträgt der Anteil an fluoridierten Zahnpasten im Vergleich zu allen verkauften Zahnpasten 90%, mit steigender Tendenz (International Organization for Standardization, 1994). Von besonderer Bedeutung für die Prophylaxe ist die Fluoridkonzentration der Zahnpasten. Klinische Studien beweisen einen Zusammenhang zwischen der steigenden Konzentration von Fluorid in einem Bereich von 0,1% F⁻ und 0,25% F⁻ (1000 bis 2500 ppm) und der beobachteten Kariesreduktion (Stephen *et al.*, 1988; Marks *et al.*, 1992). Trotz dieser Erkenntnisse ist die Fluoridkonzentration der fluoridierten Zahnpasten in ihrer täglichen Anwendung aus toxikologischen Gründen auf 0,15% F⁻ (1500 ppm) begrenzt (International Organization for Standardization, 1994). Um zusätzlich zur täglichen Zahnreinigung eine Steigerung der kariesprotektiven Eigenschaft der Fluoride zu bewirken, stehen weitere lokale Fluoridierungsmittel als Ergänzung zur Verfügung. Diese sind vor allem Mundspüllösungen, Lacke und Gele. Von besonderem Interesse in der

Prophylaxe ist es festzustellen, welchen zusätzlichen Nutzen eine kombinierte Anwendung verschiedener Fluoridierungsmittel hat.

2.3. Fluoridierte Mundspüllösungen

Handelsübliche, für die tägliche Anwendung empfohlene Mundspüllösungen haben einen Fluoridgehalt von 0,02% F⁻ (200 ppm) bis 0,05% F⁻ (500 ppm). Am gebräuchlichsten sind Natriumfluoridlösungen, aber auch andere Fluoridverbindungen scheinen gleichermaßen kariesprotektiv wirksam zu sein. Mundspüllösungen werden zusätzlich zur täglichen Zahnreinigung mit fluoridierten Zahnpasten angewendet. Zielgruppe sind Kinder, die selbständig ausspülen können, Jugendliche und Erwachsene. Die alleinige Verwendung von Spüllösungen als Ersatz zu der mechanischen Reinigung wird nicht empfohlen. Obwohl in einigen klinischen Studien durch die Mundspüllösungen als einzige Fluoridquelle eine Kariesreduktion von 10 bis 40% erreicht wird (Murray, 1991), müssen diese Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Aufgrund variierender Fluoridkonzentrationen in den untersuchten Mundspüllösungen und unterschiedlicher Häufigkeit der Anwendungen, bei jeweils unterschiedlich hoher Kariesaktivität der untersuchten Bevölkerung, können diese Ergebnisse nicht direkt auf die gegenwärtige Situation in den westlichen Industrieländern übertragen werden. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Mundspüllösungen im Anschluss an eine Zahnreinigung mit fluoridierter Zahnpaste, bei Personen mit geringer Kariesaktivität keinen zusätzlichen kariesprotektiven Effekt erzielt (Blinkhorn *et al.*, 1983). Die Verwendung von fluoridierten Mundspüllösungen wird aber bei Patienten mit hohem Kariesrisiko und bei besonderen Patientengruppen, zum Beispiel bei Vorliegen von ausgedehnten Erosionen, empfohlen (Ganss *et al.*, 2001). Ebenso wird ein zusätzlicher Nutzen von fluoridierten Mundspüllösungen bei Karies auf Wurzeloberflächen beobachtet (Wallace *et al.*, 1993) und kann somit bei älteren Patienten eine sinnvolle Maßnahme zur Ergänzung der täglichen Mundhygienemaßnahmen sein.

2.4. Fluoridlacke

Zu den bekanntesten und am häufigsten verwendeten Fluoridlacken gehören Duraphat® und Fluor Protector®. Die Fluoridkonzentration beträgt bei Duraphat 2,26% F⁻ (22600 ppm) als Natriumfluorid und bei Fluor Protector 0,1% F⁻ (1000 ppm) als Difluorsilan. Die Verwendung dieser Präparate erfolgt in der zahnärztlichen Praxis und wird im Rahmen von Prophylaxemaßnahmen zweimal jährlich bei Kindern und Jugendlichen appliziert. Die Wirksamkeit beider Fluoridlacke ist in mehreren klinischen Studien bewiesen. Die Studien zur Wirksamkeit von Fluor Protector müssen jedoch kritisch betrachtet werden, da die Konzentration der in den Studien verwendeten Lacke bis in die späten achtziger Jahre 0,7% F⁻ (7000 ppm) an Difluorsilan betrug und später auf die heutige Konzentration reduziert wurde. Während eine Studie aus dem Jahre 1987 (Seppä und Pöllänen, 1987) noch eine Kariesreduktion von 14% nach zweimal jährlicher Anwendung von Fluor Protector belegt, ist in einer neueren Studie aus dem Jahre 2001 (Zimmer *et al.*, 2001) kein zusätzlicher kariesprotektiver Effekt nach zweijähriger Studiendauer und viermal jährlicher Applikation mehr zu belegen. Die zweimal jährliche Anwendung von Duraphat bewirkt laut einer klinischen Studie von Seppä und Pöllänen (1987) eine Kariesreduktion von 38%. Eine Metaanalyse von Helfenstein und Steiner (1994) bestätigt dieses Ergebnis einer durchschnittliche Kariesreduktion von 38% (19%-57%). Die ausgewerteten Studien erfassten Untersuchungen an Kindern im Alter von 9-15 Jahren in den Ländern Skandinaviens und in Deutschland. Es ist also anzunehmen, dass zusätzlich zur Duraphatapplikation die tägliche Zahnreinigung mit fluoridierten Zahnpasten erfolgte. Aufgrund dieser Erkenntnisse zur Wirksamkeit der Fluoridlacke ist davon auszugehen, dass gegenwärtig nur noch das hochkonzentrierte Duraphat in der Kariesprophylaxe Verwendung findet und Fluor Protector in der Individualprophylaxe einen geringeren Stellenwert einnimmt.

2.5. Eigenschaften und Anwendung von Fluoridgele

Die kariesprotektive Wirkung der Fluoridgele auf die Zahnhartsubstanz beruht in erster Linie auf der hohen Fluoridkonzentration und dem niedrigen pH- Wert der Gele.

Fluoridgele enthalten üblicherweise 1%-1,25% (12500 ppm) Fluorid und beinhalten somit eine um das zehnfache höhere Fluoridkonzentration als herkömmliche Zahnpasten für Erwachsene. Der pH-Wert liegt meist im sauren Bereich zwischen pH 3,3 und pH 5,5. Während in Nordamerika saure Phosphat-Fluoridgele große Verwendung finden, werden in Zentraleuropa vor allem Präparate mit Natrium- bzw. Aminfluorid angeboten (Ogaard *et al.*, 1994). In der Gruppe der sauren Phosphatgele liegt wegen des niedrigen pH-Wertes ein Teil des Fluorids in Form von Flusssäure vor. Diese fördert ein Herauslösen von Phosphat und Hydroxylionen und nachfolgend den Einbau von Fluorid in die Schmelzstruktur in Form von Fluorapatit. Bei den Aminfluoriden führt der saure pH-Wert zu einer Dissoziation der Aminfluoridkomponente und zum Freiwerden des Fluorids. Aminfluoride zeichnen sich darüber hinaus durch eine hohe bakterizide Wirkung aus und weisen eine gute Anhaftung an die Schmelzoberfläche auf, welche zu einer längeren Einwirkzeit der Fluoride führt (Fejerskov O, 1996; Luscher *et al.*, 1974). Bei der Anwendung von Fluoridgele wird zwischen Bürstapplikation und Löffelapplikation unterschieden. Die Bürstapplikation wird üblicherweise einmal wöchentlich zusätzlich zur täglichen Zahnreinigung empfohlen und stellt die häusliche Anwendungsform der Fluoridgele dar. Zielgruppe sind Jugendliche und Erwachsene mit erhöhtem Kariesrisiko oder ausgeprägtem oralem Hygienebewusstsein. Die Löffelapplikation ist, außer in der individualprohylaktischen Behandlung, bei jenen Patientengruppen indiziert, die ein außergewöhnlich hohes Kariesrisiko aufweisen. Diese sind vor allem Patienten mit hoher Kariesaktivität, Kinder in der Wechselgebissphase, Patienten in kieferorthopädischer Behandlung, geistig und/ oder körperlich retardierte Personen, die selbstständig keine ausreichende Mundhygiene durchführen können, und Patienten nach Radiotherapie im Kopf–Hals–

Bereich (Epstein *et al.*, 1996; Imfeld, 1996). Des Weiteren wird mit der Applikation hochkonzentrierter Fluoridgele dem erosiven Verlust der Zahnhartsubstanzen, insbesondere nach gastro-intestinalen Störungen, entgegengewirkt (de Sanctis, 2001; Ganss *et al.*, 2001). Die Häufigkeit der Darreichung variiert von zweimal jährlich bis mehrmals wöchentlich und erfolgt unter zahnärztlicher Aufsicht.

2.5.1. Effektivität hochkonzentrierter Fluoridgele

Die grundsätzliche Wirksamkeit lokal applizierter, hochkonzentrierter Fluoridgele ist in vielen Studien bestätigt. In der Mehrzahl handelt es sich um *in vivo* Untersuchungen. Kennzeichnend für diese klinischen Studien ist die kontrollierte Abgabe von Fluoridgel an Probanden, die dieses über einen festgelegten Zeitraum unter vorgegebenen Bedingungen anwenden. Die Effektivität des Präparates wird mit Hilfe des DMFT- Index oder DMFS- Index ermittelt (Decayed, Missing, Filled Teeth oder Surfaces).

Obersztyń *et al.* (1984) untersuchten in einer achtzehnmonatigen Studie die einmal wöchentliche Applikation eines hochkonzentrierten Aminfluoridgels (1,25% F⁻) an polnischen Rekruten. Das Ergebnis belegt eine Kariesreduktion von 41% gegenüber der Kontrollgruppe ohne Fluoridgelanwendung. Vergleichbare Ergebnisse liegen auch in neueren Studien vor. Eine zweijährige Untersuchung an 14 bis 16-jährigen ungarischen Jugendlichen erbrachte eine Kariesreduktion von 37,6% gegenüber der Kontrollgruppe. Es wurde die einmal wöchentliche Applikation von Aminfluoridgel neben der täglichen Anwendung von Aminfluoridzahnpaste untersucht (Madlena *et al.*, 2001).

Der direkte Vergleich der klinischen Studien miteinander wird aufgrund der verschiedenen Applikationsmethoden und Darreichungsfrequenzen, sowie der unterschiedlichen Konzentrationen der untersuchten Gele und der variierenden Untersuchungsmethoden erschwert. Dennoch bestätigen verschiedene Metaanalysen inzwischen in übergreifenden Auswertungen der Ergebnisse einen vergleichbaren kariesprotektiven Effekt der Fluoridgele in

allen Studien (Clark, 1985; Ripa, 1989; van Rijkom *et al.*, 1998). Eine Metaanalyse von van Rijkom *et al.* (1998) stellte nach einer Untersuchung von 19 Studien mit topisch angewendeten Fluoridgele eine mittlere Kariesreduktion von 22% fest. Eine weitere Metaanalyse (Clark, 1985), die die Wirksamkeit hochkonzentrierter saurer Phosphatgele in klinischen Studien untersuchte, stellte eine Kariesreduktion von 19-33% fest. Ripa (1989), der die zweimal jährliche Anwendung fünf verschieden hochkonzentrierter Fluoridgele bei Schulkindern untersuchte, ermittelte eine durchschnittliche Kariesreduktion von 26%. Je häufiger die hochkonzentrierten Fluoridgele verwendet wurden, desto höher war tendenziell der Wert der Kariesreduktion (van Rijkom *et al.*, 1998). Diese positive Auswirkung der Fluoridgele auf den Kariesbefall war nach van Rijkom (1998) unabhängig von der Kariesprävalenz der untersuchten Population bei allen Probanden nachweisbar.

Laut den Ergebnissen der Metaanalysen war die Applikationsmethode der Fluoridgele, also die Löffelapplikation oder die Bürstapplikation, als gleichermaßen wirksam anzusehen. Die häusliche Anwendung der Fluoridgele beschränkt sich jedoch in der Regel auf die Bürstapplikation. Die empfohlene Häufigkeit der Anwendung ist einmal wöchentlich. Ergebnisse zu diesem Anwendungsrhythmus liegen innerhalb der Metaanalysen zu einer Studie von Marthaler *et al.* (1970). Diese Studie untersuchte die Anwendung von Fluoridgele einer Konzentration $> 1,0\%$ F^- mittels Bürstapplikation. Die Häufigkeit der Anwendungen betrug 30 Applikationen über den Zeitraum eines Jahres. Das Ergebnis der Studie von Marthaler wies eine Kariesreduktion von durchschnittlich 40% nach. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, diese Erkenntnisse unter den gegenwärtigen Umständen zu überprüfen. Da die häusliche Fluoridgeleapplikation üblicherweise zusätzlich zur täglichen Zahnreinigung mit fluoridierten Zahnpasten erfolgt, erscheint von besonderem Interesse, inwieweit eine Kombination dieser Fluoridpräparate eine Steigerung der kariesprotektiven Eigenschaft bewirkt. In einer Reihe von Studien wurden bisher Tendenzen festgestellt, dass die Anwendung verschiedener lokaler und systemischer

Fluoridierungsmethoden die Wirkung der Fluoride bezüglich der Kariesreduktion summieren (Ripa, 1989; Marthaler, 1990; Horowitz, 1996).

2.6. Kombinierte Anwendung von Fluoridgel und Zahnpaste

In der vorliegenden in situ Studie wurde der kariesprotektive Effekt der kombinierten Anwendung fluoridierter Zahnpaste und hochkonzentriertem Fluoridgel untersucht. Die zu erwartende Summation der remineralisierenden Wirkung dieser Fluoridpräparate veranlasste schon Goorhuis und Purdell-Lewis (1986) zu einer in situ Studie. Im Rahmen der Studie wurden demineralisierte Schmelzblöcke über einen Zeitraum von drei Wochen in Totalprothesen fixiert. Untersucht wurden die Remineralisationseffekte auf den menschlichen Schmelz unter der kombinierten Anwendung einer fluoridierten Zahnpaste mit einem Fluoridgehalt von 0,125%F⁻ und Fluoridgel in verschiedenen Konzentrationen (0% F⁻, 0,25% F⁻ und 0,4% F⁻). In regelmäßigen Abständen wurden die Schmelzblöcke aus den Totalprothesen entnommen und es wurden Mikrohärtemessungen durchgeführt sowie Schnitte für mikroradiographische Messungen hergestellt und ausgewertet. Dieser Versuchsaufbau ermöglichte eine Auswertung der Ergebnisse unter dem Aspekt der Remineralisationswirkung der fluoridierten Zahnpaste per se und den Auswirkungen der zusätzlichen Anwendung von Fluoridgelen, unter der besonderen Berücksichtigung der unterschiedlichen Konzentrationen von 0,25%F⁻ und 0,4%F⁻. In den Gruppen mit zusätzlicher Anwendung von hochkonzentriertem Fluoridgel war die Remineralisationsrate in den Schmelzproben signifikant höher als nach Anwendung von Aminfluorid-Zahnpaste und fluoridfreiem Gel. Jedoch schien es nach dieser Untersuchung keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den verschieden hoch konzentrierten Fluoridgelen (0,25%F⁻ und 0,4% F⁻) zu geben. Die Untersucher stellten jedoch eine Tendenz zur besseren Remineralisationswirkung des höher konzentrierten Gels fest.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Versuchsaufbau der hier vorliegenden Studie so weit modifiziert, dass die verwendeten Fluoridgele einen größeren

Konzentrationsunterschied zueinander aufwiesen. Die untersuchten Fluoridgele enthielten 0% F⁻, 0,4% F⁻ und 1,25% F⁻. Eine deutliche Aussage zur Summation der Remineralisationseffekte der kombinierten Anwendung von fluoridierter Zahnpaste und hochkonzentriertem Fluoridgel war zu erwarten. Vor allem sollte eine differenzierte Unterscheidung der Wirksamkeit der höher konzentrierten Fluoridgele untereinander feststellbar sein.

2.7. In situ Remineralisationsstudien

Untersuchungen zur Dosis- Wirkungsbeziehung verschiedener Fluoridpräparate auf die Zahnhartsubstanzen basieren überwiegend auf in situ Remineralisationsstudien mit intraoralem Versuchsmodell. Dieses Versuchsmodell gilt als realitätsnah und bietet im Aufbau und Ablauf kontrollierte experimentelle Bedingungen. Es ermöglicht das Tragen unterschiedlicher Probenkörper in fast unbegrenzter Anzahl unter den komplexen physiologischen Bedingungen der menschlichen Mundhöhle, während die Auswertung der Probenkörper extraoral und in vitro mit unterschiedlichen Analysemethoden wiederholt vorgenommen werden kann (Wefel, 1990). Die vielfältigen Variationen im Aufbau und Ablauf der in situ Remineralisationsstudien erschweren im Gegensatz zu den meisten rein klinischen Untersuchungen den Vergleich der Ergebnisse zwischen den verschiedenen in situ Studien. Daraus resultierend werden von Untersuchern neuerer Studien einheitliche Versuchsmodelle gefordert (Naleway, 1992; Schäfer et al., 1992).

Demnach sollten für in situ Studien mit intraoralem Versuchsmodell grundsätzlich Proben aus humanem Schmelz verwendet werden. Weiterhin sollten die Proben messbare und vergleichbare Ausgangsbedingungen besitzen. Die vorbereiteten Proben sollten durchgehend in der Mundhöhle der Probanden getragen werden. Weiterhin sollte die Beschaffenheit der Proben eine Plaquebesiedlung an der Oberfläche ermöglichen. Zusätzlich dazu sollte tägliches Zähneputzen im Bereich der Proben erfolgen (Schäfer, 1992). Intraorale Versuchsmodelle, welche die Anwendung verschieden hoch konzentrierter Fluoridpräparate untersuchen, werden im cross-over Design angelegt (Goorhuis und Purdell-Lewis, 1986; Schäfer, 1986; Dunipace et al., 1997). Da ein cross-over Design die Bildung mehrerer Gruppen voraussetzt, sollte die Anwendung der Fluoridpräparate Placebo-kontrolliert und randomisiert erfolgen (Schäfer, 1989). Um mögliche Beeinflussungen der Ergebnisse durch die Untersucher zu vermeiden, kann die Untersuchung zusätzlich doppel-blind angelegt sein.

Als anerkannte Messmethode innerhalb der in situ Remineralisationsstudien mit intraoralem Versuchsmodell hat sich die Mikroradiographie durchgesetzt. Diese nichtdestruktive Messmethode gilt nach einer Untersuchung von Arends und Ten Bosch (1992) als die praktikabelste Methode zur direkten quantitativen Messung von Mineralgehalt, Mineralverlust, und Verteilung des mineralisierten Gewebes innerhalb der Schmelzproben. Die mikroradiographische Messung an Schmelzproben setzt hingegen bestimmte Maßnahmen bei der Herstellung der Proben voraus. Hierfür werden Dünnschnitte aus demineralisierten Zähnen hergestellt, die parallel zur Schmelzläsion führen. Gelhard und Arends (1984) beschrieben dieses System als „Thin-Section“-Methode. Zum Schutz der empfindlichen Proben können dünne Polyesterfolien um die Dünnschnitte herum angebracht werden. Diese Vorgehensweise wird als „Single-Section“-Methode nach Mellberg benannt (Mellberg *et al.*, 1986). Danach können die Zahndünnschnitte nach mikroradiographischer Aufnahme wiederholt densitometrisch analysiert werden. Auf diese Weise kann eine quantitative Berechnung der Werte für Mineralverlust ($\text{vol}\% \times \mu\text{m}$) einer Läsion und die Läsionstiefe (μm) vorgenommen werden. Die Montage der Probenkörper erfolgt in Halteapparaturen, die im Mund der Probanden getragen werden. Die Positionierung der Proben sollte so erfolgen, dass eine Plaqueanlagerung auf der Oberfläche gewährleistet wird.

In der vorliegenden Studie wurden die Proben nach der „Single-Section“-Methode von Mellberg *et al.* (1986) hergestellt. Nachfolgend erfolgte die Demineralisation der Probenkörper nach einer Vorlage von Exterkate *et al.* (1993) in einer Calcium und Phosphat gesättigten Essigsäurelösung. Die Montage der Probenkörper im Mund wurde von Creanor *et al.* (1986) übernommen, so dass jeweils zwei Probenkörper senkrecht zueinander, einen Approximalkontakt imitierend, in die Halteapparatur montiert wurden. Die Messung und Auswertung erfolgte mit Hilfe der transversalen Mikroradiographie und dem angeschlossenen Inspector Microradiographie System von de Josselin de Jong *et al.* (1987).

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Herstellung der Proben

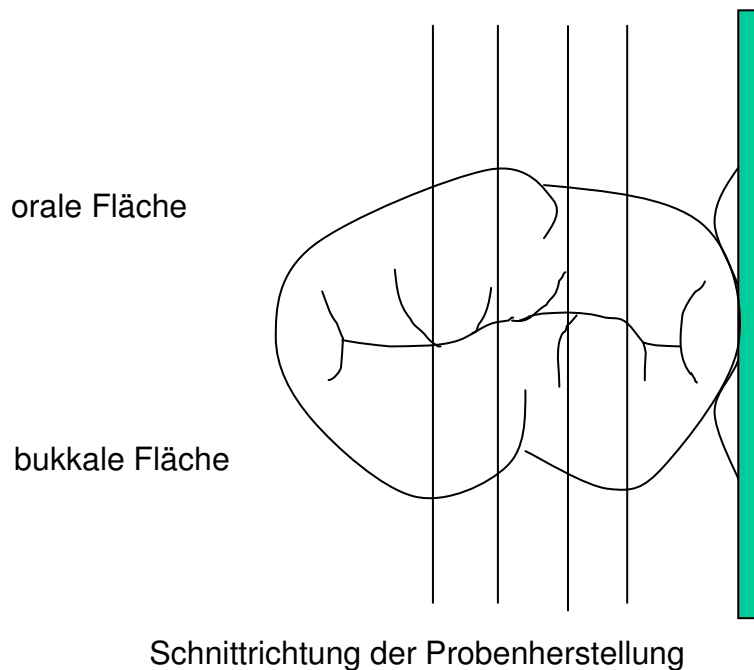
Es wurden ausschließlich operativ entfernte, vollständig retinierte dritte Molaren verwendet, die nach Entfernung in einem Gefäß mit wässriger, gesättigter Thymollösung gelagert wurden (Mat.3). Die verwendeten Zähne wiesen eine klinisch unversehrte Oberfläche auf, die nicht durch Operationsinstrumentarien verletzt wurde. Pro Versuchsdurchgang wurden 12-17 Zähne benötigt, insgesamt 45.

Mit Hilfe eines lichthärtenden Präzisionsklebers erfolgte die Polymerisation der Okklusalfächen der Zähne an eine Kunststoffträgerplatte (Mat.5, Mat.7, Mat.8). Diese wurde mit einer Vakuumapparatur an den Probentisch eines Trennschleifsystems fixiert (Mat.4).

Die klinischen Kronen wurden mit Hilfe eines wassergekühlten Stahlsägebandes an der Schmelz-Zement-Grenze von den Wurzeln abgetrennt. Die Trennbandstärke des Stahlsägebandes betrug 0,2 mm; die Geschwindigkeit 200 m/min. Jeder Zahn wurde nach einem Schlittenprinzip mit einem Gewicht von 50 g in Richtung Sägeband bewegt. Die Wasserkühlvorrichtung vermied eine für die Zahnhartsubstanz schädigende Hitzeeinwirkung.

Die abgetrennten Molarenkronen wurden von der Trägerplatte entfernt und an den mesialen bzw. distalen Approximalfächen erneut anpolymerisiert, so dass die folgenden Schnitte in einer Längsachse von oral nach bukkal geführt wurden (Abb.1). Für die weitere Verarbeitung kamen jene Längsschnitte in Betracht, die aus dem mittleren Drittel der Zahnkrone stammten. Es wurden 5-7 Schnitte hergestellt, deren Stärke durchschnittlich 200 µm betrug. Geringere Schichtstärken konnten mit dem Trennschleifsystem nicht erzielt werden, da dies zu sichtbaren Schmelzbrüchen führte.

Abb.1: Darstellung der Schmelzprobenherstellung



Jedes einzelne Schnittpräparat wurde erneut auf einer Kunststoffträgerplatte anpolymerisiert und mit Unterdruck auf den Probentisch eines Mikroschleifsystems fixiert (Mat.6, Mat.9). Zur definitiven Glättung und Parallelisierung des Zahnschnittes in Bezug zur Trägerplatte wurde das Mikroschleifsystem mit einem Sandpapier der Körnung P800 bestückt (Mat.10). Unter kontinuierlicher Wasserkühlung wurde der Zahnschnitt bis auf eine Stärke von 100 μm reduziert. Die Dicke der Probe wurde mit einem Mikrometer überprüft (Mat.11). Abzüglich der dünnen Klebeschicht ergab die Messung eine Zahnschnittstärke von 80-100 μm .

Pro Zahnschnitt konnten jeweils bis zu zwei Einzelproben isoliert werden. Diese wurden mit einem spitzen Skalpell von der Trägerplatte abgelöst und für eine halbe Stunde in 80%-igen Alkohol et aqua injectabilia desinfiziert. Auf einer mit Plattenwachs präparierten Glasplatte wurden ca. 1 cm schmale und 175 μm starke Polyesterfolienstreifen vorbereitet (Mat.13, Mat.14). Auf diese wurden die desinfizierten Zahnschnitte gelegt und mit einer dünnen Schicht Cyanoacrylat beschickt, bevor eine weitere Polyesterfolie darüber gelegt und mit leichtem Druck fixiert wurde (Mat.15). Nach dem vollständigen Aushärten wurden die einzelnen Proben mit einem heißen Skalpell

herausgeschnitten, wodurch gleichzeitig die Ränder der Folie verschweißt wurden (Mat.16).

Die so hergestellten Probenkörper wurden daraufhin mit Hilfe des Mikroschleifsystems in Richtung des Schmelzrandes soweit reduziert, dass im Durchschnitt ca. 300- 400 μm der Schmelzoberfläche entfernt wurde. Je geringer die Krümmung der Schmelzoberfläche war desto größer stellte sich die freigeschliffene Oberfläche dar, die nun ca. 3 mm \times 0,1 mm betrug. Die Gesamtstärke einer Probe summierte sich auf max. 500 μm .

3.2. Herstellung der initialen Schmelzläsionen

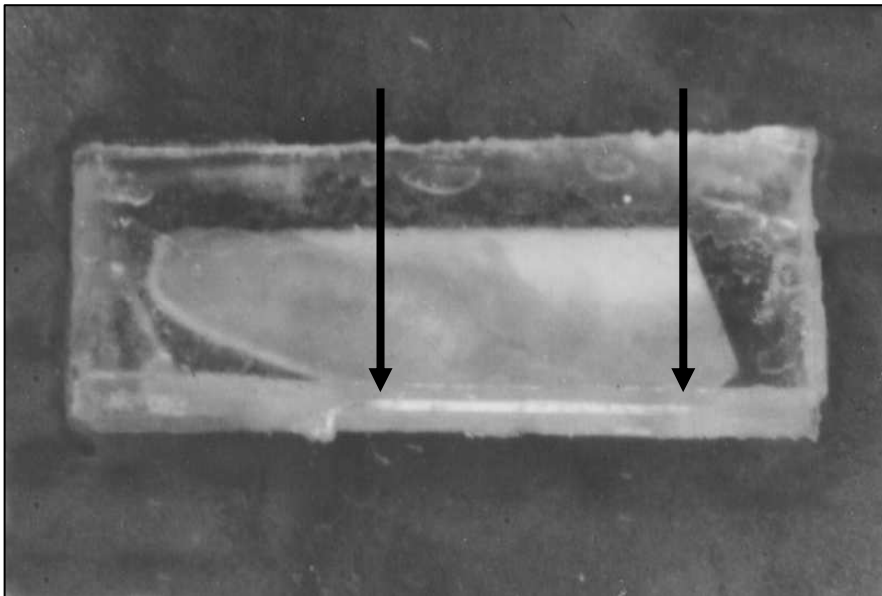
Für jeden Durchgang wurden 85-95 Schmelzproben mit artifiziellen Läsionen benötigt. Pro Gefäß wurden 8-10 Probenkörper in 20 ml Demineralisationslösung eingelegt und für 30 Stunden bei Zimmertemperatur gelagert. Die Lösung war folgendermaßen zusammengesetzt: 2,2 mmol/l CaCl_2 , 2,2 mmol/l KH_2PO_4 , 16,6 $\mu\text{mol/l}$ KF, und 50 mmol/l Essigsäure in aqua dest.. Der pH-Wert der Lösung wurde vor jedem Demineralisationsvorgang mit 1 molarer Kalilauge (KOH) auf pH 4,6 eingestellt (Exterkate *et al.*, 1993). Die Probenkörper wurden nach Ablauf der vorgegebenen Zeit aus der Lösung entfernt und mit aqua dest. abgespült.

Die nachfolgende mikroradiographische Auswertung ließ eine Auswahl der geeigneten Probenkörper mit erkennbaren Schmelzläsionen zu. Diese mussten eine mikroskopisch möglichst gleichmäßige, durchgehend entmineralisierte Zone aufweisen, mit intakter Oberfläche und erkennbarem Läsionskörper. Diese Eigenschaften entsprechen einer typischen initialen Schmelzläsion. Hauptkriterium für die weitere Verwendung stellte ein mittlerer Mineralverlust von 2000-4000 vol% \times μm dar.

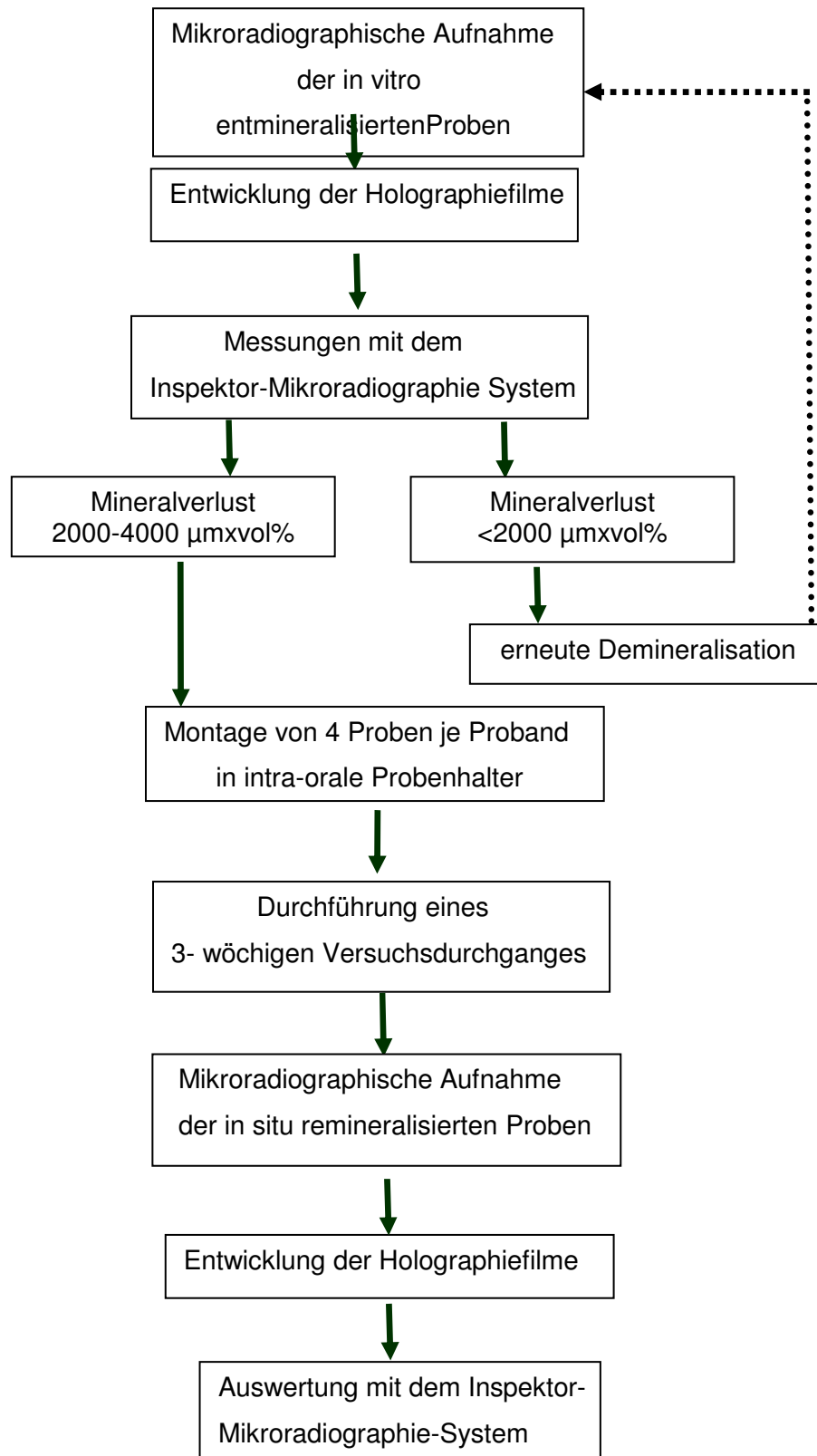
Proben, die im ersten Vorgang der Demineralisation diesen Wert nicht erreichten, wurden nachfolgend für weitere 10 Stunden unter den vorgegebenen Bedingungen in die Demineralisationslösung eingelegt und

anschließend erneut ausgewertet. Auf diese Art und Weise wurde die erforderliche Anzahl von 64 Probenkörpern pro Versuchsdurchgang erreicht. Diese Vorgehensweise der Probenherstellung wurde zu jedem Versuchsdurchgang wiederholt, um lange Lagerungszeiten und dadurch entstehende nachteilige Veränderungen an den Proben zu verhindern.

Abb.2: Darstellung einer demineralisierten Single-Section Probe mit freiliegender Schmelzkante



Darstellung des Studienablaufes



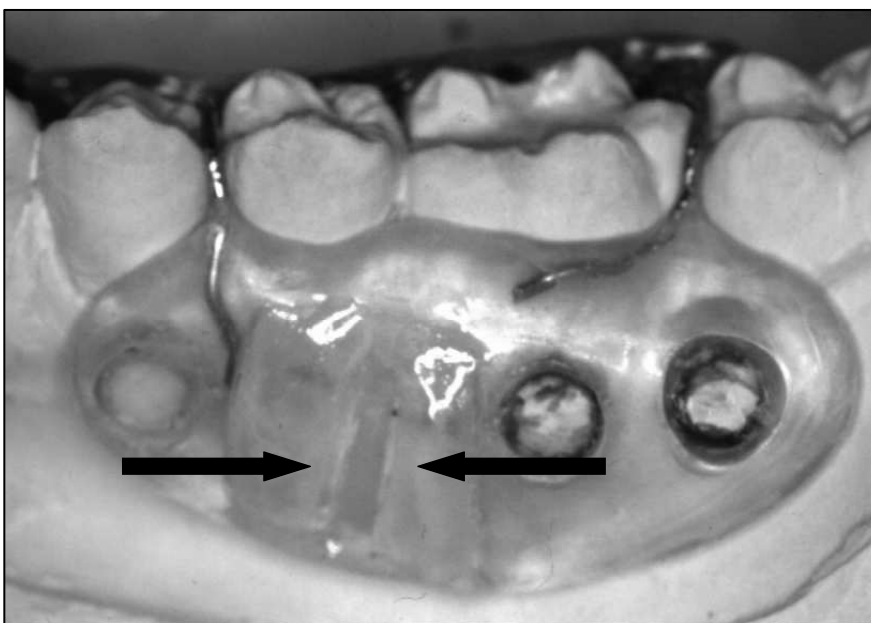
3.3. Herstellung der Probenhalter

Für die sechzehn Probanden wurden jeweils individuell hergestellte, herausnehmbare Halteapparaturen für den Unterkiefer entworfen, die das Tragen der Probenkörper in der Mundhöhle während des Untersuchungszeitraums von 3×3 Wochen ermöglichte.

Aus klarem Kunststoff wurden lingual und bukkal pelottenförmige Platten hergestellt, die dem Verlauf des Alveolarfortsatzes folgten und durch CoCrMb-Klammerdraht miteinander verbunden wurden (Mat.17, Mat.18). Die Halteapparatur wurde mit gebogenen Klammern an den Unterkiefer Prämolaren und umlaufend über die endständigen UK-Molaren im Mund des Probanden fixiert und die Pelotten miteinander durch einen Sublingualbügel verbunden.

An den bukkalen Flächen der Pelotten wurde jeweils eine bis zu 20×20 mm Vertiefung eingeschliffen, in die je zwei Probenkörper mit einem lichthärtenden Füllmaterial befestigt wurden (Mat.19). Die Proben wurden direkt gegenüberliegend positioniert, sodass sich die freiliegenden Schmelzflächen in einem Abstand von 1-2 mm zueinander befanden. Dies ermöglichte eine Plaqueanlagerung, wie sie der eines natürlichen Approximalraumes entspricht.

Abb.3: Positionierung der Proben in der Halteapparatur auf einem Gipsmodell



Diese komplett vorbereiteten Apparaturen wurden dann nochmals vor Eingliederung in den Mund der Probanden für eine halbe Stunde in 80%-iger Alkohol-Lösung desinfiziert und nachfolgend mit aqua dest. abgespült. Die Zeitspanne vom Einbringen der Proben in die Halterungen bis zum Beginn der Versuchsdurchgänge betrug max. 24 Stunden. Die Lagerung jeder Apparatur erfolgte in fest verschließbaren Kunststoffdosen, die mit dem Namen und der Probandennummer jedes Teilnehmers versehen war. So vorbereitet wurden die Halteapparaturen an die Probanden ausgegeben und nach Abschluss jedes Versuchsdurchganges eingesammelt.

3.4. Studiendesign

Die Studie wurde über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen in situ durchgeführt. Dabei wurde in drei Versuchsdurchgängen von jeweils drei Wochen die Wirkung zwei verschieden hoch konzentrierter Fluoridgele und eines Placebogels (Gel B, Gel C) auf demineralisierte humane Schmelzproben untersucht. Der Aufbau der Studie wurde doppelblind, randomisiert im cross-over Design angelegt. Die Anwendung der Fluoridgele erfolgte Placebo- kontrolliert. Um eventuelle Übertragungseffekte nach Anwendung der Fluoridgele zu vermeiden, wurden jeweils vor den Versuchsdurchgängen einwöchige washout- Phasen festgelegt.

Tab.1: Beispiel für die Verteilung der Fluoridgele in den Versuchsdurchgängen (VD)

	Variante 1	Variante 2	Variante 3	Variante 4	Variante 5	Variante 6
Wash-out						
1. VD (3 Wochen)	Gel A	Gel A	Gel B	Gel B	Gel C	Gel C
Wash -out						
2. VD (3 Wochen)	Gel B	Gel C	Gel C	Gel A	Gel A	Gel B
Wash -out						
3. VD (3 Wochen)	Gel C	Gel B	Gel A	Gel C	Gel B	Gel A

Aus der Gesamtanzahl von sechzehn Probanden wurden insgesamt drei Gruppen gebildet, zwei Versuchsgruppen und eine Kontrollgruppe.

Tab.2: Reihenfolge der Fluoridgeelanwendungen und Häufigkeit innerhalb der Probanden im Verlauf der gesamten Studie

Reihenfolge	Häufigkeit
A-B-C	3
A-C-B	3
B-A-C	2
B-C-A	3
C-A-B	2
C-B-A	3

Das beschriebene Studiendesign wurde vor Beginn der klinischen Versuchsphase durch die Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin der Justus-Liebig Universität Gießen unter der Leitung von Prof. Dr. E. Habermann geprüft. Die Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde am 10. August 1998 erteilt.

Der Ablauf der gesamten Studie erfolgte unter Berücksichtigung des GCP Standards (Good Clinical Practice, ICH May 1, 1996).

3.5. Fluoridgele und Zahnpasten

Die Probanden erhielten vor Beginn der klinischen Untersuchung jeweils 1 fluoridfreie Zahnpaste (entspricht in der Zusammensetzung der Elmex Basispaste ohne Fluoridzusatz), 1 fluoridhaltige Zahnpaste (Elmex) und eine Tube Fluoridgele (A, B, oder C) (Mat.1, Mat.2). Alle Fluoridgele und fluoridhaltigen Zahnpasten wurden zur Identifizierung mit der Probandennummer und der Versuchsphase gekennzeichnet, z.B. 7 (Proband)- 1 (Durchgang), 7-2, 7-3. Anhand der Codierung konnten keine Rückschlüsse auf den Inhalt der Fluoridgele geschlossen werden.

Vor Beginn jedes Versuchsdurchganges wurde das Gesamtgewicht jeder Fluoridgeltube und jeder fluoridhaltigen Zahnpastentube bestimmt. Nach Ablauf der dreiwöchigen Putzphase wurden die Tuben wieder zurückgewogen. Somit konnte die Zusammenarbeit der Probanden über den gesamten Zeitraum der Studie überprüft werden.

Alle 3 Prüfpräparate waren wässrige Gele auf Hydroxethylcellulosebasis. Gel A enthielt kein Fluorid, Gel B enthielt 0,4% Oleafluor, Gel C enthielt 1,25% F⁻, davon 1,0% NaF und 0,25% Oleafluor.

Natriumfluorid lag in der Verbindung als anorganisches Salz der Fluorwasserstoffsäure vor. Oleafluor gehört als Aminfluorid zu den Verbindungen der organischen Fluoridsalze. Oleafluor, ein isoliertes Nebenprodukt des Oleafluor, gehört ebenso zur Gruppe der Aminfluoride.

3.6. Auswahl der Probanden

Sechzehn Personen nahmen freiwillig an dieser Studie teil. Sie stellten sich überwiegend aus einem Kreis von Studierenden der Zahnheilkunde zusammen und aus Verwandten und nahen Bekannten der Untersucher dieser Studie, um eine optimale Zusammenarbeit zu gewährleisten.

Folgende Einschlusskriterien wurden zu Beginn der Studie festgelegt und von allen ausgewählten Teilnehmern erfüllt:

- Alter zwischen 18 und 50 Jahren
- keine Allgemeinerkrankungen, die einer medikamentösen Therapie bedurften
- keine offenen kariösen Läsionen
- mindestens durchschnittliche Mundhygiene
- Wohnort in Gebieten $\leq 0,3$ ppm Fluorid im Trinkwasser
- Proband war mindestens teilbezahnt und trug keinen Zahnersatz
- keine kieferorthopädische Behandlung

Ausgeschlossen aus der Studie wurden schwangere Frauen und stillende Mütter. Weitere Gründe, die zum Ausschluss aus der laufenden Untersuchung geführt hätten, waren folgende:

- Unverträglichkeit der Studienmedikation
- neu hinzukommende chronische Erkrankungen und medikamentöse Therapie
- Adaptationsprobleme der herausnehmbaren Apparatur
- mangelnde Mitarbeit

3.7. Aufklärung der Probanden zum Ablauf der Untersuchung

Vor Beginn der klinischen Phase der Untersuchung wurden die Probanden über den zeitlichen und praktischen Ablauf Studie aufgeklärt.

Hierfür erfolgte eine Einweisung über die Anwendung der Präparate. In kleinen Gruppen von zwei bis vier Personen wurden Putzdemonstrationen vorgenommen, die bezüglich der Dosierung des Fluoridgels, der Applikation und Dauer der Einwirkzeit den vorgegebenen Richtlinien entsprachen. Diese Einweisung diente der Optimierung des häuslichen Teils des praktischen Versuchsablaufes.

Zu Beginn jedes Versuchsdurchganges wurden jeweils die Halteapparatur mit Aufbewahrungsbehälter, eine Zahnbürste, eine fluoridhaltige Zahnpaste (Elmex), bei Bedarf eine weitere Tube der fluoridfreien Zahnpaste und eine Tube des Fluoridgels an die Probanden verteilt. Jeder Teilnehmer erhielt einen Plan mit den Putzanweisungen in übersichtlicher Kurzform und den genauen Daten für die Fluoridgelapplikation. Die Putzanweisungen stellten sich wie folgt dar. Jeweils morgens und abends wurden die Zähne mit fluoridhaltiger Zahnpaste und eingegliedeter Halteapparatur geputzt. Zuvor wurde ein zwei Zentimeter langer Strang Zahnpaste auf die Zahnbürste appliziert. Beginnend mit dem Unterkiefer wurden die Kauflächen für 20 Sekunden gereinigt, danach die Frontzähne innen und außen für jeweils 20 Sekunden. Die Halteapparatur und die eingegliederten Proben wurden nicht

direkt mit der Zahnbürste gereinigt sondern nur mit dem Zahnpaste – Speichelgemisch benetzt. Daraufhin wurde der Oberkiefer für 50 Sekunden geputzt. Somit verbleibt die Zahnpaste umgerechnet für 2 Minuten in der Mundhöhle des Probanden. Abschließend wurde die Halteapparatur für 5 Sekunden unter fließendem Wasser ausgespült. Nach dem Ausspülen des Mundes wurde die Halteapparatur wieder eingegliedert.

Tab.3: Putzanleitung

	2 cm langen Strang Zahnpaste / Gel auf die Zahnbürste applizieren
20 Sekunden	Unterkiefer Kauflächen putzen
20 Sekunden	Unterkieferfront außen
20 Sekunden	Unterkieferfront innen
10 Sekunden	Zahnpaste/ Speichelgemisch im Mund verteilen
50 Sekunden	Oberkiefer putzen
5 Sekunden	Trägerplatte unter fließendem Wasser abspülen
	Mund leicht ausspülen Trägerplatte wieder einsetzen

Die Fluoridgelapplikation erfolgte jeweils am Abend des 1., 8., 15. und 21. Versuchstages anstelle der Fluoridzahnpaste. Bei Bedarf konnten die Probanden zusätzliche Zahnreinigungen mit der fluoridfreien Zahnpaste vornehmen. Dies erfolgte vor der kontrollierten Putzphase oder individuell, nach Nahrungsaufnahme über den Tag verteilt.

Der Versuchsbeginn war einheitlich am ersten Tag der Studie, morgens nach dem Erwachen und endete max. 24 Stunden nach der letzten Fluoridgelanwendung. Die Probanden wurden angewiesen, die Halteapparatur rund um die Uhr zu tragen und nur zur Nahrungsaufnahme oder in besonderen Ausnahmefällen herauszunehmen. In diesem Zeitraum musste die Apparatur in dem vorgesehenen Aufbewahrungsbehälter gelagert werden, der mit einem feuchten Zellstofftuch ausgelegt wurde. Passungengenauigkeiten, die zu Beginn jedes Durchganges zu beobachten waren, wurden schnellstmöglich behoben, um schmerzhafte Schleimhautreizungen zu vermeiden. Probenkörper, die sich aus ihren Befestigungen gelöst haben, wurden ebenso zügig wieder eingesetzt, um längere Ausfallzeiten zu verhindern.

3.8. Methodik zur Auswertung der Probenkörper

Nach Abschluss der einzelnen Versuchsdurchgänge wurden die Probenkörper vorsichtig aus den Halteapparaturen entfernt. Oberflächlich auflagernde Plaque wurde mit feuchten Tüchern entfernt. Die Proben wurden anschließend der Auswertung zugeführt.

Die quantitative Bestimmung des Mineralgehaltes der Probenkörper erfolgte vor Beginn und nach Beendigung der Studie mit der transversalen Mikroradiographie. Dafür wurden die demineralisierten Probenkörper mit lichthärtendem Präzisionskleber an TMR Mikroradiographiehaltern befestigt, wobei die demineralisierte Schmelzkante so ausgerichtet wurde, dass das zu untersuchende Areal an die definierte Markierungskante der eingefrästen Nut herangeführt wurde (Mat.20). Die beschickten Probenhalter wurden auf einen Führungsschlitten montiert und in das Röntgensystem eingebracht (Mat.21). Der Abstand zwischen Film und Objekt betrug ca. 0,3 mm. Der maximale Focusabstand betrug ca. 340 mm. Diese möglichst exakte Positionierung der Probe war unerlässlich für das folgende Aufnahmeverfahren, um eine genaue Ausrichtung auf den Fokus der Röntgenröhre und somit eine optimale Aufnahmequalität zu erreichen.

Die Mikroradiographiehalter wurden nummeriert und in einer festen Reihenfolge, gemeinsam mit einer fest im Kameragehäuse montierten Aluminiumeichtreppe geröntgt. Die Röntgenröhre wurde mit einer Arbeitsspannung von 20 kV und einer Stromstärke von 20 mA betrieben. Die emittierte $CuK\alpha$ -Strahlung des Röntgentubus belichtete den hochauflösenden Holographiefilm für jeweils 14 Sekunden (Mat.22).

Abb.5: Beispiel einer Probe (TMR) im Mikroradiographiehalter



3.9. Entwicklung des Holographiefilmes

Der belichtete Film wurde in eine Entwicklerspule eingelegt. Bis zu zwei dieser Spulen konnten in einem lichtundurchlässigen Behälter platziert werden, in welchem der Film für 6 Minuten entwickelt wurde (Mat.23, Mat.24). Danach wurde der Film 2 Minuten lang unter fließendem Leitungswasser, das in den Behälter geleitet wurde, klar gespült und für weitere 5 Minuten mit Fixierlösung benetzt (Mat.25). Im Anschluss daran wurde der Film 2 Minuten gewässert und folgend für 5 Minuten mit Ethylalkohol gespült (Mat.26). Zuletzt wurde der Film aus der Filmspule entfernt und mit einer Agepon (Agfa) Lösung benetzt, bevor er im Trockenschrank für ca. eine halbe Stunde getrocknet wurde.

3.10. Auswertung und Modifikation am Densitometer

Die Auswertung der Mikroradiogramme erfolgte mit dem Inspektor Mikroradiographiesystem. Das System bestand aus einem an ein Mikroskop angeschlossenen Computer, dessen Software sowohl einen Lichttransmission messenden Detektor, als auch einen mikrometrisch beweglichen Objektträgertisch steuerte. Für die Auswertung wurde für jede einzelne Aufnahme die optische Filmtransmission der Mikroradiogramme und die Stärke der einzelnen Aluminiumstufen der Eichtreppe bestimmt und aus der daraus abgeleiteten Funktion eine densitometrische Kalibrierung vorgenommen. Dies ermöglichte die Auswertung der Röntgenfilme bezüglich der Parameter Mineralverlust und Läsion.

Die Mikroradiogramme wurden nach Entwicklung der belichteten Filme anhand der geführten Aufnahmeprotokolle nummeriert, jede einzelne Aufnahme ausgeschnitten und mit flüssigem Klebstoff auf Objektträger geklebt (Mat.29). Dabei wurde eine Vorlage zu Hilfe genommen, die eine genaue und reproduzierbare Ausrichtung der Aufnahmen auf den Objektträger ermöglichte. Die Auswertung der Probenaufnahmen erfolgte anschließend mit dem an das Inspektor Mikroradiographiesystem angeschlossenen Densitometer (Mat.30).

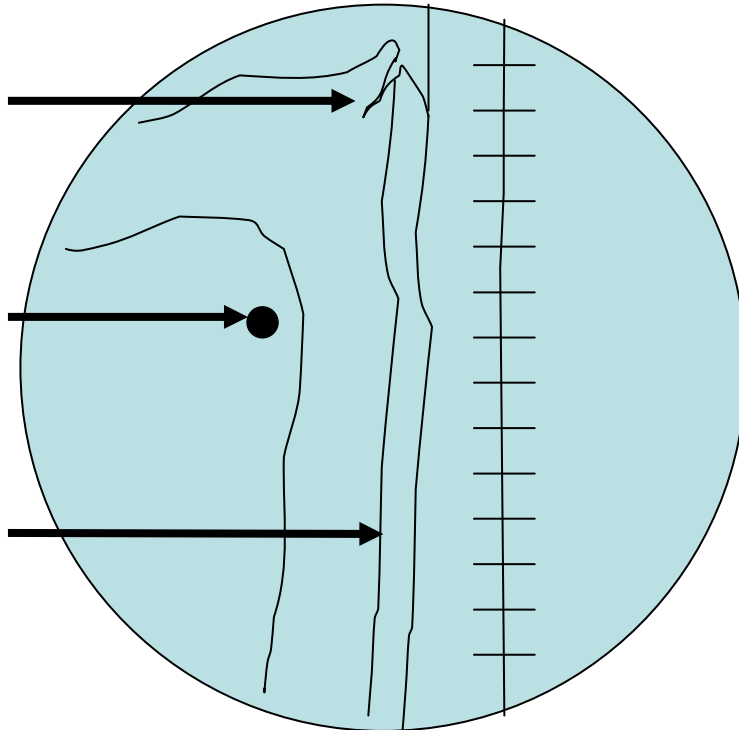
Da die Schmelzproben sowohl vor der Versuchsphase als auch direkt nach Abschluss der Tragezeit mikroradiographisch auszuwerten waren, musste zusätzlich zu dem üblichen Messverfahren eine Methode entwickelt werden, durch die es möglich war, die untersuchten Bereiche in den Proben exakt wieder zu finden. Hierfür wurde der Objektträger mit dem Mikroradiogramm auf dem Objektisch montiert. Unter einem Objektiv der vierfachen Vergrößerung konnte ein großer Bereich der aufgenommenen Probe überblickt und eine für die Messung geeignete Position aufgesucht werden. Anhand der im Okular eingebauten Skalierung von zehn Teilstrichen wurde in der Probe ein Referenzpunkt festgelegt, der den Abstand zu der bestimmten Messposition definierte. Solche Referenzpunkte waren der Schmelz- bzw. Dentinrand der Proben oder typische Veränderungen

innerhalb der Proben, wie Risse oder Spalten. Um eine angestrebte Messposition wiederzufinden, musste ein weiterer Referenzpunkt im gesunden Schmelz bestimmt werden, der in Form einer Markierung auf dem Film angebracht wurde. Dafür mussten Änderungen am vorhandenen Auswertungsmikroskop vorgenommen werden.

Der Objektivrevolver der Apparatur bot fünf Vorrichtungen für die Befestigung der Vergrößerungsobjektive. An die fünfte Position wurde ein hohles Objektiv (Objektivhülse) montiert, das mit einer Silikonmasse gefüllt und mit einem spitzen Instrument (Fingerspreader Gr.45) versehen wurde (Mat.27, Mat.28). Um seitliche Verwindungen zu vermeiden, wurde die obere Fläche mit einem chemisch härtenden Kunststoff fixiert (Mat.17). Das in dieser Weise angebrachte Markierungsinstrument perforierte den Film, indem der Objektisch um einige Millimeter hochgefahren wurde. Jeweils vom unteren bzw. oberen Rand dieser Markierung wurde der Abstand zu dem anatomischen Referenzpunkt bestimmt und in einem Protokoll festgehalten. Zusammenfassend wurde jeder Messbereich durch die folgenden drei Punkte definiert:

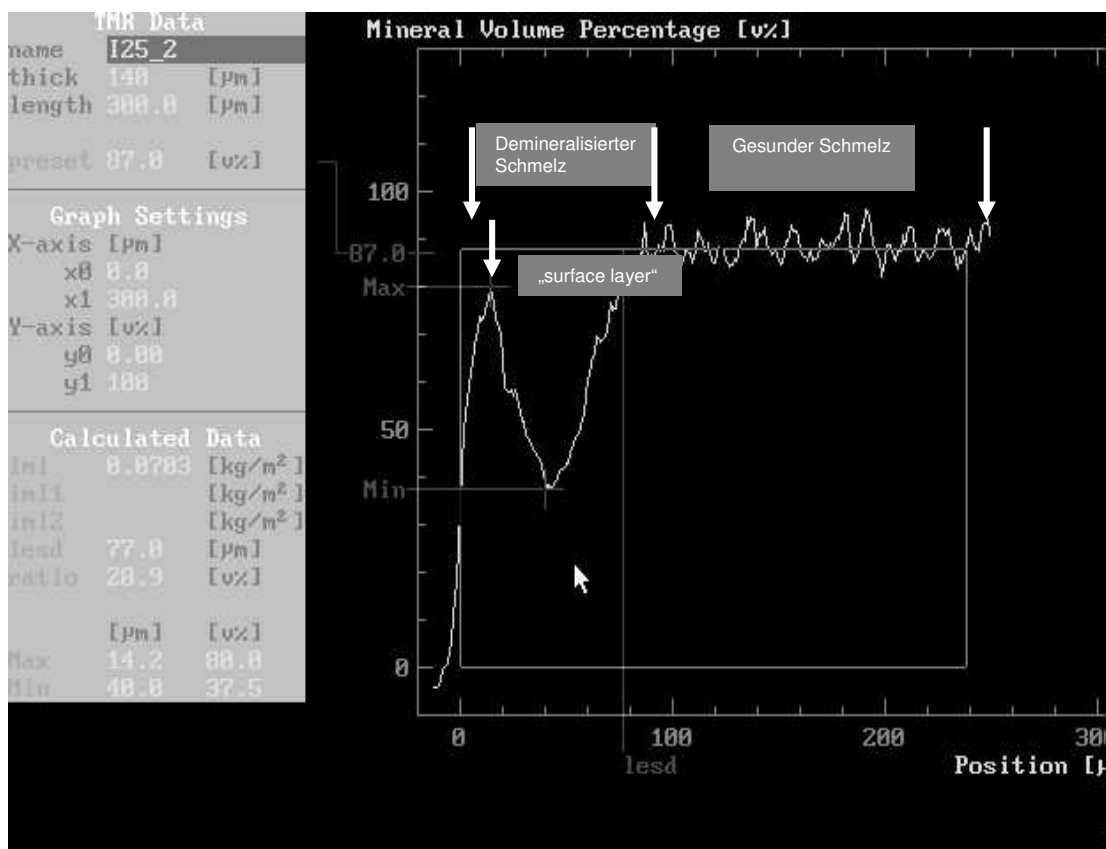
- parallele Ausrichtung der Läsion zur Okularskala
- anatomischer Referenzpunkt
- nachträglich angebrachte Markierung

Abb.6: Darstellung eines Mikroradiogramms beim Blick durch das Mikroskop (4-fache Vergrößerung) mit anatomischem Referenzbereich, Markierungspunkt und in paralleler Ausrichtung zur Okularskala



Die Auswertung der Mikroradiogramme wurde wie nachfolgend beschrieben vorgenommen. Bei 40-facher Vergrößerung wurde nach Adjustierung der Lichtintensität ein Scan der Eichterpe innerhalb des Mikroradiogramms durchgeführt. Die folgenden Einzelmessungen des Zahnschnittes erstreckten sich vom Probenrand über die initiale Schmelzläsion bis in den läsionsfreien Schmelz. Anhand der Transmissionswerte des läsionsfreien Schmelzes, dessen Mineralgehalt auf 87% festgelegt wurde, berechnete sich der Mineralgehalt des gesamten gescannten Probenbereichs und die daraus resultierenden Messergebnisse. Diese wurden dargestellt als Mineralverlust in $\text{vol}\% \times \mu\text{m}$, Läsionstiefe in μm , Ratio in $\text{vol}\%$ sowie Maximum (Max) und Minimum (Min) der Messkurve. Sechs Messungen wurden in gleichmäßigen Abständen vorgenommen. Ausgehend vom obersten Teilstrich der Okularskala und im Abstand von 20 Teilstrichen wurde somit eine Messstrecke von $1000\mu\text{m}$ erfasst.

Abb.7: Bildschirmdarstellung: Einzelscan einer mikroradiographisch scharf dargestellten initialen Kariesläsion.



3.11. Reproduzierbarkeit des Messvorgangs

Um die Fehlerquellen der Messmethode zu bestimmen und die Reproduzierbarkeit des Messvorgangs zu kontrollieren, wurden aus der Gesamtzahl der Proben vier Proben ausgewählt und wiederholt ausgewertet. Als Hauptproblem stellte sich das Auffinden der definierten Messpositionen dar, die bei der Auswertung der demineralisierten Proben zu Beginn des Versuchs festgelegt wurden und bei der Auswertung der remineralisierten Proben nach Abschluss des Versuchs wieder gefunden werden mussten. Zur Prüfung dieses Fehlers wurden von vier demineralisierten Proben jeweils sechs Aufnahmen angefertigt; insgesamt vierundzwanzig. Um die Genauigkeit der relativ zum anatomischen Referenzpunkt gesetzten künstlichen Markierung zu überprüfen, wurden die Filme einer Probe einzeln

nach der vorgegebenen Methode perforiert. Nachfolgend wurden immer zwei Filme aufeinandergelegt und bei 40-facher Vergrößerung unter dem Mikroskop betrachtet. Die Kongruenz der anatomischen Merkmale wurde überprüft und daraufhin die Genauigkeit der künstlichen Markierungen zueinander vermessen. Es konnte festgestellt werden, dass die Genauigkeit, mit der die Markierungen gelegt wurden, $30\mu\text{m}$ betrug. Dies entsprach in etwa dem Durchmesser des Markierungsobjektes. Von weiterem Interesse waren die Messungen zur Bestimmung des Mineralverlustes und der Läsionstiefe. Auch in diesem Falle musste die Methode reproduzierbar sein. Hierfür wurden die jeweils sechs Aufnahmen aller vier Proben vermessen. Ausgehend von den platzierten Markierungen der festgelegten Messpositionen wurden jeweils sechs Messstrecken in gleichmäßigen Abständen densitometrisch ausgewertet. Pro Messstrecke wurden fünf Wiederholungen vorgenommen. Pro Probe standen somit insgesamt 120 Einzelwerte zur Analyse zur Verfügung. Die auf diese Weise für jede Probe gemessenen Werte für den Mineralverlust und die Läsionstiefe wurden statistisch untereinander verglichen. Als Streuung wurde die Standardabweichung der sechs Mittelwerte bezogen auf den Gesamtwert angegeben. Eine weitere mögliche Fehlerquelle bei der Bestimmung des Mineralverlustes war der Verlauf der Messkurve im Bereich des gesunden Schmelzes. Da die Auslaufstrecke der Scans im gesunden Schmelz mit der Berechnung des gesamten Mineralverlustes verrechnet wurde, stellten sich erhebliche Abweichungen dar. Um diesen Fehler zu bestimmen, wurde bei zwei Proben an je sechs Messpositionen jeweils fünf Messungen direkt hintereinander durchgeführt und jeweils mit und ohne Auslaufstrecke ausgewertet. Es zeigte sich, dass die Reproduzierbarkeit von Einzelmessungen deutlich verbessert wurde, wenn der Bereich des gesunden Schmelzes nicht in die Bestimmung des Mineralverlustes mit einbezogen wurde. Diese Weise der Bestimmung des Mineralverlustes und aller begleitenden Werte sowie die ausgesprochen genaue Wiederholung aller Messvorgänge, erreichte eine Reproduzierbarkeit, die im Bereich der theoretischen Messgenauigkeit lag.

Tab.4: Messungen zur Reproduzierbarkeit der Messreihen; dargestellt sind die Ergebnisse zweier Proben: Mineralverlust (MV) Läsionstiefe (Ld) Maximum (Max) und Minimum (Min) als Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s), errechnet aus jeweils fünf Einzelmessungen pro Messbereich. Der Mineralverlust ist zusätzlich mit und ohne Auslaufstrecke des gesunden Schmelzes dargestellt.

Probe Nr.1 Messbereich	MV vol% $\times\mu\text{m}$ $\bar{x}\pm s/\mu\text{m}$ mit	MV vol% $\times\mu\text{m}$ $\bar{x}\pm s/\mu\text{m}$ ohne	Ld vol% $\bar{x}\pm s/\text{vol}\%$	Max vol% $\bar{x}\pm s/\text{vol}\%$	Min vol% $\bar{x}\pm s/\text{vol}\%$
1	1105 \pm 133	994 \pm 31	39 \pm 2.0	68.18 \pm 2.61	46.84 \pm 4.87
2	1429 \pm 208	1420 \pm 73	47.2 \pm 0.45	63.5 \pm 1.13	41.92 \pm 1.45
3	718 \pm 157	869 \pm 24	39.8 \pm 1.64	70.06 \pm 1.0	55.92 \pm 0.77
4	1306 \pm 87	1154 \pm 37	43.4 \pm 1.14	64.58 \pm 1.98	54.33 \pm 3.44
5	2515 \pm 161	2810 \pm 58	74.2 \pm 9.12	41.24 \pm 4.14	32.52 \pm 4.92
6	1334 \pm 342	1616 \pm 74	43.6 \pm 1.81	44.92 \pm 0.87	38.92 \pm 0.59
Probe Nr.2 Messbereich					
1	2659 \pm 162	2468 \pm 51	93.8 \pm 4.21	76.74 \pm 1.19	39.44 \pm 0.46
2	2330 \pm 454	2158 \pm 360	91.8 \pm 8.04	84.08 \pm 5.68	39.48 \pm 1.3
3	2213 \pm 155	2082 \pm 66	85.6 \pm 1.34	69.34 \pm 1.19	46.0 \pm 1.91
4	2187 \pm 103	2174 \pm 30	78.4 \pm 1.81	68.76 \pm 0.94	42.66 \pm 1.35
5	2078 \pm 224	2062 \pm 13	69.6 \pm 0.89	69.58 \pm 2.23	37.74 \pm 2.69
6	2040 \pm 224	1946 \pm 222	65.8 \pm 1.36	66.24 \pm 4.64	38.92 \pm 3.8

3.12. Statistik

Die Ergebnisse aller Messungen wurden als Einzeldaten und Messkurven in der TMR Software gespeichert. Die Daten der Mineralverluste und der Läsionstiefen wurden von der TMR Software direkt in die Excel Datenbanken exportiert (Excel 7.0 für Win 95). Die Werte der Minima und Maxima mussten manuell in die vorgesehenen Excel Tabellen eingegeben werden.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Prof. Dr. Dr. Helge Toutenburg und Dr. Sabine Toutenburg, Baden-Baden sowie Dipl.-Stat. Christian Kastner, Waldersdorf.

3.13. Materialienliste

- Mat. 1: Elmex[®]
GABA International AG; Therwil, Schweiz
- Mat. 2: Testgele und fluoridfreie Zahnpaste
GABA International AG; Therwil, Schweiz
- Mat. 3: Thymol
Merck Chem. Fabrik; Darmstadt, Deutschland
- Mat. 4: Exakt Trennschleifsystem
Exakt- Apparatebau, Otto Herrmann; Norderstedt, Deutschland
- Mat. 5: Präzisionskleber Technovit 7210 VLC
Fa. Kulzer- Exakt; Wehrheim, Deutschland
- Mat. 6: Exakt Lichtpolymerisationsgerät
Exakt- Apparatebau, Otto Herrmann; Norderstedt, Deutschland
- Mat. 7: Plexiglas Objektträger, 50×100mm
Exakt- Apparatebau, Otto Herrmann; Norderstedt, Deutschland
- Mat. 8: Optilux Lichtleiter
Demetron Research Corporation; Danbury, USA
- Mat. 9: Exakt Mikroschleifsystem
Exakt- Apparatebau, Otto Herrmann; Norderstedt, Deutschland
- Mat. 10: Schleifpapier FE 50, WS- Flex 18B, Körnung P800
Fa. Hermes; Deutschland

- Mat. 11: Mikrometer mit Digitalanzeige, 0-35mm; 0,001mm
Fa. Mitutoyo; Japan
- Mat. 12: Modellierwachs 1,5 mm
Bego GmbH & Co; Bremen, Deutschland
- Mat. 13: Glasblock zum Anmischen
Hammacher, Karl GmbH; Solingen, Deutschland
- Mat. 14: Polyesterfolie Melinex 0/0,175mm,Pütz GmbH und Co, Folien KG;
Taunusstein-Wehen, Deutschland
- Mat. 15: Cyanoacrylat 1733
Renfert GmbH; Hilzingen, Deutschland
- Mat. 16: Einmal Skalpelle Fig.15
Feather Safety Razor Co., LTD. Medical Division; Japan
- Mat. 17: Paladur Kaltpolymerisat, klar
Heraeus Kulzer GmbH; Hanau , Deutschland
- Mat. 18: Klammerdraht, 0,7mmØ
Heraeus Kulzer GmbH; Hanau , Deutschland
- Mat. 19: Fermit
Vivadent Dental GmbH; Ellwangen , Deutschland
- Mat. 20: TMR- Probenhalter
Inspektor Research Systems BV; Amsterdam, Niederlande
Nachbearbeitet durch:
TGA, Goßen-Linden, Deutschland

- Mat. 21: Röntgenstrahlengenerator PW 1830/30
Fa. Phillips; Kassel, Deutschland
- Mat. 22: Kodak high- speed holographic film SO-253
Kodak AG; Stuttgart, Deutschland
- Mat. 23: Entwicklungstank
Labortechnik Jobo; Gummersbach- Derschlag, Deutschland
- Mat. 24: Entwickler, Kodak D-19
Kodak AG; Stuttgart, Deutschland
- Mat. 25: Express Fixiersalz
Fa. Tetenal; Norderstedt, Deutschland
- Mat. 26: Ethylalkohol 70%
Fa. Merck; Darmstadt, Deutschland
- Mat. 27: Fingerspreader, Ref. 206, ISO 40
Dentsply-De Trey GmbH, Maillefer; Konstanz, Deutschland
- Mat. 28: Permagum Putty
Espe GmbH und Co.KG, Seefeld, Deutschland
- Mat. 29: UHU Alleskleber „flinke flasche“;
UHU GmbH & Co. KG; Bühl, Deutschland
- Mat. 30: Inspektor Mikroradiographiesystem
Inspektor Research Systems BV; Amsterdam, Niederlande

4. ERGEBNISSE

4.1. Versuchsablauf

Sechzehn Probanden führten die Studie vollständig über einen Zeitraum von dreizehn Wochen durch. Alle Probanden führten die praktischen Anweisungen nach den Vorgaben durch und verbrauchten eine nachweisbar ausreichende Menge der fluoridhaltigen Präparate. Der Zeitplan für die Versuchsdurchgänge von drei mal drei Wochen wurde eingehalten. Die erste und zweite Wash- out Phase betrug eine Woche, die dritte musste um eine weitere Woche verlängert werden. Dies hatte keinerlei Auswirkungen auf den Ablauf und die Ergebnisse des dritten Versuchsdurchganges.

Die Proben aller Durchgänge und aller Probanden konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Von ursprünglich 192 inkorporierten Probenkörpern konnten 186 ausgewertet werden. Im ersten Versuchsdurchgang zerbrachen drei Probenkörper beim Entfernen aus den Halterungen. Im zweiten Versuchsdurchgang sind zwei Probenkörper wegen nicht auswertbarer Schmelzläsionen aus der Analyse ausgeschlossen worden. Im dritten Versuchsdurchgang wurde ein Probenkörper während der Tragezeit verloren.

Während der Versuchsdurchgänge wurden bei den Probanden vereinzelt intraorale Schleimhautreizungen festgestellt., verursacht durch Adaptationsprobleme und Passungenauigkeiten der Probenhalterungen. Nach Entfernung der Ursachen, blieben weitere Schleimhautreizungen aus.

Ein Proband litt zeitweise an perioralen Effloreszenzen, vermutlich ausgelöst durch eine Unverträglichkeit der fluoridfreien Zahnpaste. Nach Verwendung eines handelsüblichen fluoridfreien Ersatzpräparates besserten sich die Beschwerden.

Abb.8: Darstellung der Messung einer demineralisierten Probe im Einzelscan

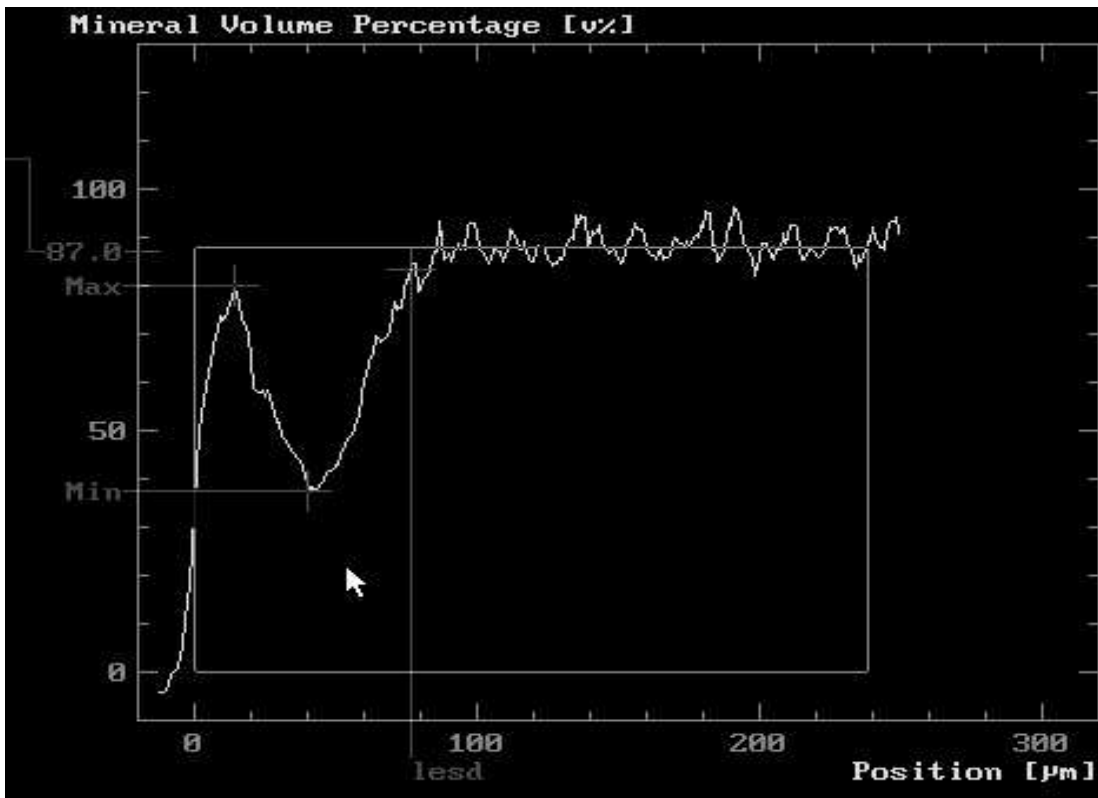
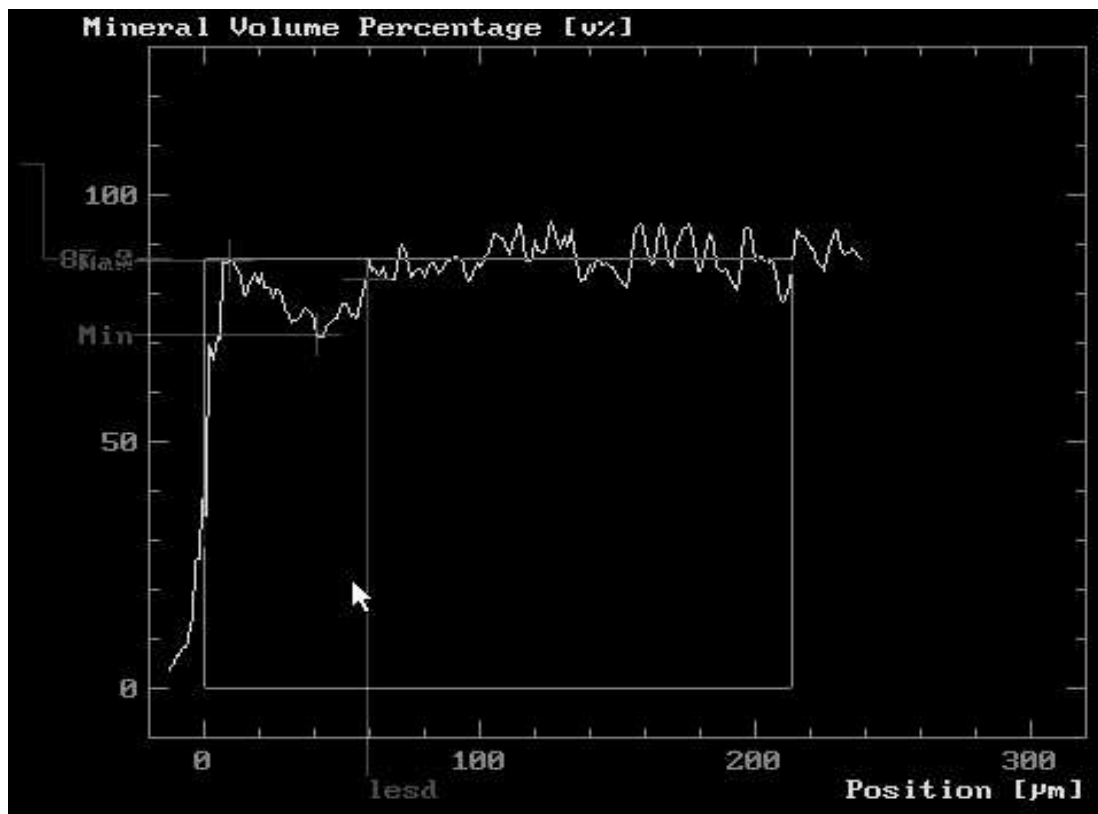


Abb.9: Darstellung der Messung einer remineralisierten Probe im Einzelscan



4.2. Ausgangswerte

Zu Beginn jedes Versuchsdurchganges wurde der mittlere Mineralverlust, die Läsionstiefe sowie Minima und Maxima der Proben festgestellt. Die Ausgangswerte aller Proben in den drei Versuchsdurchgängen, aufgeteilt auf die einzelnen Gruppen, sind in Tab.5 dargestellt. Anhand der aufgeführten Werte sind die einheitlichen Voraussetzungen der Proben zu Beginn der Untersuchung zu ersehen.

Tab.5: Mittlerer Mineralverlust (vol% $\times\mu\text{m}$), Läsionstiefe (μm), Minimum (vol%) und Maximum (vol%) aller 192 Proben zu Beginn der Versuchsdurchgänge verteilt auf die Versuchsgruppen (Placebogel, 0,4% F⁻, 1,25% F⁻)

	Mineralverlust in vol% $\times\mu\text{m}$ $x\pm s$	Läsionstiefe in μm $x\pm s$	Minimum in vol% $x\pm s$	Maximum in vol% $x\pm s$
Placebo	2571 \pm 428	76 \pm 10	38.0 \pm 6.8	56.5 \pm 7.6
0,4% F ⁻ Fluoridgel B	2696 \pm 558	76 \pm 12	36.5 \pm 6.2	56.4 \pm 7.8
1,25% F ⁻ Fluoridgel C	2702 \pm 518	78 \pm 13	37.2 \pm 6.0	56.5 \pm 9.1

Die Verteilung der Proben in den einzelnen Versuchsdurchgängen und Gruppen ist aus der Tabelle 6 zu ersehen. Die Gesamtanzahl entspricht den tatsächlich in die Auswertung einbezogenen Proben.

Tab.6: Anzahl und Verteilung der analysierten Proben in den einzelnen Versuchsdurchgängen (VD 1-3) und Versuchsgruppen (Placebogel, 0,4% F⁻, 1,25% F⁻)

Versuchsdurchgang	VD 1	VD 2	VD3	gesamt
Placebo	24	16	24	64
0,4% F ⁻ Fluoridgel B	19	24	19	62
1,25% F ⁻ Fluoridgel C	18	22	20	60

4.3. Umfang der Fluoridapplikation

Anhand der Anleitung des Putzprotokolls hat jeder Proband zweimal täglich mit einer handelsübliche Zahnpaste (Elmex, 0,125% F⁻ Olafluor) die Zähne geputzt. Einmal wöchentlich erfolgte die Fluoridgelapplikation, insgesamt je 4 mal pro Versuchsdurchgang.

Der Verbrauch der angewendeten Zahnpaste und des Fluoridgels wurde anhand von Gewichtsmessungen der Tuben vor und nach Abschluss jedes Versuchsdurchganges errechnet. Danach hätte jeder Proband 40g Zahnpaste pro Versuchsdurchgang verwenden müssen (1g pro Anwendung), welches einer durchschnittlichen Fluoridmenge von 50mg F⁻ entspricht. Die tatsächlich verwendete Menge an Zahnpaste lag bei durchschnittlich 41,3g. Die gesamt Fluoridmenge (Zahnpaste und Fluoridgel) der verschiedenen Versuchsgruppen errechnete sich aus der angewendeten Zahnpaste und der Fluoridgelapplikation. So ergab sich eine durchschnittliche Fluoridmenge von 51,2 mg in der Gruppe A (Placebo), 63,8 mg in der Gruppe B (0,4% F⁻) und 98,2 mg in der Gruppe C (1,25% F⁻). Insgesamt ließ dies auf eine sehr gute Mitarbeit der Probanden schließen.

4.4. Endwerte der Remineralisation und der Läsionstiefe

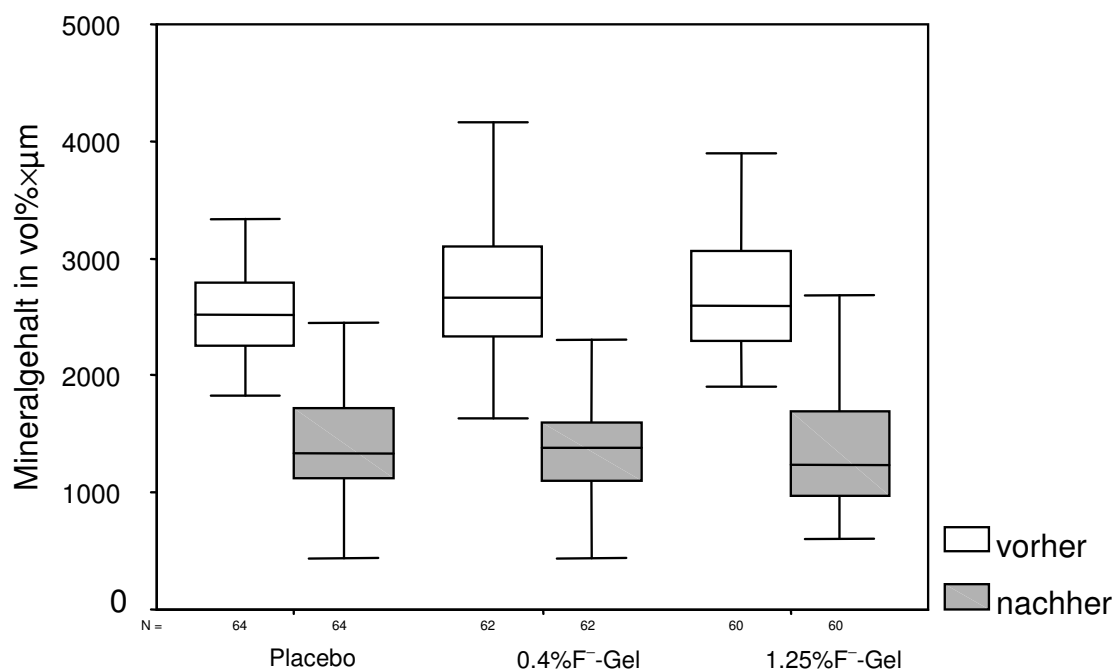
Im Anschluss an die drei Versuchsdurchgänge wurde in allen Versuchsgruppen eine Zunahme des Mineralgehaltes festgestellt. Dies entsprach einer Remineralisation von durchschnittlich 50% ($p < 0.001$). Nur in einer Probe fand ein weitere Demineralisation statt.

Die Remineralisationsrate in der Placebogruppe betrug 1145 ± 471 vol% \times μ m (Minimum: 33, Maximum: 2159). In der Gruppe mit niedrig dosiertem Fluoridgel betrug die Remineralisationsrate 1249 ± 511 vol% \times μ m (Minimum: 9, Maximum: 2281) und in der Gruppe mit dem hoch dosierten Fluoridgel 1288 ± 523 vol% \times μ m (Minimum: 7, Maximum: 2389).

Tab.7 : Mineralgehalt (vol% $\times\mu\text{m}$) aller Proben, dargestellt als Differenzbetrag zwischen den Messwerten zu Beginn der Untersuchung und nach drei Wochen in situ in allen Versuchsgruppen (A= Placebo, B= 0,4% F⁻, C=1,25% F⁻)

				Differenz Mineralgehalt (vol% $\times\mu\text{m}$)				
				Mittelwert	$\pm s$	Min	Max	Proben N
Versuchsgruppe	A	Durch Gang	1	-1116.37	487.51	-1785.17	33.33	24
			2	-1236.99	268.79	-1600.17	-768.33	16
			3	-1114.14	560.43	-2158.83	-20.00	24
		Gesamt	-1145.14	470.59	-2158.83	33.33	64	
	B	Durch gang	1	-1356.47	398.38	-2029.33	-657.50	19
			2	-1231.36	507.64	-2248.17	-674.00	24
			3	-1153.43	609.54	-2280.50	-9.33	19
		Gesamt	-1248.58	510.71	-2280.50	-9.33	62	
	C	Durch gang	1	-1322.44	412.37	-1922.33	-530.50	18
			2	-1515.04	415.27	-2388.67	-748.67	22
			3	-1006.08	601.52	-2375.23	7.00	20
		Gesamt	-1287.60	522.90	-2388.67	7.00	60	

Abb.9 :Mineralgehalt (vol% $\times\mu\text{m}$) zu Beginn und nach drei Wochen in situ in allen Versuchsgruppen (Placebo, 0,4% F⁻, 1,25% F⁻)



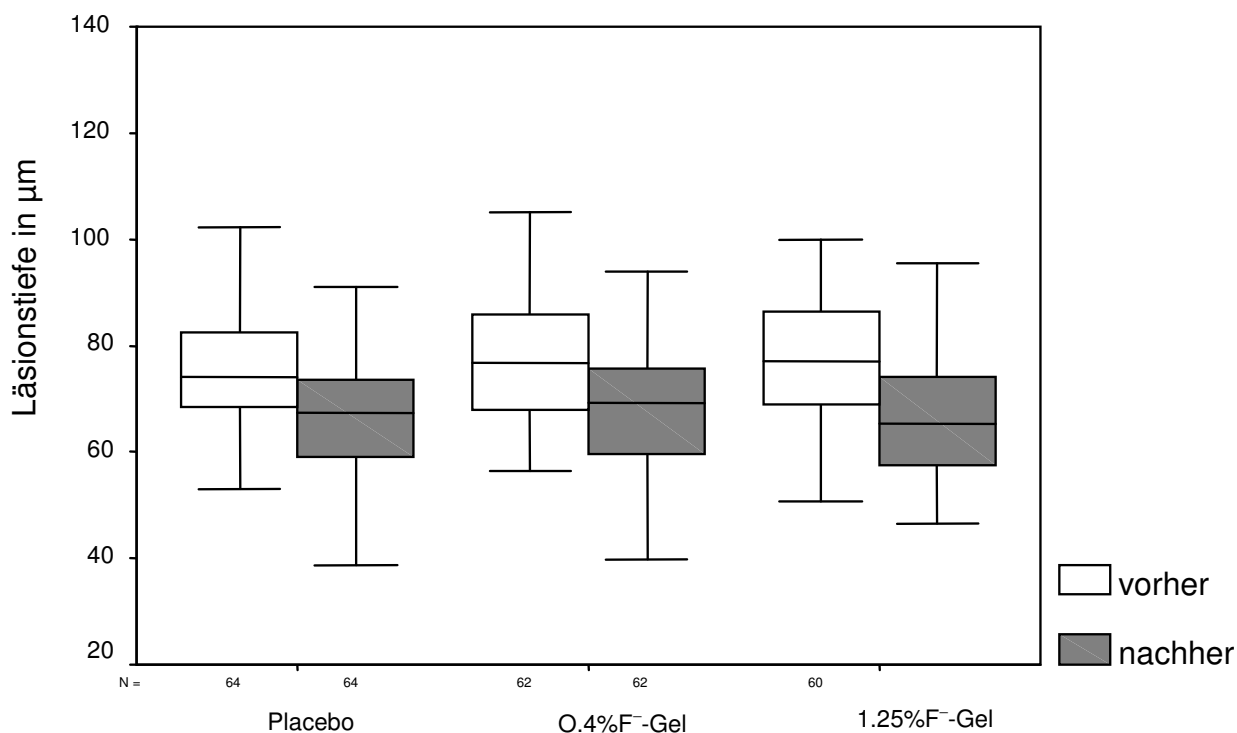
Die Verringerung der Läsionstiefen betrug durchschnittlich 10% ($p < 0.001$). Zehn Einzelproben wiesen jedoch eine größere Läsionstiefe als im Ausgangszustand auf.

Der Mittelwert reduzierte sich in der Placebogruppe auf $8.3 \pm 8.4 \mu\text{m}$. Die Gruppe der niedrig dosierten Fluoridgele wies eine Reduktion von $7.9 \pm 6.9 \mu\text{m}$ auf. In der Gruppe der hochdosierten Fluoridgele konnte man eine Reduktion der Läsionstiefen von $10.7 \pm 9.6 \mu\text{m}$ feststellen.

Jedoch ließen sich hier, wie bei der Remineralisationsrate keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

Tab.8: Differenz der Läsionstiefe (μm) aller Proben zu Beginn und nach 3 Wochen in situ in allen Versuchsgruppen (A= Placebo, B=0,4% F⁻, C=1,25% F⁻)

			Differenz Läsionstiefe (μm)					
			Mittelwert	$\pm s$	Min	Max	Proben N	
Versuchsgruppe	A	Durchgang	1	-5.90	6.65	-21.83	8.67	24
			2	-9.91	8.07	-27.50	2.33	16
			3	-9.53	9.88	-31.17	14.73	24
		Gesamt			-8.26	8.41	-31.17	14,73
	B	Durchgang	1	-9.93	8.58	-30.17	2.33	19
			2	-7.62	5.78	-17.33	3.08	24
			3	-6.29	6.07	-22.17	2.33	19
		Gesamt			-7.92	6.88	-30.17	3.08
	C	Durchgang	1	-10.69	7.68	-24.17	1.00	18
			2	-14.59	10.08	-41.83	-1.50	22
			3	-6.29	9.00	-30.33	5.33	20
		Gesamt			-10.65	9.56	-41.83	5.33

Abb.10: Läsionstiefe in μm zu Beginn und nach 3 Wochen in situ

Die Auswertung der Minima und Maxima vor und nach den Versuchsdurchgängen ermöglichte die differenzierte Messung des Mineralgehaltes der Läsionsoberfläche (dargestellt als Region des maximalen Mineralgehaltes) und des Läsionskörpers (dargestellt als die Region des minimalen Mineralgehaltes). Diese Werte erreichten eine vergleichbare Größe in allen Gruppen. In einer Probe wurde eine Verringerung des Minimalwertes berechnet. Dies hatte keine Auswirkungen auf die tatsächlich absolut erreichte Remineralisation der Probe.

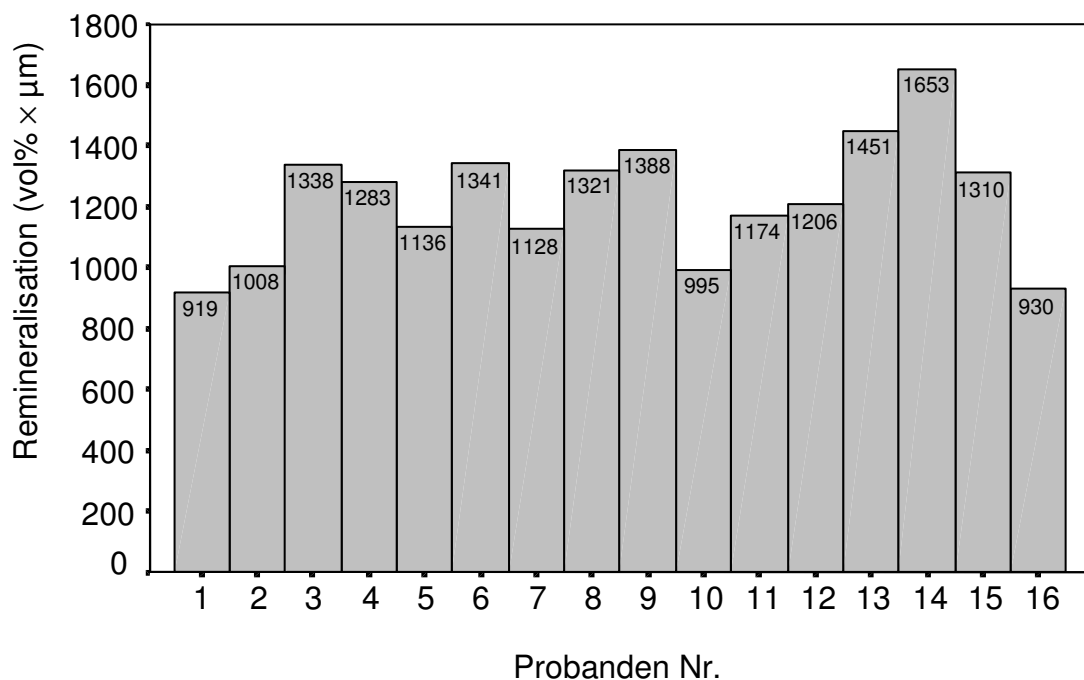
Tab.10:Mineralgewinn der Läsionsoberfläche (Max) und des Läsionskörpers (Min) in vol%, dargestellt als Differenz zwischen Ausgangswert und Endwert; nach Abschluss aller 3 Versuchsdurchgänge.

	Minimum \pm s vol%	Maximum \pm s vol%
Placebo	20.0 \pm 8.2	17.3 \pm 6.9
Versuchsgruppe B	20.6 \pm 7.8	19.0 \pm 7.6
Versuchsgruppe C	21.4 \pm 8.6	20.3 \pm 10.9

4.5. Remineralisationsverhalten innerhalb der Probanden

Bei näherer Betrachtung der einzelnen Probanden und der jeweils vier Proben, die pro Versuchsdurchgang getragen wurden, stellten sich große intra-individuelle Unterschiede dar. Diese wurden in allen Versuchsdurchgängen festgestellt, unabhängig von den angewendeten Fluoridgelee. Um den Vergleich innerhalb der Probanden von möglichst wenigen Variablen abhängig zu machen, wurden nur die Werte der Placebogruppe dargestellt. Bei der Auswertung des durchschnittlichen Mineralgewinns aller vier Proben pro Proband der Placebogruppe fanden sich deutliche, jedoch nicht signifikante Unterschiede.

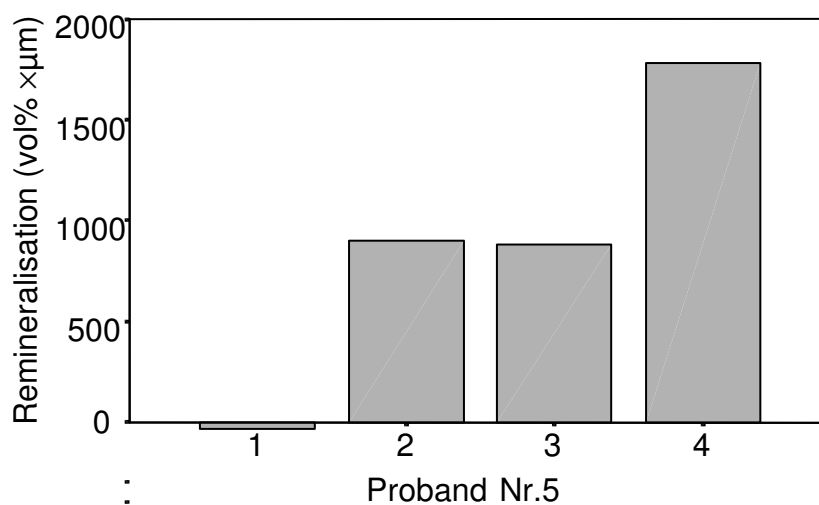
Abb.11: Remineralisationsrate in $\text{vol}\% \times \mu\text{m}$ aller 16 Probanden
in der Placebogruppe



Ähnliche Resultate fanden sich für die Parameter Läsionstiefe, Minimum und Maximum. Die nachfolgende Betrachtung der Einzelproben zeigte, dass nur fünf Probanden einen gleichmäßigen Zuwachs der Remineralisation innerhalb der vier Proben aufwiesen. Alle andere wiesen teilweise deutliche Unterschiede im Mineralisationsverhalten auf.

Die größte Variation in der Remineralisationsrate wies Proband Nr.5 auf. Innerhalb des gleichen Versuchsdurchganges wurde bei einer Probe eine Mineralisationsrate von $-33\text{vol}\% \times \mu\text{m}$ gemessen, welches einer weiteren Demineralisation entsprach und bei einer anderen Probe eine Mineralisationsrate von $1785\text{vol}\% \times \mu\text{m}$, welches eine überdurchschnittlichen Remineralisation bedeutete.

Abb.12: Remineralisationsrate $\text{vol}\% \times \mu\text{m}$ der Proben von Proband 5 in der Placebogruppe



Die unterschiedlichen Ergebnisse innerhalb der Proben eines Probanden waren in allen Versuchsdurchgängen zu beobachten. Weder die Position der fixierten Proben im Probenhalter, noch die erhöhte Plaqueretention an den endständigen Probenkörpern ließen einen Rückschluss auf die differierenden Ergebnisse zu.

Mit Hilfe eines im Anschluss an die Untersuchungen durchgeführter Karies-Risiko-Test (CRT bacteria, CRT buffer) wurden die Parameter der Speichelfließrate und Pufferkapazität bestimmt sowie die Besiedlung der oralen Mundflora mit Streptococcus mutans und Lactobazillen. Dies sollte weiteren Aufschluss über mögliche inter-individuelle Einflüsse auf die Probenkörper liefern. Alle Probanden wiesen eine normale Speichelfließrate von $\geq 1.0\text{ml}/\text{min}$ paraffinstimulierten Speichels auf. Die Pufferkapazität lag bei

10 Probanden hoch und bei 6 Probanden niedrig. Diese Ergebnisse waren, ebenso wie die unterschiedlichen Streptococcus mutans- und Lactobazillen-Werte, nicht in direkten Zusammenhang mit den differierenden Re- und Demineralisationswerten zu bringen.

5. DISKUSSION

5.1. Studiendesign

In der vorliegenden in situ Studie wurde die kariesprotektive Wirkung von zweimal täglich applizierter fluoridierter Zahnpaste und einmal wöchentlich appliziertem hochkonzentriertem Fluoridgelee auf den menschlichen Zahnschmelz untersucht. Zahlreiche in vivo, in situ und in vitro Studien haben innerhalb der letzten Jahrzehnte den grundsätzlichen kariesprotektiven Effekt, der nach der Anwendung verschiedener Fluoridpräparate auf die Zahnhartsubstanzen einwirkt, untersucht und bestätigt. Es liegen jedoch wenige Untersuchungen vor, die ausgehend von der derzeitigen geringen Kariesinzidenz in der Bevölkerung diese Erkenntnisse bestätigen. Vor allem die Anzahl an klinischen Studien neueren Datums ist stark rückläufig. Gleichermäßen steigt die Anzahl an in situ Studien. Die Gründe dafür sind vor allem die Faktoren Zeit und Kosten (Angmar-Mansson, 2001). Während in situ Studien über einen Zeitraum von wenigen Wochen angelegt sind, erstreckt sich die Dauer von klinischen Studien teilweise auf mehrere Jahre. Bei vergleichbaren Ergebnissen der in situ Studien gegenüber den Ergebnissen der in vivo Studien überwiegt in diesem Fall der Vorteil der in situ Studie (Koch *et al.*, 1990; Koch *et al.*, 1982). Weiterhin ermöglicht der geplante Aufbau und Ablauf einer in situ Studie die Herstellung und Auswertung einer nahezu unbegrenzten Anzahl an Proben, die von ausgewählten Probanden getragen werden. In klinischen Studien wäre dafür eine weitaus höhere Anzahl an Probanden notwendig (Reich, 2001). Der herausragende Vorteil der in situ Studien gegenüber den in vivo Studien liegt im Messverfahren. Die Möglichkeit im Laufe einer Untersuchung Proben quantitativ zu vermessen und Ausgangswerte mit Endwerten zu vergleichen ist derzeit nur im Rahmen von in situ Studien möglich. Derartige Messverfahren sind in klinischen Studien

derzeit noch nicht ausreichend entwickelt. Es wird sogar vermutet, dass aufgrund der begrenzten diagnostischen Methoden der kariesprotektive Effekt der Fluoride in klinischen Studien unterbewertet wird (Pitts, 1997). In Remineralisationsstudien werden aus diesen Gründen *in situ* Versuchsmodelle bevorzugt. Für die vorliegende Studie wurde ein *in situ* Modell gewählt, das auf einem intraoralen Versuchsmodell basiert. Durch den geplanten Aufbau und Ablauf der Studie ist davon auszugehen, dass nicht berechenbare Variablen auf ein Mindestmaß reduziert werden können und möglichst genaue Ergebnisse über die remineralisierende Wirkung von Zahnpaste und Fluoridgel auf den menschlichen Zahnschmelz messbar werden.

5.1.1. Probenherstellung

Für die vorliegende Studie wurde für die Herstellung der Proben das Single-Section Modell nach Mellberg ausgewählt (Mellberg *et al.*, 1986). Dünne Schmelzschnitte von 100 µm Stärke wurden in Polyesterfolie eingebettet und *in vitro* mit einer Kalzium und Phosphat gesättigten 0,1 molaren Essiglösung demineralisiert (Exterkate *et al.*, 1993). Die so hergestellten artifiziellen Schmelzläsionen wurden vor Beginn der Untersuchung mikroradiographisch analysiert, um Schmelzproben mit annähernd gleich großen Läsionen auszuwählen. Mit Hilfe der Mikroradiographie konnte der genaue Mineralgehalt und die Läsionstiefe der Single-Section Probe ermittelt werden. In vergleichbaren *in situ* Studien wird das Schmelzblockmodell favorisiert. Die De- und Remineralisationsvorgänge werden dort mit Hilfe der Mikrohärtemessung an der Oberfläche der Probenkörper untersucht. Im Gegensatz zu der Mikroradiographie können aber keine Angaben zum Mineralgehalt der Proben getroffen werden. Ein weiterer Vorteil der Mikroradiographie liegt darin, dass die Messungen im Gegensatz zu Mikrohärtemessungen immer an derselben Position vorgenommen werden können, ohne die Probe zu beschädigen oder zu zerstören. Bestehende Vermutungen, dass die Single-Section Schmelzschnitte aufgrund der Stärke

von maximal 100 µm anders, bzw. schneller de- und remineralisieren (ten Cate und Exterkate, 1986; Silverstone *et al.*, 1988) als Schmelzblöcke wird kontrovers diskutiert. Strang *et al.* (1988) gehen davon aus, dass die De- und Remineralisationsprozesse in beiden Modellen gleich sind. Ein Nachteil der Single-Section Proben liegt in der aufwändigen Herstellung und der hohen Bruchgefahr der einzelnen Schmelzproben. Ebenso besteht die Gefahr, dass Proben während der Versuche verloren gehen. Diese Eigenschaften erfordern besondere Voraussetzungen bei der Herstellung der Proben und der Positionierung der Proben im Mund.

5.1.2. Halteapparaturen

Während der Versuche wurden die Single-Section Schmelzproben in Halteapparaturen platziert, welche die Probanden im Unterkiefer im Bereich der natürlichen Zähne trugen. Die Positionierung erfolgte bukkal auf Höhe der ersten Molaren. Diese Methode wird in vielen Studien bevorzugt (Mellberg *et al.*, 1985; Featherstone *et al.*, 1983; Arends *et al.*, 1989). Die linguale Positionierung der Proben im Unterkiefer (Creanor *et al.*, 1986a) wird ebenso wie die palatinale Positionierung im Oberkiefer (Brudevold *et al.*, 1984) wegen des eingeschränkten Tragekomforts selten praktiziert. Einige Studien verwenden vorhandene Totalprothesen, um Probenkörper intraoral zu platzieren (Dijkman *et al.*, 1990). Die orale Mikroflora eines zahnlosen Probanden ist jedoch nicht vergleichbar mit der eines Bezahnten (ten Cate *et al.*, 1992). Dieser Unterschied wirkt sich auf das De- und Remineralisationsverhalten der Schmelzproben aus. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie nur vollbezahnte Patienten ausgewählt. Weitere Haltevorrichtungen für Single-Section Proben, wie provisorische Kronen (Wefel *et al.*, 1987; Wefel und Jensen, 1992) und gegossene Stahlbänder (Dodds und Edgar, 1991) werden erwähnt, sie grenzen jedoch die Gruppe der möglichen Probanden ein. Des Weiteren geht man davon aus, dass die remineralisierende und puffernde Wirkung des Speichels innerhalb dieser Konstruktionen eingeschränkt wird (ten Cate, 1994).

Innerhalb der Unterkiefer-Halteapparatur wurden die Single-Section Proben nach dem Glasgow-Design (Creanor *et al.*, 1986a) montiert. Zwei Proben wurden mit der demineralisierten Fläche zueinander, einen Approximalbereich imitierend, in die Halterung gebettet. Die Positionierung erfolgte in einer Aussparung, die unterhalb des umgebenden Niveaus angelegt wurde. Somit wurde ein Schutz vor mechanischen Einflüssen gewährleistet (Dunipace *et al.*, 1997). Auf diese Weise konnte eine der oralen Mundflora angemessene Plaquebesiedelung der Probenkörper erfolgen. Diese Möglichkeit der Plaquebildung auf Probenkörpern durch die Art der Probenfixierung wird in einer Vielzahl von *in situ* Studien gefördert. Ten Cate und Rempt (ten Cate und Rempt, 1986) verwendeten Polyestergewebe (Dacron®) als durchlässige Abdeckung und Hilfsmittel zu Plaqueanlagerung. Andere Untersucher verwendeten hierfür netzartige Gewebe aus Teflon oder Stahl (Creanor *et al.*, 1986b). Es wird jedoch vermutet, dass sich die mikrobiologische Zusammensetzung der Plaque auf diesen Vorrichtungen maßgeblich von der auf natürlichen Zähnen unterscheidet (Ostrom *et al.*, 1977; Borden *et al.*, 1980). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie auf plaquestabilisierende Hilfsmittel verzichtet, um die Bildung einer natürlichen Mikroflora zu ermöglichen.

5.1.3. Studiendauer

Der zeitliche Rahmen der vorliegenden Studie wurde auf drei Versuchsdurchgänge zu je drei Wochen festgelegt. Dazwischen erfolgten jeweils einwöchige Auswaschphasen. Dies entspricht den Vorgaben einer *in situ* Studie nach Goorhuis und Purdell- Lewis (1986).

Der Versuchszeitraum von drei Wochen wurde in Verlaufsstudien bestätigt. In einer *in vitro* Studie von Exterkate *et al.* (1993) wurde der Remineralisationsverlauf von demineralisiertem Schmelz in verschiedenen Zeitabständen untersucht. Dabei wurden die Schmelzläsionen nach vier Tagen, einer Woche, zwei Wochen und drei Wochen mikroradiographisch analysiert. Exterkate stellte fest, dass nach einer Woche die höchste

Remineralisation stattfand und nach zwei bis drei Wochen konstant blieb. In einer in situ Studie von Damato und Stephen (1994) wurde der Einfluss unterschiedlich konzentrierter Fluoridzahnpasten auf demineralisierte Single-Section Schmelzproben über fünf Wochen hinweg mikroradiographische untersucht. Die Auswirkungen der unterschiedlichen Fluoridkonzentrationen waren schon nach zwei Wochen in den Schmelzproben messbar und änderten sich im Verhältnis zueinander nicht mehr bis zur fünften Woche nach Versuchsbeginn. Nach Damato und Stephen (1994) scheint damit eine zweiwöchige Versuchsdauer ausreichend. Vorausgesetzt wird ein vergleichbarer Ausgangswert innerhalb der demineralisierten Schmelzproben. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Studie durch die vorausgehende quantitative Auswertung der Schmelzproben berücksichtigt. Die dreiwöchige Versuchsdauer lag zudem um eine Woche über den in der Literatur als ausreichend befundenen Zeitangaben. Im Anschluss an jeden Versuchsdurchgang wurden einwöchige Auswaschphasen eingeplant. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden die Zähne nur mit fluoridfreier Zahnpaste geputzt.

Die Auswaschphasen zwischen den drei Versuchsdurchgängen sollten die möglichen Übertragungseffekte der Fluoridgele von einem Versuchsdurchgang zum nächsten verhindern. Der Zeitraum von einer Woche wurde von Dunipace et al. (1997) übernommen, die in ihrer in situ Studie feststellten, dass der Fluoridgehalt des Speichels nach einer Woche fluoridfreien Zähneputzens vergleichbar war mit vier Wochen fluoridfreien Putzens. Innerhalb der drei Versuchsdurchgänge sind die Fluoridgele im cross-over Verfahren auf die Probanden verteilt worden. Diese Methode wird bei in situ Remineralisationsstudien mit unterschiedlich hoch konzentrierten Fluoridpräparaten bevorzugt, um individuelle Variationen zu minimieren (Dijkman *et al.*, 1990; Dunipace *et al.*, 1997; Goorhuis und Purdell-Lewis, 1986; Schäfer, 1989). Die individuellen Variationen gelten nach Mellberg et al. (1986) als größte Unsicherheitsfaktoren einer in situ Studie und bedürfen besonderer Aufmerksamkeit bei der Auswahl der Probanden.

5.1.4. Probanden

Die individuellen Unterschiede innerhalb der Probanden stellen nach Ansicht aller Untersucher neuerer Studien die größte Variable in der Bewertung der Ergebnisse intraoraler Studien dar. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Studie besonders berücksichtigt.

Die Auswahl der Probanden wurden nach Vorgaben aus der Literatur vorgenommen (Wefel, 1995; Stookey *et al.*, 1985). Die Anzahl der Probanden wurde anhand statistischer Fallzahlberechnungen festgelegt. Alle Teilnehmer waren gesund und wiesen keine kariösen Läsionen oder parodontale Erkrankungen auf. Es wurden keine Medikamente eingenommen, die die Speichelfließrate oder Plaquezusammensetzung beeinflussten. Die Probanden wurden angewiesen, auf fluoridhaltige Nahrungsmittel zu verzichten. Zusätzlich konnten sie zu regelmäßigen Kontrollterminen erscheinen und wiesen eine hohe Bereitschaft zur Zusammenarbeit auf. Diese Voraussetzungen ermöglichten einen kontrollierten Ablauf der Versuche und eine Reduktion der Variablen auf ein Minimum.

5.1.5. Messverfahren

Nach Abschluss der drei Versuchsdurchgänge wurden die in situ remineralisierten Schmelzproben mit dem Inspektor Mikroradiographiesystem (de Josselin *de Jong et al.*, 1987) ausgewertet. Dieses System beruht auf der transversalen Mikroradiographie, welche als eine der praktikabelsten Methoden zur Messung des Mineralgehaltes in Schmelzproben zählt (Arends und ten Bosch, 1992). Weitere Messmethoden, die in der Literatur aufgeführt werden, erfüllen im Zusammenhang mit der hier ausgeführten Studie nicht die optimalen Voraussetzungen. Die Mikrohärtemessung zum Beispiel stellt zwar eine bewährte Methode zur Messung der Oberflächenhärte von Schmelz vor und nach Fluoridapplikation dar, jedoch können keine Aussagen zum Mineralgehalt der Proben getroffen werden. Eine Weiterentwicklung

derselben Methode, indem die Mikrohärtmessungen auf transversalen Schmelzschnitten (Cross-section Methode) vorgenommen werden, ermöglicht zwar Aussagen zum Mineralgehalt im gemessenen Bereich, die Proben können jedoch nicht wiederholt ausgewertet werden (Featherstone *et al.*, 1983). Trotz dieser Einschränkung korrelieren die Ergebnisse der Mikrohärtmessungen nachweislich sehr gut mit den Ergebnissen der mikroradiographischen Messungen (Featherstone *et al.*, 1983; Jansma *et al.*, 1988). Eine weitere Methode stellt die Polarisationsmikroskopie dar. Diese Methode stellt die Remineralisation optisch besser dar als die Mikroradiographie. Es können aber keine quantitativen Messungen des Mineralgehaltes vorgenommen werden (Manning und Edgar, 1992). Neuere optische Messmethoden, die in den vergangenen Jahren entwickelt wurden, wie die Lichtleitertechnik (ten Bosch *et al.*, 1984), die Laserfluoreszenzmikroskopie (Sundstrom *et al.*, 1985) und die Laser-Rastermikroskopie (Arends und ten Bosch, 1992) wurden nur vereinzelt in Studien verwendet. Eine weitere Entwicklung dieser nicht destruktiven Messmethoden könnte nach Ansicht einiger Autoren in Zukunft die Messung von De- und Remineralisationen in situ und in vivo ermöglichen (Manning und Edgar, 1992). Die gegenwärtig bevorzugte Messmethode auf diesem Gebiet bleibt jedoch die transversale Mikroradiographie.

5.2. Betrachtung der Ergebnisse

Nach Abschluss der Untersuchung und der mikroradiographischen Auswertung konnte in den Proben aller Versuchsdurchgänge eine höchst signifikante Remineralisation der Läsionen verglichen mit dem Ausgangswert festgestellt werden. Der Mineralgehalt der Proben hatte sich unabhängig vom angewendeten Gel um durchschnittlich 50% erhöht. Dies entsprach einer Remineralisationsrate von annähernd 2% pro Tag. Dieser Wert war deutlich höher angesiedelt, als bisherige Ergebnisse vergleichbarer Studien, die auf einen durchschnittlichen Mineralgewinn von 0,7% pro Tag hinwiesen (Ten Cate, 1994). Die Läsionstiefe der Proben in der vorliegenden Studie verringerte sich in allen Gruppen um durchschnittlich 10%. Dieses Ergebnis war im Vergleich zu ähnlich aufgebauten Studien um die Hälfte geringer (Goorhuis und Purdell-Lewis, 1986).

5.2.1. Fluoridgelegruppe

Sowohl das Fluoridgele der Konzentration 0,4% F⁻ als auch das Fluoridgele der Konzentration 1,25%F⁻ bewirkten in allen Proben eine hohe Remineralisationsrate von 35-60% gegenüber dem Ausgangswert. Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen einer in situ Studie von Goorhuis et al. (Goorhuis und Purdell-Lewis, 1986). Im Verlauf der Studie trugen sieben Probanden über einen Zeitraum von vier mal drei Wochen demineralisierte Schmelzblöcke in Teilprothesen. Die Schmelzblöcke wurden vor Beginn der Versuchsphase in vitro unter Verwendung einer Milchsäurelösung (pH 4.5) demineralisiert. Über den Zeitraum von drei Wochen wurden die Proben zweimal täglich in situ mit fluoridhaltiger Zahnpaste geputzt und einmal wöchentlich mit Fluoridgele der Konzentration 1,25% Aminfluorid, 0,4% Aminfluorid bzw. Placebogel. Aus den Schmelzblöcken wurden am ersten Tag, am 9. und 21. Tag Schmelzschnitte angefertigt, die mikroradiographisch ausgewertet wurden. Die Remineralisationsrate betrug in den beiden Fluoridgelegruppen

durchschnittlich 40-50%. Diese Ergebnisse sind mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar.

In einer weiteren, groß angelegten in situ Studie neueren Datums wurden diese Ergebnisse bestätigt. In der Studie von Lagerweij und Ten Cate (2002), die über einen Zeitraum von vier Wochen angelegt war, trugen 26 Probanden demineralisierte Schmelzblöcke in Teilprothesen. Diese Proben waren zuvor einheitlich in Milchsäurelösung (pH 4.6) demineralisiert worden. In zwei Gruppen aufgeteilt erfolgte gleichermaßen die zweimal tägliche Applikation der Fluoridzahnpaste mit einem Aminfluoridgehalt von 0,145% F⁻. In der zweiten Gruppe wurde zusätzlich dazu nicht nur einmal wöchentlich sondern einmal täglich ein hochkonzentriertes Fluoridgeel (1,25% F⁻) extraoral auf die Proben appliziert. Diese hohe Applikationsfrequenz von Fluoridgeel sollte im Rahmen der Studie von Lagerweij und Ten Cate die maximale Remineralisationsfähigkeit von menschlichem Schmelz aufzeigen. Nach mikroradiographischer Auswertung wurde in den untersuchten Proben eine Remineralisationsrate von 54% festgestellt. Dieses Ergebnis konnte in der hier vorliegenden Studie schon durch die nur einmal wöchentliche Anwendung von Fluoridgeel der Konzentration von 1,25% Aminfluorid erreicht werden.

Die Messung der Läsionstiefen in den Proben der vorliegenden Studie ergab eine durchschnittliche Reduktion der Läsionen von 10% im Vergleich zum Ausgangswert. Die Läsionstiefen der untersuchten Proben von Goorhuis und Purdell-Lewis (1986) konnten um bis zu 20% gegenüber dem Ausgangswert reduziert werden. Dies ist verglichen mit den Ergebnissen der gegenwärtigen Studie eine doppelt so große Reduktion der Läsionstiefe. Die Gründe werden darin vermutet, dass die Oberfläche der Schmelzblöcke plaquefrei gehalten wurde. In der Studie von Lagerweij und Ten Cate (2002) konnte in den untersuchten Proben eine Reduktion der Läsionstiefen von bis zu 35% gemessen werden. In dieser Studie erfolgte die Positionierung der Probenkörper in den Teilprothesen ebenfalls derart, dass eine Plaquebesiedlung vermieden wurde. Um jedoch die Vorgänge der De- und Remineralisation in Approximalbereichen der Zähne simulieren zu können,

sollte die Plaquebesiedlung von Probenkörpern in situ immer ausreichend gefördert werden (Hellwig und Lussi, 2001).

In der vorliegenden Studie konnte unabhängig von den einzelnen Versuchsgruppen, d.h. unabhängig von dem applizierten Fluoridgele eine vergleichbar hohe Remineralisationsrate in allen Proben gemessen werden. In der Gruppe des applizierten Placebogels wurde folglich zweimal täglich mit Fluoridzahnpaste einer Konzentration von 0,125% Aminfluorid geputzt, ohne zusätzliche Fluoridzufuhr. Die Remineralisationsrate von 45,5% war vergleichbar mit den Ergebnissen der Fluoridgelegruppen, deren durchschnittliche Remineralisationsrate 50 % betrug. Aus der Studie von Lagerweij und Ten Cate (2002) liegen vergleichbare Ergebnisse vor. Hier lag die durchschnittliche Remineralisationsrate der Zahnpastengruppe bei 44%. Im Vergleich zur Fluoridgelegruppe mit einer Remineralisationsrate von durchschnittlich 54%, bei einmal täglicher Fluoridgeleapplikation, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Zu einem anderen Ergebnis kam die Studie von Goorhuis et al. (1986). Dort wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der alleinigen täglichen Anwendung fluoridhaltiger Zahnpasten und der zusätzlich einmal wöchentlich applizierten Fluoridgele festgestellt. Dieses Ergebnis muss jedoch kritisch betrachtet werden, da Goorhuis et al. eine sehr kleine Anzahl an Proben und Probanden ausgewertet haben. Die generelle Betrachtung der Ergebnisse der genannten in situ Studien und insbesondere der vorliegenden Studie lassen darauf schließen, dass die alleinige regelmäßige Anwendung von fluoridhaltiger Zahnpaste (0,125% F⁻) ein großes Remineralisationspotential besitzt, welches anhand der vorliegenden Ergebnisse der Placebogruppe zu ersehen ist.

5.2.2. Placebogruppe

Die Proben der Placebogelgruppe wiesen eine Remineralisation von durchschnittlich 45,5% gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Läsionstiefen wurden um 9,9% reduziert. Diese Werte wurden durch die alleinige Anwendung von Fluoridzahnpaste der Konzentration 0,125% Aminfluorid erreicht. Eine vergleichbare in situ Untersuchung von Arends et al. (1983) befasste sich mit der Remineralisation von artifiziiell hergestellten Schmelzläsionen nach Anwendung einer aminfluoridhaltigen Zahnpaste (0,125% F⁻). Es handelte sich dabei um eine der vorliegenden Untersuchung produktgleiche Zahnpaste. Ebenso vergleichbar waren der Versuchsaufbau mit einem Untersuchungszeitraum von vier Wochen, die Befestigung der Probenkörper in herausnehmbaren Apparaturen sowie die zweimal tägliche Applikation der Zahnpaste. Nach mikroradiographischer Auswertung wurde eine Remineralisationsrate von 34% ermittelt. Die Reduktion der Läsionstiefe erfolgte um 3,5%. Die Ergebnisse, insbesondere die der Remineralisationsrate sind mit den Werten der Placebogruppe (Fluoridgel 0% F⁻, Fluoridzahnpaste 0,125% F⁻) der vorliegenden Untersuchung vergleichbar. Bei der Studie von Arends et al. muss jedoch berücksichtigt werden, dass insgesamt nur sechs Probenkörper von zwei Probanden ausgewertet wurden. Dies relativiert die Aussagekraft dieser Ergebnisse. An einer weiteren vergleichbaren in situ Untersuchung von Dijkman et al. (1990) mit 0,125% F⁻ Zahnpaste nahmen dreizehn Probanden teil und trugen in einem Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen jeweils vier Probenkörper. Nach mikroradiographischer Auswertung von 52 Proben konnte eine Remineralisation von 40% innerhalb der Läsionen festgestellt werden. Dies entspricht den Ergebnissen der Placebogruppe der vorliegenden Studie. Die Läsionstiefe verringerte sich um 35%, welches einem dreifach höheren Wert entspricht als dem Wert der Läsionstiefe der Placebogruppe. Im Rahmen der Untersuchung von Dijkman et al. (1990) wurde jedoch eine Plaqueakkumulation an der Probenoberfläche vermieden. Die Bedeutung der oberflächlichen Plaqueakkumulation wurden von Dunipace et al. (1997) in

einer vierwöchigen in situ Studie untersucht. Nach Anwendung von 0%, 0,025% und 0,125% fluoridhaltiger Zahnpaste an 60 plaquebedeckten Proben konnte er keine Unterschiede in der Reduktion der Läsionstiefe, trotz signifikanter Unterschiede in der Remineralisationsrate feststellen. Dunipace et al. (1997) gingen davon aus, dass die Läsionstiefe keinen genauen Parameter in Remineralisationsstudien darstellt. Er vermutete, dass große Variationen in der Messung der Läsionstiefe in Abhängigkeit zur Positionierung der Probenkörper bestanden. Je zugänglicher die Schmelzläsionen den Reinigungsmöglichkeiten der Mundhygienehilfsmittel und der Spülfunktion des Speichels waren und je geringer die oberflächliche Plaqueakkumulation war, desto ausgeprägter waren die Reduktionen der Läsionstiefen.

5.3. Individuelle Unterschiede der Probanden einer in situ Studie

In der vorliegenden Studie wurden bemerkenswerte Unterschiede im Remineralisationsverhalten sowohl zwischen den einzelnen Probanden als auch innerhalb der Proben eines Probanden beobachtet. Alle Probanden wiesen unter der Verwendung des gleichen Fluoridpräparates deutliche, jedoch nicht signifikante Remineralisationsunterschiede auf. Nur ein Drittel der Probanden wiesen ein gleichmäßiges Remineralisationsverhalten in den jeweils zeitgleich getragenen vier Proben auf. Bei allen anderen Probanden konnten zwischen den einzelnen Proben signifikante Remineralisationsunterschiede festgestellt werden. Beispielsweise wies ein Proband innerhalb eines Versuchsdurchganges an der ersten Probe eine überdurchschnittliche Remineralisationsrate auf, während die zweite Probe sogar messbare Demineralisationen erkennen ließ. Mehrere Studien, die ein intraorales Versuchsmodell verwenden, kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Mineralisationsunterschiede der untersuchten Proben dieser Studien variierten ebenfalls nicht nur zwischen den einzelnen Teilnehmern sondern auch innerhalb eines Teilnehmers (Dijkman *et al.*, 1986; Mellberg *et al.*, 1986; ten Cate and Rempt, 1986; ten Cate, 1994). Die Untersucher

vermuteten, dass bestimmte Regionen der Mundhöhle den Fluoridpräparaten schlechter zugänglich waren, bzw. die Proben lokal begrenzt einem größeren kariogenen Angriff ausgesetzt waren. Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht bestätigt. Es konnte nachgewiesen werden, dass Proben der unterschiedlichen Versuchsdurchgänge, die nacheinander an ein und derselben Position der intraoralen Halteapparatur befestigt waren, keine vergleichbaren Remineralisationswerte zeigten. Eine Studie von Dunipace et al. (1997) untersuchte dieses Phänomen unter vergleichbaren Bedingungen, indem nacheinander zwei Proben an ein und derselben Stelle positioniert, von einem Probanden getragen wurden. Eine der Proben demineralisierte während die zweite remineralisierte. Mehrere Untersucher vermuten, dass nicht nur die Verwendung unterschiedlicher Zähne zu differierenden Ergebnissen im Mineralisationsverhalten führen, sondern dass sogar Probenkörper, die aus einem Zahn entstammen unterschiedliche Eigenschaften im De- und Remineralisationsverlauf, vor allem in situ vorweisen (ten Cate *et al.*, 1992; Creanor *et al.*, 1989; Schäfer *et al.*, 1992). Die komplexen Einflüsse der Mundflora sowie die individuellen chemisch-physiologischen Bedingungen stellen aufgrund dieser Beobachtungen einen kaum kalkulierbaren Faktor dar, der im Versuchsaufbau der in situ Studien berücksichtigt werden muss.

Die zu erwartende Variationsbreite im Remineralisationsverhalten wurde bei der Planung der vorliegenden Studie ausreichend berücksichtigt. Es wurde festgelegt, dass nur Schmelzproben verwendet wurden, die nach der in vitro Demineralisation einen Mineralisationswert von 2000-4000 vol%µm aufwiesen, um vergleichbare Ausgangswerte zu erreichen. Die Anzahl der Probanden und Proben wurde anhand einer statistischen Fallzahlberechnung festgelegt (Toutenburg H, 1999). Für die Stichprobenplanung wurden Ergebnisse der Studie von Damato und Stephen (1994) ausgewertet. Aufgrund dieser Berechnungen wurde die Anzahl der Probanden auf 16 Personen und die Anzahl der Proben auf 64 Probenkörper pro Versuchsdurchgang festgelegt. Die Untersuchung der Fluoridgele wurde placebokontrolliert in drei Gruppen angelegt. Die Anwendung der Fluoridgele

erfolgte innerhalb der drei Versuchsphasen im cross-over Verfahren. Die Zusammenarbeit der Probanden wurde regelmäßig überprüft. Nach den gegenwärtigen Erkenntnissen geht man davon aus, dass mit diesen Maßnahmen die intraindividuelle Variabilität in der vorliegenden Studie auf ein Mindestmaß reduziert werden konnte.

5.4. Aussagen zum optimalen Konzentrationsbereich in situ

Ziel der vorliegenden Studie war es, neben der Anwendung fluoridierter Zahnpaste die zusätzliche remineralisierende Wirkung unterschiedlich hoch konzentrierter Fluoridgele auf den menschlichen Schmelz zu erfassen und Unterschiede im Remineralisationspotential festzustellen. Daraus resultierend sollte eine Aussage zum Konzentrationsbereich getroffen werden, in dem eine optimale Remineralisation von initialen Schmelzläsionen erreicht wird. Unter diesem Aspekt wurden mehrere in situ Studien ausgewertet, deren Ziel ebenfalls die Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen unterschiedlich hoch konzentrierten Fluoridgelen war. Die Kombination der Anwendung von zweimal täglich applizierter Fluoridzahnpaste und einmal wöchentlich appliziertem unterschiedlich hoch konzentriertem Fluoridgel wurde in situ von Goorhuis und Purdell-Lewis (1986) untersucht. Sie wiesen in dieser Form nach, dass die Remineralisationswirkung von Fluoridgelen einer Konzentration von 0,25% F⁻ bzw. 0,4% F⁻, kombiniert mit einer Zahnpaste mit einem Fluoridgehalt von 0,125% F⁻ größer war, als mit der alleinigen Anwendung der Zahnpaste. Die Remineralisationsrate betrug in der Zahnpastengruppe 25% und in der Fluoridgelgruppe mit gleichzeitiger Anwendung von Zahnpaste 40-50%. Innerhalb der Fluoridgele konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Untersucher begründeten dies mit einem zu geringen Konzentrationsunterschied zwischen den Fluoridgelen. In der vorliegenden Studie konnte die Remineralisationsrate von 40-50% schon durch die alleinige Anwendung von Aminfluoridzahnpaste mit dem Fluoridgehalt von 0,125% F⁻ erreicht werden. Weder das Fluoridgel mit der

Fluoridkonzentration von 0,4% F⁻ noch das höher konzentrierte mit 1,25% F⁻ konnten eine signifikant höhere Remineralisationsrate erreichen. Im Vergleich zueinander wiesen die Fluoridgele keinen Unterschied im Remineralisationspotential auf. Dieses Ergebnis wird durch eine in situ Studie von Lagerweij und ten Cate (2002) bestätigt. Unter vergleichbaren Voraussetzungen wurden Proben mit initialen Schmelzläsionen intraoral getragen und über einen Zeitraum von vier Wochen zweimal täglich mit fluoridierter Zahnpaste (0,145% F⁻) benetzt. Zusätzlich dazu wurde in der Vergleichsgruppe einmal täglich extraoral hochkonzentriertes Fluoridgele (1,25% F⁻) auf die Proben aufgetragen. Dieser Versuchsaufbau sollte in situ die höchstmögliche Fluoridzufuhr auf initiale Schmelzläsionen bewirken. In der Gruppe mit alleiniger Anwendung fluoridierter Zahnpaste wurde nach mikroradiographischer Auswertung eine Remineralisationsrate von 44% festgestellt. Die zusätzliche tägliche Anwendung von Fluoridgele bewirkte eine Remineralisationsrate von 54%. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant. Diese Studie kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die alleinige Anwendung fluoridierter Zahnpaste ein hohes Remineralisationspotential besitzt und eine zusätzliche Anwendung hochkonzentrierter Fluoridgele keine Summation des kariesprotektiven Effektes bewirkt.

Schäfer (1989) vermutete im Rahmen seiner in situ Studie, die einen Fluoridkonzentrationsbereich von 0,15- 0,25% F⁻ erfasste, dass die Remineralisationsfähigkeit von Schmelz ab einer bestimmten Fluoridkonzentration ein gewisses Dosis-Wirkungs-Plateau erreicht, so dass eine weitere Zugabe von Fluoriden keine Verbesserung der Remineralisation bewirkt. Diese Vermutung wird durch die vorliegende Studie und die Studie von Lagerweij et al. unterstützt. Eine genaue Definition des optimalen Konzentrationsbereiches fluoridierter Hilfsmittel auf die Zahnhartsubstanzen kann auch mit den Erkenntnissen der vorliegenden Studie nicht festgelegt werden. Die Ergebnisse belegen jedoch eindrücklich, dass durch die regelmäßige Anwendung fluoridhaltiger Zahnpasten sehr gute remineralisierende Effekte erzielt werden können, die durch die zusätzlich

Anwendung hoch konzentrierter Fluoridgele tendenziell aber nicht signifikant gesteigert werden können.

5.5. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie vermitteln die Erkenntnis, dass ausgehend von der gegenwärtigen geringen Kariesinzidenz der westeuropäischen Bevölkerung die tägliche Anwendung fluoridierter Zahnpasten eine ausreichende kariesprotektive Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen ausübt. Die Empfehlung einer kombinierten Anwendung von Zahnpasten mit anderen fluoridierten Hilfsmitteln scheint nicht allgemein gültig zu sein. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen auch einige weitere Studien. Die Untersucher Mathiesen und Ogaard (Mathiesen *et al.*, 1996) differenzieren in ihrer klinischen Studie an 14-jährigen norwegischen Jugendlichen die Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung verschiedener Fluoridpräparate. Nach deren Erkenntnissen scheint die Effizienz der zusätzlich zur täglichen Zahnreinigung applizierten Fluoridanwendungen sehr stark von dem vorliegenden Kariesrisiko und von den täglichen Mundhygienemaßnahmen abzuhängen. Jugendliche mit guter Mundhygiene und geringer Kariesinzidenz profitierten demnach mehr von der zusätzlichen Fluoridzufuhr als Jugendliche mit hoher Kariesinzidenz und schlechter Mundhygiene. Nach neueren Untersuchungen scheint die gleichzeitige Anwendung mehrerer lokaler Fluoridpräparate keine Summation der kariesprotektiven Eigenschaften zu bewirken und das unabhängig von der Kariesinzidenz (Hausen *et al.*, 2000). In der klinischen Studie von Hausen und Karkkainen wurden über einen Zeitraum von drei Jahren 1465 Kinder im Alter von zwölf Jahren untersucht. Es wurden jeweils Kinder mit hohem Kariesrisiko und Kinder mit geringem Kariesrisiko ausgewählt. Die Gruppe mit hohem Kariesrisiko erhielt zu einem Teil eine intensive Fluoridierung (Fluoridlacke, Mundspüllösungen, fluoridierte Lutschpastillen) und Prophylaxebetreuung (kontinuierliche Beobachtung, Fissurenversiegelung), während die andere Hälfte die gleiche Behandlung erhielt wie die Gruppe mit

niedrigem Kariesrisiko (Beobachtung, Fluoridlack einmal jährlich). Die Untersucher kamen zu dem Ergebnis, dass die einfachen Prophylaxemaßnahmen der Gruppe mit niedrigem Kariesrisiko bei den Kindern mit hohem Kariesrisiko den gleichen protektiven Effekt erzielten wie die intensive Fluoridierung und Prophylaxebetreuung der Vergleichsgruppe. Die niedrige Fluoridzufuhr war also ausreichend, um die Bildung neuer kariöser Defekte zu verhindern.

Aufgrund dieser Ergebnisse, die grundsätzlich mit den Erkenntnissen der vorliegenden in situ Studie korrelieren, müssten weitere Untersuchungen über die Effektivität von kombinierten Fluoridpräparaten vorgenommen werden. Von besonderem Interesse sollten jene Bevölkerungsgruppen mit besonders hohem Kariesrisiko sein, denn die zusätzliche Anwendung von hochkonzentrierten Fluoridgelen wird in diesen Risikogruppen weiterhin befürwortet. Als Risikogruppen gelten jene Bevölkerungsgruppen, die ein erhöhtes Kariesrisiko aufgrund endogener oder exogener Ursachen aufweisen. Während die endogenen Ursachen als genetisch determiniert, von infektiologischen Faktoren beeinflusst oder aufgrund von Allgemeinerkrankungen verursacht gelten, ist die Definition der exogenen Ursachen weitaus differenzierter vorzunehmen. Zu den beeinflussenden exogene Faktoren zählen neben den sozio- kulturellen Voraussetzungen vor allen Dingen die Gesamt-Fluoridzufuhr und die Exposition von Nahrungs- und Genussmitteln. Vor diesem Hintergrund erscheint die Einteilung der Bevölkerung in Risikogruppe und Nicht-Risikogruppe besonders erschwert. Dennoch erlauben die erfreulichen Ergebnisse der vorliegenden Studie die grundsätzliche Aussage, dass die regelmäßige und konsequente Zahnreinigung mit fluoridierter Zahnpaste bei geringer Kariesinzidenz ein ausreichendes Mittel zu Verhinderung von Karies darstellt. Einhergehend mit einer engen zahnärztlichen Betreuung und gruppenprophylaktischen Maßnahmen scheint eine Erhöhung der Fluoridzufuhr in der täglichen Mundhygiene nicht notwendig zu sein (ten Cate, 2001).

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden randomisierten, Placebo- kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Remineralisation initialer Schmelzläsionen nach Anwendung fluoridierter Zahnpaste und unterschiedlich hoch konzentrierter Fluoridgele in situ untersucht. Hierfür wurden aus 45 humanen dritten Molaren dünne Schmelzschnitte hergestellt und in Polyesterfolie gebettet. Alle Probenkörper wurden über einen Zeitraum von 40 Stunden in vitro demineralisiert und nach mikroradiographischer Auswertung in Halteapparaturen montiert. Im Rahmen der Untersuchungen trugen sechzehn Probanden über einen Zeitraum von drei mal drei Wochen die Halteapparaturen intraoral mit jeweils vier Probenkörpern bestückt. Die lokale Applikation von Fluorid erfolgte über die tägliche Zahnreinigung mit einer aminfluoridhaltigen Zahnpaste (0,125% F⁻). Zusätzlich wurde jeweils einmal wöchentlich entweder ein niedrig dosiertes Aminfluoridgel (0,4% F⁻), ein hoch dosiertes Aminfluoridgel (1,25% F⁻) oder ein Placebogel appliziert. Nach Abschluss der Untersuchung wurden die Probenkörper erneut mikroradiographisch analysiert und anhand der Parameter Mineralisationsrate und Läsionstiefe mit den Ausgangswerten verglichen. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Dabei wurden die Gruppen Fluoridgel (hochkonzentriert) zu Placebogel, Fluoridgel (niedrigkonzentriert) zu Placebogel und vor allem Fluoridgel (hochkonzentriert) zu Fluoridgel (niedrigkonzentriert) verglichen.

Alle Proben wiesen in Vergleich zum Ausgangswert eine hohe Remineralisationsrate von durchschnittlich 50% auf. Die Reduktion der Läsionstiefe betrug durchgehend 10%. Es konnten innerhalb der Ergebnisse jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Weder der Konzentrationsunterschied der beiden Fluoridgele zueinander noch zu der Placebogruppe ließ statistisch signifikante Tendenzen erkennen. Auffällige individuelle Unterschiede innerhalb der Probanden wirkten sich nicht auf das Gesamtergebnis aus.

Die Ergebnisse der Studie wiesen nach, dass unter den kontrollierten Bedingungen dieser in situ Untersuchung die regelmäßige Anwendung fluoridierter Zahnpasten initiale Karies in gleichem Maße remineralisierte wie die zusätzliche Anwendung hochkonzentrierter Fluoridgele. Es erscheint jedoch sinnvoll, die zusätzliche kariesprotektive Wirkung hochkonzentrierter Fluoridgele individuell und in besonderen Risikogruppen mit hoher Kariesaktivität zu untersuchen.

6. SUMMARY

This trial was a double-blind, randomised, cross-over, placebo-controlled in situ remineralisation study. The aim of this in situ study was to determine the remineralising effect of amine fluoride dental gels at various concentration on in vitro demineralised dental enamel. The application of the dental gels was once weekly in addition to basic fluoridation with twice daily toothpaste application.

Therefore 45 human third molars were cut into transverse sections and each was fixed between two polyester films. Then the specimens were demineralised in vitro for 40 hours. After the extent of demineralisation was monitored by means of microradiography, the enamel specimens were incorporated in oral appliances. These appliances have been worn by sixteen volunteers during the treatment phases of 3x3 weeks.

At the beginning of each phase four specimens were mounted into each appliance. During the treatment sequences the volunteers brushed their teeth with the incorporated appliances twice a day with an amine fluoridated toothpaste. In addition once weekly there was applied a high fluoridated dental gel or a low fluoridated dental gel or a placebo gel. After termination of each treatment phase the samples were removed from the appliances and were immediately analysed by using transversal microradiography. The results of the analysis of mineral content and the lesion depth of each specimen were compared to the results determined at the beginning of each treatment phase.

After the experimental periods, a significant remineralisation was found in all groups. All specimens remineralised in a range of approximately 50%. The mean lesion depth decreased by 10%. These results were comparable to all groups, so that no significant differences were found between the groups. Even remarkable individual differences between the volunteers had no influences on the total result. The overall conclusion of this in situ study proves the high remineralisation effect of regularly used fluoridated toothpaste on initial caries. Even the additional application of fluoridated gels

could not increase the remineralising effect in this in situ study. Nevertheless a further investigation of the caries protective effect of high fluoridated dental gels seems to be useful, especially in groups of high caries activity.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Angmar-Mansson,B: How to Measure the Effects of Fluoride Treatments in Clinical Trials?. Assessment: modern versus traditional methods. *Caries Res* (2001);35 Suppl S1:30-33.
2. Arends,J und Gelhard,T: Enamel remineralization in vivo. *Zahnarzt* (1983); 27:295-304.
3. Arends,J, Gelhard,T, Schuthof,J, und Jongebloed,W: Enamel remineralization using an amine-fluoride containing tooth paste—a pilot study in vivo. *Dtsch Zahnartzl Z* (1983); 38 Suppl 1:S27-S30.
4. Arends,J, Ruben,J, und Jongebloed,WL: Dentine caries in vivo. Combined scanning electron microscopic and microradiographic investigation. *Caries Res* (1989); 23:36-41.
5. Arends,J und ten Bosch,JJ: Demineralization and remineralization evaluation techniques. *J Dent Res* (1992); 71 Spec No:924-928.
6. Blinkhorn,AS, Holloway,PJ, und Davies,TGH: Combined effects of a fluoride dentifrice and mouthrinse on the incidence of dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol* (1983); 11:7-11
7. Borden,LW, Ostrom,CA, und Koulourides,T: Establishment of potentially cariogenic streptococci in an experimental human plaque. I: *Streptococcus mutans*. *J Dent Res* (1980); 59:588-593.
8. Brudevold,F, Attarzadeh,F, Tehrani,A, van Houte,J, und Russo,J: Development of a new intraoral demineralization test. *Caries Res* (1984); 18:421-429.

9. Bruun,C und Givskov,H: Formation of CaF₂ on sound enamel and in caries-like enamel lesions after different forms of fluoride applications in vitro. *Caries Res* (1991); 25:96-100.
10. Clark, DC: An empirically based system to estimate the effectiveness of caries-preventive agents. A comparison of the effectiveness estimates of APF gels and solutions, and fluoride varnishes. *Caries Res* (1985); 19:83-95.
11. Clarkson,JE, Ellwood,RP, und Chandler,RE: A comprehensive summary of fluoride dentifrice caries clinical trials. *Am J Dent* (1993); 6 Spec No:59-106.
12. Creanor,SL, Macfarlane,TW, Mackenzie,D, Weetman,DA, Strang,R, und Stephen,KW: Microbiology and acid/anion profiles of enamel surface plaque from an in situ caries appliance. *Caries Res* (1986a); 20:392-397.
13. Creanor,SL, Strang,R, und Stephen,KW: Demineralization in acidified gelatin at different sites on the same enamel surface. *Caries Res* (1989); 23:345-347.
14. Creanor,SL, Strang,R, Telfer,S, MacDonald,I, Smith,MJ, und Stephen,KW: In situ appliance for the investigation of enamel de- and remineralization. A pilot study. *Caries Res* (1986b); 20:385-391.
15. Damato,FA und Stephen,KW: Demonstration of a fluoride dose response with an in situ single-section dental caries model. *Caries Res* (1994); 28:277-283.
16. de Josselin,dJ, ten Bosch,JJ, und Noordmans,J: Optimised microcomputer-guided quantitative microradiography on dental mineralised tissue slices. *Phys Med Biol* (1987); 32:887-899.

17. de Sanctis,S: Eine Methode zum Monitoring von säurebedingtem Zahnhartsubstanzverlust. *Dissertation, Gießen* (2001)
18. Dijkman,A, Huizinga,E, Ruben,J, und Arends,J: Remineralization of human enamel in situ after 3 months: the effect of not brushing versus the effect of an F dentifrice and an F-free dentifrice. *Caries Res* (1990); 24:263-266.
19. Dijkman,AG, Schuthof,J, und Arends,J: In vivo remineralization of plaque-induced initial enamel lesions- a microradiographic investigation. *Caries Res* (1986); 20:202-208.
20. Dodds,MW und Edgar,WM: Interactions between fluoride and plaque in the remineralization of enamel caries-like lesions. *Am J Dent* (1991); 4:111-114.
21. Dunipace,AJ, Hall,AF, Kelly,SA, Beiswanger,AJ, Fischer,GM, Lukantsova,LL *et al.*: An in situ interproximal model for studying the effect of fluoride on enamel. *Caries Res* (1997); 31:60-70.
22. Epstein,JB, van der Meij,EH, Lunn,R, und Stevenson-Moore,P: Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (1996); 82:268-275.
23. Exterkate,RA, Damen,JJ, und ten Cate,JM: A single-section model for enamel de- and remineralization studies. 1. The effects of different Ca/P ratios in remineralization solutions. *J Dent Res* (1993); 72:1599-1603.
24. Featherstone,JD, ten Cate,JM, Shariati,M, und Arends,J: Comparison of artificial caries-like lesions by quantitative microradiography and microhardness profiles. *Caries Res* (1983); 17:385-391.

25. Fejerskov O: Dynamics of caries formation. In: Fluoride in Dentistry (1996); 188-192, Munksgaard, Kopenhagen
26. Ganss,C, Klimek,J, Schaffer,U, und Spall,T: Effectiveness of two fluoridation measures on erosion progression in human enamel and dentine in vitro. *Caries Res* (2001); 35:325-330.
27. Gelhard,TB und Arends,J: Microradiography of in vivo remineralized lesions in human enamel. II. *J Biol Buccale* (1984); 12:59-65.
28. Goorhuis,J und Purdell-Lewis,DJ: 0.25% and 0.4% amine fluoride gel for weekly topical application. An in vivo study on human dental enamel. *Caries Res* (1986); 20:458-464.
29. Groeneveld,A: Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? *J Dent Res* (1990); 69 Spec No:751-5; discussion 820-3. Review.:751-755.
30. Hausen,H, Karkkainen,S, und Seppä,L: Application of the high-risk strategy to control dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol* (2000); 28:26-34.
31. Helfenstein,U und Steiner,M: Fluoride varnishes (Duraphat): a meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* (1994); 22:1-5.
32. Hellwig,E und Lussi,A: What is the optimum fluoride concentration needed for the remineralization process? *Caries Res* (2001); 35 Suppl 1:57-59.
33. Hellwig, E und Lennon, AM: Systemic versus topical fluoride. *Caries Res* (2004); 38 :257-62.
34. Horowitz HS, Ismail AI: Topical fluorides in caries prevention. In: Fluoride in Dentistry (1996); 311-327, Munksgaard, Kopenhagen.

35. Hotz PR: Anwendung der Fluoride in der Zahnmedizin. *Oralprophylaxe* (1997);19:11-18.
36. Imfeld,T: Prevention of progression of dental erosion by professional and individual prophylactic measures. *Eur J Oral Sci* (1996); 104:215-220.
37. International Organization for Standardization. ISO 61109-Dentistry Toothpaste Requirements, Testmethods and Marking. Dupuis J (ed) [Dir.76/768/EEC] (1994), International Standard, Geneva
38. Jansma,J, Vissink,A, Gravenmade,EJ, de Josselin de Jong,E, Jongebloed,WL, und Retief,DH: A model to investigate xerostomia-related dental caries. *Caries Res* (1988); 22:357-361.
39. Klimek,J, Hellwig,E, und Ahrens,G: Fluoride taken up by plaque, by the underlying enamel and by clean enamel from three fluoride compounds in vitro. *Caries Res* (1982); 16:156-161.
40. Koch,G, Bergmann-Arnadottir,I, Bjarnason,S, Finnbogason,S, Hoskuldsson,O, und Karlsson,R: Caries-preventive effect of fluoride dentifrices with and without anticalculus agents: a 3-year controlled clinical trial. *Caries Res* (1990); 24:72-79.
41. Koch,G, Petersson,LG, Kling,E, und Kling,L: Effect of 250 and 1000 ppm fluoride dentifrice on caries. A three-year clinical study. *Swed Dent J* (1982); 6:233-238.
42. Lagerlöf,F: Effects of flow rate and pH on calcium phosphate saturation in human parotid saliva. *Caries Res* (1983); 17:403-411.
43. Lagerweij,MD und 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* (2002); 36:270-274.

44. Luscher,B, Regolati,B, und Mühlemann,HR: Effect of amine fluorides on plaque and caries (in vitro and animal investigations). *Helv Odontol Acta* (1974); 18:Suppl-8.
45. Madlena,M, Nagy,G, Gabris,K, Marton,S, Keszthelyi,G, und Banoczy,J: Effect of amine fluoride toothpaste and gel in high-risk groups of hungarian adolescents. *Caries Res* (2001); 35:265-316.
46. Manning,RH und Edgar,WM: Intra-oral models for studying de- and remineralization in man: methodology and measurement. *J Dent Res* (1992); 71 Spec No:895-900.
47. Marks,RG, D´Agostino,R, und Moorhead,JE: A fluoride dose-response evaluation in an anticaries clinical trial. *J Dent Res* (1992);71:1286-1291.
48. Marthaler,TM: Confidence limits of results of clinical caries tests with fluoride administration. *Caries Res* (1971); 5:343-372.
49. Marthaler,TM: Cariostatic efficacy of the combined use of fluorides. *J Dent Res* (1990); 69 Spec No:797-800; discussion 820-3.:797-800.
50. Marthaler,TM, König,KG, und Mühlemann,HR: The effect of a fluoride gel used for supervised toothbrushing 15 or 30 times per year. *Helv Odontol Acta* (1970); 14:67-77.
51. Mathiesen,AT, Ogaard,B, und Rølla,G: Oral hygiene as a variable in dental caries experience in 14-year-olds exposed to fluoride. *Caries Res* (1996); 30:29-33.
52. Mellberg,JR, Castrovince,LA, und Rotsides,ID: In vivo remineralization by a monofluorophosphate dentifrice as determined with a thin-section sandwich method. *J Dent Res* (1986); 65:1078-1083.

53. Mellberg, JR, Chomicki, WG, Mallon, DE, und Castrovina, LA: Remineralization in vivo of artificial caries lesions by a monofluorophosphate dentifrice. *Caries Res* (1985); 19:126-135.
54. Naleway, C: Proceedings. Workshop on the technological advances in intra-oral models systems used to assess cariogenicity. *J Dent Res* (1992); 71:801
55. Murray JJ: Fluoride in caries prevention. (1991); *Wright, Oxford*.
56. Obersztyn, A: Amine fluoride gel in a caries prophylaxis program for soldiers in Poland. *Community Dent Oral Epidemiol* (1984); 12:288-291.
57. Ogaard, B, Seppä, L, und Rølla, G: Professional topical fluoride applications-clinical efficacy and mechanism of action. *Adv Dent Res* (1994); 8:190-201.
58. Ostrom, CA, Koulourides, T, Hickman, F, und McGhee, JR: Microbial characterization of an experimental cariogenic plaque in man. *J Dent Res* (1977); 56:550-558.
59. O'Mullane, DM: Introduction and rationale for the use of fluoride for caries prevention. *Int Dent J* (1994); 44:257-261.
60. Petersson, GH und Bratthall, D: The caries decline: a review of reviews. *Eur J Oral Sci* (1996); 104:436-443.
61. Pitts, NB: Diagnostic tools and measurements-impact on appropriate care. *Community Dent Oral Epidemiol* (1997); 25:24-35.
62. Purdell-Lewis, DJ, Groeneveld, A, und Arends, J: Hardness tests on sound enamel and artificially demineralized white spot lesions. *Caries Res* (1976); 10:201-215.

63. Reich,E: How to measure the Effects of Fluoride Treatments in Clinical Trials? *Caries Res* (2001); 35:34-39.
64. Ripa,LW: Review of the anticaries effectiveness of professionally applied and self-applied topical fluoride gels. *J Public Health Dent* (1989); 49(5 Spec No):297-309.
65. Röllä,G, Ogaard,B, und de Almeida Cruz,R: Clinical effect and mechanism of cariostatic action of fluoride-containing toothpastes: A review. *Int Dent J* (1991); 41:171-174.
66. Schäfer,F: Evaluation of the anticaries benefit of fluoride toothpastes using an enamel insert model. *Caries Res* (1989); 23:81-86.
67. Schäfer,F, Raven,SJ, und Parr,TA: The effect of lesion characteristic on remineralization and model sensitivity. *J Dent Res* (1992); 71 Spec No:811-813.
68. Seppä,L und Pöllänen,L: Caries preventive effect of two fluoride varnishes and a fluoride mouthrinse. *Caries Res* (1987); 21:375-379.
69. Silverstone,LM, Hicks,MJ, und Featherstone,MJ: Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. II. Surface morphology of sound enamel and carieslike lesions of enamel. *Quintessence Int* (1988); 19:773-785.
70. Stephen,KW, Creanor,SL, Russell,JI, Burchell,CK, Huntington,E, und Downie,CF: A 3-year oral health dose-response study of sodium monofluorophosphate dentifrices with and without zinc citrate: anti-caries results. *Community Dent Oral Epidemiol* (1988); 16:321-325.
71. Stookey,GK, Schemehorn,BR, Cheetham,BL, Wood,GD, und Walton,GV: In situ fluoride uptake from fluoride dentifrices by carious enamel. *J Dent Res* (1985); 64:900-903.

72. Strang,R, Damato,FA, und Stephen,KW: Comparison of in vitro demineralization of enamel sections and slabs. *Caries Res* (1988); 22:348-349.
73. Sundstrom,F, Fredriksson,K, Montan,S, Hafstrom-Bjorkman,U, und Strom,J: Laser-induced fluorescence from sound and carious tooth substance: spectroscopic studies. *Swed Dent J* (1985); 9:71-80.
74. ten Bosch,JJ, van der Mei,HC, und Borsboom,PC; Optical monitor of in vitro caries. A comparison with chemical and microradiographic determination of mineral loss in early lesions. *Caries Res* (1984); 18:540-547.
75. ten Cate,JM: In situ models, physico-chemical aspects. *Adv Dent Res* (1994); 8:125-133.
76. ten Cate,JM: Consensus statements on fluoride usage and associated research questions. *Caries Res* (2001); 35 Suppl 1:71-73.
77. ten Cate,JM und Exterkate,RA: Use of the single-section technique in caries research. *Caries Res* (1986); 20:525-528.
78. ten Cate,JM, Plassche-Simons,YM, und van Strijp,AJ: Importance of model parameters in the assessment of intra-oral remineralization. *J Dent Res*(1992); 71 Spec No:879-883.
79. ten Cate,JM und Rempt,HE: Comparison of the in vivo effect of a 0 and 1,500 ppmF MFP toothpaste on fluoride uptake, acid resistance and lesion remineralization. *Caries Res* (1986); 20:193-201.
80. Toutenburg H, Toutenburg S. In situ-Studie zur Fluoridaufnahme und zur Remineraliation von in vitro demineralisiertem Zahnschmelz nach Anwendung von Fluoridgelees verschiedener Konzentration. *Clin.Prev.Dent.* 1, 7. 8-6-1999. Ref Type: Report

81. Truin,GJ, Konig,KG, de Vries,HC, Mulder,J, und Plasschaert,AJ:
Trends in caries prevalence in 5-, 7- and 11-year-old schoolchildren in
The Hague between 1969 and 1989. *Caries Res* (1991); 25:462-467.
82. Van Loveren,C: Caries en fluoride. *Ned Tijdschr Tandheelkd* (1992);
98:220-224.
83. van Rijkom,HM, Truin,GJ, und 't Hof,MA: A meta-analysis of clinical
studies on the caries-inhibiting effect of fluoride gel treatment. *Caries
Res* (1998); 32:83-92.
84. Wallace,MC, Retief,DH, und Bradley,EL.: The 48-month increment of
root caries in an urban population of older adults participating in a
preventive dental program. *J Public Health Dent* (1993); 53:133-137.
85. Wefel,JS: Working Group Report 2: In situ caries models, saliva,
microbiology, and statistical considerations. *Adv Dent Res* (1995);
9:335-337.
86. Wefel,JS und Jensen,ME: An intra-oral single-section
demineralization/remineralization model. *J Dent Res* (1992); 71 Spec
No:860-3.:860-863.
87. Wefel,JS: Effects of fluoride on caries development and progression
using intra-oral models. *J Dent Res* (1990); 69:626-633
88. Wefel,JS, Maharry,GJ, Jensen,ME, und Harless,JD: Development of
an intra-oral single-section remineralization model. *J Dent Res* (1987);
66:1485-1489.
89. Zimmer,S, Bizhang,M, Seemann,R, Witzke,S, und Roulet,JF.: The
effect of a preventive program, including the application of low-
concentration fluoride varnish, on caries control in high-risk children.
Clin Oral Investig (2001); 5:40-44.

ERKLÄRUNG

Ich erkläre: Ich haben die vorliegende Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen haben ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig- Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Joachim Klimek für die Überlassung des Themas und für die jederzeit angenehme fachliche Beratung und freundliche Unterstützung danken.

Frau Dr. Carolina Ganß danke ich für ihr großes Engagement bei der Durchführung dieser Studie und für ihre mitreißende Begeisterung und ständige Motivation während aller Phasen dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Jens Belzer, der unzählige Stunden in abgedunkelten Räumen zugebracht hat, um die Auswertung der Filme und Messkurven vorzunehmen. Sein offenes Ohr für große und kleine Fragen und sein ausgeglichenes Wesen haben die Zusammenarbeit sehr angenehm gestaltet.

Frau Birgit Meier sei für die Bereitstellung der technischen Hilfsmittel gedankt.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Ehemann Axel, der mir immer wieder den Rücken frei gehalten hat und die Betreuung der Kinder sowie die Arbeit in der Praxis alleine gemeistert hat. Danke für die große Unterstützung!

Schließlich möchte ich mich bei meinen lieben Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben und mich jederzeit finanziell unterstützt haben. Hvala vam od srca!

LEBENS LAUF

Name	Alexandra Rudolph, geb. Melvan
Geburtsdatum	24.02.1971
Geburtsort	Kelkheim/ Taunus
Staatsanghörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Ehemann	Axel Rudolph
Kinder	Anna Zoe, 26.12.2001 Zara, 17.02.2004
Eltern	Vladimir Melvan Ivka Melvan, geb. Gržan
Geschwister	Davor Melvan
Schul Ausbildung	1978-1982 Grundschule Rotebergschule, Dillenburg 1982-1991 Gymnasium Wilhelm-von-Oranien-Schule, Dillenburg 1991 Erwerb der Allg. Hochschulreife
Hochschulausbildung	Nov.1991- März 1992 Studium der Zahnheilkunde Ludwig-Maximilian-Universität, München April 1992- Dez. 1996 Studium der Zahnheilkunde Justus- Liebig- Universität, Gießen

Berufliche Tätigkeit

März 1994 Zahnärztliche Vorprüfung

Dez. 1996 Zahnärztliche Prüfung

April 1997 Approbation

Mai 1997- Okt.1997 Vorbereitungsassistentin in der
Zahnärztlichen Praxis T. Will, Wetzlar

Okt. 1997- Sept. 2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin
an der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und
Präventive Zahnheilkunde des Zentrums für
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Justus- Liebig-
Universität, Gießen

Seit Januar 2003 Niederlassung in

Gemeinschaftspraxis mit Ehemann Axel Rudolph,
Ober- Ramstadt