

Universität Witten/Herdecke

Fakultät für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Das Remineralisationspotential der Fluoridformulierung in Denttabs®-
Zahnpflegetabletten auf artifizielle Kariesläsionen – Eine *in-vitro* Studie

Thomas Kremniczky

2007

Inhaltsverzeichnis

1. Denttabs®	
2. Zielstellung	3
3. Material und Methode	
3.1 Polarisationsmikroskopie – qualitative Evaluation	4
3.2 Deskriptive Statistik – quantitative Evaluation	10
4. Ergebnisse	
4.1 Fluoride und Zahnhartsubstanzen, strukturell - chemische Interaktionen	24
4.2 Qualitative Evaluation	28
4.3 Quantitative Evaluation	30
4.4 Schlussfolgerung – Denttabs®-Zahnpflegetabletten als Fluoridsupplement	33
5. Zusammenfassung	39
6. Summary	41
7. Literaturverzeichnis	43

1. Denttabs®

Substanzen zur Reinigung der Zähne mit Zusätzen zur Verbesserung der Atemluft sowie mit therapeutisch oder pharmakologisch wirksamen Bestandteilen werden schon seit vielen Jahrhunderten benutzt. Die früher vorwiegend angewandten Zahnpulver und Suspensionen spielen mengenmäßig in unserer Zeit keine wesentliche Rolle mehr. Zum Erreichen der erwähnten kosmetischen, therapeutischen und prophylaktischen Wirkungen werden heute überwiegend Zahncremes benutzt. Definitionsgemäß sind Zahncremes Zahn- und Mundpflegemittel. Sie werden der Gruppe der Kosmetika zugeordnet und sind keine Arzneimittel. Kosmetische Mittel sind im Sinne des Gesetzes Stoffe oder Zubereitungen, „...die dazu bestimmt sind äußerlich am Menschen oder in seiner Mundhöhle zur Reinigung und Pflege...“ angewendet zu werden. Nach der Kosmetik-Verordnung dürfen Zahncremes bei „...Bestimmungsmäßigem oder vorauszusehendem Gebrauch...“ keine Gesundheitsschäden verursachen. Um dies zu realisieren, wurden detaillierte Einzelstoffvorschriften gesetzlich verankert. „Die einzelnen Rohstoffe...“ der Zahncremes „...dürfen untereinander nicht in Wechselwirkung treten, keine schädlichen Zwischenprodukte bilden und sich gegenseitig nicht inaktivieren.“, *Verordnung über Kosmetische Mittel, BGBl I Stand 2005*. Die *Federation Dentaire International*, definiert alle Zahnpflegetabletten, in Form von Cremes, Gelees, Pulver, Lösungen oder in diesem Fall in Form von Tabletten, als Substanzen, die dazu bestimmt sind zugängliche Zahnflächen mit einer Zahnbürste zu reinigen. An die Eigenschaften dieser Zahnpflegetabletten stellt die *FDI* Anforderungen, die die Produktsicherheit wahren (*Moss, 1999*), welche die Denttabs®-Zahnpflegetabletten erfüllen.

Die Novität in der Tabletten-Darreichungsform stellt eine Alternative zu herkömmlichen Zahncremes dar. Die minimalistische Rezeptur soll folgende Anforderungen erfüllen (*Gängler et al., 2004*):

- optimale Bioverfügbarkeit von aktiven Fluoridionen,
- Speichelstimulation als wichtigste Remineralisationsquelle durch Vitamin C,
- gesteuerte Remineralisation durch Einstellung des pH-Wertes auf 5,5,
- geringere, aber ausreichende Abrasivität durch Kombination mikrokristalliner Zellulose mit Kleinstpartikel-Abrasiva,
- hohe Hitze- und Kältebeständigkeit,
- lange Lagerungsfähigkeit unter allen klimatischen Bedingungen,
- geringes Gewicht und eine geringe Tensidkonzentration,
- keine Konservierungsstoffe, Feuchtmittel und keine Bindemittel.



Abbildung 3 DENTTABS®, proDentum Dentaltechnik GmbH, D-Berlin

2. Zielstellung

Das Ziel dieser *in-vitro* Studie war die Untersuchung des Remineralisationspotentials von Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten auf artifizielle Kariesläsionen nach chemischer Auslösung. Es wurden Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten mit 1450 ppm F⁻ und 4350 ppm F⁻ aus Natriumfluorid zwei Kontrollgruppen gegenübergestellt, welche standardisiert als eine negative und eine positive Kontrolle herangezogen worden sind. Der Goldstandard dieser Untersuchung stellte das zyklische Modell der De- und Remineralisation in Verbindung mit der polarisationsmikroskopischen Analyse dar.

3. Material und Methode

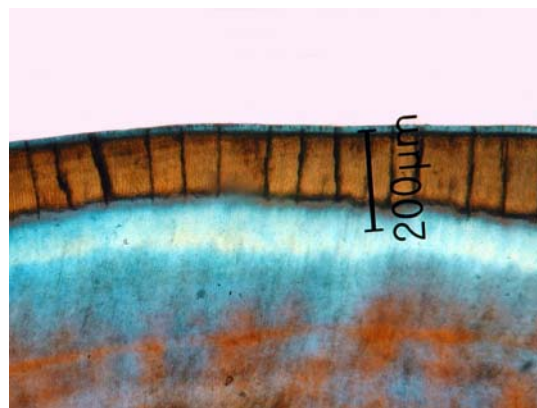
3.1 Polarisationsmikroskopie - qualitative Evaluation

Die artifiziell generierten Läsionen wiesen ähnliche strukturelle Charakteristiken auf wie in-vivo etablierte Kariesläsionen. Im Gegensatz zu Läsionen bakterieller Genese stellten sich die in-vitro Läsionen mit einer gering ausgeprägten morphologischen Variabilität und Individualität dar.

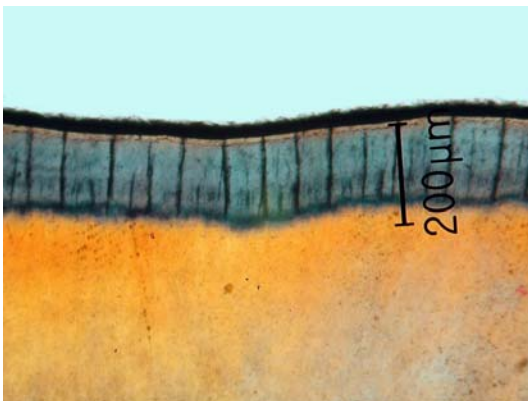
Gruppe N:



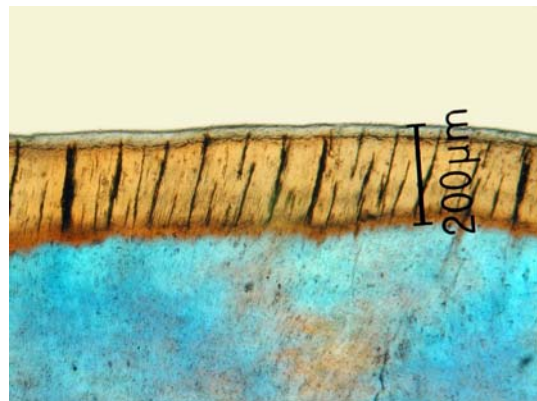
32



33



34



35

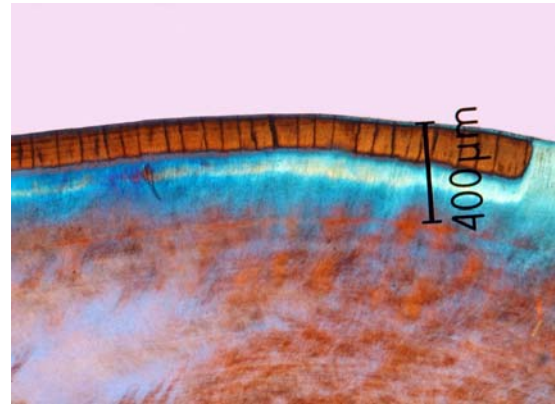
Abbildungen 32-35 Polarisationsmikroskopie der Gruppe N: charakteristische in-vitro generierte Läsionsmorphologie ohne Anzeichen von Remineralisationen, 4 von insgesamt 30 evaluierten Präparaten

Die Läsionsdimensionierung der Gruppe N war am stärksten ausgeprägt. Die superfizielle Zone stellte sich in 100 % als homogen dar. Der Körper der Läsion wies in 90,0 % der Präparate eine homogene Strukturierung auf. Die transluzente Zone konnte in 85,0 % der Schliﬀpräparaten detektiert werden. Es lagen keine Laminationen vor.

Gruppe P:



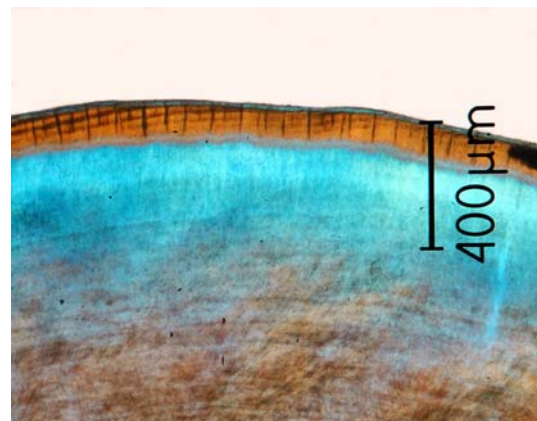
36



37



38

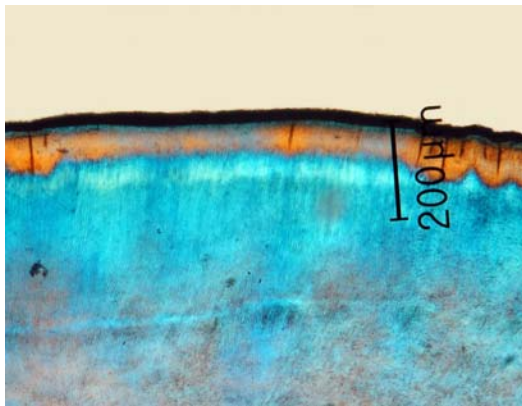


39

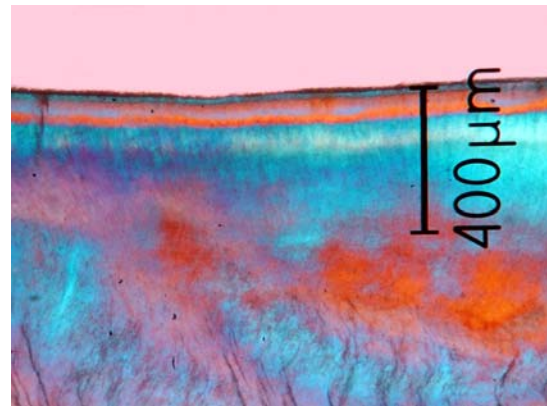
Abbildungen 36-39 Polarisationsmikroskopie der Gruppe P: in-vitro generierte Läsionsmorphologie mit deutlicher Schmelzkarieszoneneinteilung bei Vorhandensein von remineralisierender Ionen, 4 von insgesamt 36 evaluierten Präparaten

Die Läsionsdimensionierung bzw. die Läsionstiefe der Gruppe P stellte sich geringer dar als bei der Gruppe N. Die superfizielle Zone wies eine 100 % Integrität auf, der Körper der Läsion war in 87,5 % der untersuchten Präparate homogen. Laminationen konnten in 8,3 % der Fälle interpretiert werden. Die transluzente Zone wurde bei 95,8 % der Präparate festgestellt.

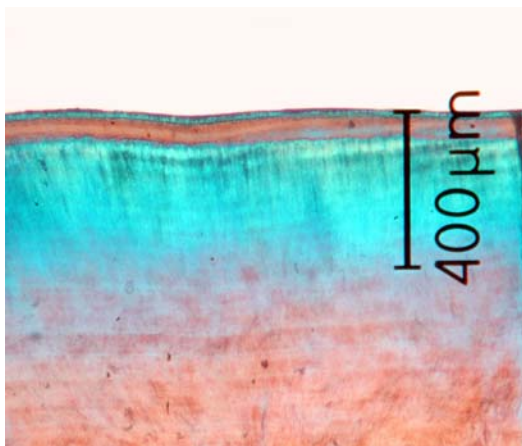
Gruppe D1:



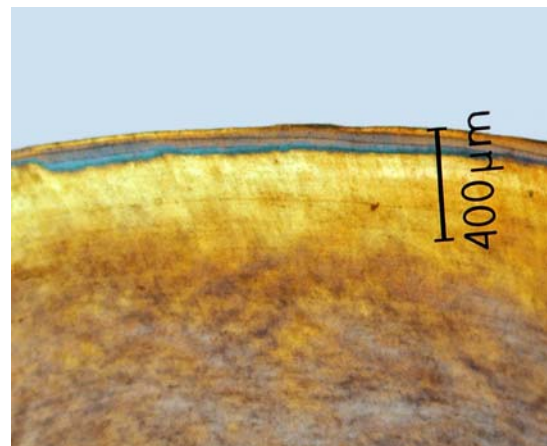
40



41



42

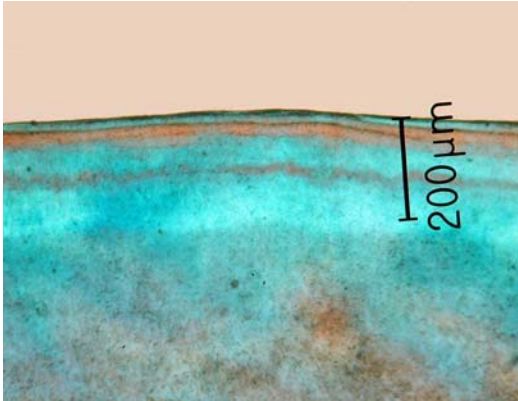


43

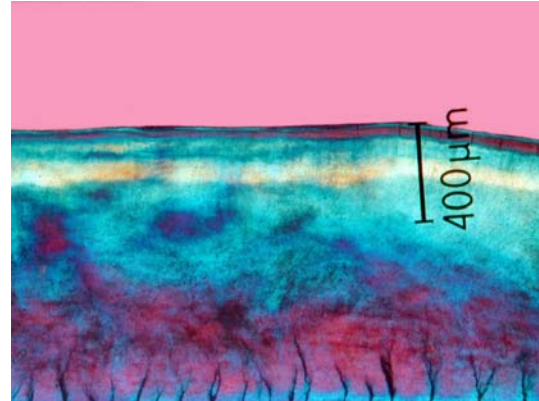
Abbildungen 40-43 Polarisationsmikroskopie der Gruppe D1: in-vitro generierte Läsionsmorphologie mit Laminationerscheinungen bei Vorhandensein von remineralisierender Ionen und F-Ionen, 4 von insgesamt 36 evaluierten Präparaten

Die Gesamtläsionsausdehnung fiel in dieser Gruppe geringer aus als bei den Kontrollgruppen. Die superfizielle Zone konnte in 83,3 % der Präparate als homogen charakterisiert werden. In 75,0 % der Präparate stellte sich der Körper der Läsion als homogen dar. Laminationen konnten in 37,0 % der Präparate festgestellt werden, wobei diese stärker ausgeprägt waren als bei der Gruppe P. Eine transluzente Zone wurde in 100 % des Untersuchungsgutes ermittelt.

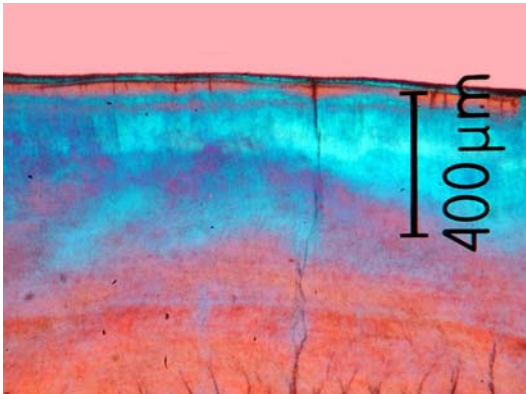
Gruppe D2:



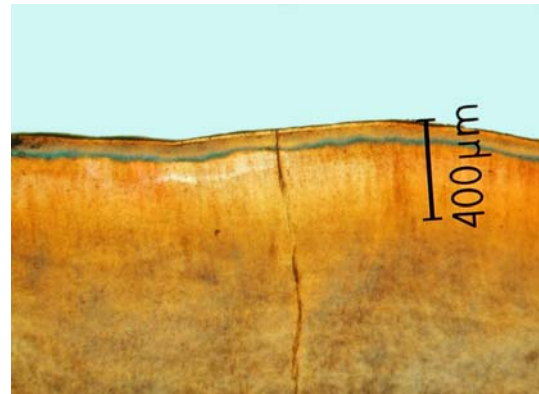
44



45



46



47

Abbildungen 44-47 Polarisationsmikroskopie der Gruppe D2: in-vitro generierte Läsionsmorphologie mit markanten Laminationserscheinungen und Inhomogenitäten der Schmelzkarieszonen, 4 von insgesamt 36 evaluierten Präparaten

Die Läsionstiefe dieser Gruppe war von allen Gruppen am geringsten ausgeprägt. Die superfizielle Zone stellte sich in 70,8 % der Fälle als homogen dar, der Körper der Läsion wurde bei 62,5 % der Präparate als homogen charakterisiert. Laminationen wurden in 45,8 % der Präparate ermittelt und wiesen die stärkste Ausprägung von allen vier Gruppen auf. Eine transluzente Zone konnte zu 100 % detektiert werden, mit der prägnantesten Ausprägung im Sinne der Läsionstiefe.

Die Gegenüberstellung der vier Untersuchungsgruppen stellte deutliche Unterschiede bei der qualitativen Evaluation der Schmelzkarieszonen heraus. Die Homogenität der

superfiziellen Zone nahm von der Gruppe N mit 100 % bis auf 70,8 % bei der Gruppe D2 ab. Die zweite Gruppe P wies eine Homogenität der superfiziellen Zone in 100 % der Präparate auf, die Gruppe D1 ließ in 83,3 % der Präparate eine homogene superfizielle Zone erkennen.

Die Integrität des Körpers der Läsion wies ähnliche Charakteristiken auf. Eine Homogenität des Körpers der Läsion war bei der Gruppe N in 90,0 % der Präparate nachzuweisen, in 87,5 % der Präparate bei der Gruppe P, in 75,0 % der Präparate bei der Gruppe D1 und bei 62,5 % der Präparate der Gruppe D2 wurde der Körper der Läsion als homogen charakterisiert.

Tabelle 12: Prozentuale Verteilung der qualitativen Bewertungskriterien

Gruppe	Superfizielle Zone homogen	Körper der Läsion homogen	Laminationen vorhanden	Transparenzzone vorhanden
N	100 %	90,0 %	-	85,0 %
P	100 %	87,5 %	8,3 %	95,8 %
D 1	83,3 %	75,0 %	37,0 %	100 %
D 2	70,8 %	62,5 %	45,8 %	100 %

Laminationen resultierend aus der Remineralisation sind in der Gruppe N nicht vorhanden. 8,3 % der Präparate der Gruppe P weisen Laminationen auf, in der Gruppe D1 ließen sich in 37,0 % der Präparate Remineralisationsschübe nachweisen. Das häufigste Vorkommen von Laminationen konnte in der Gruppe D2 mit 45,8 % verzeichnet werden.

Die Transparenzzone war in den Gruppen D1 und D2 zu 100 % vertreten, in der Gruppe N war in 85,0 % der Präparate eine Transparenzzone zu ermitteln. Die Gruppe P wies in 95,8 % der Schliffpräparate eine zu detektierende Transparenzzone auf. Die Transparenzzone in der Gruppe D2 war quantitativ als auch qualitativ am deutlichsten ausgeprägt.

Gemäß der Ermittlung der prozentualen Verteilung der jeweiligen Schmelzkarieszonen konnte eine markante Tendenz zwischen den einzelnen Gruppen herausgestellt werden.

Die Analyse der superfiziellen Zone ergab eine Abnahme in deren Homogenität, wobei dies nur in den Gruppen D1 und D2 erkennbar wurde:

$$N = P > D1 > D2.$$

Eine stetige tendenzielle Abnahme der Homogenitätsmerkmale war bei der Bewertung des Körpers der Läsion zu erkennen:

$$N > P > D1 > D2.$$

Remineralisationsschübe im Sinne von Laminationen wiesen eine Zunahme von der Gruppe N bis zur Gruppe D2 auf. Es stellte sich ein markanter Anstieg der Laminationserscheinungen ab der Gruppe D1 dar:

$$N < P < D1 < D2.$$

Die Evaluation der Transparenzzone prägte ebenfalls eine zunehmende Tendenz, wobei deren Vorkommen in der Gruppe D1 und in der Gruppe D2 mit 100 % vertreten wurde:

$$N < P < D1 = D2.$$

Zusammenfassend lässt sich herausstellen, dass die Homogenität der superfiziellen Zone und des Körpers der Läsion von der Gruppe N bis zur Gruppe D2 abnahmen, das Vorhandensein von Laminationen und der Transparenzzone von der Gruppe N bis zur Gruppe D2 zunahm. Die Gesamtausdehnung bzw. die Tiefenausdehnung der Läsionen nahm von der Gruppe N bis zur Gruppe D2 markant ab.

3.2 Deskriptive Statistik der quantitativen Evaluation

Die statistische Analyse der 1380 Datenwerte wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Kruskal-Wallis-H-Test realisiert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde bei 5 % festgelegt um zwischen hochsignifikanten, $p < 0,005$, und signifikanten Ergebnissen, $p < 0,05$, zu unterscheiden. Rangbindungen wurden durch die Ermittlung des arithmetischen Mittels kompensiert, tabellarisch sind die Datensätze der Ränge des mittleren Ranges und der Rangsumme unkorrigiert bzw. ursprünglich dargestellt.

Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test des volumetrischen Datensatzes der superfiziellen Zone aller Gruppen in allen Gegenüberstellungsvarianten

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Superfizielle Zone (μm)	N	240	339,65	81516,50	16523,500
	P	288	201,87	58139,50	
	Gesamt	528			
Superfizielle Zone (μm)	N	240	347,23	83334,00	14706,00
	D1	288	195,56	56322,00	
	Gesamt	528			
Superfizielle Zone (μm)	N	240	329,19	79005,50	19034,500
	D2	288	210,59	60650,50	
	Gesamt	528			
Superfizielle Zone (μm)	P	288	300,98	86683,00	37877,000
	D1	288	276,02	79493,00	
	Gesamt	576			
Superfizielle Zone (μm)	P	288	290,28	83599,50	40960,500
	D2	288	286,72	82576,50	
	Gesamt	576			
Superfizielle Zone (μm)	D1	288	283,31	81593,00	39977,000
	D2	288	293,69	84583,00	
	Gesamt	576			

Die mathematische Gegenüberstellung der Messdaten der superfiziellen Zone ergab hochsignifikante Unterschiede mit einem asymptotisch-2-seitigen Signifikanzniveau von $p=0,000$ für die Versuchsgruppe N mit den Gruppen P, D1 und D2. Die Analyse zwischen den Gruppen P, D1 und D2 und den zwischen Gruppen D1 und D2 ergab ein nicht signifikantes Testergebnis.

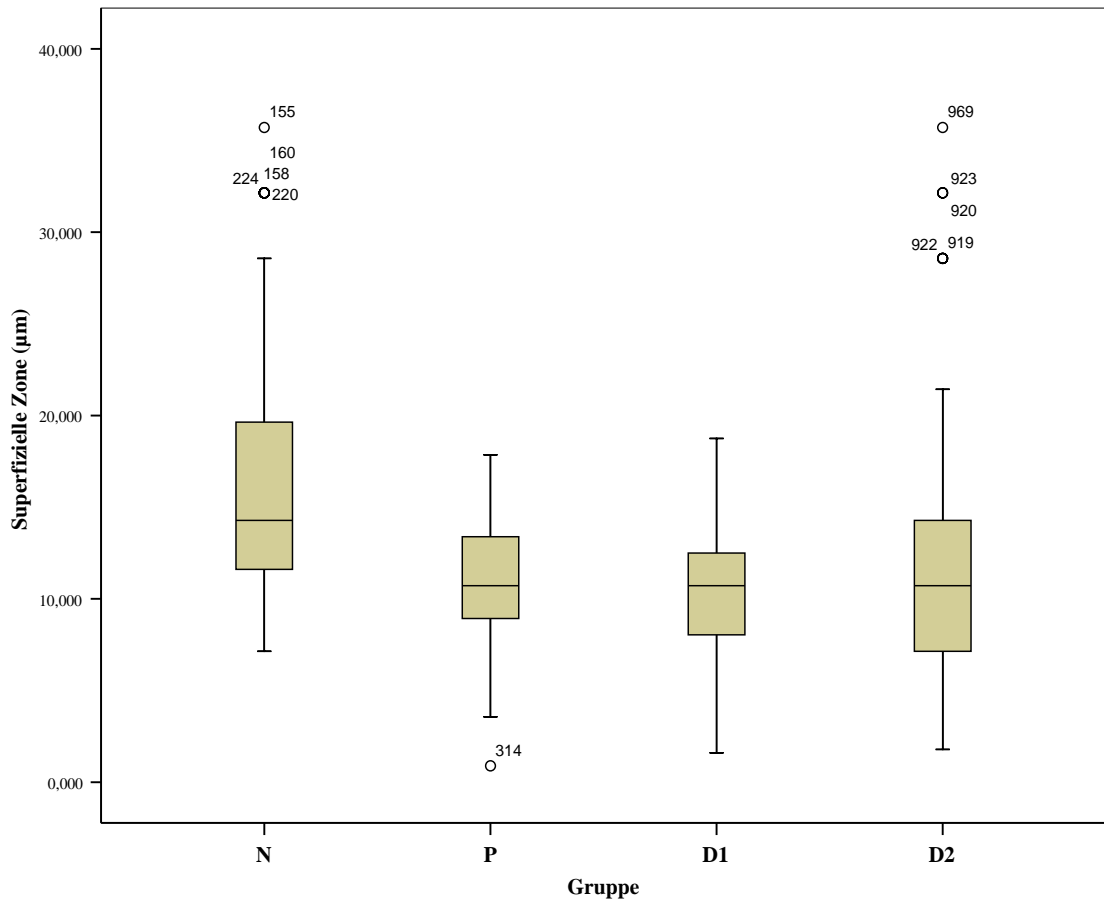


Abbildung 48 Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test der Signifikanzniveaus der superfiziellen Zone in μm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

Anhand der Abbildung 48 wird deutlich, dass die Tiefenausdehnung der superfiziellen Zone von der Gruppe P bis zur Gruppe D2 tendenziell abnahm. Die vierte Gruppe D2 wies volumetrisch größere Zahlenwerte auf als die Gruppe D1. Daraus lassen sich die volumetrischen Abhängigkeiten der superfiziellen Zone wie folgt formulieren:

$$N > P > D1 \sim D2.$$

Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test des volumetrischen Datensatzes des Körpers der Läsion aller Gruppen in allen Gegenüberstellungsvarianten

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Körper der Läsion (μm)	N	240	400,38	96091,50	
	P	288	151,27	43564,50	1948,500
	Gesamt	528			,000

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Körper der Läsion (μm)	N	240	408,48	98036,00	
	D1	288	144,51	41620,00	4,000
	Gesamt	528			,000

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Körper der Läsion (μm)	N	240	408,50	98040,00	
	D2	288	144,50	41616,00	,000
	Gesamt	528			,000

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Körper der Läsion (μm)	P	288	429,57	123716,50	
	D1	288	147,43	42459,50	843,500
	Gesamt	576			,000

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Körper der Läsion (μm)	P	288	432,43	124539,50	
	D2	288	144,57	41636,50	20,500
	Gesamt	576			,000

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Körper der Läsion (μm)	D1	288	422,75	121753,00	
	D2	288	154,25	44423,00	2807,000
	Gesamt	576			,000

Die mathematische Gegenüberstellung des Körpers der Läsion aller vier Gruppen ergaben hochsignifikante Unterschiede. Das Signifikanzniveau lag in allen Gegenüberstellungen bei $p=0,000$.

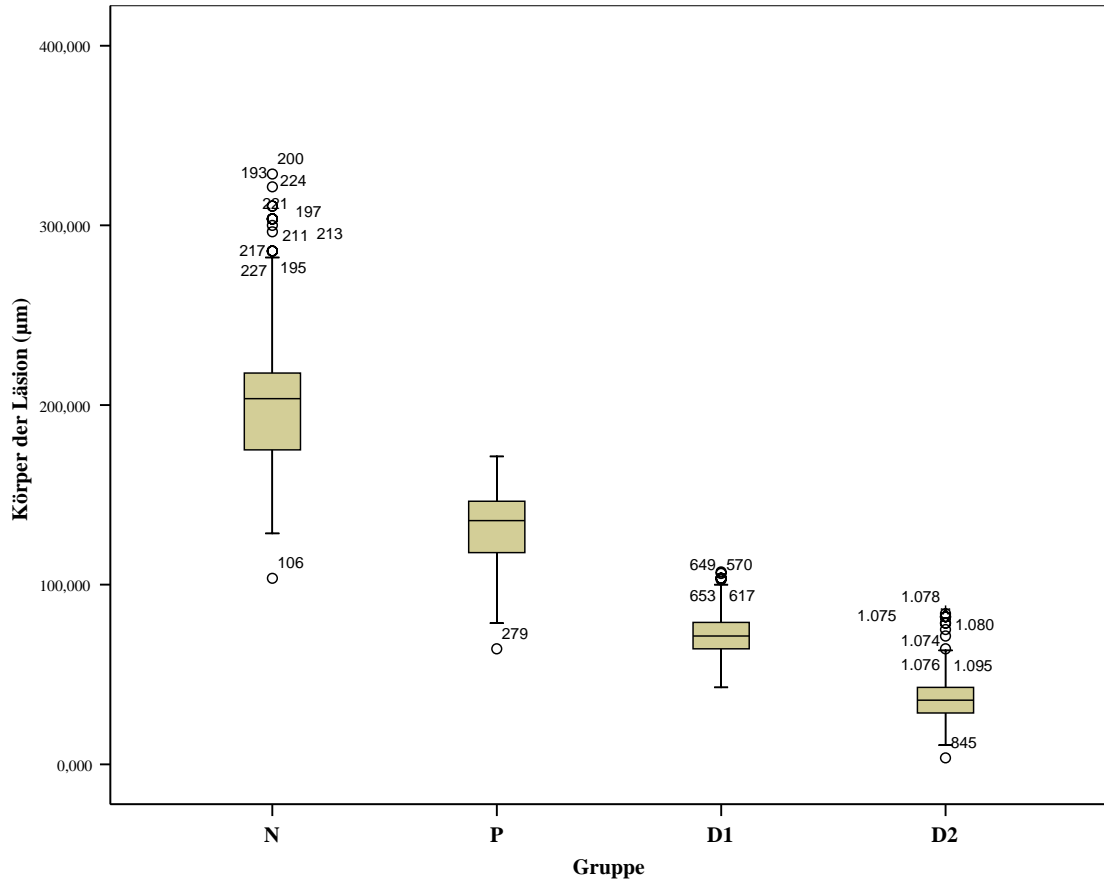


Abbildung 49 Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test der Signifikanzniveaus des Körpers der Läsion in μm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

Anhand der Abbildung 49 wird eine markante abnehmende Tendenz des Körpers der Läsion in Bezug auf dessen Läsionsausdehnung deutlich. Dabei ließ sich eine konstant-lineare Abnahme des Volumens des Körper der Läsion von der Gruppe P bis zur Gruppe D2 charakterisieren:

$$N > P > D1 > D2.$$

Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test des volumetrischen Datensatzes der Transluzenzzone aller Gruppen in allen Gegenüberstellungsvarianten

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Transluzenzzone (µm)	N	240	223,61	53665,50	24745,500 ,000
	P	288	298,58	85990,50	
	Gesamt	528			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Transluzenzzone (µm)	N	240	252,00	60479,00	31559,00 ,085
	D1	288	274,92	79177,00	
	Gesamt	528			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Transluzenzzone (µm)	N	240	215,30	51671,00	22751,000 ,000
	D2	288	305,50	87985,00	
	Gesamt	528			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Transluzenzzone (µm)	P	288	328,07	94485,50	30074,500 ,000
	D1	288	248,93	71690,50	
	Gesamt	576			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Transluzenzzone (µm)	P	288	262,12	75490,00	33874,000 ,000
	D2	288	314,88	90686,00	
	Gesamt	576			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Transluzenzzone (µm)	D1	288	241,30	69494,50	27878,500 ,000
	D2	288	335,70	96681,50	
	Gesamt	576			

Die mathematische Gegenüberstellung der Messdaten der Transluzenzzone unter den Gruppen N und D1 ergab ein nicht signifikantes Ergebnis mit $p=0,085$. Das Signifikanzniveau der übrigen Gegenüberstellungen lag bei $p=0,000$ und ist demnach als hochsignifikant einzustufen.

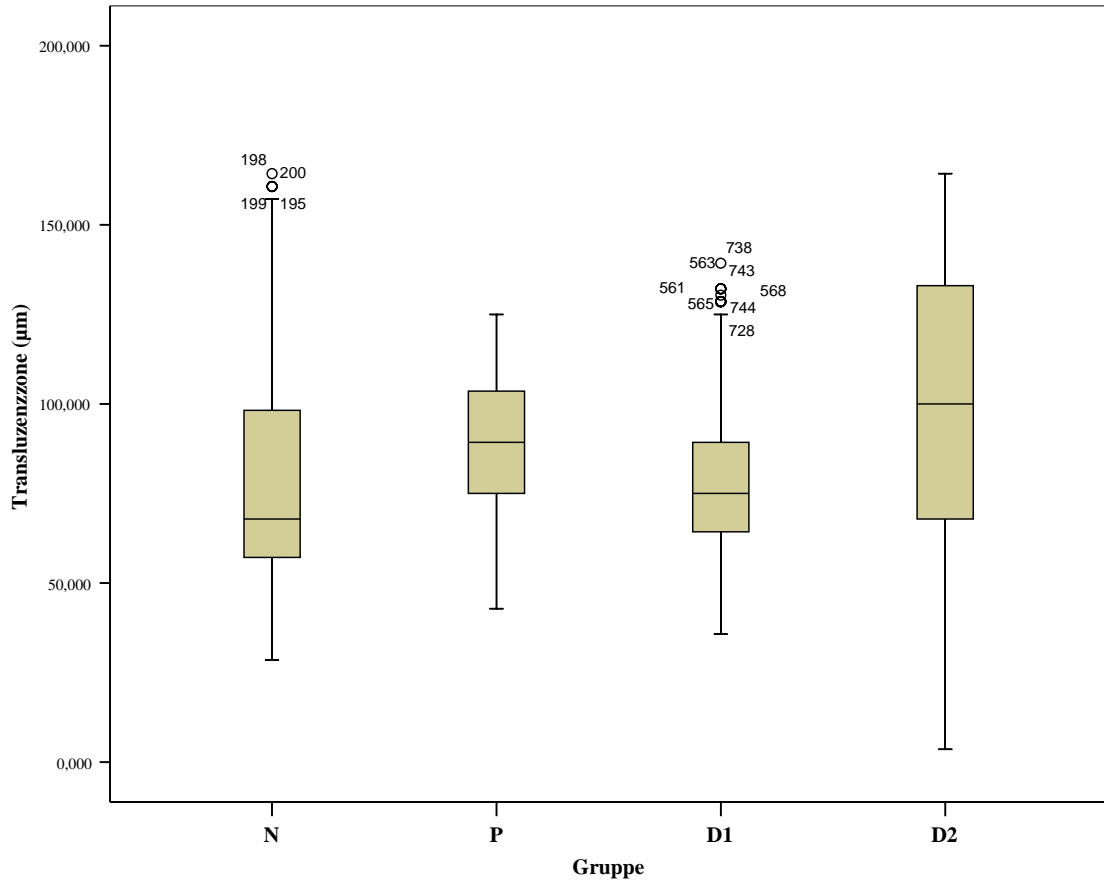


Abbildung 50 Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test der Signifikanzniveaus der Transluzenzzone in μm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

Die graphisch-analytische Gegenüberstellung der Transluzenzzone aller vier Gruppen verdeutlichte eine Zunahme dieser von der ersten Gruppe N zu der zweiten Gruppe P. Die dritte Gruppe D1 wies eine geringer ausgeprägte Transluzenzzone als die Gruppe P auf. Die vierte Gruppe D2 wurde durch die am stärksten ausgeprägte Transluzenzzone charakterisiert:

$$D2 > P > D1 > N.$$

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test des volumetrischen Datensatzes der Gesamtausdehnung aller Gruppen in allen Gegenüberstellungsvarianten

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Gesamtausdehnung (μm)	N	240	357,18	12318,000	,000
	P	288	187,27		
	Gesamt	528			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Gesamtausdehnung (μm)	N	240	407,70	191,000	,000
	D1	288	145,16		
	Gesamt	528			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Gesamtausdehnung (μm)	N	240	406,76	417,000	,000
	D2	288	145,95		
	Gesamt	528			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Gesamtausdehnung (μm)	P	288	415,93	4772,000	,000
	D1	288	161,07		
	Gesamt	576			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Gesamtausdehnung (μm)	P	288	413,72	5410,000	,000
	D2	288	163,28		
	Gesamt	576			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
Gesamtausdehnung (μm)	D1	288	312,24	34634,000	,001
	D2	288	264,76		
	Gesamt	576			

Die mathematische Gegenüberstellung der Messdaten für die Gesamtausdehnung aller vier Untersuchungsgruppen ergab hochsignifikante Unterschiede. Der Vergleich der dritten Gruppe D1 mit der vierten Gruppe D2 stellte einen hochsignifikanten Unterschied mit einem Signifikanzniveau von $p=0,001$ heraus. Die weiteren Gegenüberstellungen wurden mit einem Signifikanzniveau von $p=0,000$ verzeichnet.

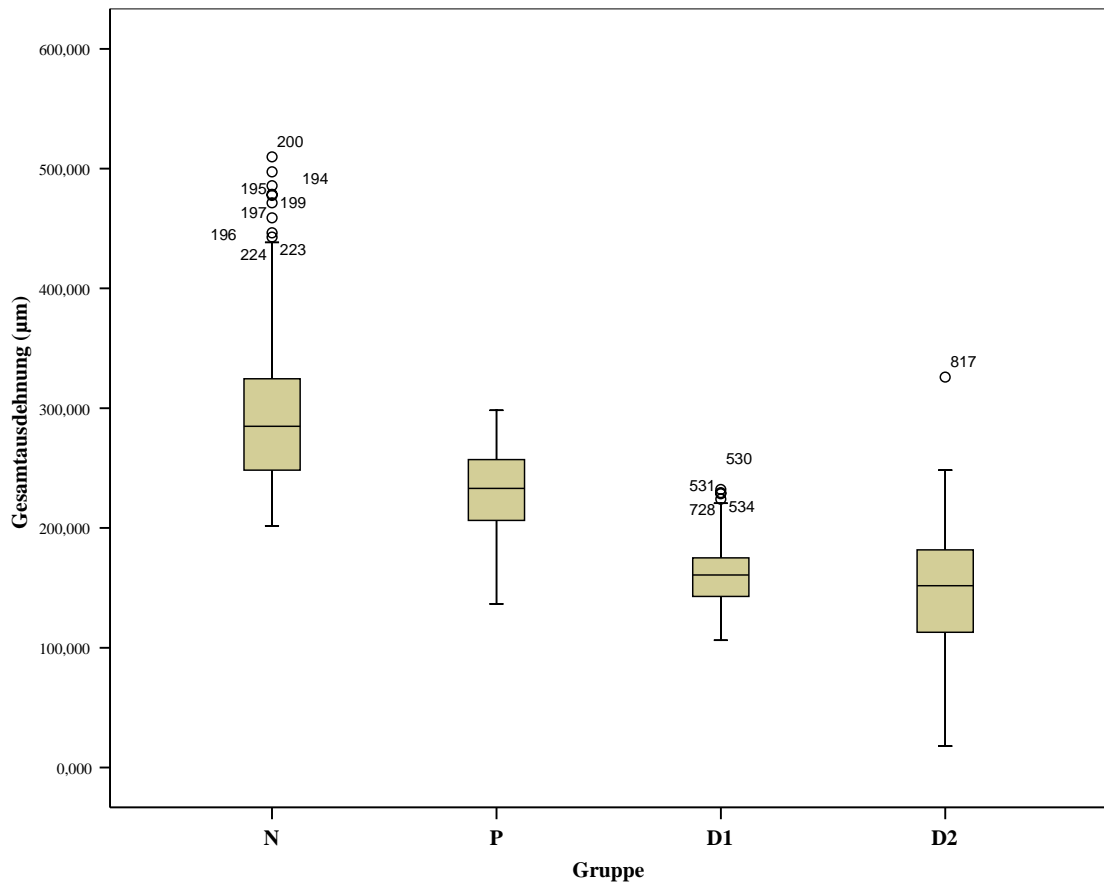


Abbildung 51 Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test der Signifikanzniveaus der Gesamtausdehnung in µm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

Die graphisch-analytische Gegenüberstellung der Messdaten der Gesamtausdehnung der Läsionen aller vier Gruppen verdeutlichte eine tendenzielle Abnahme der Läsions-tiefe von der Gruppe N bis zur Gruppe D2:

$$N > P > D1 \sim D2.$$

Tabelle 17: Mann-Whitney-U-Test des volumetrischen Datensatzes der maximal und minimal Ausdehnung aller Gruppen in allen Gegenüberstellungsvarianten

Gruppe		N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
maximal Ausdehnung (µm)	N	30	45,02	1350,50	194,500	,000
	P	36	23,90	860,50		
	Gesamt	66				
minimal Ausdehnung (µm)	N	30	44,43	1333,00	212,000	,000
	P	36	24,39	878,00		
	Gesamt	66				

Gruppe		N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
maximal Ausdehnung (µm)	N	30	51,50	1545,00	,000	,000
	D1	36	18,50	666,00		
	Gesamt	66				
minimal Ausdehnung (µm)	N	30	51,50	1545,00	,000	,000
	D1	36	18,50	666,00		
	Gesamt	66				

Gruppe		N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
maximal Ausdehnung (µm)	N	30	51,50	1545,00	,000	,000
	D2	36	18,50	666,00		
	Gesamt	66				
minimal Ausdehnung (µm)	N	30	51,50	1545,00	,000	,000
	D2	36	18,50	666,00		
	Gesamt	66				

Gruppe		N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
maximal Ausdehnung (µm)	P	36	54,03	1945,00	17,000	,000
	D1	36	18,97	683,00		
	Gesamt	72				
minimal Ausdehnung (µm)	P	36	54,49	1961,50	0,5	,000
	D1	36	18,51	666,50		
	Gesamt	72				

Gruppe		N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
maximal Ausdehnung (µm)	P	36	54,04	1945,50	16,500	,000
	D2	36	18,96	682,50		
	Gesamt	72				
minimal Ausdehnung (µm)	P	36	54,33	1956,00	6,0	,000
	D2	36	18,67	672,00		
	Gesamt	72				

Gruppe		N	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Statistik	Signifikanz
maximal Ausdehnung (µm)	D1	36	38,00	1368,00	594,000	,542
	D2	36	35,00	1260,00		
	Gesamt	72				
minimal Ausdehnung (µm)	D1	36	37,11	1336,00	626,000	,804
	D2	36	35,89	1292,00		
	Gesamt	72				

Der mathematische Vergleich der Maximalwerte und der Minimalwerte der Gesamtläsion zwischen der Gruppe D1 und der Gruppe D2 ergab unterschiedliche Signifikanzniveaus. Für die maximal Ausdehnung wurde ein Signifikanzniveau von $p=0,0542$ und für die minimal Ausdehnung der Gesamtläsion ein Signifikanzniveau von $p=0,804$ ermittelt. Die Gegenüberstellung aller anderen Gruppenvariationen stellte ein hochsignifikanter Unterschied mit einem Signifikanzniveau von $p=0,000$ fest.

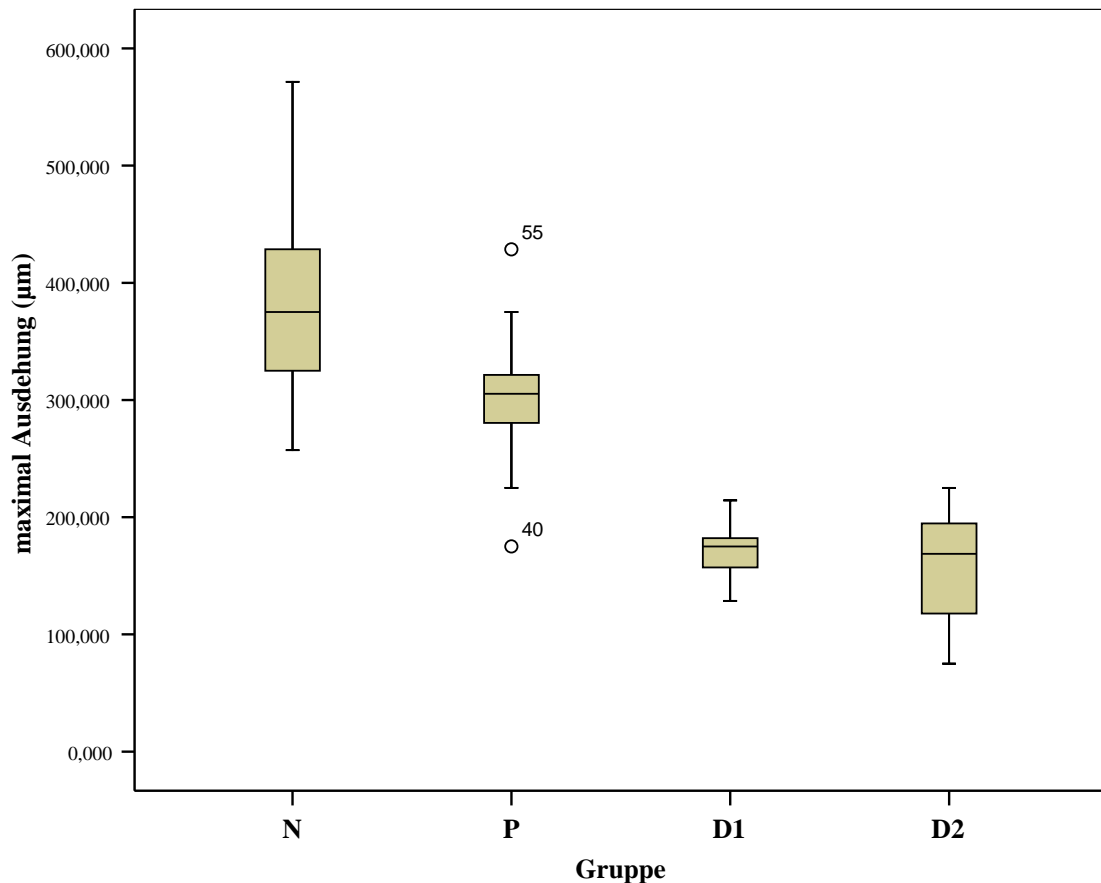


Abbildung 52 Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test der Signifikanzniveaus der maximal Ausdehnung in μm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

Die graphisch-analytische Gegenüberstellung der Maximalwerte der Gesamtausdehnung aller vier Gruppen verdeutlichte eine tendenzielle Abnahme von der Gruppe N bis zur Gruppe D2. Eine konstant lineare Reduzierung der Maximalwerte von der Gruppe N bis zur Gruppe D1 stellte sich heraus. Die Gruppe D2 wies geringfügig reduzierte Maximalwerte der Gesamtausdehnung im Vergleich zur Gruppe D1 auf:

$$N > P > D1 \sim D2.$$

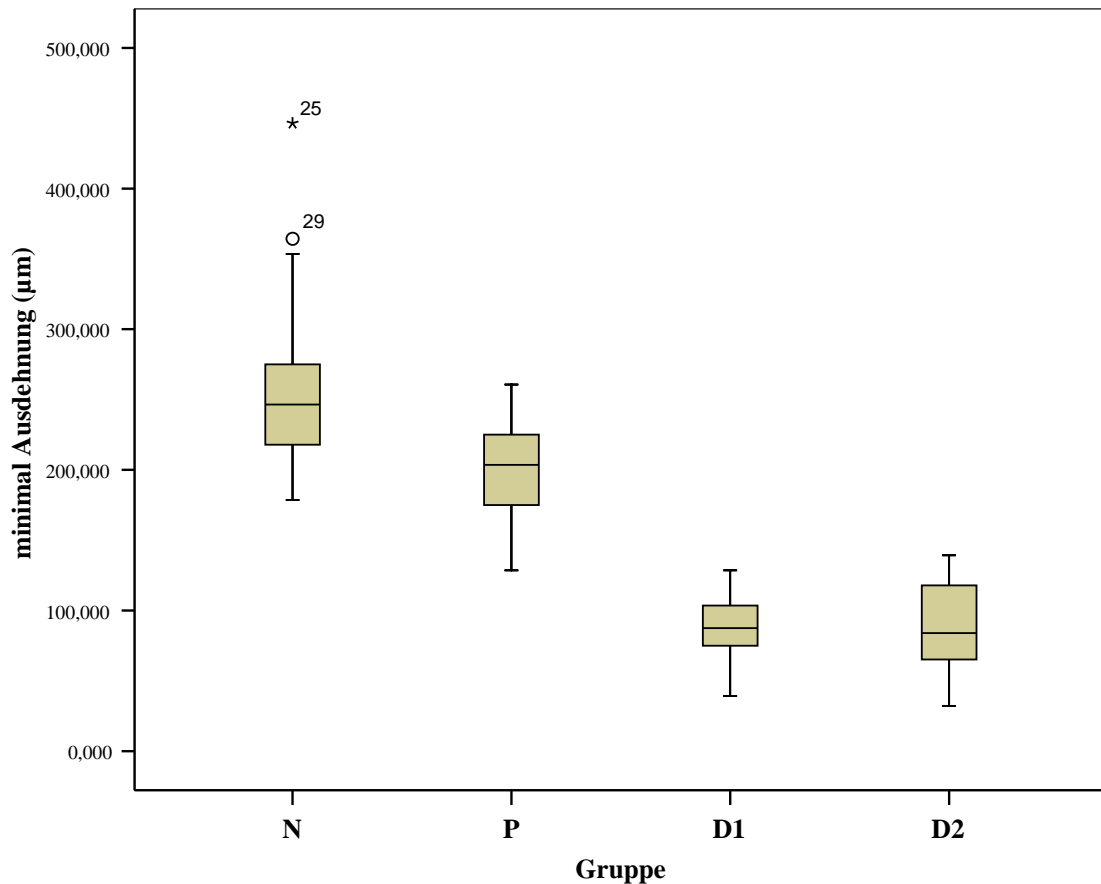


Abbildung 53 Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test der Signifikanzniveaus der minimal Ausdehnung in μm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

Die graphisch-analytische Gegenüberstellung der Minimalwerte der Gesamtausdehnung aller vier Gruppen spiegelte die tendenzielle Abnahme von der Gruppe N bis zur Gruppe D2 der Maximalwerte wider. Eine konstant lineare Reduzierung der Minimal-werte von der Gruppe N bis zur Gruppe D1 wurde deutlich. Die Gruppe D2 wies geringfügig verringerte Minimalwerte der Gesamtausdehnung im Vergleich zur Gruppe D1 auf, so dass sich folgendes Abhängigkeitsverhältnis formulieren lässt:

$$N > P > D1 \sim D2.$$

Die Analyse mehrerer unabhängiger Stichproben der untersuchten Schmelzkarieszonen, der Gesamtausdehnung und deren Maximal- und Minimalwerte aller Gruppen durch den Kruskal-Wallis-H-Test ergab hochsignifikante Unterschiede mit einem einheitlichen Signifikanzniveau von $p=0,000$.

Tabelle 18: Kruskal-Wallis-H-Test des volumetrischen Datensatzes der superfiziellen Zone, des Körpers der Läsion, der Transluzenzzone, der Gesamtausdehnung, der maximal und minimal Ausdehnung aller Gruppen in allen Gegenüberstellungsvarianten

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Chi-Quadrat	Signifikanz	
Superfizielle Zone (μm)	N	240	775,07	153,154	,000
	P	288	504,13		
	D1	288	465,89		
	D2	288	502,01		
	Gesamt	1104			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Chi-Quadrat	Signifikanz	
Körper der Läsion (μm)	N	240	976,36	1002,707	,000
	P	288	724,27		
	D1	288	425,70		
	D2	288	154,32		
	Gesamt	1104			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Chi-Quadrat	Signifikanz	
Transluzenzzone (μm)	N	240	449,90	85,002	,000
	P	288	599,77		
	D1	288	476,15		
	D2	288	667,09		
	Gesamt	1104			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Chi-Quadrat	Signifikanz	
Gesamtausdehnung (μm)	N	240	930,64	768,411	,000
	P	288	727,92		
	D1	288	329,48		
	D2	288	284,99		
	Gesamt	1104			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Chi-Quadrat	Signifikanz	
max. Ausdehnung (μm)	N	30	117,02	104,853	,000
	P	36	94,97		
	D1	36	38,47		
	D2	36	35,46		
	Gesamt	138			

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Chi-Quadrat	Signifikanz	
min. Ausdehnung (μm)	N	30	116,43	106,265	,000
	P	36	96,21		
	D1	36	37,13		
	D2	36	36,06		
	Gesamt	138			

Die graphisch-analytischen Gegenüberstellungen mit Hilfe des Kruskal-Wallis-H-Test stellten gleichartige Charakteristiken heraus, die sich ebenfalls durch die Analyse zweier Stichproben anhand des Mann-Whitney-U-Test ergaben.

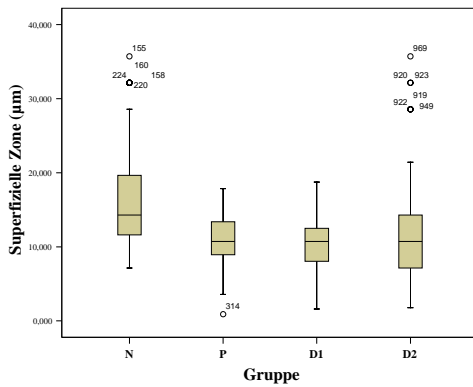


Abbildung 54
Graphische Darstellung des Kruskal-Wallis-H-Test der Signifikanzniveaus der Superfiziellen Zone in µm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

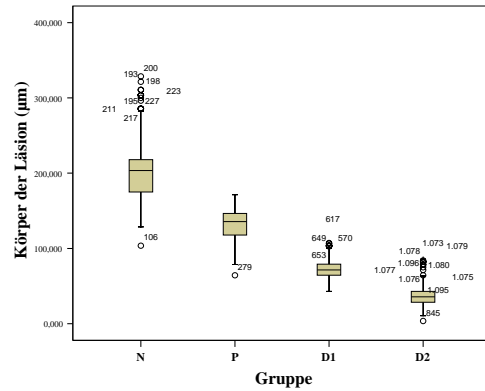


Abbildung 55
Graphische Darstellung des Kruskal-Wallis-H-Test der Signifikanzniveaus des Körpers der Läsion in µm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

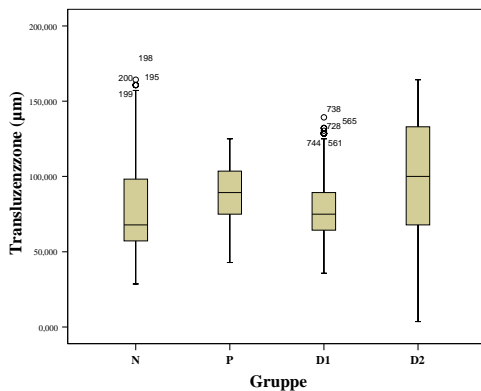


Abbildung 56
Graphische Darstellung des Kruskal-Wallis-H-Test der Signifikanzniveaus der Transluzenzzone in µm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

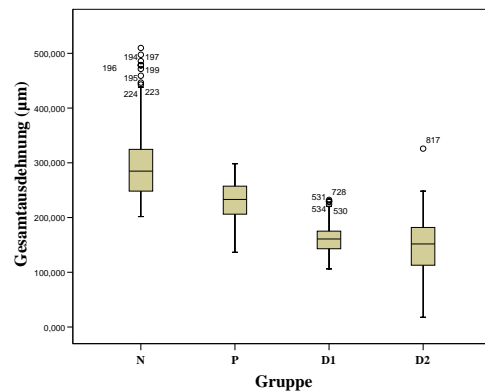


Abbildung 57
Graphische Darstellung des Kruskal-Wallis-H-Test der Signifikanzniveaus der Gesamtausdehnung in µm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

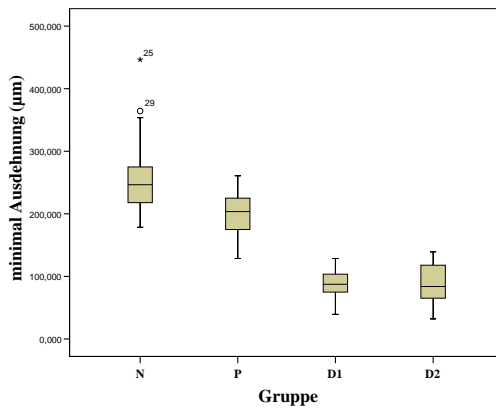


Abbildung 58

Graphische Darstellung des Kruskal-Wallis-H-Test der Signifikanzniveaus der minimal Ausdehnung in µm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

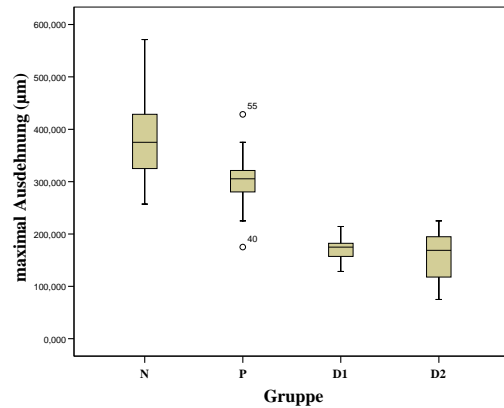


Abbildung 59

Graphische Darstellung des Kruskal-Wallis-H-Test der Signifikanzniveaus der maximal Ausdehnung in µm anhand der Gruppe N, der Gruppe P, der Gruppe D1 und der Gruppe D2

Gemäß der Ermittlung der Signifikanzniveaus der Messdaten durch den Mann-Whitney-U-Test und durch den Kruskal-Wallis-H-Test und deren Darstellung im „box-plot“ lässt sich zusammenfassend festhalten, dass die Läsionsausprägung der Schmelzkaries der verschiedenen Gruppen durch markante Unterschiede in Bezug auf die Läsionstiefe charakterisiert sind.

Sowohl der Mann-Whitney-U-Test als auch der Kruskal-Wallis-H-Test ergaben hochsignifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die einzelnen Schmelzkarieszonen, die Gesamtausdehnung sowie die Maximal- und Minimalwerte der Gesamtausdehnung der Läsionen prägt eine tendenzielle Abnahme von der Gruppe N bis zur Gruppe D2. Es lässt sich folgende signifikante Abhängigkeit formulieren:

$$N > P > D1 > D2.$$

4. Ergebnisse

4.1 Fluoride und Zahnhartsubstanzen, strukturell - chemische Interaktionen

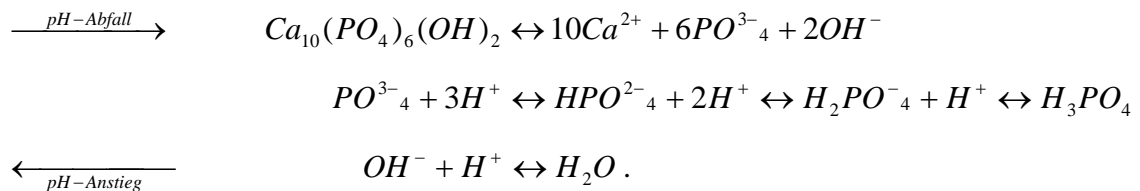
Der klinische Beginn der Zahneruption und der dadurch entstandene Kontakt der Zahnschmelzoberfläche mit dem oralen Milieu markiert den Beginn einer permanenten strukturellen Modifikation des Zahnschmelzes (*Fejerskov et al.*, 1984). Zu diesem Zeitpunkt ist die Mineralisation der Schmelzoberfläche prinzipiell abgeschlossen, jedoch weist die Mineralstruktur einen höheren Grad an Porositäten auf, was verstärkt Permeabilitätsprozesse erlaubt (*Gängler*, 1995). Als eine Konsequenz der mikrobiologischen Besiedlung der Schmelzoberfläche sind Demineralisationsprozesse anzusehen, die bei einem Fortbestehen in einem Nettomineralverlust resultieren.

Die bakteriell erzeugten Säuren führen zu einer Auflösung der Schmelzstruktur und zu einer Erweiterung der interkristallinen Räume, so dass dieser Vorgang sich quantitativ intensiviert. In Abhängigkeit von der Tiefe dieser Demineralisationsvorgänge zu der Speichelkonzentration von Calcium- und Phosphationen und der Präsenz von Fluorid über eine längere Periode wird das Ausmaß des Mineralverlustes im Sinne einer Präkaries bestimmt. Die Progression der Kariesläsion charakterisiert eine Diffusion von Säuren in die Zahnschmelzstruktur und ein Austreten von Calcium- und Phosphationen. Die klinische Detektion einer solchen Initialkaries wird erst durch die Ausbildung eines „white-spots“ möglich, wobei in diesem Stadium der Mineralverlust schon als gravierend einzustufen ist. Theoretisch betrachtet würde durch ein an Hydroxyl- und Fluoridapatit supersaturiertes Milieu eine Zahnhartsubstanzdemineralisation reversibel, jedoch ist dieser Effekt der vollständigen Remineralisation bzw. Regression nur bei initialen Prozessen möglich bei gleichzeitiger Reduzierung kariespathogener Faktoren.

Eine Schlüsselrolle in dieser Überlegung nimmt die durch F⁻-Ionen katalysierte Redisposition von Calcium- und Phosphationen ein. Fluoride stehen auf unterschiedliche Art und Weise mit der Zahnhartsubstanz in Verbindung: Inkorporation der F⁻-Ionen in oder an das kristalline Gefüge, adsorbiert an der kristallinen Oberfläche, als nicht-integrales Ion der kristallinen Struktur im interkristallinen Fluid oder als eigene kristalline Phase der sekundären Schmelzreifung u. a. in Form von Calciumfluorid. Die Zusammensetzung des humanen Zahnschmelzes ist in Bezug auf die Verteilung organischer und anorganischer Bestandteile inhomogen, da die Verteilung und die

Dichte der anorganischen Mineralkomponenten und organischen Bestandteilen anatomisch variiert. Die Fluoridakkumulation und die Fluoridkonzentration in der Zahnhartsubstanz unterliegt ebenfalls Schwankungen bezogen auf die Lokalisation. Die Zahnschmelzoberfläche weist die höchste Schmelzfluoridkonzentration auf, 300 ppm F⁻, wobei diese abrupt in Richtung Schmelz-Dentin-Grenze auf ein Konzentrationsplateau von 150 ppm F⁻ abfällt und konstant in Richtung des pulpalen Kavum erneut deutlich auf bis zu 4000 ppm F⁻ ansteigt.

Die Fluoridkonzentration der äußersten Schmelzoberfläche ist abhängig von der präeruptiven Fluoridadministration, dem posteruptiven Fluoridregime, der mikrobiologischen Pathogenität, der Abrasion und Attrition (*Weatherell et al., 1977*). Die Integration von Carbonaten in das Schmelzhydroxylapatit ist verantwortlich für eine erhöhte Solubilität gegenüber synthetischem Hydroxylapatit, da diese Einlagerungen das kristalline Gefüge destabilisieren, so dass das Löslichkeitsverhalten des Zahnschmelzes durch die individuelle Zusammensetzung und der ungleichmäßigen Mineralverteilung variiert. Die pH-Wertalternationen verursachen eine Transformierung des Hydroxylapatits (*Ekstrand, Fejereskov und Silverstone, 1988*):



Die pH-Werte zwischen 5 und 6 markieren eine gleichgewichtige Konzentration zwischen Calcium- und Phosphationen in oralen Flüssigkeiten und in der kristallinen Form des Zahnschmelzes. Die De- und Remineralisationskinetik wird direkt durch den pH-Wert und durch die Sättigung an Calcium- und Phosphationen in der flüssigen Phase beeinflusst. Dieser Prozess wird anhand der Calculus-Formation als auch in der „white-spot“-Ausbildung deutlich. Fluoridionen katalysieren diese chemischen Transformationen und resultieren in der Ausbildung von Fluorapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$, und fluoridiertem Hydroxylapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_x\text{F}_y$. In Abwesenheit von F⁻-Ionen ist die thermodynamisch stabilste Phase das Hydroxylapatit. Eine Steigerung der Fluoridkonzentration in geringsten Mengen führt zu einer thermodynamischen Verschiebung und Ausbildung von Fluorapatit und fluoridierten Hydroxylapatit, welche verminderte Löslichkeitscharakteristiken als Hydroxylapatit aufweisen. Im Sinne von De- und

Remineralisationen bedeutet dies, dass das originäre Hydroxylapatit mit dem Beginn der Eruption stetig oberflächlich einer Transformation ausgesetzt ist und dessen chemische Zusammensetzung sich einem Präzipitat von Fluorapatit und fluoridiertem Hydroxylapatit nähert, welches dem Vorgang der posteruptiven Maturation entspricht.

Die Hypothese, dass präeruptiv-inkorporiertes Fluorid hauptsächlich kariespräventiv und sogar kariostatisch sei, hat in der kontemporären Literatur keine Gewichtung mehr. Der lokalaktive, posteruptive Fluoridmetabolismus ist Promotor der Remineralisation. Zahlreiche wissenschaftliche Abhandlungen über die Fluoridkinetik stellten heraus, dass durch das Fluorid während einer artifiziellen Demineralisation die Läsionsformation verlangsamt ablief, und dass die histologische Charakteristik dieser Läsionen deutlich von *in-vitro* etablierten Läsionen ohne Fluoridpräsenz abwich. Der Mineralgehalt bzw. der Mineralverlust in den verschiedenen Läsionszonen unterscheidet sich deutlich und wird erkennbar an dem Porenvolumen der jeweiligen Läsionszonen. Die Beschaffenheit der Mineralstruktur der Zahnschmelzoberfläche ist prägend für die Dynamik der Läsionsgenese, denn dieses kristalline Gefüge fungiert als Portal der De- und Remineralisation.

Diese 25 µm tiefe superfizielle Zone erscheint polarisationsmikroskopisch beinahe unverändert, mit einem Porenvolumen von nahezu 1 %. Sie wird während des kariösen Angriffs durch Calcium- und Phosphationen, einerseits aus dem Speichel und dem Plaquefluid und andererseits aus der subfiziellen Auflösung des Körpers der Läsion, remineralisiert (Gängler, 1995). Das Ausmaß der Remineralisation steht demnach im direkten Zusammenhang mit der superfiziellen Zone, da remineralisierende Ionen diese Schmelzschicht passieren müssen. Gemäß der Läsionsunterteilung nach Silverstone, Johnson, Hardie und Williams 1981 folgt der superfiziellen Zone der Körper der Läsion, der durch die Präsenz von Fluorid während De- und Remineralisationen unterschiedliche Mineralverteilungen aufweisen kann. Polarisationsmikroskopisch äußert sich diese periodisch abwechselnde Mineraleichte durch eine Ausbildung von Laminationen. *In-vitro* generierte Läsionen weisen eine schwach ausgeprägte dunkle Zone auf, da unter labortechnischen Verhältnissen Läsionen in einem kurzen Zeitfenster generiert werden, so dass Remineralisationsprozesse nahe der Läsionsfront in sehr geringem Ausmaß stattfinden. Die Front der Demineralisation stellt die transluzente Zone dar, welche ein Porenvolumen von 1 % gegenüber gesundem Schmelz von 0,1 % aufweist. Durch eine elektronenmikroskopische Analyse verdeutlichte Silverstone 1983 die Apatitkristalldurchmesser innerhalb der einzelnen Läsionszonen. Als Referenz

diente eine kariesfreie Schmelzoberfläche, die einen Apatitkristalldurchmesser von 35-40 nm aufwies. Die superfizielle Zone enthielt überwiegend Apatitkristalldurchmesser zwischen 40-80 nm, der Körper der Läsion zwischen 10-30 nm, die dunkle Zone zwischen 50-100 nm und die Messung der Apatitkristalle der transluzente Zone ergab einen Durchmesser von 25-30 nm. Die Schlussfolgerung dieser Ergebnisse waren, dass das Kristallwachstum Ergebnis der Fusion ursprünglicher Apatitkristalle darstellte, die nach einem Demineralisationsangriff sich durch Remineralisationen zu einem Gefüge etablierten, was auch eine Reduzierung der Kristallanzahl mit sich brachte. Die Anwesenheit des Fluorids verursachte zusätzlich die Kristallisation von Fluorhydroxyapatit, dessen erhöhte Säurebeständigkeit sich durch F^- -Ionen und der vergrößerten Kristallstruktur erklärte.

Die charakteristische unterminierende Apatitauflösung ist typisch für die Schmelzkaries und in diesem Zusammenhang wird in der Literatur die Problematik der „hidden caries“ diskutiert, basierend auf der Tatsache, dass Fluorid die Resistenz der Schmelzoberfläche gegenüber Säureangriffe steigert, und dadurch die Läsionsausbildung maskiert. Jedoch konnten durch *in-vivo* und *in-vitro* Untersuchungen gezeigt werden, dass dieser unterminierende Dissolutionsprozess ebenfalls an Schmelzoberflächen auftrat, denen im Vorfeld die fluoridangereicherte Schmelzoberfläche abradert wurde (Laarsen und Bruun, 1986).

Das kariesprophylaktische Agens aller anorganischer und organischer Fluoridverbindungen ist alleinig das F^- -Ion (Hellwig, Klimek und Attin, 2003). Die interprismatische und interkristalline Diffusion ermöglicht einen Transit von niedermolekularen Substanzen, Säuremolekülen, Fluor-, Calcium- und Phosphationen etc., jedoch unterscheiden sich die Diffusionsgeschwindigkeiten wesentlich. Featherstone und Cowles verdeutlichten 1985 das Fluorwasserstoff eine höhere Diffusionsrate im Zahnschmelz aufwies als ionisches F^- . Im Rahmen eines pH-Wertabfalls bedeutet dies eine Bindung der freien F^- -Ionen mit H-Protonen zu Fluorwasserstoff, der gemeinsam mit den Säuremolekülen in die Schmelzstruktur diffundiert, um bei erneutem pH-Wertanstieg nach Dissoziation als Promotor der Remineralisation zu dienen. Die Redistribution von Fluorid während einer Läsionsformation ist geprägt durch eine Dezimierung der oberflächlichen F^- -Ionen und Diffusion dieser in den Körper der Läsion. Eine Bereitstellung vermehrter F^- -Ionen durch Fluoridierungsmaßnahmen löst eine verstärkte F^- -Ionen Diffusion in das Läsionsinnere aus, so dass ein stetiger Fluoridstrom ins Läsionszentrum resultiert. Diese F^- -Ionen-Akquisition verstärkt die Opti-

mierung der Kristallinität und verkürzt die Demineralisationsperioden im Inneren der Läsion. Diese Erkenntnis unterstreicht die überlegene Bedeutung topischer Fluoridierungsmaßnahmen gegenüber systemischer Fluoridsupplementation.

4.2 Qualitative Evaluation

Das zyklische Modell der De- und Remineralisation dieser Studie erbrachte, übereinstimmend mit makroskopischer und polarisationsmikroskopischer Analyse, unterschiedliche Remineralisationsmuster innerhalb der experimentellen Untersuchungsgruppen. Der Durchlauf des dritten Zyklus markierte die Beendigung der Versuchsdurchführung begründet in der Ausprägung prägnanter und homogener „white-spot“-Demineralisationen aller Versuchsobjekte der negativen Kontrollgruppe N. Dieser Befund bestätigte das Demineralisationspotential niedermolarer Essigsäure auf Basis des Hydroxyethylcellulose-Gels. Die Gruppe N stellte mit ihrer ausgeprägtesten Demineralisationserscheinungen die Referenz dar, denn durch eine Weiterführung des „pH-cycling“ bzw. weiterer Demineralisationszyklen bestand das Risiko, einen Mineralverlust zu provozieren, welcher die histologische Aufbereitung der Präparate erschwerte hätte. Eine ausbleibende Fluoridzufuhr und Weiterführung solcher Bedingungen resultiert in einem Nettomineralverlust, der konsekutiv zu einer Kavitation führt (Herkströter *et al.*, 1991).

Im Verlauf der Gesamtversuchsdauer von 432 Stunden wurde eine kontinuierliche Zunahme der Läsionsausprägung registriert, jedoch stellte sich eine deutliche Graduierung der qualitativen Ausbildung der „white-spots“ in allen vier Gruppen heraus. Die Interpretation dieser auflichtmikroskopischen Befunde begründete sich in der Zugabe von F⁻-Ionen (Kirkham *et al.*, 1994). Die Zugabe von 1 ppm F⁻ in synthetische Remineralisationslösungen führt zu einer Steigerung der Einlagerungsrate von Mineral um das 2-3 fache (Ten Cate und Arends, 1980), und ein Mindestniveau von 0,2 ppm F⁻ über eine längere Zeit in der unmittelbaren Zahnumgebung führen klinisch zu nachweisbaren Remineralisationseffekte (Ten Cate und Duijsters, 1983).

Analog dieser Erkenntnisse entsprach das Demineralisationsmuster in den verschiedenen Gruppen. Die Zunahme der Fluoridkonzentration in den Remineralisationslösungen der Gruppen P über D1 zu D2 führte zu einer eindeutigen Abnahme der klinischen Demineralisationsanzeichen in der selben Reihenfolge. Die Gegenüber-

stellung der positiven Kontrollgruppe P, deren Remineralisationslösung kein exogenes Fluorid aufwies, mit der Gruppe D1 belegte das Remineralisationspotential der Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten mit 1450 ppm F⁻ aus Natriumfluorid. Zahlreiche Studien zu oralen Mundhygienemitteln, die eine vergleichbare Fluoridkonzentration und Fluoridart untersuchten, stellten ähnliche Ergebnisse vor (*Murray et al.*, 1991). Bemerkenswert ist jedoch, dass die Demineralisationserscheinungen zwischen der Gruppen D1 und D2 um den gleichen „sprunghaften“ Faktor abnahmen wie zwischen den Gruppen P und D1. Die Läsionen der Gruppe D2 konnten makroskopisch teilweise nur an Demineralisationen entlang der Perikymatien detektiert werden. Demzufolge ist in dieser *in-vitro* Untersuchung, anhand der Evaluation der Auflichtmikroskopie, die Remineralisation durch Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten mit 4350 ppm F⁻ aus Natriumfluorid die effektivste Remineralisationsmaßnahme. Die polarisationsmikroskopischen Befunde bestätigten die makroskopische Auswertung. *Collis et al.* erwähnten 1991, dass unter optimalen Versuchsbedingungen eine vollständige Remineralisation von flächigen Demineralisationen möglich ist, tiefere Läsionen weisen nur bedingt eine Reduktion der Läsionstiefe auf. In dieser Untersuchung wurde Calcium und Phosphat für aktiven Remineralisationsvorgänge bereitgestellt, jedoch konnte in keiner der experimentellen Gruppen eine vollständige Regression der Läsion beobachtet werden. *Takagi et al.* wiesen 2000 auf *in-vitro* Remineralisationsprozesse hin, die hauptsächlich in den oberflächlichen Schmelzschichten stattfanden, und durch eine intermittierende Fluoridkinetik *in-vitro* Remineralisationen beschleunigt stattfanden (*Itthagarun und Wie*, 2000).

Die polarisationsmikroskopischen Befunde unterstützen diese Studienergebnisse. Die superfizielle Zone und der Körper der Läsion aller histologischer Präparate der negativen Kontrollgruppe N konnten nahezu als 100 % homogen charakterisiert werden und wiesen keine Laminationen auf. In der positiven Kontrollgruppe P nahmen die Homogenitätsmerkmale der jeweiligen Läsionszonen ab, begründet durch die Präsenz remineralisierender Ionen während den Remineralisationsphasen. Laminationen konnten in Abwesenheit von Fluorid nur in 8,3 % der Präparate detektiert werden. Die Gegenüberstellung der Gruppen D1 und D2 mit den Kontrollgruppen veranschaulicht, welches remineralisierendes Potential F⁻-Ionen der Denttabs[®] Fluoridformulierung auf die Kariesgenese ausübt. Eine markante Abnahme der Homogenitätsmerkmale der superfiziellen Zone und des Körpers der Läsion wurde deutlich, die auf eine Reduktion des Porenvolumens durch die direkte Präzipitation von Fluoridverbindungen

zurückgeführt werden kann. *Dunipace et al.* stellten 1997 heraus, dass mit steigender Fluoridkonzentration die Fluoridaufnahme und Remineralisation initialer Schmelzläsionen sich signifikant steigern lässt. Anhand der Laminationserscheinungen, die in der Gruppe D1 mit 37,0 % und in der Gruppe D2 mit 45,8 % detektiert wurde, konnte dies bestätigt werden.

4.3 Quantitative Evaluation

Der statistische Nachweis von Unterschieden und Abweichungen basiert in der medizinischen Forschung oft auf Signifikanztests. Je nach Fragestellung und Datensituation ergibt sich die Anforderung an die benötigten Testmethoden. Die Auswahl eines adäquaten Tests ist auf folgende Parameter zurückzuführen: die Anzahl der zu analysierenden Stichproben, der Abhängigkeitsstatus der Stichproben, das Messniveau und die Verteilung der zu analysierenden Zielvariable (*Bender et al.*, 2002).

Bei der Stichprobenanzahl genügt die Differenzierung in eine, zwei oder mehr als zwei Stichproben. Die korrespondierende Anzahl ergibt sich aus der Fragestellung. In dieser *in-vitro* Studie wurde das Remineralisationspotential der Fluoridform in Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten mit 1450 ppm F⁻ und 4350 ppm F⁻ aus Natriumfluorid gegenübergestellt. Demnach resultiert eine Stichprobenanzahl von mindestens zwei bzw. in Betracht der beiden Kontrollgruppen von mehr als zwei Stichproben. Das Studiendesign bestimmt den Abhängigkeitsstatus der Stichproben. In diesem Fall handelte es sich um einen Vergleich unverbundener Versuchsgruppen, so dass ein unabhängiges Stichprobenverhältnis besteht. Das Messniveau der quantitativen Evaluation war stetig, da die Zielvariablen quantitativer Merkmale unterlagen. Das Messdatenvolumen von 1380 volumetrischen Daten ist als moderat einzustufen, so dass hier, unter der Bedingung normalverteilter Daten, der Gebrauch von nicht-parametrischen Testverfahren gerechtfertigt war. Es wurden der *Mann-Whitney-U*-Test, für zwei unabhängige Stichproben, und der *Kruskal-Wallis-H*-Test, für mehr als zwei unabhängige Stichproben, eingesetzt. Diese Testverfahren befolgen das Grundprinzip der Rangbildung. In die Berechnung der Teststatistik gehen nicht die Daten, sondern deren zugewiesenen Ränge ein, so dass die jeweiligen Platzierungen, von dem kleinsten bis zum größten Stichprobenwert sortiert, in die Analyse aufgenommen werden. Ein dabei auftretendes Problem stellt die Rangbindung dar, indem sich gleiche Ränge durch identische Stichprobenwerte äußern. Eine

geringe Anzahl von Rangbindungen kann praktisch vernachlässigt werden. Anhand der errechneten mittleren Ränge und der damit zusammenhängenden Rangsummen wurde ein größeres Ausmaß an Rangbindungen festgestellt. Diese Beobachtung war in allen experimentellen Gruppen gleichmäßig präsent. Innerhalb der mathematischen Gegenüberstellungen der Datensätze beider eingesetzter Testverfahren wurde dies anhand der unterschiedlichen Werte des mittleren Ranges für die selbe Prüfgröße erkennbar. Eine „bindungskorrigierte“ Analyse wurde durch die Bildung des arithmetischen Mittels der betreffenden Wertpaare und deren neudefinierter Rangordnung ermöglicht. Die Erklärung liegt darin, dass der Wert des mittleren Ranges nicht von der Summe der Anzahl und des Ausmaßes der Bindungen abhängt, sondern nur von der Anzahl aller Messdaten. Auf diesem Wege ist es möglich die Varianzen der beiden angewandten Statistikverfahren, auch im Falle von vermehrt auftretenden Bindungen, korrekt zu errechnen.

Die Werte der mittleren Ränge und der Rangsummen wurden in den tabellarischen Datensätzen unkorrigiert aufgenommen, die entsprechenden Signifikanzniveaus und die graphisch-analytischen Ergebnisse unterlagen einer Rangkorrektur. Die Ergebnisse der quantitativen Evaluation bestätigten die Ergebnisse der qualitativen Evaluation. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der *Mann-Whitney-U-Test* in 85,7 % der Gruppenegegenüberstellungen ein hochsignifikantes Ergebnis mit $p=0,000$ aufwies, der *Kruskal-Wallis-H-Test* in 100 % der Gegenüberstellungen mit $p=0,000$.

Die graphisch-analytische Gegenüberstellung der superfiziellen Zone lassen eine volumetrische Abnahme dieser wie folgt formulieren: $N > P > D1 \sim D2$. Unter den Gruppen D1, D2 und der positiven Kontrollgruppe P in Bezug auf den Medianwert kann kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden, jedoch weist das untere und das obere Quartil der Gruppe D2 die gleichmäßigste volumetrische Verteilung auf, die zugleich auch die zweit größte im Vergleich zu der negativen Kontrollgruppe N war. Diese dominante Präsenz der superfiziellen Zone der Gruppe D2 kann als Resultat verstärkter Diffusions- und Remineralisationsprozesse interpretiert werden.

Die Analyse des Körpers der Läsion stellte am markantesten das Remineralisationspotential der Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten heraus. Anhand der Medianwerte der einzelnen Gruppen, N 203,6 μm , P 135,7 μm , D1 71 μm und D2 35,7 μm , ließ sich die volumetrische Abnahme unter den Gruppen wie folgt formulieren: $N > P > D1 > D2$. Dieses Ergebnis wurde von beiden Signifikanztests als hochsignifikant mit $p=0,000$ bestätigt. Auffällig dabei ist, dass die unteren und oberen Quartile der Gruppen D1 und

D2 im Gegensatz der Kontrollgruppen beinahe gleich dimensioniert waren. Diese Gleichmäßigkeit, begleitet von einer drastischen Reduzierung des Volumen des Körpers der Läsion sind Ausdruck eines effektiven Fluoridreaktionsmechanismus. Die ausgeprägten Laminationserscheinungen detektiert in der qualitativen Evaluation sind ein weiterer Beleg für eine effektive Remineralisation, die den Körper der Läsion quantitativ einschränkten.

Die Betrachtung der Transluzenzzone verdeutlichte eine tendenzielle Abnahme in folgender Reihenfolge: $D2 > P > D1 > N$. Eine Erklärung für dieses Verhältnis liefern Interpretationsfehler während der Erhebung der Messdaten. Da das Porenvolumen der Transluzenzzone und das des gesunden Zahnschmelzes wenig differiert, kann es zu einer falschen Wahrnehmung der Läsionsgrenzen gekommen sein. Die Gruppe D2 zeigte volumetrisch den kleinsten Körper der Läsion und die am intensivsten ausgeprägte Transluzenzzone. In Betracht der Gesamtausdehnung lässt sich vermuten, dass das Fluorid einerseits die Ausdehnung des Körpers der Läsion inhibierte, während der Demineralisationsphasen die Läsionsfront sich trotzdem verlagerte. Dies bedeutet, dass eine Redistribution von Mineralien überwiegend im Körper der Läsion stattfand, was auch auf das Porenvolumen und auf die unterschiedlichen Diffusionsgeschwindigkeiten zurückzuführen ist.

Die ermittelten Studienergebnisse gehen einher mit der statistischen Auswertung der Gesamtausdehnungen: $N > P > D1 \sim D2$. Mit zunehmender Präsenz von remineralisierender Ionen und zunehmender Fluoridkonzentration sinkt das Maß der Gesamtausdehnung. Die oben erwähnten Interpretationsfehler könnten auch dazu geführt haben, dass die deutlich abnehmende lineare Tendenz von der Gruppe N, P zu der Gruppe D1 sich nicht auf die Gruppe D2 übertrug. Die Dominanz der Transparenzzonenmessdaten der Gruppe D2 maskierte die Ergebnisse der Gesamtausdehnung, welche daher nur geringfügig reduzierter in der graphischen Gegenüberstellung zur Gruppe D1 erschien. Der Vergleich der Maximal- und Minimalwerte bestätigte diese Vermutung.

Zusammenfassend ist das Resultat der qualitativen Evaluation konform der quantitativen Evaluation: mit zunehmender Fluoridpräsenz intensivieren die Remineralisationsprozesse, so dass die Fluoridform und Fluoridkonzentration der Gruppe D2 das effektivste Remineralisationspotential auf artifizielle Läsionen darstellte.

4.4 Schlussfolgerung – Denttabs®-Zahnpflegetabletten als Fluoridsupplement

Im Vordergrund der Kariesprävention steht die Mundhygiene mit fluoridierter Zahncreme als Basisprophylaxe. Die Varietät fluoridhaltiger Mundpflegemittel ist immens, jedoch hat „...es im Bereich der Zahnputzmittel seit etwa 100 Jahren keine richtige Innovation mehr gegeben...“ (Gängler, 2004). Im Vergleich zu konventionellen Zahnpflegemitteln sind Denttabs®-Zahnpflegetabletten in ihrer Konzeption ein Novum, da sich die Rezeptur auf wesentliche sieben Inhaltsstoffe beschränkt und die Verabreichung in Form von Tabletten stattfindet.

Die Zusammensetzung üblicher Zahncremes besteht aus einer Vielzahl verschiedener Einzelbestandteile. Die Herstellung von Zahncremes unterliegt einem Prozess der Dispergierung und Homogenisation, da viele dieser Bestandteile nicht unmittelbar miteinander mischbar sind, so dass chemische Substanzklassen wie Feuchthaltemittel und Konservierungsstoffe von Nöten sind, um eine cremartige Konsistenz und eine geringe Keimbelastung über einen längeren Zeitraum zu gewährleisten. Aus zahnmedizinischer Sicht ist gerade diese Vielzahl von Chemikalien für die tägliche effiziente Zahnreinigung irrelevant.

Denttabs®-Zahnpflegetabletten enthalten Natriumhydrogencarbonat und Ascorbinsäure zur pH-Wertlenkung und Speichelstimulation, Aspartam und Aromen zur Entfaltung einer olfaktorischen und gustatorischen Akzeptanz, Magnesiumstearat, Kieselerde und Zellulose regulieren die spezifische RDA-Charakteristik und Natriumlaurylsulfat unterstützt die Natriumfluorid-Distribution. Konventionelle Zahncremes sind wässrige Systeme, die durch ihre verschiedenen Inhaltsstoffe auf einem saueren, neutralen oder basischen Fluoridreaktionsmechanismus basieren. Der internationale Vergleich angebotener Produkte variiert im pH-Wertvergleich von 4,5 bis 10,5, kontrolliert durch die DIN/ISO Norm 11609. Gemäß der Illustration der Ionenwippe und strukturell-chemischer Wechselbeziehungen von Fluoriden mit den Zahnhartsubstanzen findet eine optimale Remineralisationsinteraktion des F^- -Ion in dem pH-Bereich zwischen 5,0 und 5,5 statt. Denttabs®-Zahnpflegetabletten entfalten ihr Remineralisationspotential bei pH 5,5 mit Hilfe des Natriumfluorids. Innerhalb der Fluoridverbindungen und Fluoridpräparaten wird grundsätzlich zwischen der Gruppe der anorganischen und organischen Fluoride unterschieden. Zu den etablierten anorganischen Fluoridverbindungen gehört das Natriumfluorid, das Natriummonofluorophosphat sowie das Zinnfluorid. Als organische Fluoride kommen hauptsächlich Aminfluoride und Fluorsilan zur Anwendung.

Aminfluoride stellen Additionsverbindungen zwischen Fluorwasserstoff mit Fettaminen dar, wobei das F⁻-Ion mit Amingruppen elektrostatisch verbunden ist. Dabei liegen F⁻-Ionen als ionisierte Anionen vor. Die Amingruppen verleihen dabei dem Aminfluoridmolekül einen zusätzlichen Kationencharakter (*Mühlemann et al.*, 1960). Die langkettigen aliphatischen Amine zeichnen sich als Tenside durch Oberflächenaktivität aus, indem sie den Transport von F⁻-Ionen in den Zahnschmelz und deren Anreicherung bzw. Haftung an der Zahnoberfläche durch die Bildung einer CaF₂-Deckschicht begünstigen. Die unter den Zahnpflegeprodukten häufigste Aminfluoridpräsenz nimmt das als Olafur bezeichnete Aminfluorid ein.

Natriummonofluorophosphat, NaMFP, enthält als einzige Fluoridverbindung kein ionisiertes, sondern kovalent an Phosphor gebundenes Fluorid. *Duff* folgerte 1983, dass das NaMFP als ganzes Molekül durch eine Austauschreaktion mit Orthophosphation des Apatits aufgenommen wird. Die NaMFP-Applikation löst drei mögliche Reaktionsmechanismen mit dem Zahnschmelz aus: zum einen wird NaMFP im Schmelz gegen PO₄³⁻ ausgetauscht, so dass es später zur Umwandlung von Hydroxylapatit in Fluorhydroxylapatit bzw. Fluorapatit zur Verfügung steht. Weiterhin kann ein einfacher Austausch von FPO₄²⁻ gegen HPO₄²⁻ stattfinden. Ebenso können Speichel und Plaqueenzyme NaMFP hydrolysieren. NaMFP diffundiert viel langsamer in den Schmelz als freies Fluorid, deshalb ist seine Akkumulation im Oberflächenschmelz niedriger als nach Applikation ionisierter Fluoride.

Anfang 1940 stellte Natriumfluorid, NaF, die erste Verbindung dar, durch die der karieshemmende Effekt in lokaler Fluoridapplikation festgestellt wurde (*Bibby*, 1944). Dieses Alkalifluorid findet in der Tablettenfluoridierung, Salzfluoridierung, in der Herstellung von Mundspüllösungen und Fluoridlacken Anwendung. Anfänglich konnte der kariesprophylaktische Effekt nicht nachgewiesen werden, da die damals verwendeten Calciumcarbonate und Calciumorthophosphate als Abrasivstoffe das F⁻-Ion durch Bildung von CaF₂-Komplexen inaktivierten (*Grön und Brudevold*, 1967). Erst die Einführung anderer Abrasiva wie z. B. das unlösliche Natriummetaphosphat oder das Calciumpyrophosphat führte zu einer Effektivitätssteigerung. Es existieren zahlreiche vergleichende Untersuchungen, die die Effektivität dieser Fluoridverbindungen thematisieren. Einige Studien konnten belegen, dass nach Applikation von Aminfluorid höhere Fluoridkonzentrationen in der Schmelzoberfläche vorhanden waren (*Mok et al.*, 1990; *Chan et al.*, 1991; *Klimek et al.*, 1998). Andere Studien wiederum ergaben keine Unterschiede zwischen den genannten Fluoridverbindungen (*Faller et al.*, 1991; *Arends*

et al., 1994). Die grundlegende Überlegung aber in diesem Zusammenhang ist allein, in welchem Ausmaß eine Distribution freier F⁻-Ionen stattfindet, die aktiv am Remineralisationsprozess teilnehmen. Dabei nimmt die Bioverfügbarkeit des Fluorids aus dem Mundhygienemittel eine zentrale Rolle ein. Die Tablettenformulierung der Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten gewährleistet durch die minimalistischen Rezeptur eine minimal chemische Interaktion der Inhaltsstoffe und damit Inaktivierung des NaF, was dieser Fluoridquelle eine ausgesprochene Stabilität verleiht. 2002 wurde durch *Gängler et al.* labortechnisch belegt, dass nach Ablauf eines Zeitraumes von sechs Monaten die Bioverfügbarkeit des NaF konstant blieb. Die *in-vivo* Ergebnisse dieser Studie belegten zugleich, dass in Bezug zum Plaque- und Gingivitisindex Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten sich ebenso effektiv wie Standardpräparate erwiesen.

Ein weiterer beeinflussender Faktor der Bioverfügbarkeit ist der Prozess der Fluorid-„clearance“. Ziel vieler Untersuchungen war, eine verlängerte Reaktionszeit von Fluorid mit dem Zahnschmelz zu ermöglichen und damit die Remineralisation zu intensivieren. 1964 entwickelte *Schmidt* einen Fluoridlack, Duraphat[®], der durch seine längere Kontaktzeit zu den Zahnschmelzoberflächen eine erhöhte Fluoridaufnahme aufweisen sollte und mittlerweile auch in Form von Zahncreme erhältlich ist. Die heute bekanntesten Fluoridlacke sind Duraphat[®], FluorProtector[®] und *elmex-fluid*[®]. Duraphat[®] ist ein hydrophiler Fluoridlack auf neutraler Kollophoniumbasis mit 5 Gew.% NaF entsprechend 2,26 % F⁻-Ionen. FluorProtector[®] ist ein Lack auf Polyurethanbasis mit sauren Eigenschaften und einer Konzentration von 0,7 Gew% F⁻ in Form vom Difluorosilan. *Volpe* verdeutlichte 1990, dass der Mineralverlust des mit FluorProtector[®] touchierten Schmelzes unwesentlich höher war als nach einer Duraphat[®] Behandlung. *elmex-fluid*[®] entspricht einer wässrigen Komposition und enthält laut Herstellerangaben die Aminfluoride Olaflur und Dectaflur mit einem Fluoridgehalt von 1 %. *Madlena et al.* untersuchten 2002 in einer 2-Jahres-Studie die Auswirkung der aminfluoridhaltigen Zahnpasta *elmex*[®] und deren Pendant in Form eines Gelees, *elmex Gelee*[®], und stellten eine signifikante DMFT-Reduktion von 28 % bei der Kombination beider Präparate heraus. Ungeachtet der unterschiedlichen Fluoridkonzentrationen und Fluoridarten wird diesen Präparaten eine ähnliche kariesprotektive Wirkung zugeschrieben mit dem Ziel einer verzögerten Fluorid „clearance“. *Øgaard* beschrieb 1990 den „clogging“ Effekt, der Diffusionsprozesse durch die poröse Oberfläche initialer Läsionen unterdrückt. Die Anwendung hochkonzentrierter Fluoridlacke hat zur Folge, dass durch die Ausbildung einer kompakten und schwerlöslichen Calciumfluoridschicht Ionen verlangsamt

diffundieren und durch die Trägersubstanzen dieser Lacke teilweise die Diffusion blockiert wird.

Die Anwendung fluoridhaltiger Zahncremes bewirkt in der Zeit von zwei bis vier Stunden immer eine erhöhte Plaquefluoridkonzentration (*Stöber et al.*, 2004), und es ist davon auszugehen, dass in dieser Periode die höchste Fluoridkonzentration in der Mundhöhle auftritt (*Sjögren*, 2001). Für eine langandauernde „clearance“ der Fluoridkonzentration spricht auch die klinische Beobachtung, dass geringes Ausspülen nach dem Zähneputzen zu einer höheren kariesprotektiven Effektivität (*Sjögren* und *Birkhed*, 1993) und erhöhter Plaquefluoridkonzentration führt (*Vogel et al.*, 2001). 1990 stellten *Arends* und *Christoffersen* zusammenfassend fest, dass die regelmäßige Bioverfügbarkeit von F⁻-Ionen durch niedrigkonzentrierte Fluoriddosen, <1500 ppm F⁻ pro 1 g Zahncreme, effektiver ist als periodische Anwendungen hochdosierter Fluoridlacke. In den vergangenen Jahren wurde die Effektivität von Zahncremes mit Fluoridkonzentrationen >1500 ppm F⁻ pro 1 g Zahncreme diskutiert.

Ten Cate et al. untersuchten 2006 in einer *in-vitro* Studie das Remineralisationspotential verschiedener Zahncremes mit einem Fluoridgehalt von 0-3000 ppm F⁻ auf unterschiedlich stark ausgeprägte Läsionsformationen. Dabei stellte sich heraus, dass der Calciumverlust mit der Fluoridkonzentration korrelierte. Während den Demineralisationen kam es zu einem massiven Calciumverlust von 75 % bei den Präparaten ohne Fluoridkontakt im Vergleich zu den Präparaten, die mit 3000 ppm F⁻ behandelt worden sind. Dabei verlief diese Korrelation linear, eine zunehmende Fluoridkonzentration implizierte einen abnehmenden Calciumverlust. Parallel dazu stieg der Faktor der Calciumaufnahme der Läsion während der Remineralisation mit steigender Fluoridkonzentration. Auffällig in dieser Untersuchung war, dass unterschiedliche Reaktionen innerhalb tiefer und oberflächlicher Defekte in Bezug einer zunehmenden Fluoridkonzentration resultierten. Die Mikroradiographie verdeutlichte eine Zunahme der Tiefenausdehnung der Präparate ohne Fluoridpräsenz. Präparate, die remineralisierte Läsionen vor Versuchsbeginn aufwiesen entwickelten eine neue Läsionsfront, wobei sich der Mineralverlust dieser tiefer gelegenen Läsion gegenläufig der Fluoridkonzentration äußerte. Die Autoren begründen dies durch ein Ausbleiben der Säureneutralisation mit konsekutiver Dissolution der tieferen intakten Schmelzstrukturen. Die Fluoride unterstützten die Remineralisation des ursprünglichen Defektes, jedoch wurde dadurch die Läsionsfront weiter in die Schmelztiefe verschoben, denn das fluoridinduzierte Kristallwachstum verhinderte in Form der „Laminationsbarrieren“ eine Nettocalciumaufnahme

an der neuen Läsionsfront. *Baysan et al.* behandelten 2001 in einer *in-vivo* Studie initiale Wurzelkariesdefekte mit einer 5000 ppm F⁻ Zahncreme, und verglichen die Resultate mit den Ergebnissen einer 1100 ppm F⁻ Zahncreme. Nach sechs Monaten hatten sich die initialen Läsionsformationen in der 5000 ppm F⁻ Gruppe signifikant remineralisiert, Läsionen ohne Kavitationen schienen eine Zunahme in ihrer der Oberflächenhärte zu erfahren. Zusammenfassend wird deutlich, dass initiale Läsionen durch eine erhöhte Fluoridkonzentration effektiv remineralisiert werden. In wie weit Läsionsausdehnungen tiefer Defekte *in-vivo* dadurch voranschreiten, bedarf weiterer Untersuchungen.

Die Bioverfügbarkeit von F⁻-Ionen aus der Natriumfluoridquelle der Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten ist im Vergleich mit konventionellen fluoridhaltigen Zahncremes überlegen, da jede chemische Trockenformulierung eines Substanzgemisches sich stabiler erweist als eine Feuchtformulierung. Die Abwesenheit von wässrigen bzw. flüssigen Bestandteilen und die minimalistische Rezeptur, begrenzt auf wesentliche sieben Inhaltsstoffe, vermeidet chemische Interaktionen, so dass die Bioverfügbarkeit und das Potential des Natriumfluorids in den Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten gewährleistet ist. Die Trockenformulierung ermöglicht zudem eine Suspension der Denttabs[®]-Inhaltsstoffe im Speichel, dem zentralen Remineralisationsmedium, und nicht im Produkt selber, wie es bei konventionellen Zahncremes aufgrund der Feuchtformulierung der Fall ist.

Die Gegenüberstellung der Fluoridkonzentrationen konventioneller fluoridhaltiger Zahncremes, mit 1450 ppm F⁻, und Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten, ebenfalls mit 1450 ppm F⁻, verdeutlicht, dass diese Fluoridmenge in Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten schon bei einem Tablettengesamtgewicht von 330 mg enthalten ist, im Gegensatz zu den konventionellen Präparaten, die diese Fluoridkonzentration erst bei einem Gewicht von 1000 mg aufweisen. Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten ermöglichen demnach eine uneingeschränkte Disoziiierbarkeit des Natriumfluorids, was wiederum die Bioverfügbarkeit von F⁻-Ionen garantiert. Die Erhöhung der Natriumfluoridkonzentration auf 4350 ppm F⁻ pro Denttabs[®]-Zahnpflegetablette als Konsequenz dieser Gewichtsunterschiede, erhöht das Remineralisationspotential, was anhand der Ergebnisse dieser Studie nachgewiesen werden konnte.

Der niedrige Tensidgehalt verursacht keine störende Schaumbildung, die den Grad der Fluoridverfügbarkeit verringert. Der Natriumhydrogencarbonatzusatz und der Ascorbinsäurezusatz stimulieren die Speichelproduktion und stellen somit den Remineralisationsprozessen essentielle Ionen zur Verfügung.

Die bleibende Dentition ist jahrzehntelangem „Zähneputzen“ ausgesetzt, so dass ein zu hoher Abrasiva-Anteil im Mundhygienepflegemittel erosive Folgen mit sich bringt. Die in den Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten enthaltene mikrokristalline Zellulose erreicht einen ausgewogenen Reinigungseffekt mit einem RDA-Wert von 35. Die Zellulosestruktur der mikrokristallinen Zellulose ermöglicht zugleich die Dispersion der Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten, so dass das Natriumfluorid vollständig dissoziiert.

Gemäß der Ergebnisse der vorliegenden Studie und dem aktuellen Wissenstand über die optimierte Remineralisation durch eine Steigerung der Fluoridkonzentration und Fluoridkinetik, sind Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten mit 4350 ppm F⁻ als auch mit 1450 ppm F⁻ aus Natriumfluorid ein optimales Remineralisationsagens auf artifiziiell-generierte Läsionen. Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten sind in ihrer Konzeption ein Novum. Die minimalistische Rezeptur in der Tabletten-Darreichungsform stellt eine potente Alternative zu herkömmlichen Mundhygienemittel dar, im Sinne einer präventivorientierten Zahnmedizin.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser *in-vitro* Studie war die Untersuchung des Remineralisationspotentials von Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten auf artifizielle Kariesläsionen nach chemischer Auslösung. Den experimentellen Gruppen der Denttabs[®]-Zahnpflegetabletten mit 1450 ppm F⁻ und 4350 ppm F⁻ wurden zwei standardisierte Kontrollgruppen gegenübergestellt, welche als eine negative und eine positive Kontrolle dienten. Den Goldstandard dieser Untersuchung stellte das zyklische Modell der De- und Remineralisation dar, in Verbindung mit der polarisationsmikroskopischen Analyse qualitativer und quantitativer Untersuchungskriterien.

23 dritte Molaren, die in einem präeruptiven bzw. retinierten/impaktierten Stadium operativ entfernt worden sind und keine posteruptive Schmelzmaturation aufwiesen, wurden mithilfe säurerestistentem Dentalwachs in jeweils zwei suprazervikale Fensterungen von 3 × 4mm isoliert. Die Untersuchungsobjekte wurden randomisiert in vier Gruppen aufgeteilt: negative Kontrollgruppe N (je 5 Zähne), positive Kontrollgruppe P (je 6 Zähne), experimentelle Denttabs[®]-Gruppe D1 (je 6 Zähne) und experimentelle Denttabs[®]-Gruppe D2 (je 6 Zähne). Das Untersuchungsmaterial wurde in einem Dreitages-Rhythmus alternierend de- und remineralisiert in einem Wechsel von drei Zyklen. Die Demineralisationsphasen erzielt durch 0,2 mol/l Essigsäure auf Hydroxyethylcellulose-Gelbasis erfolgten statisch bei pH 4,7 und 37° C für 72 Stunden, Remineralisationsphasen fanden dynamisch bei pH 7,0 und 37° C für 72 Stunden statt, unter permanenter Zirkulation der Remineralisationslösungen. Die gesamte Expositionszeit betrug 432 Stunden. Die negative Kontrollgruppe N wurde während den Remineralisationsphasen in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt, die positive Kontrollgruppe P wurde standardisierter Remineralisationslösung ausgesetzt, welche auch das Ausgangsmittel für die dritte und vierte Versuchsgruppe darstellte. Die Remineralisationslösung der Gruppe D1 beinhaltete eine Denttabs[®]-Zahnpflegetablette mit 1450 ppm F⁻, der Remineralisationslösung der Gruppe D2 wurde eine Denttabs[®]-Zahnpflegetablette mit 4350 ppm F⁻ beigemischt. Nach dem Durchlauf aller Versuchsobjekte durch die De- und Remineralisationszyklen wurden im Rahmen der polarisationsmikroskopischen Auswertung histologische Präparate in Form von Serienschliffen durch die „white spots“ hergestellt, um eine qualitative und quantitative Analyse der verschiedenen Schmelzkarieszonen in jeweils drei Präparaten durchzuführen. Die statistische Analyse der 1380 volumetrischen Messdaten basierte auf nicht-parametrischen Testverfahren, es

wurden der *Mann-Whitney-U-Test*, für zwei unabhängige Stichproben, und der *Kruskal-Wallis-H-Test*, für mehr als zwei unabhängige Stichproben, eingesetzt.

Die Intensität der generierten Läsionen nahm kontinuierlich mit dem zeitlichen Verlauf der Versuchsanordnung zu, und eine deutliche Graduierung bezüglich der qualitativen Ausbildung der Läsionen stellte sich zwischen den Gruppen heraus. Die Ausprägung der „white-spot lesions“ nahm von der ersten bis zur vierten Gruppe stetig ab. Die Homogenitätscharakteristiken der superfiziellen Zone und des Körpers der Läsion stellten eine markante Reduzierung der Integrität dieser Schmelzkarieszonen im folgenden Verhältnis heraus: $N=P>D1>D2$. Die Ermittlung der prozentualen Verteilung von Laminationen im Sinne von Remineralisationserscheinungen wurden ab der Gruppe D1 zunehmend detektiert, der Körper der Läsion in der Gruppe D2 stellte die dominantesten Laminationen dar: N 0%; P 8,3%; D1 37,0% und D2 45,8%. Die Analyse der Medianwerte des Körpers der Läsion verdeutlichte am markantesten das Remineralisationspotential der Denttabs®-Zahnpflegetabletten: N 203,6µm, P 135,7µm, D1 71,0µm und D2 35,7µm. Dieses Ergebnis konnte durch beide Signifikanztests als hochsignifikant mit $p=0,000$ bestätigt werden. Die Transparenzzone der vierten Versuchsgruppe D2 war quantitativ als auch qualitativ am ausgeprägtesten mit einer Detektionsrate von 100%. Sowohl der *Mann-Whitney-U-Test* als auch der *Kruskal-Wallis-H-Test* bestätigten die hochsignifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die statistische Analyse des *Mann-Whitney-U-Tests* ergab in 85,71% der Gruppen- und Kriteriengegenüberstellungen ein hochsignifikantes Ergebnis mit $p=0,000$, der *Kruskal-Wallis-H-Test* bei allen der Gegenüberstellungen mit $p=0,000$. Die einzelnen Schmelzkarieszonen, die Gesamtausdehnung sowie auch die Maximal- und Minimalwerte der Gesamtausdehnung der Läsionen prägte eine tendenzielle Abnahme von der ersten bis zur vierten Gruppe mit folgender signifikanten Abhängigkeit: $N>P>D1>D2$ ($p<0,01$).

Gemäß der Ergebnisse der vorliegenden Studie und dem aktuellen Wissenstand über die optimierte Remineralisation durch eine Steigerung der Fluoridkonzentration mit einem Einfluß auf die Fluoridkinetik, sind Denttabs®-Zahnpflegetabletten sowohl mit 4350 ppm F⁻ als auch mit 1450 ppm F⁻ aus Natriumfluorid ein optimales Remineralisationsagens auf artifiziell generierte Läsionen. Dieser Fluoridgehalt entspricht jeweils einem 1 g Strang einer typischen Zahncreme für Erwachsene bzw. für Kinder. Denttabs®-Zahnpflegetabletten sind in ihrer Konzeption ein Novum. Die minimalistische Rezeptur in der Tabletten-Darreichungsform stellt eine potente Alternative zu herkömmlichen Mundhygienemittel im Sinne einer präventivorientierten Zahnmedizin dar.

6. Summary

It was the aim of this *in-vitro*-study to assess the remineralisation potential of the novel tooth cleaning Denttabs[®]-tablets with two different fluoride contents, 1450 ppm F⁻ and 4350 ppm F⁻. The Denttabs[®]-experimental groups were confronted to two standardised control groups, that were used as a positive and negative control. The gold standard of this examination was a pH-cycling model combined with a polarising light microscopy analysis in consideration to quantitative and qualitative criteria.

Twenty three caries free impacted wisdom teeth were examined. As these specimens were not exposed to the oral cavity they were characterised by an absence of post-eruptive enamel maturation. The enamel surfaces were cleaned and coated by an acid-resistant wax leaving two 3 X 4 mm windows for exposure to demineralisation and remineralisation cycles. The teeth were randomly assigned to 4 Groups of 5 (control) teeth and 6 (experimental) teeth. Demineralisation was realised by standardised HEC-gel and acetic acid. The pH-cycle design constituted a model of three cycles, each cycle started with a demineralisation at pH 4.7 for 72 hours at 37°C. Demineralisations were alternated by rinsing in standardised remineralisation solution at pH 7.0 for 72 hours at 37°C and all rinsing solutions of the experimental groups were permanently circulating. The total cycle time was 144 hours and the entire challenge time was 432 hours. The negative control Group N was treated during remineralisation cycles with saline only and the positive control Group P was treated with standardised remineralisation solution, that also restated the basis formula of the experimental remineralisation solutions. Denttabs[®]-experimental Group D1 was exposed to remineralisation solution containing 1 Denttabs[®]-tablet with 1450ppm F⁻ per 5ml remineralisation solution. Denttabs[®]-experimental Group D2 was rinsed with remineralisation solution and 1 Denttabs[®]-tablet with 4350 ppm F⁻ per 5ml remineralisation solution. After the cycling each tooth was cut into serial sections to be analysed by polarising light microscopy and to assess quantitatively and qualitatively the different zones of white-spot lesions in the three most representative sections. The statistical analysis was based on the *Mann-Whitney*-test and *Kruskal-Wallis*-test.

Both control Groups, the negative control Group N and positive control Group P, exhibited microscopically and macroscopically characteristic white-spot lesions. These demineralisations developed continuously in the course of the cycles and the white-spot lesion exhibition graduated between the groups: $N > P > D1 > D2$. According to the results of the polarising light microscopy the homogeneity and integrity of the surface zone and the body of the lesion constantly reduced from the negative control Group N to the experimental Group D2. Laminations were predominantly detected in the experimental groups D1 and D2: N 0 %; P 8.3 %; D1 37.0 %; D2 45.8 %. The remineralisation potential of the body of the lesion and of the total lesion increased considerably from $N < P < D1 < D2$. Denttabs[®] administration D2 showed partial/total remineralisation including lamination and/or disappearance of the body of the lesion. The median of 10 standard measurements per section of lesion extension in μm were: N 203.6; P 135.7; D1 71.4; D2 35.7. The different results of all four Groups were statistically with both tests highly significant ($p < 0,01$).

According to the results of this *in-vitro*-study the remineralisation potential of Denttabs[®] tooth-cleaning tablets, both with the fluoride content of 1450 ppm F^- and the fluoride content of 4350 ppm F^- , proved to be an optimal remineralisation agent of artificially generated caries-like lesions. This fluoride content is equivalent to 1 g tooth paste for adults or children, respectively. Based on this, the novel Denttabs[®] formulation represents a highly effective oral hygiene product and the remineralisation potential is correlated to the fluoride content.

7. Literaturverzeichnis

- Akjüz, S.; Menten, A. R.: Fluorid- und Kalziumgehalt im Speichel nach lokaler Fluoridierung. *Oralprophylaxe* 14: 97 – 100 (1992)
- Amaechi, B. T.; Higham, S. M.; Edgar, W. M.: Factors affecting the development of caries lesions in bovine teeth in vitro. *Archives of Oral Biol* 43: 619 – 628 (1998)
- Arends, J.; Lodding, A.; Petersson, L. G.: Fluoride uptake in enamel in comparison of topical agents. *Caries Res.* 14: 403 – 413 (1980)
- Arends, J.; Christoffersen, J.: Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. *J Dent Res* 69: 604 (1990)
- Arends, J.; ten Bosch, J. J.: Demineralization and remineralization evaluation techniques. *J Dent Res* 71: 924 – 926 (1992)
- Arends, J.; Ruben, J.; De Vries, J.: Eine in situ Studie zur Aufnahme und zum Verteilungsmuster des Fluorids auf einer natriumfluorid- und einer aminfluoridhaltigen Zahnpasta. *Quintessenz* 45: 1655 – 1665 (1994)
- Arnold, F. A., Dean, H. T., Knutson, J. W.: Effect of fluoridated public water supplies on dental caries prevalence. Results of the seventh year of study at Grand Rapids and Muskegon Mich. *Public Health Rep.* 68: 141 – 148 (1953)
- Baysan, A; Lynch, E.; Ellwood, R.; Davies, R.; Petersson, L.; Borsboom, P.: Reversal of primary root caries using dentifrices containing 5,000 and 1,100 fluoride. *Caries Res* 35: 41 – 46 (2001)
- Bender, R.; Lange, St.; Ziegler, A: Wichtige Signifikanztests *Dtsch Med Wochenschr* 127: T1 – T3 (2002)
- Bibby, B. G.: The use of fluoride in the prevention of dental caries. Effects of sodium fluoride application. *J Am Dent Assoc* 31: 317 (1944)
- Biesbrock, A.R.; Gerlach, R. W.; Bollmer, B. W.; Faller, R. V.; Jacobs, S. A.; Bartizek, R. D.: Relative anti-caries efficiency of 1100, 1700, 2200 and 2800 ppm fluoride ion in a sodium fluoride dentifrice over 1 year. *Community Dent Oral Epidemiol* 29: 382 – 389 (2001)
- Brunelle, J. A.; Carlos, J. P. : Recent trends in dental caries in U. S. children and the effect of water fluoridation. *J Dent Res* 69 (Spec. Iss.) : 723 – 727 (1990)
- Canadian Dental Association: Proceedings of the Consensus Conference of the Canadian Dental Association (1997) – Appropriate use of fluoride supplements for the prevention of dental caries.

- Community Dent Oral Epidemiol 27 (1999)
- Chan, J. C. Y.; Hill, F. J.; Newman, H. N.: Uptake of fluoride by sound and artificially carious enamel in vitro following application of topical sodium and amine fluorides. J Dent 19: 110 – 115 (1991)
- Collis, K.; Cleymaet, R.; Coomans, D.; Slop, D.: Acid-etched enamel surface after 24 h exposure to calcifying media in vitro and in vivo. Journal of Dentistry, 19: 230 – 235 (1991)
- Creanor, S. L.; Strang, R.; Stephen, K. W.: Demineralization in acidified gelatine at different sites on the same enamel surface. Caries Res 23: 345 – 347 (1989)
- Darling, A. I.: The relationship of the enamel to artificial caries. MDS thesis. University of Durham (1942)
- Dean, H. T., Elvove, E.: Some epidemiological aspects of chronic endemic dental fluorosis. Am. J. Public Health 26: 567 – 575 (1936)
- Duff, E. J.: Reaction of Monofluorophosphate with Apatitic Substrates. Caries Res 17: 77 – 90 (1983)
- Dunipace, A.; Hall, A. F.; Kelly, S. A.; Beiswagner, A. J.; Fischer, G. M.; Lukantsova, L. L.; Eckert, G. J.; Stookey, G. K. : An in situ interproximal model for studying the effect of fluoride on enamel. Caries Res 31: 60 – 70 (1997)
- Ekstrand, J; Fejerskov, O; Silverstone, L. M.: Fluoride in Dentistry Munksgaard, 1st ed. Copenhagen (1988)
- Faller, R. V.; Agricola, F. O.; White, D. J.: Salivary effects on in vitro activity of sodium fluoride NaF and amine fluoride AmF dentifrices. Caries Res 25: 145 – 149 (1991)
- Featherstone, J. D. B.; Duncan, J. F.; Cutress, T. W.: Crystallographic changes in human tooth enamel during in vitro caries simulation. Arch Oral Biol 23: 405 – 413 (1978)
- Featherstone, J. D. B.; Cowles, E.: Fluoride Diffusion through artificial lipid / protein / apatite membranes. Caries Res 19: 154 (1985)
- Featherstone, J. D. B.: Prevention and reversal of dental caries: Role of low level fluoride. Community Dent Oral Epidemiol 27: 31 – 40 (1999)
- Fejerskov, O.; Thylstrup, A.; Larsen, M. J.: Rationale for the use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms. Acta Odontol Scand 39: 214 – 249 (1981)

- Fejerskov, O.; Josephsen, K.; Nyvad, B.: Surface ultrastructure of unerupted mature human enamel. *Caries Res* 18: 302 – 314 (1984)
- Fejerskov, O.; Clarkson, B. H.: Dynamics of caries lesion formation. In Fejerskov, O., Ekstrand, J., Burt BA (eds): *Fluoride in Dentistry*, Copenhagen, Munksgaard Textbook: 187 – 213 (1996)
- Ficinus, R.: Über das Ausfallen der Zähne und das Wesen der Zahnkaries. *Walther's und Ammon's Journal für Chirurgie etc.* VI: 1 – 43 (1947)
- Fontana, M.; Dunipace, A. J.; Gregory, R. L.; Noblitt, T. W.; Li, Y.; Park, K. K.; Stookey, G. K.: An in-vitro microbiological model for studying secondary caries formation. *Caries Res* 30: 112 – 118 (1996)
- Francis, M. D.; Briner, W. W. ; Gray, J. A. : Chemical agents in the control of calcification process in biological systems. *Ciba Fdn Symp* 11 : 57 – 90 (1973)
- Gängler, P.; Hoyer, I.: Die Remineralisation säuregeätzten Zahnschmelzes – Methodischer Vergleich der in-vitro-Simulation am Rinderschmelz. *Zahn-, Mund- Kieferheilkd* 71: 675 – 682 (1983)
- Gängler, P.: Die Pathogenese der Zahnkaries und Periodontalerkrankungen – das Konzept von Progression und Stagnation. *Zahn-Mund-Kieferheilkd* 73: 477 – 483 (1985)
- Gängler, P.; Noren, J. G.; Hoyer, I.; Bjarnason, S.; Kraft, U.; Odelius, H.; Reactivity of young and old human enamel to demineralization. *Scnad J Dent Res* 101: 345 – 349 (1993)
- Gängler, P.: *Lehrbuch der konservierenden Zahnheilkunde*, 3. Aufl., Ullstein Mosby, Berlin/Wiesbaden (1995)
- Gängler, P.; Kamann, W. K.: Die Fluorid-Story. *ZWR* 107 5: 312 – 314 (1998)
- Gängler, P.; Eifler, R.; Pfüller, U.: Abschlussbericht der Ergebnisse der klinischen Untersuchung – Mundhygieneeffektivität von Denttabs[®] als Granulatformulierung. UWH (2002); www.denttabs.de - proDentum[®] Pressemappe (Zugriff 28.10.2006)
- Gängler, P.; Böshagen, C.; Eifler, H.: Klinische Bewertung der Mundhygieneeffektivität einer Zahnputztablette. Universität Witten/Herdecke, Abteilung für Konservierende Zahnheilkunde (2004); www.denttabs.de - proDentum[®] Pressemappe (Zugriff 28.10.2006)
- Gintner, Z.; Banoczy, J.; Kiss, J.: Effect of different rare earth elements containing toothpastes on the acid solubility of dental enamel in vitro. *Caries Res* 27: 220 – 226 (1993)

- Glass, R. L.: The first international conference on the declining prevalence of dental caries. *J Dent Res* 61: 1301 – 1383 (1982)
- Gray, J. A.: Kinetics of enamel dissolution during formation of incipient caries-like lesions. *Arch Oral Biol* 11: 397 – 421 (1966)
- Groeneveld, A.; Arends, J.: Influence of pH and demineralisation time on mineral content, thickness of surface layer and depth of artificial caries lesions. *Caries Res* 9: 36 – 44 (1975)
- Grohmann, A.; Hässelbarth, U.; Schwertfeger, W.: Die Trinkwasserverordnung, 4. Aufl.; Erich Schmidt Verlag, Berlin (2002)
- Grön, P.; Brudevold, F.: The effectiveness of NaF dentifrices. *J Dent Child* 34: 123 – 127 (1967)
- Gustafsson, B. E.; Quensel, C.-E.; Lanke, L. S.; Lindquist, G.; Grahnen, H.; Bonow, B. E.; Krasse, B.: The Vipeholm dental caries study. The effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontol Scand* 11: 232 – 264 (1954)
- Gülzow, H.-J.; Hellwig, E.; Hetzer, G.: Empfehlung zur Kariesprophylaxe mit Fluoriden. DGZMK, DZZ 55 (2002)
- Hellwig, E.; Klimek, J.; Attin, Th.: Einführung in die Zahnerhaltung, 3. Aufl., Urban & Fischer, München/Jena (2003)
- Herkströter, F. M.; Witjes, M.; Arends, J.: Demineralization of human dentine compared with pH-cycling apparatus with constant composition during de- and remineralization periods. *Caries Res* 25: 317 – 322 (1991)
- Hicks, J.; Garcia-Godoy, F.; Flaitz, C.: Biological factors in dental caries: role of Remineralisation and fluoride in the dynamic process of demineralisation and Remineralisation (part 3). *J Clin Pediatr Dent* 28: 203 – 214 (2004)
- Hotz, P. R.: Anwendung der Fluoride in der Zahnmedizin. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 51: 649-654 (1996)
- Inaba, D; Kawasaki, K.; Iijima, Y.; Taguchi, N.; Hayashida, H.; Yoshikawa, T.; Furugen, R.; Fukumoto, E.; Nishiyama, T.; Tanaka, K.; Takagi, O.: Enamel fluoride uptake from mouthrinse solutions with different NaF concentrations. *Community Dent Oral Epidemiol* 30: 248 – 253 (2002)
- Itthagaran, A.; Wie, S. H. Y.: The effect of different commercial dentifrices on enamel lesion progression: an in vitro pH-cycling study.

- International dental Journal 50: 21 – 28 (2000)
- Kirkham, J.; Robinson, C.; Strong, M.; Shore, R. C.: Effects of frequency and duration of acid exposure on demineralisation/remineralization behaviour of human enamel in vitro. *Caries Res* 28: 9 – 13 (1994)
- Klimek, J.; Ganß, C.; Schwan, P.; Schmidt, R.: Fluoridaufnahme im Zahnschmelz nach Anwendung von NaF- und AmF-Zahnpasten. *Oralprophylaxe* 20: 192 – 196 (1998)
- Kotsanos, N.; Darling, A. I.; Levers, B. G.; Tyler, J. E.: Simulation of natural enamel caries in vitro with methylcellulose acid gels: effect of addition of calcium and phosphate ions. *J Biol Buccale* 17: 159 – 165 (1989)
- König, K. G.: Möglichkeiten der Kariesprophylaxe beim Menschen und ihre Untersuchung im kurzfristigen Rattenexperiment. Huber, Bern (1966)
- Künzel, W.: Caries decline in Deutschland: Eine Studie zur Entwicklung der Mundgesundheit. Hüthig, Heidelberg (1997)
- Larsen, M. J.; Bruun, C.: Enamel/Saliva-inorganic chemical reactions. In Thylstrup, A.; Fejerskov, O.: Textbook of cariology. Munksgaard, Copenhagen 181 – 203 (1986)
- Macpherson, L. M. D.; Damato, F. A.; Macfarlane, T. W.; Strang, R.; Stephen, K. W.: Variation in susceptibility of enamel to an in vitro demineralization system. *Caries Res* 25: 143 – 145 (1991)
- Madlena, M.; Nagy, G.; Gabris, K.; Marton, S.; Keszthelyi, G.; Banoczy, J.: Effekt of amine fluoride toothpaste and gel in high risk groups of Hungarian adolescents: results of a longitudinal study. *Caries Res* 18: 142 – 146 (2002)
- Magitot, E.: *Traité de la carie dentaire. Recherches expérimentales et thérapeutiques.* Paris, J. B. Baillière (1867)
- Maia, L. C.; de Souza, I. P. ; Cury, J. A. : Effect of a combination of fluoride dentifrice and varnish on enamel surface rehardening and fluoride uptake in vitro. *Eur J Oral Sci* 111: 68 – 72 (2003)
- McKay, F., Black, G.V.: Mottled teeth: An endemic imperfection of the enamel of the teeth. *Dent. Cosmos*: 477 – 904 (1916)
- Micheelis, W.; Reich, E.: IDZ: Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie DMS III. Deutscher Ärzte-Verlag Köln (1999)
- Miller, W. D.: *Mikroorganismen der Mundhöhle.* Thieme, Leipzig (1899)

- Mok, Y.; Hill, F. J.; Newman, H. N.: Enamel fluoride uptake affected by site of application: comparing sodium and amine fluorides.
Caries Res 24: 11 – 17 (1990)
- Moss, S.: Guidance on the assessment of efficacy of toothpastes.
Int Dent J 49: 311 – 316 (1999)
- Murray, J. J.; Rugg-Gunn, A. J.; Jenkins, G. N.: Fluoride toothpastes and dental caries. Fluoride in caries prevention, 3rd ed. Oxford, Wright (1991)
- Mühlemann, H. R.; König, K. G.; Marthaler, T. M.; Schait, H.: Organische Fluoride. Schweiz Mschr Zahnheilkunde 70: 1037 – 1034 (1960)
- Mühlmann, H. R.; Rossinsky, K.; Schait, A.: Physikalisches, chemisches und mikromorphologisches Verhalten von Schmelz nach Behandlung mit anorganischen und Aminfluoriden.
Schweiz Mschr Zahnheilk 77: 230 – 248 (1967)
- Naujoks, R.; Schade, H.; Zelinka, F.: Chemical composition of different areas of the enamel of deciduous and permanent teeth.
Caries Res 1: 137 – 143 (1967)
- Øgaard, B.: Effect of fluoride on caries development and progression in vivo.
J Dent Res 69: 813 – 891 (1990)
- Petersen, P. E.: The World Oral Health Report 2003[®]. WHO map on dental caries, 12 years. WHO Publications (2003)
- Renson, C. E.; Crielaers, P. J. A. ; Ibikunde S. A. J. ; Pinto, V. G. ; Ross, C. B.; Sardo Infirri, J.; Takazoe, I.; Tala, H.: Changing patterns of oral health and implications for oral health manpower. Part 1.
Int Dent J 35: 235 – 251 (1985)
- Robinson, C.; Connell, S.; Kirkham, J. ; Brooks, S. J.; Shore, R. C.; Smith, A. M.: The effect of fluoride on developing tooth.
Caries Res 38: 268 – 276 (2004)
- Rölla, G.; Ogaard, B.; De Almeida Cruz, R.: Clinical effect and mechanisms of cariostatic action of fluoride-containing toothpastes: A review.
Int Dent J 41: 171 – 174
- Sefton, J.; Lambert, M.; Wilson, M; Newmann, H. N.: Adsorption/desorption of amine fluorides to hydroxyapatite. Biomaterials 17: 37 – 46 (1996)
- Sjörögen, K.: How to Improve Oral Fluoride Retention?
Caries Res 35: 14 – 17 (2001)

- Schmidt, H. F. M.: Ein neues Touchierungsmittel mit besonders lang anhaltendem intensiven Fluoridierungseffekt.
Stoma 17: 71 (1964)
- Silverstone, L. M.: Surface phenomena in dental caries.
Nature, London 214: 203 – 204 (1967)
- Silverstone, L. M.; Johnson, N. W.; Hardie, J. M.; Williams, R. A. D.: Dental caries, aetiology, pathology and prevention.
MacMillan Press - 1st ed. Hong Kong - page 237 (1981)
- Silverstone, L. M.: Remineralization and enamel caries: significance of fluoride and effect on crystal diameters. Demineralization and Remineralisation of the teeth.
IRL Press, Oxford (1983)
- Sjörögen, K.; Birkhead, D.: Factors related to fluoride retention after toothbrushing and possible connection to caries activity.
Caries Res 27: 474 – 477 (1993)
- Sobkowiak, E.-M.; Berg, P.; Held, M.; Schumacher, G.-H.: Vergleichende kariesepidemiologische Untersuchung an Schädelfunden (aus der Eisenzeit, Slawenzeit und dem Mittelalter) und Probanden der Gegenwart.
Zahn- Mund- Kieferheilkd 66: 359 – 366 (1978)
- Stratmann, U.; Mokry, K.: Mundtrockenheit – 2. Teil, Diagnostik und Therapiekonzepte. ZM 21: 62 – 64 (2002)
- Stamm, J. W.; Stewart, P. W.; Bohannon, H. M., Disney, J. A.; Graves, R. C.; Abernathy, J. R.: Risk assessment for oral diseases.
Adv Dent Res 5: 4 – 17 (1991)
- Stößer L.; Heinrich-Weltzien, R.; Imbram, S.: Plaque fluoride concentration after toothpaste use with different fluoride compounds.
IADR 82nd Congress Honolulu, Hawai USA (2004)
- Swedberg, Y.; Fredén, H.; Norén, J. G.: Caries extrem groups among adolescents, leaving organised dental care in Göteborg, Sweden.
Swed Dent J 21: 221 – 226 (1997)
- Takagi, S.; Liao, H.; Chow, L. C.: Effect of tooth bound fluoride on enamel demineralization/remineralization in vitro.
Caries Res 34: 281 – 288 (2000)
- Tavss, E. A.; Mellberg, J. R.; Joziak, M.; Gambogi, R. J. ; Fischer, S. W. : Relationship between dentifrice fluoride concentration and clinical caries reduction.
Am J Dent 16: 369 – 374 (2003)

- Ten Cate, J. M.; Arends, J.: Remineralization of artificial enamel lesions in vitro. Study III: A study of the deposition mechanism.
Caries Res 14: 351 – 358 (1980)
- Ten Cate, J. M.; Arends, J.: Tooth enamel remineralization.
J Crystal Growth 53: 135 – 147 (1981)
- Ten Cate, J. M.; Duijsters, P. E.: Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions.
Caries Res 16: 201 – 210 (1982)
- Ten Cate, J. M.; Duijsters, P. P. E.: Influence of fluoride in solution on tooth demineralisation. 1. chemical data.
Caries Res 17: 193 – 199 (1983)
- Ten Cate, J. M.; Rempt, H. E.: Comparison of the in vivo effect of a 0 and 1500 ppm F toothpaste on fluoride uptake, acid resistance and lesion remineralization.
Caries Res 20: 193 – 102 (1986)
- Ten Cate, J. M.: Physico-chemical aspects of fluoride enamel interactions and the consequences for caries prevention.
Oralprophylaxe 25: 18 – 21 (2003)
- Ten Cate, J. M.; Extercate, R. A. M.; Buijs, M. J.: The Relative Efficiency of Fluoride Toothpastes Assessed with pH Cycling.
Caries Res 40: 136 – 141 (2006)
- Theilade, E.; Birkhed, D.: Diet and Dental Caries.
Textbook of Cariology, Munksgaard, Copenhagen (1986)
- Thylstrup, A.: Clinical evidence of the role of preemive fluoride in caries prevention.
J Dent Res 69: 742 – 750 (1990)
- van Houte, J.: Role of micro-organisms in caries etiology.
J Dent Res 73: 672 – 681 (1994)
- Vogel, G. L.; Zhang, Z.; Chow, L. C.; Schumacher, G. E.: Effect of water rinse on labile fluoride and other ions in plaque and saliva before and after conventional and experimental fluoride rinses.
Caries Res 35: 116 – 124 (2001)
- Volpe, M. D.: Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes fluoridhaltiger Lacke in der Kariesprävention am Beispiel des „Flour-Protector“
Oralprophylaxe 12: 72 – 78 (1990)

Weatherhell, J. A.; Deutsch, D.; Robinson, C.; Hallsworth, A. S.: Assimilation of fluoride
by enamel throughout the life of the tooth.

Caries Res 11: 85 – 115 (1977)

Wespi, H.: Fluoridiertes Kochsalz zur Kariesprophylaxe.

Schweiz Med Wochenschr 80: 1291 – 1293 (1950)