Aus der Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Untersuchung einer neuen Applikationsform von Fluoriden

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Axel Kutschke

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Zimmer

Korreferent: Prof. Dr. Hugger

1 EINLEITUNG 5

2 LITERATURÜBERSICHT 7

2.1 KARIESEPIDEMIOLOGIE 7
2.2 GRUPPENPROPHYLAXE 8
2.3 FLUORIDE 11
2.3.1 WIRKUNGSWEISE VON FLUORID AN SCHMELZ UND DENTIN 11
2.3.2 SYSTEMISCHE ANWENDUNG 13
2.3.3 LOKALE ANWENDUNG 14
2.3.4 TOXIKOLOGIE DES FLUORIDS 15
2.4 SPEICHEL 18
2.4.1 SPEICHELZUSAMMENSETZUNG 19
2.4.2 SPEICHEL ALS TRANSPORTMEDIUM FÜR FLUORIDIONEN 21

3 ZIELSTELLUNG 23

4 MATERIAL UND METHODE 24

4.1 AUSWAHL DER PROBANDEN 24
4.2 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG 25
4.2.1 VORBEREITUNG 25
4.2.2 APPLIKATION DER FLUORIDE 26
4.2.3 SAMMELN DER PROBEN 28
4.2.4 SPEICHELANALYSE 30
4.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG 38

5 RESULTATE 39

6 DISKUSSION 43

6.1 DISKUSSION DER METHODE 43
6.1.1 DESIGN DER STUDIE 43

6.1.2 AUSWAHL DER PROBANDEN 43
6.1.3 STUDIENDAUER 44
6.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE 44

7 SCHLUSSFOLGERUNG 50

8 ZUSAMMENFASSUNG 52

9 LITERATURVERZEICHNIS 54

10 ANHANG 65

10.1 PROBANDENINFORMATION 65
10.2 ELTERNINFORMATION 69
10.3 EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG 73
10.4 MATERIALLISTE 75
10.5 TABELLEN DER ERHOBENEN FLUORIDMESSWERTE (ROHDATEN) 76
10.5.1 ROHDATEN DES PLÄTTCHENTESTES 76
10.5.2 ROHDATEN SPEICHELUNTERSUCHUNG 79
10.6 DANKSAGUNG 82
10.7 CURRICULUM VITAE 83

1 Einleitung

Da die Zahnkaries so alt ist wie die Menschheit selbst und sich viele Generationen nicht nur an den Vorteilen eines intakten Kauapparates erfreuen konnten, sondern sich häufiger auch mit dessen unerfreulicher Seite, nämlich der Zahnkaries und deren Folgen, quälen mussten, ist es verständlich, dass die Therapie, aber allmählich auch die Prophylaxe, in den letzten Jahrhunderten immer wieder Gegenstand von Diskussionen waren.

So gaben die Japaner bereits 700 n.Chr. ihren Kindern am 120. Tag nach der Geburt von einer Fischart zu essen, die an Maul- und Rückenflosse scharfe Stacheln trägt, damit die Zähne scharf und fest würden (1).

Der Pariser Hofarzt Désirabode war, soweit bisher bekannt, der erste, der sich 1843 mit einer Kariestherapie unter Verwendung von Fluoriden befasste.

Désirabode: „Speziell sind es die Fluate, die, wie man weiss, die Eigenschaft haben, die Feuchtigkeit (Karies Anm. d. Verf.) zu härten, wie unsere Nachforschungen ergeben haben... Man macht damit eine homogene Paste, die man in den kariösen Zahn einführt, und deren Austrocknung man durch Einführung eines heißen Stopfers fördert.“

Dieses Zitat gilt als erstes Zeugnis über eine exogene lokale Behandlung mit einem fluoridhaltigem Präparat (1). Die endogene Anwendung von Fluoriden zur Kariesprophylaxe in Form von Pastillen beschrieb 1874 erstmals der aus Baden stammende Bezirksarzt Erhardt. Er nannte sie Hunter’sche Fluorpastillen, die angeblich schon seit mehreren Jahren in England im Gebrauch gewesen sein sollen (2).

In Deutschland begann die öffentliche Diskussion um die Prophylaxe von Zahnerkrankungen im 20. Jahrhundert. Im Jahr 1909 bildete sich in Berlin das „Zentralkomitee für Zahnpflege in den Schulen“. Sein Ziel war die Aufklärung der Bevölkerung über die Notwendigkeit der Zahnpflege. 1912 begann die Integration der Prophylaxe in den Unterricht Berliner Schulen und die ersten Schulzahnkliniken wurden gegründet (3).

Heute sind Prävention und Prophylaxe in aller Munde und beide nehmen in der Tätigkeit der Zahnärzte einen großen Stellenwert ein.

2 Literaturübersicht

2.1 Kariesepidemiologie

Nach den letzten repräsentativen Daten über die Verbreitung der Karies in der Bevölkerung Deutschlands liegt die Morbidität bei 35- bis 44jährigen Erwachsenen bei 99,2% (4) und bei zwölfjährigen Kindern immerhin schon bei 58,2% (5). Während bei den Erwachsenen seit den vorhergehenden Erhebungen keine Verbesserung bezüglich der Morbidität eingetreten ist (6, 7), zeigt sich bei sechs- bis zwölfjährigen Kindern in den letzten Jahren ein deutlicher Kariesrückgang (5-11).

In Deutschland werden unter anderem folgende Ursachen für diesen Rückgang diskutiert:

- Verbesserung der zahnmedizinischen Prophylaxe für Kinder und Jugendliche in Schulen (Gruppenprophylaxe) und Zahnarztpraxen (Individualprophylaxe, hier besonders zu erwähnen die zunehmenden positiven Auswirkungen der Fissurenversieglung) durch gesetzliche Neuregelungen im Rahmen von Gesundheitsreformgesetzen (10, 12)
- zunehmende Verbreitung fluoridhaltigen Speisesalzes, das in Deutschland seit 1991 erhältlich ist (13-15) und im Jahr 2003 einen Marktanteil von ca. 60% erreicht hat (16)
- Verwendung wirksamerer Fluoridverbindungen und Anstieg der durchschnittlichen Fluoridkonzentration in den meistverkauften Zahnpasten des deutschen Marktes (17-20)
- zunehmender Verbrauch fluoridhaltiger Mineralwässer (21)

2.2 Gruppenprophylaxe

Die Möglichkeiten, die orale Prophylaxe praktisch umzusetzen, spiegeln sich in ihren unterschiedlichen Organisationsformen wider. Sie sind mit einer Pyramide vergleichbar und sprechen entweder die Bevölkerung als ganzes (Pyramidenbasis = Kollektivprophylaxe), bestimmte Teile der Bevölkerung (Mittelteil = Gruppenprophylaxe) oder das Individuum (Spitze = Individualprophylaxe) an (Abb. 1).

Abb. 1: Die „Prophylaxepyramide“ nach Zimmer (22)

Die Kollektivprophylaxe richtet sich an alle Mitglieder einer Population. Sie existiert in der Zahnmedizin nur in Form von Fluoridprophylaxe. Die Kollektivprophylaxe arbeitet nach dem Gießkannenprinzip und betreut damit jeden, unabhängig von persönlichen Risikofaktoren, mit den gleichen Maßnahmen. Sie ist also extrem undifferenziert, was allerdings bei einer hohen Morbidität so falsch nicht ist. Wie einleitend bereits erwähnt, liegt die Kariesmorbidität für Erwachsene in Deutschland bei 99,2% (4).

Die älteste Form der Kollektivprophylaxe ist die Trinkwasserfluoridierung, die auf den Erkenntnissen von Dean bzw. Dean et al. aus den Jahren 1938 und 1942 beruht (23, 24).

Die Individualprophylaxe ergänzt bei Kindern und Jugendlichen die Gruppenprophylaxe und ersetzt sie im Erwachsenenbereich vollständig. Die Gründe hierfür sind sowohl soziologischer als auch medizinischer Natur. Im Erwachsenenalter existieren keine Gruppenstrukturen mehr, die für einen zahnmedizinisch-prophylaktischen Ansatz geeignet wären. Darüber hinaus spielt bei Erwachsenen die Individualität eine dominante Rolle und somit wird auch im zahnmedizinischen Bereich eine individuelle Zuwendung erwartet (25). König definiert die zahnmedizinische Individualprophylaxe als „Angebot und Anwendung von präventiven Maßnahmen bei individuellen Patienten unter Leitung eines Zahnarztes“ (26).

Die Gruppenprophylaxe richtet sich an Kinder und Jugendliche in Schulen und Kindergärten. Anbieter sind die Zahnärztlichen Dienste des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, die Landesarbeitsgemeinschaften zur Verhütung von Zahnkrankheiten (LAGs) und Patenschaftszahnärzte.

Maßnahmen der Gruppenprophylaxe sind Motivierung und Instruktion zur häuslichen Mundhygiene, Ernährungsberatung, überwachtes Zähneputzen und Fluoridierung. Motivierung und Instruktion zur Mundhygiene dienen vor allem der Förderung des Gesundheitsbewußtseins und der Gingivitisprophylaxe. Eine unmittelbare kariesprophylaktische Wirkung dieser Maßnahmen ist zwar theoretisch zu erwarten, konnte aber in entsprechenden wissenschaftlichen Studien bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden (27-29). Der Grund für diese mangelnde Wirksamkeit dürfte darin liegen, dass es kaum möglich ist, Kinder und Jugendliche durch gelegentliches Motivieren und Instruieren zu einer dauerhaften Verbesserung ihrer Mundhygiene zu bewegen.

In den Industrienationen konzentriert sich der hohe Kariesbefall zunehmend auf kleine, meist sozial benachteiligte Gruppen und schulisch leistungsschwächere Kinder. Häufig sind dies auch Kinder

von Zuwanderern (30, 31). Gerade für solche Kinder, die auch am seltensten zur Individualprophylaxe in der Zahnarztpraxis erscheinen, ist die Gruppenprophylaxe als „aufsuchende Prophylaxe“ meist die erste, oft auch die einzige Chance, mit Zahnpflege in Kontakt zu kommen (32).

Die nachgewiesen wirkungsvollste Maßnahme im Rahmen der Gruppenprophylaxe ist die Fluoridierung mit Fluoridlack, Fluoridgelee oder fluoridhaltiger Touchierlösung. Die Hemmung des Karieszuwachses, die mit diesen Maßnahmen erreichbar ist, liegt in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Anwendung sowie der Kariesprävalenz zu Beginn der Maßnahme bei etwa 20-60% (33-36).
Tägliches, überwachtes Zähneputzen mit einer fluoridhaltigen Zahnpasta kann im Gegensatz zur nicht kontrollierbaren häuslichen Zahnpflege zu einer Hemmung des Karieszuwachses von ca. 50% führen (37). Aus infrastrukturellen Gründen und landeseigener Gesetzgebung ist ein tägliches überwachtes Zähneputzen in deutschen Schulen und Kindergärten jedoch nur vereinzelt möglich. Darüber hinaus ist es abhängig vom persönlichen Engagement und der Motivation des Betreuungspersonals.
Ohne den Einsatz von Fluoriden, der in den Industrieländern mindestens 50% des Kariesrückganges erklärt (38), ist die Gruppenprophylaxe auf medizinischer Ebene unvollständig (39). Mundhygiene-Instruktionen und Mundhygiene-Erziehung allein senken die Kariesrate nicht (40).
Deshalb sollte im Rahmen der Gruppenprophylaxe immer die lokale Fluoridierung angeboten werden und Lehrer, Schüler und Eltern über die Wirkungsweise und die optimale häusliche Anwendung von Fluoridpräparaten informiert werden. Allen Beteiligten sollte mit absoluter Klarheit vermittelt werden, dass die Fluoridkonzentrationen von Präparaten für die Kariesprävention gesundheitlich vollständig ungefährlich, aber von entscheidender kariesprotektiver Wirkung sind (32).

2.3 Fluoride

2.3.1 Wirkungsweise von Fluorid an Schmelz und Dentin

Die Fluoride können das aufgrund von kariogenen Bedingungen, Plaquebesiedlung und zuckerreicher Ernährung aus dem Gleichgewicht geratene Wechselspiel von De- und Remineralisation an der Zahnoberfläche zugunsten der Remineralisation beeinflussen.
Die kariesprophylaktische Wirkung von Fluorid basiert auf chemischen und möglicherweise auch auf antibakteriellen Effekten (41). Aus chemischer Sicht kann die Zahnhartsubstanz wie ein schwerlösliches Salz (Schmelz und Dentin) in einer wässrigen Lösung, dem Speichel, betrachtet werden. Im Idealzustand besteht ein Gleichgewicht aus De- und Remineralisation an der Zahnoberfläche. Wird dieses Gleichgewicht durch die Anwesenheit von Plaque verschoben, überwiegt die Demineralisation auf Grund bakterieller Säureproduktion, und es kommt zunächst zur Bildung einer kariösen Läsion mit charakteristischem Aussehen („subsurface lesion“), die später in eine Kavität übergeht. Die Demineralisation wird durch die Protonierung des Phosphates ($PO_4^{3-} + H^+ \rightarrow HPO_4^{2-}$) im Apatit von Schmelz und Dentin eingeleitet. Dadurch kann Kalzium nicht mehr im benötigten Umfang gebunden werden und geht verloren (42). Fluorid kann diese Reaktion in Richtung der Remineralisation verschieben und damit sowohl einen beginnenden Substanzverlust rückgängig machen, bevor dieser mikroskopisch wahrnehmbar ist, als auch bereits klinisch sichtbare Schmelzläsionen, die als Kreideflecken erkennbar sind, remineralisieren und somit heilen (43-45). Auf molekularer Ebene besteht die wichtigste kariesprophylaktische Funktion des Fluorids in der Fähigkeit, Protonen (H^+-Ionen) aus der demineralisierten Zahnhartsubstanz zu entfernen. Damit wird die Wiedereinlagerung von Kalzium ermöglicht (42). Ten Cate und Duijsters konnten in einer

sauren Lösung eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Konzentration von Fluorid und dem Kalziumverlust an Schmelzproben zeigen. Je höher die Fluoridkonzentration in der Lösung war, desto geringer war der Kalziumverlust (46). Eine weitere, jedoch nicht so bedeutende kariesprophylaktische Funktion der Fluoride erklärt sich aus der Tatsache, dass in ihrer Anwesenheit Fluorapatit oder fluoridierter Hydroxylapatit gebildet werden kann. Fluorapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6F_2$) wird gebildet, wenn beide Hydroxidgruppen des Hydroxylapatits ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) gegen Fluoridionen ausgetauscht werden. Dies ist jedoch bei gesundem Schmelz nur selten der Fall. Häufiger erfolgt der Austausch nur eines Hydroxylions zu fluoridiertem Hydroxylapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)F$). Nach Moreno et al. sind in der äußersten Schmelzschicht durchschnittlich weniger als 10% der Hydroxidgruppen durch Fluorid ersetzt, in einer Tiefe von 50 µm sind es bereits nur noch 1% (47). Während im Speichel bereits bei einem pH-Wert von etwa 5,5 Hydroxylapatit demineralisiert wird, beginnt dies für das Fluorapatit erst bei einem pH-Wert von 4,6 (48). Bei der Remineralisation bedeutet dieser Vorgang, dass bei Anwesenheit von ausreichend Fluorid idealerweise bereits bei einem pH-Wert von 4,6 eine Remineralisation einsetzen kann, während das ohne Fluorid erst bei einem pH-Wert von 5,5 der Fall ist.

Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die obige Beschreibung einem idealisierten Zustand entspricht, der in der Realität nicht vorzufinden ist. Zahnschmelz besteht nämlich nicht nur aus Hydroxylapatit, sondern enthält teilweise auch dessen Vorstufen Dikalziumphosphatdihydrat (DCPD, Brushit) sowie Oktakalziumphosphat (OCP). Darüber hinaus ist auch der Hydroxylapatit nicht immer chemisch rein. Es bestehen folgende Austauschmöglichkeiten: Calcium kann z.B. durch Erdalkalimetalle (Strontium, Blei, Radium und Barium), Natrium- und Kaliumionen ersetzt werden. Das Phosphation kann z.B. gegen

Hydrogenphosphat und Carbonat ausgetauscht werden. Für das Hydroxylion können z.B. Fluorid, Chlorid und Bromid eintreten (49). Diese Abweichungen der Schmelzzusammensetzung haben zwar eine Auswirkung auf das Löslichkeitsverhalten von Zahnschmelz, an der grundsätzlichen Richtigkeit der dargestellten Mechanismen ändert dies jedoch nichts.

Die Fluoride dringen über interprismatische Diffusionskanäle in den Schmelz ein und führen dort zu einer Kristallisation. Dabei entsteht ein stabil gebundenes Fluorid in der Zahnhartsubstanz. Es ist noch nicht abschließend geklärt, in welcher Form die Fluoride im Schmelz gebunden werden. Wie bereits dargelegt, sind im gesunden Schmelz in einer nur wenige Mikrometer dicken Oberflächenschicht knapp 10% der Hydroxylionen durch Fluoridionen ausgetauscht. Es könnten dort also 10% Fluorapatit oder 20% fluoridiertes Hydroxylapatit vorliegen.

Der die Demineralisation hemmende Effekt entspricht im Grunde der oben beschriebenen Förderung der Remineralisation und beruht auf derselben Reaktionsgleichung:

$$(Ca_{10}PO_4)_6(OH)_2 \Leftrightarrow (Ca_{10}PO_4)_6(OH)F$$

Da die Bildung von fluoridiertem Hydroxylapatit oder auch Fluorapatit thermodynamisch begünstigt ist, wird das Reaktionsgleichgewicht nach rechts verschoben (48). Geringfügig erhöhte Fluoridkonzentrationen in Speichel und Plaque hemmen die Demineralisation und fördern die Remineralisation und wirken so kariesprophylaktisch.

2.3.2 Systemische Anwendung

Da sowohl Fluorapatit als auch fluoridierter Hydroxylapatit gegenüber Säuren stabiler als Hydroxylapatit sind, wurde früher dem festen Einbau von Fluorid in Schmelz und Dentin und der damit vermuteten erreichbaren Resistenz gegenüber der kariogenen Noxe eine große

kariesprophylaktische Bedeutung beigemessen. Diese Hypothese konnte erst 1988 von Ögaard et al. widerlegt werden. An Hand von In-vitro-Studien an Haifischzähnen, die aus reinem Fluorapatit mit einem Fluoridgehalt von 32000 ppm bestanden, konnte gezeigt werden, dass Haifischzähne bei Vorliegen eines kariogenen Milieus fast genauso schnell und fast ebenso tiefe Läsionen entwickelten wie menschlicher Zahnschmelz mit einem oberflächlichen Fluoridgehalt von 1270 ppm, der zudem in der Tiefe rasch abnahm (50).
Der durch systemische Applikation von Fluorid erreichte Gehalt an fest gebundenem Fluorid ist nicht ausreichend, um eine signifikante Rolle in der Prophylaxe der Karies zu spielen (51). Diese Feststellungen untermauern die Ansicht, dass die Wirkung der fest im Schmelz gebundenen Fluoride eine geringere kariesprophylaktische Bedeutung haben als in der den Zahn umgebenden wässrigen Phase (Speichel) gelöste Fluoride.
Die fehlende Wirkung der präeruptiven systemischen Fluoridzufuhr belegt eine prospektive Studie von Reich et al. an Neugeborenen. Es zeigte sich, dass die Fluoridsupplementierung in Form von Tabletten ab der Geburt keinen Vorteil gegenüber der Zufuhr ab dem siebten Lebensmonat, also mit Durchbruch der ersten Milchzähne, bringt (52).
Diese Erkenntnisse führten auch dazu, dass die lokale Fluoridierung heute gegenüber der systemischen Fluoridierung als wesentlich wichtiger eingeschätzt wird als noch vor ein paar Jahren (53-55).

2.3.3 Lokale Anwendung

2.3.3.1 Gelee und Fluid

Aminfluoride haben sich zur lokalen Kariesprophylaxe gut bewährt. Insbesondere die Anwendung in Geleeform (z.B. elmex® gelee) hat sich in mehreren Studien als besonders wirksam erwiesen (35, 36, 56, 57). Aminfluoride werden jedoch auch in Form von

Touchierlösungen (z.B. elmex® fluid) angewandt und untersucht. So konnten Buchalla et al. die Remineralisation von Schmelzläsionen durch elmex® fluid in einer In-situ-Studie zeigen (58). Bei Anwendung in der Gruppenprophylaxe (Fluoridierung und angeleitetes Zähneputzen) konnte eine Karieshemmung bei Schulkindern festgestellt werden (59, 60), aber auch in der Anwendung ohne angeleitetes Zähneputzen konnte eine signifikante Karieshemmung aufgezeigt werden (61-65).

Ehrke und Mieler untersuchten 1975 die menschliche Gingiva vor und nach Applikation von elmex® fluid und stellten fest, dass nach einer Touchierung der Zahnoberfläche keine bleibende Beeinträchtigung der Gingiva zu erwarten ist (66). Bei der Untersuchung der Fluoridkonzentration im Serum und Mischspeichel nach Touchierung der Zahnoberflächen mit elmex® fluid konnte Einwag feststellen, dass keine Spitzenkonzentrationen von Fluorid in beiden Medien erreicht werden (67). Seiner Meinung nach ist dies weniger auf eine geringere systemische Bioverfügbarkeit, als vielmehr auf die erhebliche lokale Fluoridabgabe an den Zahnschmelz nach dem Touchieren mit elmex® fluid zurückzuführen (68).

2.3.4 Toxikologie des Fluorids

2.3.4.1 Akute Fluoridintoxikation

Verglichen mit anderen Stoffen, die der Mensch regelmäßig zu sich nimmt, haben Fluoride eine hohe therapeutische Sicherheit. Die letale Dosis liegt bei 32-64 mg Fluorid (69), das entspricht etwa 3,5 g Fluorid bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 75 kg. Andere Quellen sprechen sogar von einer Letaldosis von 5-10 g bei einem Erwachsenen (70). Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlene tägliche Gesamtaufnahme für Fluorid liegt für einen Erwachsenen bei etwa 3,5 mg (71). Der Faktor zwischen

erwünschter und letaler Dosis liegt für Fluorid also bei etwa 1.000. Eine akute Fluoridintoxikation liegt vor, wenn der Plasmaspiegel aufgrund einer oder mehrerer großer Fluoriddosen soweit ansteigt, dass die Gefahr einer Hypokalzämie und eines Aussetzens der Lungen- und Nierenfunktion besteht (72).

Die minimale Dosis, die toxische Zeichen und Symptome verursachen kann und ein sofortiges therapeutisches Eingreifen sowie Einweisung in eine Klinik erfordert, wird für Fluorid mit 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht angegeben. Sie wird als Probably Toxic Dose (PTD) bezeichnet (73) .

Diese Mengen werden bei Fluoridierung im Rahmen der Kariesprophylaxe nicht annähernd erreicht (siehe *Tab. 1*).

Tab. 1: Der Fluoridanteil verschiedener Prophylaxeprodukte (22)

	Fluoridanteil	**Menge pro Anwendung**
Zahncreme	bis 0,15%	2,25 mg (bei 1,2g Zahncreme)
Kinderzahncreme	0,025-0,05%	0,125-0,25 mg (bei erbsengroßer Menge Zahncreme, ca. 0,5 g)
Fluoridsalz	0,025%	0,5 mg (bei 2,0 g Salz)
Fluoridgelee	1,25%	12,5 mg (bei 1,0 g Gelee)
Touchierlösung	1,0%	5,0 mg (bei 0,5 ml Lösung)
Spüllösung	0,0225%	2,25 mg (bei 10 ml Lösung)
Fluoridlack	0,1-2,26%	0,5-7,5 mg (bei 0,19-0,50 ml Lack)
Polierpaste	0,1-3,0%	1,0 - 30,0 mg (bei 1,0 g Paste)

Die Ursache einer akuten Fluoridintoxikation liegt in der Hauptsache in einer Überdosierung durch akzidentelle Einnahme von dentalen Fluoridpräparaten zur Kariesprophylaxe. Im ungünstigsten Falle muss also mit toxischen Erscheinungen gerechnet werden, wenn ein

sechsjähriges Kind, das durchschnittlich etwa 20 kg wiegt, z.B. den Inhalt einer großen Tube Erwachsenenzahnpasta (75 ml mit 112,5 mg F^-) oder 100 Fluoridtabletten à 1 mg geschluckt hat. Die Literatur beschreibt akute Vergiftungsfälle bei Kleinkindern, die nach der Einnahme von bis zu 150 Tabletten zu je 1mg Fluorid an Übelkeit, Erbrechen und Bauchkrämpfen litten; später kam es auch zu Kopfschmerzen, Schweißausbrüchen, erhöhtem Speichelfluss und Augentränen (74).

2.3.4.2 Chronische Fluoridintoxikation

Wesentlich häufiger als zu einer akuten kommt es zu einer chronischen Intoxikation durch Fluorid. Bei regelmäßiger Fluoridaufnahme können schon niedrigere Fluoriddosen zu klinisch manifesten Symptomen einer chronischen Fluoridintoxikation (Dental- und Knochenfluorose) führen.

Zu ersten radiologisch feststellbaren Zeichen einer Knochenfluorose, die jedoch noch ohne Krankheitswert sind, kommt es aber erst nach Einnahme einer Dosis von mehr als 10 mg/Tag über einen langen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (73). Fluoridhaltige Prophylaktika kommen daher als Verursacher einer Knochenfluorose nicht in Frage.

Bereits bei geringfügiger Überdosierung von Fluorid während der Phase der Schmelzbildung und frühen Schmelzreifung (75-77) kann es aber zu einer Dentalfluorose (auch als „Mottling“ bekannt) kommen. Sie äußert sich klinisch in flächigen, weißlich opaken Schmelzflecken. In schweren Fällen kommt es zu großflächigen, bräunlichen Verfärbungen, unter Kaubelastung kann es zu Schmelzabsplitterungen kommen (78). Ein echter Schwellenwert für die Entstehung einer Dentalfluorose kann nicht definiert werden. In der Literatur sind Werte zwischen 0,03 und 1,0 mg Fluorid/kg Körpergewicht und Tag zu finden (79).

Anders als z.B. in den USA, wo eine Zunahme der Schmelzfluorose beobachtet wird (80, 81), zeigen epidemiologische Untersuchungen in Deutschland bei einem ohnehin niedrigen Niveau (6, 7, 82) keinen Anstieg (82). In Deutschland beobachtete Ausprägungen der Dentalfluorose sind in erster Linie milder und sehr milder Natur (6, 82).

Nach Graehn entstehen bei einer Tagesdosis von ca. 20-80 mg/Tag und einer Verabreichungsdauer von 10-20 Jahren pathologische Veränderungen auch an den Gelenken, an Organen des Gastrointestinaltraktes und an den Nieren (83).

In einer Fallstudie berichteten Thylstrup und Fejerskov über den Zusammenhang zwischen multipler Fluoridaufnahme und Dentalfluorose. Es zeigte sich, dass die Fluoridmengen unterschiedlicher Applikationsformen addiert werden und so zu einer Überdosierung führen können (84).

2.4 Speichel

Die Gesamtheit des aus allen Speicheldrüsen des Mundes sezernierten Sekretes bezeichnet man als Speichel. Es spielt für die Gesunderhaltung aller oralen Strukturen eine ganz besondere Rolle. Der Speichel schützt die Weichgewebe vor Austrocknung und macht sie beim Kauen und Sprechen gleitfähig. Außerdem sorgt er dafür, dass die Nahrung durchfeuchtet und somit formbar und gleitfähig gemacht wird, das ist wichtig für das Schlucken des Speisebolus (85) und den Beginn der Verdauung. In der Kariesprophylaxe spielt der Speichel als Transportmedium, aber auch als Reservoir für Fluoride eine große Rolle.

2.4.1 Speichelzusammensetzung

Die Qualität des von den verschieden Drüsen produzierten Sekretes ist sehr unterschiedlich. Einige Drüsen produzieren serösen und andere eher mukösen Speichel. Die Glandula parotis und die Glandulae linguales im Gebiet der Papillae vallatae und foliatae produzieren ein rein seröses Sekret, die Glandulae palatinae und die Glandulae linguales am Zungengrund hingegen ein rein muköses Sekret. Die Glandula submandibularis, die Glandula sublingualis und die Glandula lingualis anterior hingegen produzieren ein gemischtes Sekret (86). Die Zusammensetzung des Speichels (siehe *Tab. 2*) eines Individuums hängt daher vom Anteil der einzelnen Drüsen an der Produktion des Gesamtspeichels, von Art und Dauer einer Stimulation der Drüsen, von Medikamenteneinnahme, tageszeitlichen Schwankungen und Stress ab (87).

Tab. 2: Durchschnittliche Zusammensetzung des menschlichen Mischspeichels (85)

Wasser	99,4 – 99,5 %
Andere Bestandteile	0,5 – 0,6 %
Spezifisches Gewicht	1,002 – 1,008 g/cm^3
Durchschnittlicher pH	6,7
PH-Spannweite	6,2 - 7,6

Zur Unterstützung der Verdauung enthält Speichel ein kohlenhydratspaltendes Enzym, die α-Amylase. Sie dient der Verdauung langkettiger Kohlenhydrate im Mund. Die Verdauung hat allerdings auch eine negative Nebenwirkung. Es entstehen kurzkettige Kohlenhydrate, die leicht in vorhandene Zahnplaque diffundieren und dort von Mikroorganismen zu organischen Säuren verstoffwechselt werden (88). Der Speichel erfüllt außerdem im Rahmen der Immunabwehr wichtige Aufgaben, da er chemische

Bestandteile (z.B. Lysozym) und spezifische immunologische Mechanismen (z.B. Antikörper und Immunglobulin A) enthält, die gegen pathologische Keime wirksam werden können (49). Hier ist zunächst das Lysozym zu nennen, das imstande ist, ein Strukturpolymer der Zellwand grampositiver Bakterien (Murein) zu spalten und diese damit aufbricht. Als Folge führen osmotische Vorgänge zum Zerplatzen der Zellmembran und dem Absterben der Bakterienzelle (89). Die Immunglobuline spielen möglicherweise auch bei der Verhinderung von Karies eine wichtige Rolle (90-93).

Ein ebenfalls wichtiges antibakterielles System ist das Laktoperoxidasesystem des Speichels. Es besteht aus dem gleichnamigen Enzym, Thiocyanat und Wasserstoffperoxid (94). Das Laktoperoxidasesystem kann das Wachstum und die Säureproduktion von Bakterien hemmen (95).

Laktoferrin ist ein eisenhaltiges Protein, das neben dem Speichel auch in anderen Körperflüssigkeiten und in Granulozyten vorkommt. Mit seiner hohen Affinität zu Eisen konkurriert es mit oralen Mikroorganismen, die dieses Metallion für ihre oxidativen Enzymsysteme benötigen (96).

Von grundlegender Wichtigkeit ist auch die Ionenzusammensetzung des Speichels, da diese die Pufferkapazität bestimmt und einen Einfluss auf die De- und Remineralisation der Zähne hat. Wichtig sind vor allem die Calciumionen mit einer mittleren Ionenkonzentration von 10 mmol/l, dann die Phosphationen in unterschiedlichen Ladungszuständen und die Hydroxylionen, die den pH-Wert bestimmen. Der wichtigste Puffer in stimuliertem Speichel ist der Bicarbonatpuffer. Seine Konzentration steigt mit der Speichelfließrate an und wird unmittelbar durch den pH-Wert des Speichels reflektiert. Der Bikarbonatpuffer kann bei hohen Speichelfließraten Konzentrationen von bis zu 60 mmol/l erreichen. Das besondere am Bicarbonatpuffer ist, dass die bei Zugabe starker Säuren (z.B. Laktat)

entstehende schwächere Säure (H_2CO_3) nicht angehäuft wird, sondern als CO_2 abgeatmet wird. Bei Mundatmern geschieht das in besonders starkem Maß und kann soweit führen, dass pH-Werte von 9 erreicht werden, wodurch bei dauerhafter Anwesenheit von Plaque die Zahnsteinbildung stark begünstigt werden kann (96). Der Phosphatpuffer hat seine Bedeutung vor allem bei niedrigen Speichelfließraten, bei denen die Konzentration auf 10 mM ansteigen kann. Der Gehalt an Fluoridionen, die ebenfalls in die De- und Remineralisierungsvorgänge eingebunden sind, liegt im Speichel bei sehr geringen Konzentrationen, zwischen 0,02 ppm und 0,1 ppm (97-101).

2.4.2 Speichel als Transportmedium für Fluoridionen

Da die Fluoridionen über den Speichel in der Mundhöhle verteilt werden, ist auch der Blick auf die Eigenheiten der Speichelbewegung, wie und ob eine Vermischung der Sekrete der zahlreichen Speicheldrüsen zustande kommt und wie die Bewegungsmuster dieser Speichelflüsse die Verteilung beeinflussen, von Bedeutung.

Von der individuell unterschiedlichen Viskosität der Speicheldrüsensekrete unabhängig liegt der Speichel nicht als einfaches Flüssigkeitsvolumen in der Mundhöhle, sondern als ein mobiler Film von durchschnittlich 0,1 mm Dicke vor (102). Die Fließgeschwindigkeit dieses Films liegt in nicht stimuliertem Zustand zwischen 0,8 und 8 mm/min, im stimuliertem Zustand hingegen zwischen 1,3 und 350 mm/min (103). Es steht fest, dass sich die von verschiedenen Speicheldrüsen produzierten Speichelströme nicht komplett vermischen (104). Selbst das Kauen von zuckerhaltigem Kaugummi, was erwarten ließe, dass sich eventuell eine homogenere Verteilung der Speichelströme durch die Kauaktivität ergibt, führt zu

keiner gleichmäßigen Zuckerverteilung in allen Bereichen der Mundhöhle (105). Die Fluoridverteilung im Speichel zeigt analoge Ergebnisse (106-108), obwohl die Diffusion der Fluoride im Speichel sehr langsam voran geht und damit die homogene Verteilung nicht gerade begünstigt wird (109).

Die Bewegungsmuster des Speichels lassen sich nach Aufteilung der Mundhöhle in Vestibulum, mit dem Speichel der Parotisdrüsen und der kleinen Speicheldrüsen der bukkalen Mukosa, und Cavum oris, mit dem Speichel der submandibulären und sublingualen Speicheldrüsen, relativ separat behandeln, wobei der Speichelfluss zwangsläufig vom Vestibulum ins Cavum oris verläuft, bevor es zum Schluckakt kommt. Außerdem spielt die Schwerkraft eine Rolle, so dass die Bewegung des Speichels von der Maxilla in Richtung Mandibula geht. Im Oberkiefer ist die Bewegung von posterior nach anterior, im Unterkiefer entgegengesetzt (110). Die linke und rechte Vestibulumhälfte kann man als abgetrennte Kompartimente darstellen, zwischen denen nur wenig Austausch von Flüssigkeiten stattfindet (108). Eine Studie von Weatherell et al. über die Fluoridverteilung im Mund nach einer fluoridhaltigen Mundspülung (107) zeigte, dass es intraindividuell immer gleiche Bewegungs- und Clearence–Muster gibt, es allerdings zwischen Individuen große Unterschiede geben kann. Lokale Faktoren, wie Lokalisation der Speichelausführungsgänge, die Speichelsekretionsrate und individuelle Varianten der Mundhöhlenanatomie, haben vor allem Auswirkungen auf den Speichelfluss und damit auch auf die Fluoridverteilung und Fluoridretention. Die anatomischen Gegebenheiten der Speicheldrüsen sind auch in sofern von Bedeutung, da sich frisch sezernierter Speichel nicht mit dem schon in der Mundhöhle vorhandenen Speichel komplett vermischt (104).

3 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Studie ist es, herauszufinden, ob eine neue Methode der Applikation von elmex® fluid unter zur Hilfenahme eines Watteapplikators im Vergleich zu der bisher angewendeten und etablierten Methode, dem Einbürsten von elmex® fluid mit einer Handzahnbürste, eine vergleichbare Fluoridverfügbarkeit und damit auch eine vergleichbare kariesprophylaktische Wirkung erzielt. Die Ergebnisse sollen mit einer dritten Methode, dem Einbürsten von elmex® gelee (dessen kariesprophylaktische Wirkung seit langem bekannt ist) mit einer Handzahnbürste, als positive Referenz verglichen werden.

Des weiteren soll eine neue Methode zur Bestimmung der Fluoridverteilung in der Mundhöhle unter der zur Hilfenahme von Filterpapierplättchen auf ihre Anwendbarkeit hin überprüft werden.

Die Arbeitshypothese lautet, dass mit dem neuen vereinfachten Verfahren eine gleich gute kariesprophylaktische Wirkung wie mit dem etablierten Vergleichsverfahren erreicht werden kann.

4 Material und Methode

Mit dem im folgenden beschriebenen Versuchablauf wurden die formulierten Problemstellungen bearbeitet.

4.1 Auswahl der Probanden

An der Studie nahmen 30 allgemeinmedizinisch gesunde und vollbezahnte zwölfjährige Kinder mit intaktem bzw. saniertem Gebiss teil. Von den 30 Probanden hatten 22 ein naturgesundes und 8 ein saniertes Gebiss. Sie rekrutierten sich ausschließlich aus Patienten der Jugendzahnklinik in Berlin-Hohenschönhausen und hatten sich auf einen von uns herausgegebenen Aufruf gemeldet.

In einer Screeninguntersuchung wurden die möglichen Studienteilnehmer auf ihre Eignung untersucht und über das Studiendesign aufgeklärt.

Die Kriterien des Screenings waren:

- zwölf Jahre alt
- allgemeinmedizinisch unauffällig
- vollbezahntes und kariesfreies Gebiss

17 Mädchen und 13 Jungen wurden nach einer eingehenden Untersuchung des Gebisszustandes und einer Befragung der Erziehungsberechtigten zum allgemeinmedizinischen Gesundheitszustand ausgewählt. Die Probanden erhielten zur Unterschrift je ein Informationsblatt und eine Einwilligungserklärung für sich und den bzw. die Erziehungsberechtigten.

4.2 Versuchsdurchführung

4.2.1 Vorbereitung

Allen Teilnehmern wurden auf zwei Informationsveranstaltungen die Durchführung der Versuche, die Einhaltung der wash-out Perioden und die Verhaltensmaßregeln erklärt. Auf unbedingte Termineinhaltung wurde großer Wert gelegt.

Nach der Information der Probanden und ihrer Erziehungsberechtigten wurden die Probanden randomisiert auf die Gruppen A, B und C mit jeweils zehn Kindern verteilt.

Die Untersuchung gliederte sich in eine zweiwöchige Vorlaufphase, an die sich drei Untersuchungstage, jeweils gefolgt von zweiwöchigen Unterbrechungen als wash-out Perioden, anschlossen. Die Gesamtstudiendauer bestand demnach aus insgesamt drei Versuchszyklen mit einer Gesamtdauer von jeweils sechs Wochen.

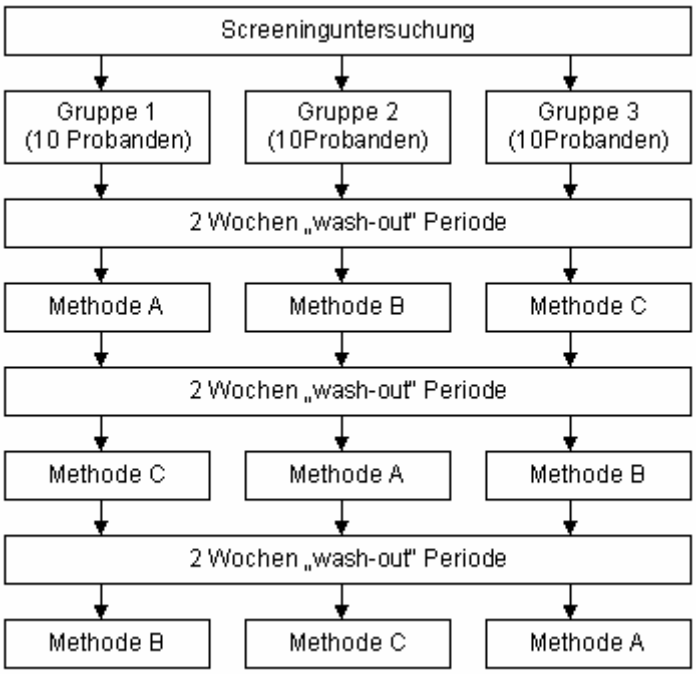

Abb. 2: Studiendesign

Als Verhaltensmaßregeln wurden den Probanden auferlegt:

- Während der gesamten Studiendauer (Studienpausen eingeschlossen) keine anderen Hilfsmittel zur Mundhygiene anzuwenden als die von uns zugewiesenen (alle Kinder erhielten eine Tube Aronal® forte (alte Formulierung, ohne Fluorid)).
- Keine Mundspüllösungen, Mundwasser oder Gelees zu verwenden.
- Die Zähne regelmäßig morgens und abends wie gewohnt zu putzen.
- Eine Stunde vor dem Untersuchungstermin die Zähne nicht zu putzen.

4.2.2 Applikation der Fluoride

Es wurden 3 Methoden der Fluoridapplikation verglichen.

4.2.2.1 Methode A (Einbürsten von elmex® gelee)

Jedem Probanden wurde auf einer bereitgestellten Zahnbürste (elmex® sensitiv) ein 1,2 cm langer Strang elmex® gelee appliziert. Die Kinder putzten drei Minuten nach der vorher erklärten und in Berlin vom Zahnärztlichen Dienst des Landes Berlin und der Landesarbeitsgemeinschaft Prophylaxe Berlin (LAG) propagierten Putzmethode (KAI siehe Kapitel 4.2.2.4), danach spuckten sie aus, jedoch ohne mit Wasser nach zu spülen.

4.2.2.2 Methode B (Einbürsten von elmex® fluid)

Jedem Probanden wurde auf eine bereitgestellte Zahnbürste (elmex® sensitiv) sechs Tropfen elmex® fluid appliziert. Die Kinder balancierten die Zahnbürste zum Mund und putzten drei Minuten nach der vorher erklärten Putzmethode (KAI siehe Kapitel 4.2.2.4), danach spuckten sie aus, ohne mit Wasser nach zu spülen.

4.2.2.3 Methode C (Einreiben von elmex® fluid mit einem Watteapplikator)

Jeder Proband tauchte seinen Watteapplikator (ein mit Watte umwickelter Holzstab) in ein Plastiknäpfchen mit exakt 6 Tropfen elmex® fluid, entsprechend 0,18 ml und 1,8 mg Fluorid, bis die gesamte Flüssigkeit von der Watte aufgenommen wurde. Anschließend verteilten die Probanden das Aminfluorid mit dem Wattestäbchen nach einem festgelegten Muster im Mund. Sie begannen entsprechend der Nummerierung der Quadranten (1-4) im Vestibulum aller vier Quadranten, bestrichen danach die palatinalen und lingualen Flächen der Zähne und saugten zum Abschluss die restliche Flüssigkeit aus dem Wattestäbchen und verteilten die restliche Flüssigkeit mit der Zunge im Mund. Es wurde ihnen während dieser Zeit untersagt, mit Wasser zu spülen und auszuspucken.

Abb. 3: Proband bei der Anwendung des Watteapplikators

4.2.2.4 Putzmethode KAI

Die KAI Putzmethode wurde von der LAG Berlin entwickelt mit dem Ziel, eine einfach zu erlernende und zugleich effektive Zahnputzmethode für 6-14 jährige Kinder einzuführen. Die Kinder beginnen mit dem Putzen der K = Kauflächen. Das erfordert noch keine große motorische Geschicklichkeit. Danach werden die A = Außenflächen mit kreisenden Bewegungen gesäubert und zum Abschluss werden die I = Innenflächen mit auskehrenden Bewegungen gereinigt (siehe *Abb. 4*). Diese Systematik ist gekoppelt an die wachsende Motorik der Kinder.

Abb. 4: KAI- Zahnputzmethode (Bilder von GABA)

4.2.3 Sammeln der Proben

4.2.3.1 Sammeln der Speichelproben

Es wurde vor der Applikation der jeweilig zu testenden Methode jedem Probanden nach einer Speichelsammelmethode (spitting method nach Navazesh (111)) eine Speichelprobe abgenommen.

In einem Zeitraum von fünf Minuten sammelten die Probanden 60 Sekunden ihren Speichel am Grunde des Mundes und spucken den Speichel danach in einen Plastikmundspülbecher. Der Untersucher pipettierte sofort danach mit einer Pipette (Mikroliterpipette Eppendorf Reference®, 100-1000µl, der Firma Eppendorf, Hamburg, Deutschland, Best.Nr. E-4296) 3 ml Speichel in ein Szintillations-

Röhrchen (Szintillations-Vial aus HDPE, 6 ml, 18 mm-PP-Schraubverschluss, der Firma Merck Eurolab GmbH, Bruchsal, Deutschland, Best.Nr. 5482184) und kennzeichnete es entsprechend.

Die Probanden wurden gebeten, nach den festgelegten Zeitintervallen (15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min und 180 min) nach dem gleichen Schema Speichel zu sammeln. Der Untersucher folgte ebenfalls dem gezeigten Schema.

4.2.3.2 Sammeln des Speichels mit Filterplättchen

Die Messung in der Mundhöhle wurde mit Hilfe von Filterpapierplättchen mit einem Durchmesser von sechs mm durchgeführt. Diese wurden an vier definierten Messpunkten (vestibulärer vorderer OK, vestibulärer vorderer UK, vestibulärer hinterer OK und vestibulärer hinterer UK) für fünf Sekunden aufgelegt.

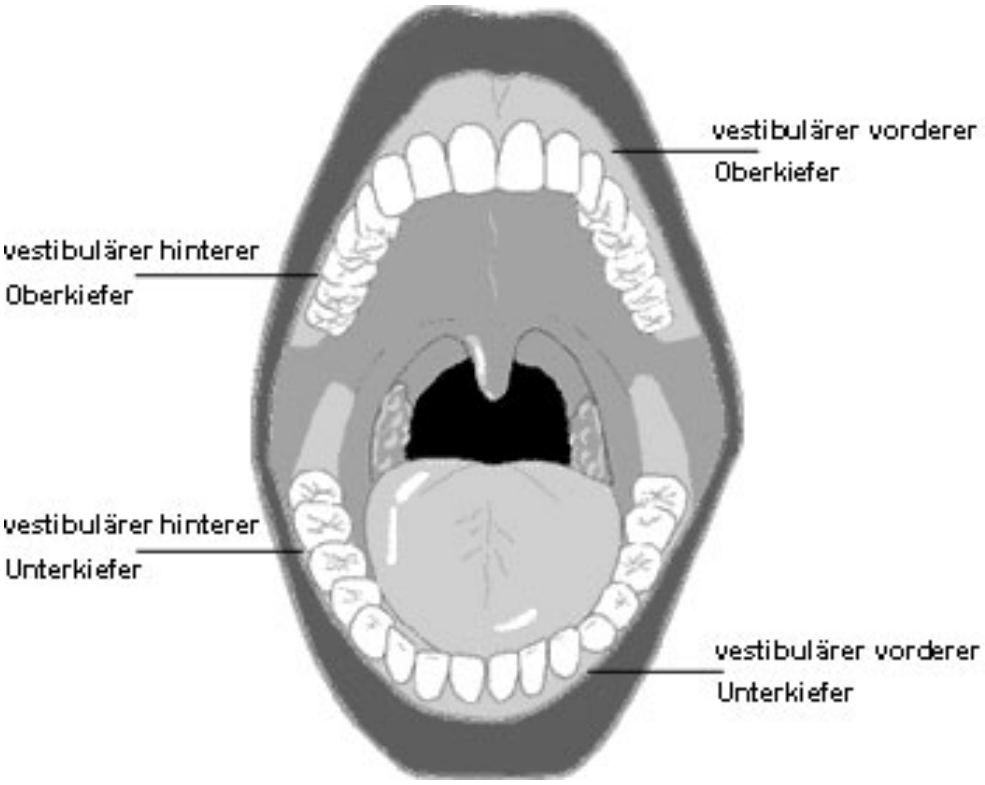

Abb. 5: Schemazeichnung der Plättchenmethode

Nach der Entnahme wurden die Filterpapierplättchen bis zu ihrer Analyse in 1ml Aqua dest. in Szintillations-Röhrchen (Szintillations-Vial aus HDPE, 6 ml, 18 mm-PP-Schraubverschluss, der Firma Merck Eurolab GmbH, Bruchsal, Deutschland, Best.Nr. 5482184) gelagert.

4.2.4 Speichelanalyse

Die Fluoridbestimmungen wurden unter Verwendung der Fluorid-Einstabmesskette Modell 96-06 (einer ionensensitiven Festkörper-Elektrode) in Kombination mit dem Autochemistry-System Orion Analyzer 960 (beides Geräte der Firma Orion Research Incorporated, Cambridge, MA, USA) durchgeführt.

4.2.4.1 Theoretische Grundlagen der verwendeten Elektrode

Das Prinzip der von einem Epoxy-Schutzmantel umgebenen Fluorid-Elektrode (siehe Abb. 6) besteht darin, ein Spannungspotential zwischen der zu analysierenden fluoridhaltigen Lösung unbekannter Konzentration und der internen Referenz-Lösung (Fülllösung) aufzubauen, dass mit einem pH/mV –Meter (Orion Analyzer 960) gemessen werden kann.

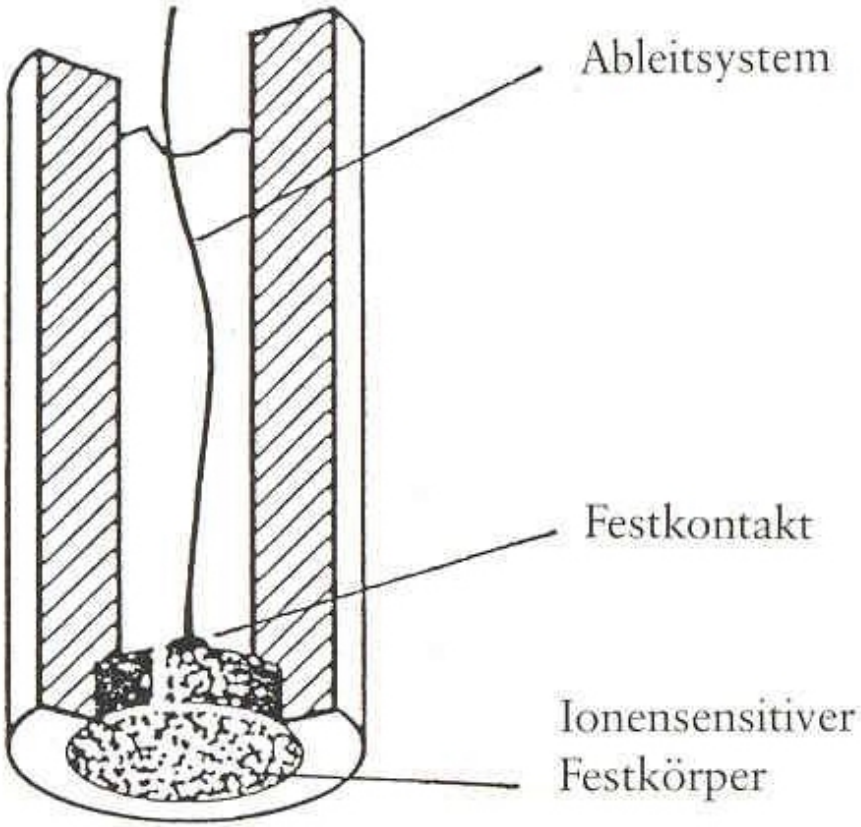

Abb. 6: Festkörper-Elektrode (nach Ullrich (112))

Das gemessene Potential wird durch die Nernst'sche Gleichung beschrieben:

$$E = E_o - S \log A$$

E = gemessenes Elektrodenpotential

E_o = Referenzpotential (konstant)

A = Fluoridgehalt der Lösung

S = Elektrodensteilheit

Der Fluoridgehalt A steht in Beziehung zur Konzentration der freien

Fluoridionen c_f über den Fluoridaktivitätskoeffizienten γ:

$$A = \gamma * c_f$$

Ist die Hintergrund-Ionenstärke hoch und konstant, bezogen auf die erfasste Ionenkonzentration, dann sind der Aktivitätskoeffizient einer Konstante und die Aktivität direkt proportional zur Konzentration. Die Einstellung der Hintergrund-Ionenstärke erfolgte bei der durchgeführten Analyse durch einen speziellen Puffer (siehe Kapitel 4.2.4.3).

Die Konzentration der freien Fluoridionen c_f errechnet sich aus der Gesamtfluoridkonzentration c_t und der Konzentration der Fluoridionen in gebundenen und komplexen Formen c_b:

$$c_f = c_t - c_b$$

Da bei der durchgeführten Methode durch einen speziellen Puffer (siehe Kapitel 4.2.4.3) die komplexierten und gebundenen Fluoridionen in freie Fluoridionen umgewandelt werden, kann man den Fluoridgehalt der Lösung der Konzentration der freien Fluoridionen gleichsetzten.

4.2.4.2 Funktionsprinzip der Messelektrode

Die Elektrode besteht im wesentlichen aus einer Lanthan-Fluorid-Einzelkristallmembran (LaF_3) dotiert mit Europium (Eu^{2+}) und einer inneren Referenzlösung. Die Kristallmembran stellt den Kontakt zu der bestimmenden Fluoridlösung her. Sie ist ein Ionenleiter, in dem nur Fluorid- und Hydroxylionen beweglich sind und damit andere in der Lösung enthaltene Ionen vom Ergebnis ausschließt. Es ist daher notwendig, die Fluoridlösung mit einem speziellen Puffer zu versetzen (siehe Kapitel 4.2.4.3), der, die das Ergebnis verfälschenden Hydroxylionen und Ionen, die Fluoridionen durch

Komplexbildung der Analyse entziehen können, abfängt.

Bei der Messung von Fluoridkonzentrationen unterhalb von 10^{-5} mol/l macht sich ein Rühreffekt (1-10 mV) bemerkbar (113). Messungen ohne Rühren haben eine längere Ansprechzeit. Daher ist immer für gleiche hydrodynamische Verhältnisse zu sorgen: gleicher Rührer, gleiche Geschwindigkeit, gleiches Messgefäß, gleiche Eintauchtiefe und gleicher Eintauchwinkel der Elektrode, gleiche Volumina.

Durch die Löslichkeit des Lanthan-Fluoridkristalls in der zu messenden Lösung ergibt sich die Nachweisgrenze. Selbst dann, wenn in einer Lösung keine Fluoridionen sind, löst sich eine dem Löslichkeitsprodukt von Lanthanfluorid (LaF_3) entsprechende Menge Fluorid und Lanthan aus dem Kristall, es stellt sich eine kleine Fluoridaktivität ein. Die so vorgegebene Nachweisgrenze liegt bei etwa 10^{-6} mol/l oder 0,019 ppm Fluorid (113), der Hersteller gibt eine Nachweisgrenze für seine Elektrode von 0,02 ppm Fluorid an (112). Im Bereich der Nachweisgrenze muss allerdings mit einer Elektrodenansprechzeit von mehreren Minuten gerechnet werden.

Die innere Referenzlösung (Kat.Nr. 90-00-01, Orion Research Inc., Cambridge, MA, USA) muss vor der Analyse in die Kammer für die Fülllösung der Elektrode eingefüllt werden.

Um die Fluoridionenkonzentration in einer Probe zu bestimmen, stellt man zunächst eine Eichkurve unter Verwendung einer Standardlösung auf. Die Potentialdifferenz, die entsteht, ist dem Logarithmus der Fluoridionenaktivität proportional.

Der Orion Analyzer 960 führt die Erstellung und Auswertung der Eichkurven mikroprozessorgesteuert aus, so dass vor dem Beginn der eigentlichen Messung nur eine Kalibrierung des Gerätes erforderlich ist.

Zur Messung geringer Fluoridkonzentrationen ist eine

Blindwertkontrolle mit Aqua dest. und TISAB II durchzuführen.

4.2.4.3 Pufferlösung (TISAB II)

Um die Proben abzupuffern wurde ein spezieller Gesamt-Ionen-Stärke-Einstellungspuffer (TISAB II, total ionic strength adjustment buffer) verwendet. Dies war notwendig, um eine konstante Hintergrund-Ionenstärke und den pH-Wert der Lösung einzustellen, sowie die gebundenen Fluoridionen zu dekomplexieren.

Die Hintergrund-Ionenstärke der Probe wird durch im Puffer enthaltenes Natriumchlorid ($NaCl$) einem mittleren Standard angepasst, dadurch wird der Einfluß der Ionenladungen auf das zu messende Spannungspotential minimiert.

Der pH-Wert der Proben sollte zwischen pH 5 und pH 7 liegen. Unter pH 5 käme es ansonsten zur Komplexbildung durch Wasserstoffionen, es treten Wasserstoffionen und Fluoridionen gemäß

$$H^+ + F^- \rightarrow HF + F^- \rightarrow HF_2 + F^- \rightarrow HF_3$$

zu undissozierten Verbindungen zusammen. Dadurch verringert sich die Aktivität der freien Fluoridionen mit abnehmendem pH-Wert. Bei einem pH-Wert über 7 kommt es zur Störung durch Hydroxylionen, da die Löslichkeit von Lanthanhydroxid ($La(OH)_3$) etwa der des Lanthanfluorideinzelkristalls (LaF_3) entspricht, bildet sich eine Schicht Lanthanhydroxid ($La(OH)_3$). Es wird durch die Reaktion $LaF_3 + 3OH^- \rightarrow La(OH)_3 + 3F^-$ eine bestimmte Menge Fluoridionen frei, daher werden bei Lösungen mit geringem Fluoridgehalt bei zunehmendem pH-Wert zu hohe Fluoridaktivitäten ermittelt (113). Der im TISAB II enthaltene Acetatpuffer minimiert den Einfluss der Hydroxylionen und stellt den pH-Wert der Proben auf den Bereich zwischen 5 und 7 ein.

Da Fluoridionen mit Wasserstoff, Aluminium und anderen mehrwertigen Kationen Komplexe bilden, müssen sie erst durch Dekomplexierung der Analyse zugänglich gemacht werden. Dies geschieht durch den im TISAB II enthaltenen Chelatbildner CDTA (Cyclohexylen-Dinitrilo-Tetra-Essigsäure), der in den Proben vorzugsweise Aluminium und Eisen komplexiert.

4.2.4.4 Theoretische Grundlagen der Analysemethode

Für die Analyse der Proben wurde die KAP-Analystechnik (Known Addition Predict) (auch standard addition oder known addition) verwendet. Sie basiert auf dem Verfahren der multiplen Inkrementtechnik. Dabei werden aliquote Mengen einer Standardlösung automatisch der Messlösung zugegeben. Die Probe wird zuerst ohne einen Zusatz von Fluoridstandardlösung gemessen. Dann werden kleine Volumina ständig steigender Konzentration zugeführt und die Probenkonzentration aus der Potentialänderung nach jeder einzelnen Zugabe berechnet.

Die Parameter Elektrodensteilheit (S) und das Referenzpotential (E_0) werden während der Analyse direkt in der Probe bestimmt und somit Matrixeffekte weitgehend ausgeschlossen. Bedingung für die Anwendung dieser Technik ist, dass Ionenstärke und Komplexierungsgrad der Probelösung bei Zugabe des Standards nicht wesentlich verändert werden darf.

Die Auswertformel für dieses Verfahren lautet:

$$E_i = E_0 + S \log \frac{CV + \sum_{i=1}^{j} C_i V_i}{V + \sum_{i=1}^{j} V_i}$$

E_i = Potential nach Zugabe von V_i

V_i = Standardvolumen

C = Probenkonzentration

C_i = Standardkonzentration

V = Probenvolumen

S = Elektrodensteilheit

E_0 = Referenzpotential

Diese Gleichung kann nicht explizit nach C, der Probenkonzentration, aufgelöst werden. Zur Lösung ist eine Näherungsmethode notwendig. Man setzt die Anfangskonzentration gleich Null, dann erhält man E_0 und S für i=2,3. Diese Werte werden dann wieder in die Gleichung eingesetzt, diesmal für i=1, um daraus eine neue Berechnung von C durchzuführen. Dieser Prozess wiederholt sich solange, bis C in Richtung eines konstanten Wertes konvergiert (112, 114, 115).

Die komplizierte mathematische Auswertung diese Verfahrens übernimmt bei dieser Untersuchung der Orion Analyzer 960 (Orion Research Inc., Cambridge, MA, USA).

Die Methode des bekannten Eichzusatzes hat den Vorteil, dass der Anteil der Fremdionen in der Probe nicht bekannt sein muss und die Probe sogar einen hohen Überschuss an Komplexbildnern haben darf (116).

4.2.4.5 Praktische Durchführung der Analyse der Speichelproben

Die Behälter mit den Speichelproben wurden direkt nach der Entnahme des Speichels kühl gelagert (Kühlschrank bei 8 °C) und innerhalb von drei Tagen analysiert.

Vor Beginn der Analyse wurden die Proben- und die Standardlösungen auf Zimmertemperatur (ca. 25 C^o) gebracht. Die zu analysierenden Lösungen wurden während der Messung mit einem Magnetrührer in ständiger Bewegung gehalten.

Die Analyse begann mit der Messung der Blindwertkontrolle. Dazu wurde ein Griffinbecher (Rotilabo® Griffinbecher aus TPX, 10ml, der Firma Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe, Deutschland) mit 1ml Aqua dest. und 1ml TISAB II beschickt und analysiert. Diese Kontrollmessung wurde dreimal wiederholt und der Mittelwert aus allen drei Versuchen zum Blindwert für die an diesem Tag folgenden Analysen bestimmt.

Für die Untersuchung der einzelnen Proben wurden die Griffinbecher mit jeweils 1ml Speichelprobe und 1ml TISAB II befüllt und analysiert. Nach durchgeführter Messung wurde die Elektrode nach Herstellerangaben gereinigt und getrocknet, um dann weiterverwendet zu werden.

4.2.4.6 Praktische Durchführung der Analyse der Filterpapiermethode

Die Behälter mit den eingelagerten Filterpapierproben wurden direkt nach der Entnahme des Speichels kühl gelagert (Kühlschrank bei 8°C) und innerhalb von drei Tagen analysiert.

Vor der eigentlichen Analyse wurden die Proben bei 8 °C auf einem Probenrüttler (IKA-Schüttler MTS 4, der Firma IKA-Werke GmbH & Co KG, Staufen, Deutschland) 24 Stunden bei ruhiger Geschwindigkeit bewegt, anschließend wurden die Proben- und die Standardlösungen auf Zimmertemperatur (ca. 25 C^o) gebracht. Die zu analysierenden Lösungen wurden während der Messung mit einem Magnetrührer in ständiger Bewegung gehalten.

Die Analyse beginnt mit der Messung der Blindwertkontrolle. Dazu wurde ein Griffinbecher (Rotilabo® Griffinbecher aus TPX, 10ml, der

Firma Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe, Deutschland) mit 1ml Aqua dest. und 1ml TISAB II beschickt und analysiert. Diese Kontrollmessung wurde dreimal wiederholt und der Mittelwert aus allen drei Versuchen zum Blindwert für die an diesem Tag folgenden Analysen bestimmt.

Für die Untersuchung der einzelnen Proben wurden die Griffinbecher (Rotilabo® Griffinbecher aus TPX, 10ml, der Firma Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe, Deutschland) mit jeweils 1ml aus dem Szintillations Röhrchen und 1ml TISAB II befüllt und analysiert. Nach durchgeführter Messung wurde die Elektrode nach Herstellerangaben gereinigt und getrocknet, um dann weiterverwendet zu werden.

4.3 Statistische Auswertung

Die Datenverwaltung und statistische Bearbeitung erfolgte mit SPSS 11.0 für Windows (Superior Performing Software Systems Inc., Chicago, IL, USA). Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab eine nonparametrische Verteilung der Daten. Deshalb wurde der Median als Kennwert der zentralen Tendenz berechnet. Da es sich um abhängige Stichproben handelte, fand für die analytische Statistik zunächst der Friedmann-Test als Globaltest Anwendung. Wenn signifikante Unterschiede auf einem Niveau von α<0,05 gefunden wurden, erfolgte die paarweise Nachtestung dementsprechend mit dem Wilcoxon-Test.

4.4 Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin mit der Antragnummer 161/2001 am 7. Januar 2002 genehmigt.

5 Resultate

An der Studie nahmen 30 gesunde Probanden im Alter von zwölf Jahren teil.

Die erhobenen Rohdaten sind im Tabellenanhang 10.5. dargestellt.

Die Ergebnisse der intraoralen Fluoridbestimmung mit der Plättchenmethode sind in *Tab. 3* und *Abb. 7* dargestellt. Die gemessenen Werte lagen zwischen 0,00 und 0,42 ppm F^-. Zu keinem Zeitpunkt der Speichelentnahme mit der Plättchenmethode konnte für die verschiedenen Verfahren ein statistisch signifikanter Unterschied in der Fluoridkonzentration nachgewiesen werden.

Tab. 3: Ergebnisse des „Plättchentestes" (Median, Minimum und Maximum) nach 15, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten in ppm F⁻. Als Referenz ist für jedes Verfahren ein Baselinewert angegeben, der vor der Fluorid-Applikation erhoben wurde. In der rechten Spalte sind die Ergebnisse des Signifikanztestes nach Friedmann angegeben.

	elmex® gelee	**elmex® fluid Bürste**	**elmex® fluid Watte**	**Signifikanz (Friedmann)**
Baseline	0,01 (0,00 – 0,20)	0,01 (0,00 – 0,17)	0,02 (0,00 – 0,22)	n.s.
15 min.	0,02 (0,00 – 0,20)	0,02 (0,00 – 0,20)	0,02 (0,00 – 0,27)	n.s.
30 min.	0,02 (0,00 – 0,16)	0,02 (0,00 – 0,09)	0,02 (0,00 – 0,16)	n.s.
60 min.	0,01 (0,00 – 0,22)	0,02 (0,00 – 0,14)	0,02 (0,00 – 0,27)	n.s.
90 min.	0,01 (0,00 – 0,27)	0,02 (0,00 – 0,22)	0,02 (0,00 – 0,27)	n.s.
120 min.	0,01 (0,00 – 0,16)	0,01 (0,00 – 0,42)	0,02 (0,00 – 0,25)	n.s.
180 min.	0,02 (0,04 – 0,27)	0,02 (0,00 – 0,20)	0,02 (0,00 – 0,25)	n.s.

n.s. nicht signifikant

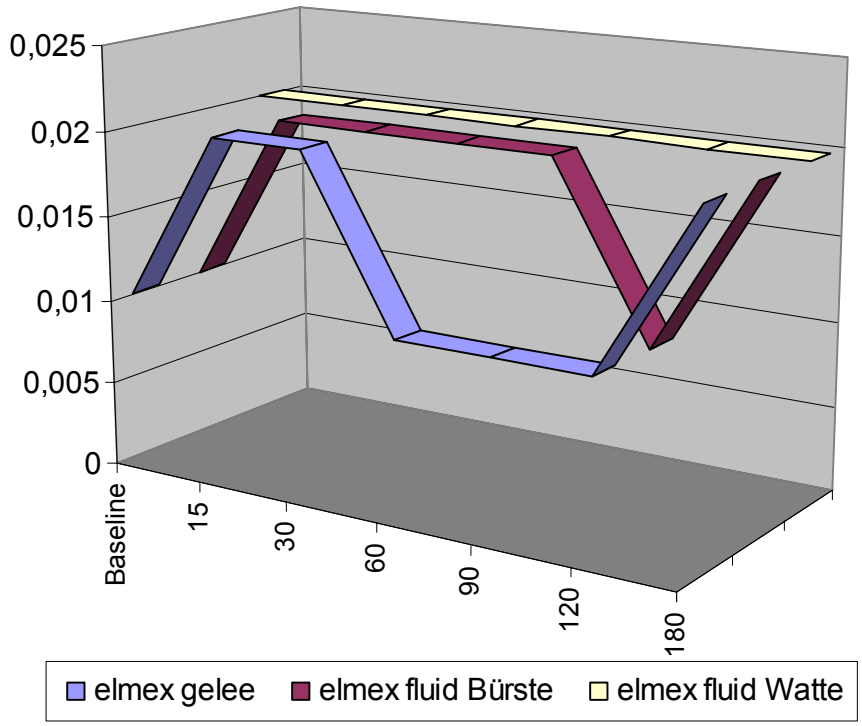

Abb. 7: Ergebnisse des „Plättchentestes“ (Median, Minimum und Maximum) nach 15, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten in ppm F-. Als Referenz ist für jedes Verfahren ein Baselinewert angegeben, der vor der Fluorid-Applikation erhoben wurde.

Tab. 4 und *Abb. 8* zeigen die Fluoridkonzentrationen im nicht stimulierten Speichel nach Anwendung der verschiedenen Fluoridapplikationen. Die Baselineuntersuchungswerte aller drei Methoden der Fluoridapplikation befanden sich auf dem gleichen Niveau von 0,04 ppm. Die Fluoridkonzentration im Speichel der Versuchsgruppe die elmex® gelee einbürstete war zu jeder Zeit, bis auf die letzte Messung nach 180 Minuten, am grössten, und bis auf einmal nach 90 Minuten gab es auch immer einen signifikanten Unterschied zu den Versuchsgruppen die elmex® fluid anwendeten. Zum Endzeitpunkt dieser Untersuchung, nach 180 Minuten, befand sich die Fluoridkonzentration aller drei Versuchsgruppen wieder auf ein und dem selben Niveau.

Tab. 4: Ergebnisse der Messungen der Fluoridkonzentrationen im Gesamtspeichel (Median, Minimum und Maximum) nach 15, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten in ppm F⁻. Als Referenz ist für jedes Verfahren ein Baselinewert angegeben, der vor der Fluorid-Applikation erhoben wurde. In der rechten Spalte sind die Ergebnisse des Signifikanztestes nach Friedmann angegeben. Die horizontalen Balken verbinden jeweils Gruppen, die im paarweisen Vergleich mit dem Wilcoxon-Test signifikant unterschiedliche Werte aufwiesen.

	elmex® gelee	**elmex® fluid Bürste**	**elmex® fluid Watte**	**Signifikanz (Friedmann)**
Baseline	0,04 (0,01 – 0,10)	0,04 (0,01 – 0,09)	0,04 (0,02 – 0,10)	n.s.
15 min.	8,44 (1,90 – 35,04)	4,63 (1,01 – 30,82)	3,77 (0,86 – 15,70)	p<0,001
30 min.	2,32 (0,53 – 6,43)	1,29 (0,34 – 4,55)	0,96 (0,40 – 4,79)	p<0,001
60 min.	1,02 (0,19 – 3,06)	0,74 (0,38 – 3,22)	0,70 (0,25 – 3,83)	p<0,05
90 min.	0,63 (0,12 – 1,95)	0,60 (0,23 – 2,36)	0,37 (0,02 – 1,11)	n.s.
120 min.	0,51 (0,04 – 1,95)	0,47 (0,12 – 1,78)	0,25 (0,04 – 0,59)	p<0,001
180 min.	0,13 (0,02 – 0,33)	0,14 (0,01 – 0,37)	0,09 (0,01 – 0,25)	n.s.

n.s. nicht signifikant; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

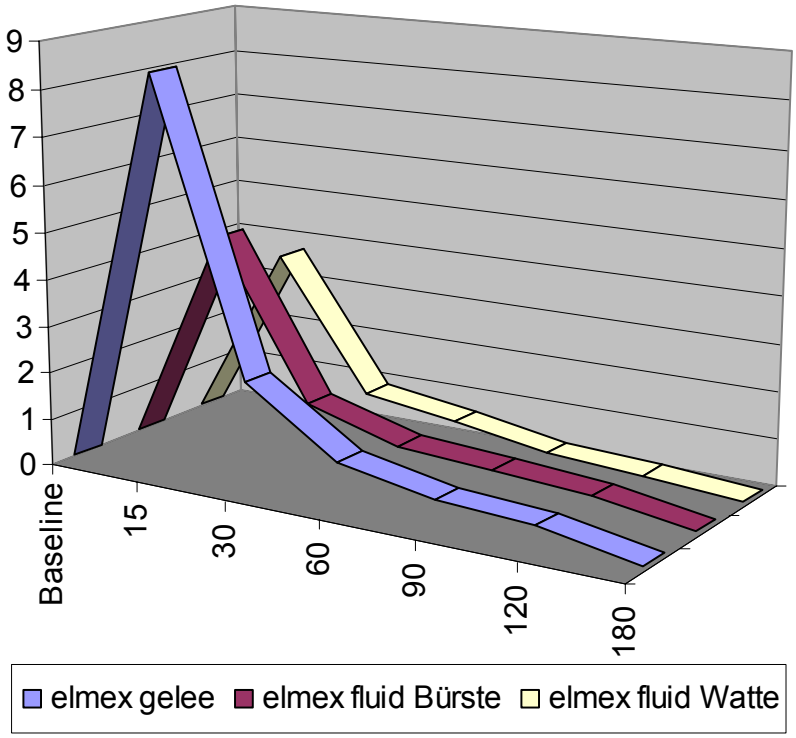

Abb. 8: Ergebnisse der Messungen der Fluoridkonzentrationen im Geamtspeichel (Median, Minimum und Maximum) nach 15, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten in ppm F-. Als Referenz ist für jedes Verfahren ein Baselinewert angegeben, der vor der Fluorid-Applikation erhoben wurde.

Die Fluoridkonzentrationen im Speichel waren bei allen drei Versuchgruppen nach 15 Minuten auf ihrem Maximum, fielen dann ab und erreichten nach 180 Minuten fast wieder den Ausgangswert der Baselineuntersuchung. Es gab, bis auf eine Ausnahme nach 120 Minuten, während des gesamten Zeitraumes der Speichelentnahme keine signifikanten Unterschiede der Fluoridkonzentration im Speichel der Versuchsgruppe, die elmex® fluid einbürstete, und der Versuchgruppe, die elmex® fluid mit dem Watteapplikator auftrug.

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Methode

6.1.1 Design der Studie

In der vorliegenden Untersuchung sollten mögliche Störgrößen weitestgehend ausgeschaltet werden. Deshalb wurde nach dem Prinzip der dreifachen cross-over Studie und dem einfachen Blindversuch gearbeitet, wobei die Probanden den drei Gruppen randomisiert zugeteilt wurden. Mittels des cross-over Prinzips gab es nicht nur eine Kontrollgruppe, sondern alle Probanden der Studie waren sowohl Mitglieder der jeweiligen Kontrollgruppen, als auch Mitglieder der Versuchsgruppen. So war es möglich, probandenabhängige Unterschiede auszuschalten.

Der einfache Blindversuch war ein weiterer Ansatz, eine größtmögliche Objektivität des Untersuchenden zu ermöglichen. Da während des Erhebens der Speichelproben nicht bekannt war, welche der drei Applikationsmethoden der Proband angewendet hatte, wurde die Untersuchung unvoreingenommen und ohne eine bestimmte Erwartungshaltung durchgeführt.

Indem durch das Verfahren sichergestellt wurde, dass jede Applikationsmethode in den drei Gruppen gleichhäufig an erster, zweiter und dritter Stelle im Untersuchungsablauf angewendet wurde, wurde gewährleistet, dass systematische Fehler (Bias), die zum Beispiel durch Compliance am Ende einer Studie auftreten können, ausgeschaltet wurden.

6.1.2 Auswahl der Probanden

Die Altersgruppe der Probanden wurde gewählt, um eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit zu anderen Untersuchungen zu erreichen. Die starke Compliance in Zusammenarbeit mit den

Erziehungsberechtigten sowie das Interesse dieser Altergruppe an wissenschaftlichen Studien erschien uns außerdem vorteilhaft. Das intakte bzw. sanierte permanente Gebiss war ausschlaggebend für die Vergleichbarkeit innerhalb der Probandengruppe.

6.1.3 Studiendauer

Die Studiendauer umfasste insgesamt sechs Wochen, mit jeweils zweiwöchigen wash-out Perioden. Die zweiwöchigen wash-out Phasen wurden gewählt, um mögliche Interferenzen zwischen den verschieden Methoden und Durchläufen (sequenzbedingte Unterschiede) auszuschließen.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Messung von Fluoridkonzentrationen im Speichel nach Verwendung von fluoridfreisetzenden Produkten war bereits Gegenstand mehrerer Studien (98-101, 117-119).

Afflito et al. bestimmten Fluoridkonzentrationen im Speichel nach Verwendung von drei verschiedenen Zahnpasten (97). In einem anderen Teil ihrer Studie untersuchten sie den kariostatischen Effekt dieser Zahnpasten in einem Rattenmodell. Es konnte eine positive Korrelation zwischen den Fluoridkonzentrationen im Speichel und dem kariostatischen Effekt für die untersuchten Zahnpasten gefunden werden (97).

Duckworth et al. sowie Duckworth und Morgan untersuchten Konzentration und Clearance von Fluorid im Speichel nach der Anwendung von Zahnpasten mit unterschiedlichen Konzentrationen von Natriummonofluorphosphat (NaMFP). Mit zunehmender Fluoridkonzentration der Zahnpasten stieg auch die Fluoridkonzentration im Speichel (99, 118). Duckworth et al.

verglichen ihre Ergebnisse mit dem kariostatischen Effekt, der für diese Zahnpasten von anderen Autoren in klinischen Studien gefunden wurde. Das Ergebnis war eine gute positive Korrelation, und die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass die Bestimmung des Fluoridgehaltes im Speichel nach Anwendung eines fluoridhaltigen Prophylaxeproduktes einen wichtigen Beitrag für die Bewertung der Effektivität eines solchen Produktes leisten kann (118). Dieses Statement wird von anderen Autoren unterstützt (97).

Duckworth et al. fanden eine mittlere Fluoridkonzentration von 1,9 ppm (100 μmol/l) in nicht stimuliertem Speichel unmittelbar nach dem Putzen mit einer Zahnpasta mit 1500 ppm Fluorid als NaMFP (99). Dem gegenüber fanden Zimmer et al. unmittelbar nach Benutzung einer Zahnpasta mit 1500 ppm Fluorid zwischen 2,70 und 3,81 ppm Fluorid im Speichel (101) und Afflito et al. 30 Sekunden nach Benutzung einer gleichartigen Zahnpasta sogar Werte zwischen 15 und 22 ppm Fluorid (97).

In der hier vorliegenden Untersuchung lag die nach 15 Minuten festgestellte Konzentration von Fluorid im Gesamtspeichel bei der Versuchsgruppe, die elmex® fluid mit der Handzahnbürste auftrug, im Median bei 4,63 ppm und bei der Versuchsgruppe, die elmex® fluid mit dem Watteapplikator aufbrachte, im Median bei 3,77 ppm (*Tab. 4*, *Abb. 8*). Die Fluoridkonzentrationen in der vorliegenden Untersuchung, nach 15 min, liegen im Rahmen der Werte, die nach 30 Sekunden bzw. gleich nach der Applikation bei anderen Autoren zu finden sind und die eine positive Korrelation zwischen Fluoridkonzentration im Gesamtspeichel und einer kariespräventiven Wirkung zeigten (97, 99, 101).

Als Kontrolle zu unserem Versuchsaufbau mit elmex® fluid durchlief ein Aminfluorid in Geleeform (elmex® gelee) den selben Aufbau, denn insbesondere die Anwendung von Aminfluoriden in Geleeform hat sich in mehreren Studien als besonders wirksam erwiesen (35, 36,

56, 57). Organische Aminfluoride überhaupt haben sich gegenüber anorganischem Natriumfluorid hinsichtlich der kariespräventiven Wirksamkeit als überlegen erwiesen (120). Erste diesbezügliche Studien wurden bereits 1957 von König et al. sowie Mühlemann et al. publiziert und sind seitdem mehrfach bestätigt worden (121, 122). In vergleichenden Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass gegenüber anorganischen Fluoriden Aminfluoride die Säurelöslichkeit der Schmelzoberfläche in signifikant größerem Ausmaß reduzieren (123), dass sie zu einer signifikant höheren und stabileren Fluoridanreicherung an der Schmelzoberfläche führen (124) und dass sie eine signifikant längere Verweildauer in der Plaque zeigen (125). Des weiteren konnte gezeigt werden, dass Aminfluoride, und hier speziell elmex® fluid, eine erhöhte Bildung von KOH-löslichen Fluoriden und strukturell gebundenen Fluoriden an der Zahnoberfläche induzieren, die auch relativ bürstenabrasionsstabil sind (58, 126).

Die Zielstellung des Nachweises, ob die verschiedenen Applikationsformen von elmex® fluid unterschiedlich oder gleichwertig sind, kann nach den vorliegenden Messergebnissen (siehe *Tab. 4*) so interpretiert werden, dass die Applikation von elmex® fluid durch Einbürsten mit einer Handzahnbürste oder Auftragen mit einem Watteapplikator als gleichwertig betrachtet werden kann. Um die gemessen Werte auf ihre Aussagekraft in Bezug auf die kariesprophylaktische Wirkung zu überprüfen, wurde eine positive Kontrolle unter Anwendung der etablierten Methode des Einbürstens von elmex® gelee mit einer Handzahnbürste eingeführt. Auch konnte man so die Messwerte bei der Plättchenmethode entsprechend einordenen.

Die Baseline-Werte für die Fluoridkonzentration im nicht stimulierten Speichel lagen in der vorliegenden Untersuchung bei 0,04 ppm. Sie lagen damit im Bereich anderer Studien, in denen Werte zwischen

0,009 und 0.10 ppm gemessen wurden (97-101, 118).

Wie die Messungen nach 15, 30, 60 und 90 Minuten belegen, sind in der Fluoridkonzentration des Speichels keine signifikanten Unterschiede zwischen der Applikation von elmex® fluid mit einer Handzahnbürste und mit einem Watteapplikator zu erkennen. Lediglich nach 120 Minuten war die Fluoridkonzentration, die nach Auftragen von elmex® fluid mit der neu entwickelten Wattestäbchenmethode gemessen wurde, signifikant niedriger als beim Auftragen mit der Bürste (0,25 vs. 0,47 ppm).

Nach 180 Minuten sind wiederum keine signifikanten Unterschiede aufgetreten. Die Messwerte nähern sich den Ausgangswerten der Baseline, so dass davon auszugehen ist, dass sowohl die elmex® fluid Applikation als auch die Applikation von elmex® gelee bis zu 3 Stunden im Speichel nachweisbar ist.

Die Messungen belegen, dass die Fluoridkonzentrationen im Speichel nach 15 Minuten bei allen drei Methoden ihren Maximalwert erreichen. Danach sinken die Konzentration gleichmäßig relativ stark. Ab 30 Minuten bis 180 Minuten fallen die Konzentrationen langsam gegen den Ausgangswert zurück.

Der signifikante Unterschied der Fluoridkonzentration im Speichel der Kontrollgruppe, die mit elmex® gelee putzte, zu den beiden Gruppen mit elmex® fluid Anwendung zeigte sich bis zu 60 Minuten. Nach 90 Minuten konnten wir keinen signifikanten Unterschied mehr feststellen.

Auf Grund der in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Daten kann in Verbindung mit den Ergebnissen anderer Autoren (61, 98-101, 117-119) vermutet werden, dass die Applikation von elmex® fluid mit der beschriebenen Wattestäbchen-Methode der bekannten Anwendung mit der Zahnbürste unter kariesprophylaktischen Aspekten gleichwertig ist. Die höheren Fluoridgehalte im Speichel bei

der elmex® gelee Anwendung könnten auf die höher Konzentration an Fluorid im Gelee zurückzuführen sein.

Die Effektivität in kariesprophylaktischer Hinsicht zwischen den verschiedenen angewendeten Methoden, dem Einbürsten von elmex® gelee , elmex® fluid und der Applikation von elmex® fluid mit einem Watteapplikator, kann als vergleichbar eingestuft werden. Der Anwendung von elmex® gelee und elmex® fluid wurde in Langzeituntersuchungen eine Senkung des DMFT bescheinigt. Brunner-Strepp wies dies für das Einbürsten von elmex® fluid und Rosin-Grget und Lincir für die Applikation mit einem Wattepellet nach (60, 63). Den Nachweis der Effektivität des Einbürstens von elmex® gelee wurde schon 1970 von Marthaler et. al erbracht (36).

Die Methode der intraoralen Fluoridbestimmung unter zur Hilfenahme von Filterpapierplättchen erwies sich als nicht praktikabel. Die in Tabelle 3 und Abbildung 4 dargestellten Ergebnisse zeigen die Gesamtauswertung für alle vier Filterpapierplättchen. Die Fluoridkonzentrationen gingen nie über die Baseline-Werte hinaus (*Tab. 3*, *Abb. 7*). Eine Analyse der einzelnen Plättchen, die ursprünglich zur Bestimmung der Verteilung des Fluorids in der Mundhöhle vorgesehen war, erwies sich deshalb als nicht sinnvoll. Eigentlich sollte durch die Platzierung von vier Plättchen in unterschiedlichen Bereichen der Mundhöhle einen Blick auf die Eigenheiten der Speichelbewegung und Speichelvermischung geworfen werden. Es sollte des weiteren versucht werden, ein Zusammenhang zwischen angewendeter Methode der Fluoridapplikation und der Verteilung des Fluorids in der Mundhöhle nachzuweisen.

Es muss somit konstatiert werden, dass das Plättchenverfahren seinen Zweck nicht erfüllen konnte. Aus Tabelle 3 geht hervor, dass die zu messenden Konzentrationen zu gering waren, um eindeutige Messwerte zu produzieren. Da unsere Messergebnisse im Bereich

der von Camann und dem Hersteller angegebenen Nachweisgrenze der von uns verwendete Fluorid-Einstabmesskette liegen, sind sie nicht aussagekräftig (112, 113). Mit einer sensibleren Diagnose- oder Diagnosetechnik könnten wahrscheinlich auch diese geringen Fluoridkonzentrationen erfasst werden. Hier wäre die Möglichkeit der Aufbereitung der Proben nach der Methode der beschleunigten Diffusionsabtrennung von Fluorid unter zur Hilfenahme von Hexamethyldisiloxan, erstmals beschrieben 1968 von Taves (127), und der anschließenden Analyse mit einer Fluorid-Einstabmesskette zu nennen (100, 128), die uns jedoch nicht zur Verfügung stand. Des weiteren kommen auch andere Analysemethoden der klinischen Chemie, wie Atomabsorptionsspektroskopie und Flammenphotometrie in Betracht.

7 Schlussfolgerung

Die Messergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Methode des Einbürstens von elmex® fluid mit einer Handzahnbürste und die Methode des Touchierens der Zähne unter Zuhilfenahme eines Watteapplikators unter kariesprophylaktischen Gesichtspunkten gleichwertig und effektiv sind. Die Praktikabilität, insbesondere bei der Anwendung in der Gruppenprophylaxe, spricht für das Einreiben von elmex® fluid mit einem Watteapplikator und zwar aus folgenden Gründen:

1. Die Methode ist weniger zeitintensiv.

2. Die Methode ist sauberer in der Anwendung.

3. Die Methode ist kostengünstiger.

Zu 1. Da die Gruppenprophylaxe mit elmex® fluid hauptsächlich in Schulen durchgeführt wird, ist die Akzeptanz durch den Lehrkörper von entscheidender Bedeutung. Je weniger Unterrichtsausfall, je weniger Unruhe im Schulalltag auftreten, desto größer ist die Bereitschaft des Lehrkörpers, diese Art der Prophylaxe zu unterstützen. Mit dieser Methode entfallen die Wege zu den sanitären Anlagen und die damit auftretende Unruhe und Ablenkung der Schüler. Die Methode kann direkt im Unterrichtsraum praktiziert werden.

Zu 2. Das Auftragen von 6 Tropfen von elmex® fluid auf die Handzahnbürste erfordert Geschicklichkeit auf Seiten des Auftragenden und des Anwenders. Bei der Versuchsdurchführung zeigte sich diese Unpraktikabilität eindeutig. Das Aufsaugen der vorgegebenen Menge von elmex® fluid mit einem Watteapplikator erwies sich dagegen als problemloser und schneller. Die Schaumbildung, die durch das Einbürsten von elmex® fluid

hervorgerufen wird, war von vielen Probanden nicht ohne Probleme beherrschbar, so dass eine Ausspeimöglichkeit unbedingt gegeben sein muss. Das ist in manchen Schulen nur sehr schwierig zu realisieren. Das Ausspeien in einen Plastikbecher müsste dann auf jeden Fall ermöglicht werden.

Zu 3. Die benötigten Materialien, Watteapplikatoren und wiederverwendbare Messbehälter, sind weit aus kostengünstiger als die Handzahnbürsten und Plastikbecher zum Ausspeien.

Den einzigen Nachteil sehen wir im Wegfall des pädagogische Aspekts des Übens der Zahnputztechnik bei der Anwendung des Auftragens von elmex® fluid mit dem Watteapplikator.

Wie Eingangs erwähnt, ist eine effektive Gruppenprophylaxe nur mit gleichzeitigem Auftragen von Fluorid sinnvoll. Da man in der Gruppenprophylaxe von der Akzeptanz in den jeweiligen Einrichtungen abhängig ist, sollte eine schnelle und saubere Methode gewählt werden, die die Mitarbeit von Lehrern, Erziehern sowie Kindern und Jugendlichen fördert. Da für die Gruppenprophylaxe Gelder der Solidargemeinschaft ausgegeben werden, sollte bei gleicher Wirksamkeit von Methoden die kostengünstigere gewählt werden.

8 Zusammenfassung

Für den Vergleich der Effektivität verschiedener Applikationsformen von elmex® fluid wurde an 30 Probanden eine klinische, einfache Blindstudie mit dreifacher cross-over Versuchsanordnung durchgeführt.

Die 30 Probanden wiesen die gleiche Altersstruktur auf (12 Jahre) und bildeten mit jeweils gleicher Personenzahl drei Gruppen.

Nach schriftlicher und mündlicher Instruktion der Probanden und deren Erziehungsberechtigten begann nach zweiwöchiger wash-out Phase (gewöhnliche Zahnpflege mit fluoridfreier Zahncreme) die klinische Versuchreihe. Die Probanden durchliefen nacheinander alle drei Versuchsanordnungen (Zähneputzen mit elmex® fluid, Zähneputzen mit elmex® gelee und Einreiben von elmex® fluid mit einem Watteapplikator). Im Anschluss an die jeweilige Durchführung der Applikation wurde den Probanden sowohl Gesamtspeichel entnommen, als auch die „Plättchenmethode“ angewandt. Speichel und Plättchen wurden daraufhin mit der Fluorid-Einstabmesskette Modell 96-06 (einer ionensensitiven Festkörper-Elektrode) in Kombination mit dem Autochemistry-System Orion Analyzer 960 auf ihren Fluoridgehalt untersucht.

Zwischen den Untersuchungstagen wurden jeweils zweiwöchige wash-out Phasen eingehalten in denen die Probanden weiterhin ihre Zahnpflege mit einer fluoridfreien Zahncreme fortsetzten.

Die statistische Auswertung der ermittelten Resultate zeigte, dass beide Applikationsformen von elmex® fluid vergleichbare Ergebnisse erbrachten. Jedoch ist anzumerken, dass im Vergleich zwischen elmex® gelee und elmex® fluid die Anwendung des Gelees bessere Ergebnisse aufzeigte.

Abstract

In order to compare the effectivness of different topical application forms of elmex® fluid 30 persons were tested in a clinical simple blind study with tripled cross over design. All 30 persons were the same age (12 years old) and were divided randomized in three equal sized groups.

After the testpersons and their parents received both clinical and written instruction, a “wash-out phase” (common tooth care with nonfluoride tooth paste) in a two week term started the clinical trail. The test persons passed all three test phases in a row (brushing teeth with elmex® fluid and elmex® gelee and rubbing in elmex® fluid on their teeth with a cotton wool applicator). Every single procedure of the application was followed by taking saliva from every test person as well as making use of the “cellulose plate method”. The salivasamples cellulose plates where analyzed with an ionic sensitive solid state- electrode (96-06) in combination with the Autochemistry-system Orion Analyzer 960 for their fluoride content. Between the days of examination in each case a two week wash-out phase was realized during which the testpersons continued their tooth care as prescribed earlier.

The statistical evaluation shows that both application forms of elmex® fluid present comparable results, although the superior results of elmex® gelee in comparison to the elmex® fluid are worth mentioning.

9 Literaturverzeichnis

1. Hoffmann-Axthelm W. Die Geschichte der Zahnheilkunde. Berlin; 1973.

2. Erhardt W. Kali fluoratum zur Erhaltung der Zähne. Memorabilien (Monatsheft für rationelle Ärzte) 1874;19:359-360.

3. Dohnke-Hohrmann S. Die Jugendzahnpflege 1986. Berlin: Der Senator für Gesundheit und Soziales; 1988.

4. Schiffner U, Reich E. Prävalenzen zu ausgewählten klinischen Variablen bei den Erwachsenen (35-44 Jahre). In: Institut der Deutschen Zahnärzte, Herausgeber. Dritte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 1999. S. 247-334.

5. Schiffner U, Reich E. Prävalenzen zu ausgewählten klinischen Variablen bei den Jugendlichen (12 Jahre). In: Institut der Deutschen Zahnärzte, Herausgeber. Dritte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 1999. S. 201-244.

6. Dünninger P, Pieper K. Ergebnisse zur Prävalenz von Karies und Dentalfluorose. In: Institut der Deutschen Zahnärzte, Herausgeber. Mundgesundheitszustand und -verhalten in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1991. S. 205-260.

7. Einwag J. Ergebnisse zur Prävalenz von Karies und Dentalfluorose. In: Institut der Deutschen Zahnärzte, Herausgeber. Mundgesundheitszustand und -verhalten in Ostdeutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1993. S. 81-104.

8. Pieper K. Epidemiologische Begleituntersuchungen zur Gruppenprophylaxe 1994. Bonn: Eigenverlag; 1995.

9. Pieper K. Epidemiologische Begleituntersuchungen zur Gruppenprophylaxe 1995. Bonn: Eigenverlag; 1996.

10. Pieper K. Epidemiologische Begleituntersuchungen zur Gruppenprophylaxe 1997. Bonn: Eigenverlag; 1998.

11. Pieper K. Epidemiologische Begleituntersuchungen zur Gruppenprophylaxe 2000. Bonn: Eigenverlag; 2001.

12. Deutscher, Bundestag. Sozialgesetzbuch. 20. Ausgabe. München: C.H. Beck; 1993.

13. Menghini G, Steiner M, Marthaler TM, Bandi A. Kariesbefall bei Schülern des Kantons Glarus in den Jahren 1974 bis 1992: Wirkung der Salzfluoridierung. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1995;105:467-473.

14. Hetzer G. Speisesalzfluoridierung - Ergebnisse, Erfahrungen, Anwendungsempfehlungen. Prophyl Impuls 1997;1:110-115.

15. Hellwig E. Salzfluoridierung - ein effektiver und sicherer Weg der Kariesprophylaxe. Oralprophylaxe 1998;20:182-189.

16. Fischer A. Marktanteil von fluoridiertem Speisesalz in Deutschland. Informationsstelle für Kariesprophylaxe; 2004.

17. Stiftung W. Test Zahnpasta: Versprochen wird viel. Test 1993;28:86-91.

18. Stiftung W. Test Zahnpasta: Kariesschutz aus der Tube. Test 1995;30:63-67.

19. Stiftung W. Test Zahnpasta: Zu dick aufgetragen. Test 1998;33:37-41.

20. Stiftung W. Auf die Tube gedrückt. Test 2001;36:26-30

21. Schulte A, Schiefer M, Stoll R, Pieper K. Fluoridkonzentration in deutschen Mineralwässern. Dtsch Zahnärztl Z 1996;51:763-767.

22. Zimmer S. Kariesprophylaxe als multifaktorielle Präventionsstrategie. [Habilitation]. Berlin: Humboldt-Universität zu Berlin; 2000.

23. Dean HT. Endemic fluorosis and its relation to dental caries. Public Health Rep 1938;53:1736-1748.

24. Dean HT, Arnold FA, Elvove E. Domestic water and dental caries, V. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to dental caries experience in 4.425 white children aged 12-14 years, of 13 cities in 4 states. Public Health Rep 1942;57:1155-1179.

25. Hendriks J, Schneller T. Patientenführung, Beratung und Motivierung in der Zahnarztpraxis. Berlin: Quintessenz; 1992.

26. König KG. Was heißt zahnmedizinische Individualprophylaxe? In: Bartsch N, Bauch J, Herausgeber. Gruppen- und Individualprophylaxe in der Zahnmedizin. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1992. S. 172-176.

27. Ratka-Krüger P, Groß F, Kotzor A, Raetzke P. Lassen sich durch IP-Maßnahmen die Mundhygiene- und Ernährungsgewohnheiten jugendlicher Patienten nachhaltig beeinflussen? Oralprophylaxe 1995;17:52-54.

28. Zimmer S, Seemann R, Bizhang M. Einfluß der Individualprophylaxe auf die Mundhygiene von Kindern. Dtsch Zahnärztl Z 1997;52:19-21.

29. Axelsson P, Lindhe J. Effect of oral hygiene instruction and professional toothcleaning on caries and gingivitis in schoolchildren. Community Dent Oral Epidemiol 1981;9:251-255.

30. Micheelis W, Bauch J. Mundgesundheitszustand und -verhalten in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1991.

31. Menghini G, Steiner M, Marthaler TM. Zahnzustand von aus dem Ausland zugezogenen Schülern, Kanton Zürich 1992 bis 1994. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1995;106:1529-1533.

32. Magri F. Was kann die Gruppenprophylaxe zur Erhaltung der Mundgesundheit leisten? Oralprophylaxe 2002;24:161-168.

33. Maiwald HJ, Unger C, Zimmer S. Bewertung der Effektivität angeleiteter Mundhygieneaktionen mittels verschiedener Indizes. Quintessenz 1993;44:701-712.

34. Maiwald HJ, Gottwald E, Fischer S. Langzeiteinsatz von Fluoridlack zur präventiven Betreuung von Schulkindern im Rahmen der Grundbetreuung. Oralprophylaxe 1989;11:132-136.

35. Szöke J, Kozma M. Ergebnisse einer dreijährigen Untersuchung über Zähneputzen mit einem Aminfluorid-Gelee. Oralprophylaxe 1989;11:137-143.

36. Marthaler TM, König KG, Mühlemann HR. The effect of a fluoride gel used for supervised toothbrushing 15 or 30 times per year. Helv Odont Acta 1970;14:67-77.

37. Koch G, Arneberg P, Thylstrup A. Oral hygiene and dental

caries. In: Thylstrup A, Fejerskov O, Herausgeber. Textbook of cariology. Copenhagen: Munksgaard; 1986. S. 286-298.

38. Bratthall D, Hänsel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline; what do experts believe? Eur J Oral Sci 1996;104:416-422.

39. Menghini G. Kariesvorbeugung in der Schweiz und Resultate im Milchgebiss. Oralprophylaxe 1999;21:9-13.

40. Kay EJ, Locker D. Is dental health education effective? A systematic review of current evidence. Community Dent Oral Epidemiol 1996;24:231-5.

41. Zimmer S, Jahn K-R, Barthel CR. Recommendations for the Use of Fluoride in Caries Prevention. Oral Health Prev Dent 2003;1:45-51.

42. König KG. Karies und Kariesprophylaxe. Stuttgart: Thieme; 1987.

43. Itthagarun A, Wei SH, Wefel JS. The Effect of Different Commercial Dentifrices on Enamel lesion Progression: An in vitro pH-cycling study. Int Dent J 2000;50:21-28.

44. Cate ten JM. Remineralization of Caries Lesions Extending into Dentin. J Dent Res 2001;80:1407-1411.

45. Wefel JS, Jensen ME, Triolo PT, Faller RV, Hogan MM, Bowman WD. De/remineralization from Sodium Fluoride Dentifrices. Am J Dent 1995;8:217-220.

46. Cate ten JM, Duijsters PPE. Influence of Fluoride in Solution on Tooth Demineralization. Caries Res 1983;17:193-199.

47. Moreno EC, Kresak M, Zahradnik RT. Physicochemical Aspects of Fluorid-Apatite Systems Relevant to the Study of Dental Caries. Caries Res 1977;1977:142-171.

48. Featherstone JDB, Ten Cate JM. Pysicochemical Aspects of Fluoride-Enamel Interactions. In: Ekstrand J, Fejerskov O, Silverstone LM, Herausgeber. Fluoride in dentistry. Copenhagen: Munksgaard; 1988. S. 125-149.

49. Buddecke E. Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin. Berlin; New York: de Gruyter; 1981.

50. Ögaard B, Rölla G, Ruben J. Microradiographic Study of Demineralization of Shark Enamel in Human Caries Model. Scand J Dent Res 1988;1988:209-211.

51. Featherstone JDB. Prevention and Reversal of Dental Caries: Role of Low Level Fluoride. Dent Oral Epidemiol 1999;27:31-40.

52. Reich E, Schmalz G, Bergmann RL, Bergler H, Bergmann E. Kariesbefall von Kindern nach unterschiedlich langer Applikation von Fluoridtabletten. Dtsch Zahnärztl Z 1992;47:232-234.

53. Riordan PJ. Fluoride supplements for young children: an analysis of the literature focusing on benefits and risks. Community Dent Oral Epidemiol 1999;27:72-83.

54. Limeback H. A re-examination of the pre-eruptive and post-eruptive mechanism of the anti-caries effects of fluoride: is there any anti-caries benefit from swallowing fluoride? Community Dent Oral Epidemiol 1999;27:62-71.

55. DGZMK. Empfehlungen zur Kariesprophylaxe mit Fluoriden. In: http://www.dgzmk.de/stellung/9804.htm; 2000.

56. Mühlemann HR. Die kariesprophylaktische Wirkung der Aminfluoride. Quintessenz 1967;5:113-120.

57. Renggli HH. Plaquehemmung durch Aminfluorid. Dtsch Zahnärztl Z 1983;38 S:S45-S49.

58. Buchalla W, Attin T, Schulte-Mönting J, Hellwig E. Fluoride Uptake, Retention and Remineralization Efficacy of a Highly Concentrated Fluoride Solution on Enamel Lesions in situ. J Dent Res 2002;81:329-333.

59. Franke W, Künzel W, Treide A, Blüthner K. Karieshemmung durch Aminfluorid nach 7 Jahren kollektiv angeleiteter Mundhygiene. Stomatol DDR 1977;27:13-16.

60. Brunner-Strepp B. Intensive Fluoridation in group-prevention-programs, a long term observation. Community Dent Health 2001;18:199.

61. Brambilla E, Toselli A, Felloni A, Gagliani M, Malerba A, Strohmenger L. The effect of biannual applications of amine fluoride solution on caries incidence in permanent first molars: a 5-year-study. Int J Paediatric Dent 1997;7:9-14.

62. Rosin-Grget K, Lincir I. Caries-Preventive Effect of Two Different Topical Fluoride Concentrations with Two Different Frequencies of Application in Preschool Children. Caries Res 1993;27:484-487.

63. Rosin-Grget K, Lincir I. Anticaries Effect of Different Amine Fluoride Concentrations in Schoolchildren. Caries Res 1995;29:168-171.

64. Brambilla E, Gagliani M, Felloni A, Garcia-Godoy F, Strohmenger L. Caries-Preventive Effect of Topical Amine Fluoride in Children with High and Low Salivary Levels of Mutans Streptococci. Caries Res 1999;33:423-427.

65. Denes J, Gabris K. Results of a 3-year oral hygiene programme, including amine fluoride products, in patients treated with fixed orthodontic appliances. Eur J Orthod 1991;13:129-133.

66. Ehrke H, Mieler I. Das Verhalten der unspezifischen sauren Phosphatase in der menschlichen Gingiva vor und nach der Einwirkung von Aminfluoriden. Stomatol DDR 1975;25:593-598.

67. Einwag J. Fluoridkonzentration im Serum und Mischspeichel nach Touchierung mit Elmex-Fluid. Dtsch Zahnärtzl Z 1983;38:692-696.

68. Einwag J. Bioverfügbarkeit von Fluorid nach lokaler Anwendung. Dtsch Zahnärztl Z 1983;38:S54-S57.

69. Hodge HC, Smith FA. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simons, Herausgeber. Fluorine Chemistry. New York: Academic Press; 1965. S. 1-42.

70. Mühlendahl von KE, Oberdisse U, Bunjes R, Ritter S, Herausgeber. Vergiftungen im Kindesalter. 3. Auflage. Stuttgart: Ferdinand Enke; 1995.

71. Przyrembel H. Argumente für den Gebrauch von fluoridiertem und jodiertem Speisesalz in der Gemeinschaftsverpflegung. DAZ-Forum 1998;17:63-66.

72. Rotgans J, Rosendahl R. Ist die Fluoridanwendung schädlich für die Gesundheit? Oralprophylaxe 1983;5:29-38.

73. Whitford GM, Herausgeber. The Metabolism and Toxicity of Fluoride. 2. Auflage. Basel: Karger; 1996.

74. Dumbach J, Dumbach G. Zur akuten Toxizität von Fluoridtabletten in der Kariesprophylaxe. Dtsch Zahnärtzl Z 1983;38:59-61.

75. Evans RW, Stamm JW. An epidemiologic estimate of the critical period during which human maxillary central incisors are most susceptible to fluorosis. J Public Health Dent 1991;51:251-259.

76. DenBesten PK. Mechanism and Timing of Fluoride Effects on Developing Enamel. J Public Health Dent 1999;59:247-251.

77. DenBesten PK, Thariani H. Biological mechanisms of fluorosis and level and timing of systemic exposure to fluoride with respect to fluorosis. J Dent Res 1992;71:1238-1243.

78. Thylstrup A, Fejerskov O. Clinical Appeareance of Dental Fluorosis in Permanent Teeth in Relation to Historical Changes. Community Dent Oral Epidemiol 1978;6:315-328

79. Mascarenhas AK. Risk Factors for Dental Fluorosis: A Review of the Recent Literature. Pediatr Dent 2000;22:269-277.

80. Pendrys DG, Stamm JW. Relationship of total fluoride intake to beneficial effects and enamel fluorosis. J Dent Res (Spec. Iss.) 1990;69:529-538.

81. Clark DC. Trends in prevalence of dental fluorosis in North America. Community Dent Oral Epidemiol 1994;22:148-152.

82. Reich E, Beermann B. Zahngesundheit bayerischer Schulkinder 1995/96. München: Landesarbeitsgemeinschaft Zahngesundheit Bayern e.V.; 1996.

83. Graehn G. Fluoride in der Kariesprophylaxe. Kinderärztl. Prax. 1989;57:3-12.

84. Wetzel WE. Dentalfluorose bei Fluoridmehrfachanwendungen. Quintessenz 1989;40:1799-1803.

85. Whelton H. Introduction: The anatomy and physiology of salivary glands. In: Edgar WM, O'Mullane DM, Herausgeber. Saliva and oral health. 2. Auflage. London: British Dental Association; 1996. S. 1-8.

86. Waldeyer A, Mayet A. Anatomie des Menschen. 16. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter; 1993.

87. Zimmer S, Seemann R, Stößer L. Speichel und orale Gesundheit. Prophyl Impuls 2001;5:120-128.

88. Ericson T, Mäkinen KK. Saliva - formation, composition and possible role. In: Thylstrup A, Fejerskov O, Herausgeber. Textbook of cariology. Copenhagen: Munksgaard; 1986. S. 28-45.

89. Laible NJ, Germaine GR. Bactericidal Activity of Human Lysozyme Muramidase-inactive Lysozym, and Cationic Polypeptides against Streptococcus Sanguis and Streptococcus Faecalis: Inhibition by Chitin Oligosaccharides. Infect Immun 1985;48:720-728.

90. Legler DW, McGhee JR, Lynch DP, Mestecky JF, Schaefer ME, Carson J, et al. Immunodeficiency disease and dental caries in man. Arch Oral Biol 1981;26:905-910.

91. Arnold RR, Cole MF, Prince S, McGhee JR. Secretory IgM antibodies to Streptococcus mutans in subjects with selective IgA deficiency. Clin Immunol Immunopathol 1977;8:475-486.

92. Brandtzaeg P. The oral secretory immune system with special emphasis on its relation to dental caries. Proc Finn Dent Soc 1983;79:71-84.

93. Seemann R. Antiadhäsive Speichelfaktoren und Kariesbefall zehnjähriger Kinder [Zahnmed. Diss.]. Berlin: Humboldt-Universität; 1998.

94. Hay DI, Bowen WH. The functions of salivary proteins. In: Edgar WM, O'Mullane DM, Herausgeber. Saliva and oral health. 2. Auflage. London: British Dental Association; 1996. S. 105-122.

95. Lumikari M, Soukka T, Nurmio S, Tenovuo J. Inhibition of the growth of Streptococcus mutans, Streptococcus sobrinus and Lactobacillus casei by oral peroxidase systems in human saliva. Arch Oral Biol 1991;36:155-160.

96. König KG. Karies und Parodontopathien. Stuttgart: Thieme; 1987.

97. Afflitto J, Schmid R, Esposito A, Toddywala R, Gaffar A. Fluoride Availability in Human Saliva After Dentifrice Use: Correlation with Anticaries Effects in Rats. J Dent Res 1992;71 (Spec Iss):841-845.

98. Bruun C, Givskov H, Thylstrup A. Whole Saliva Fluoride after Toothbrushing with NaF and MFP Dentifrices with Different F Concentrations. Caries Res 1984;18:282-288.

99. Duckworth RM, Morgan SN, Gilbert RJ. Oral Fluoride Measurements for Estimation of the Anti-caries Efficacy of Fluoride Treatments. J Dent Res 1992;71 (Spec Iss):836-840.

100. Zero DT, Fu J, Espeland MA, Featherstone JDB. Comparison of Fluoride Concentrations in Unstimulated Whole Saliva Following the Use of a Fluoride Dentifrice and a Fluoride Rinse. J Dent Res 1988;67:1257-1262.

101. Zimmer S, Barthel CR, Wagner T, Wille M, Roulet JF. Fluoride Release From a Toothbrush. J Clin Dent 2000;11:114-117.

102. Collins LMC, Dawes C. The Surface Area of the Adult Human Mouth and Thickness of the Salivary Film Covering the Teeth and Oral Mucosa. J Dent Res 1987;66:1300-1302.

103. Dawes C, Watanabe S, Biglow-Lecomte P, Dibdin GH. Estimation of the Velocity of the Salivary Film at some Different Locations in the Mouth. J Dent Res 1989;68:1479-1482.

104. Dawes C. A Mathematical Model of Salivary Clearence of Sugar from the Oral Cavity. Caries Res 1983;17:321-334.

105. Dawes C, Macpherson LMD. The Distribution of Saliva and Sucrose Around the Mouth During the Use of Chewing Gum and the Implications for the Site-Specivity of Caries and Cauculus Deposition. J Dent Res 1993;72:852-857.

106. Weatherell JA, Strong M, Ralph JP, Robinson C. Availability of Fluoride at Different Sites in the Buccal Sulcus. Caries Res 1988;22:129-133.

107. Weatherell JA, Strong M, Robinson C, Ralph JP. Fluoride Distribution in the Mouth after Fluoride Rinsing. Caries Res 1986;20:111-119.

108. Weatherell JA, Strong M, Robinson C, Sökefeld CMS. Neue Erkenntnisse über den Mechanismus der Fluoridwirkung. Stomatol DDR 1984;34:625-631.

109. Dawes C, Weatherell JA. Kinetics of Fluoride in the Oral Fluids. J Dent Res 1990;69 (Spec Iss):638-644.

110. Kleinberg I, Jenkins GN. The pH of Dental Plaques in the Different Areas of Mouth Before and After Meals and their Relationship to the pH and Rate of Flow of Resting Saliva. Arch Oral Biol 1964;1964:493-516.

111. Navazesh M. Methods for collecting saliva. In: Malamud D, Tabak L, Herausgeber. Saliva as a diagnostic fluid. New York: New York Academy of Sciences; 1993. S. 72-77.

112. Ulrich P. Ionenselektive Analytik in der klinischen Chemie. Lorch: Colora Messtechnik GmbH; 1988.

113. Camann K. Das Arbeiten mit der ionenselektiven Elektrode. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 1973.

114. Ulrich P. Neue Analysetechniken in der Potentiometrie. LaborPraxis 1987;11:1-4.

115. Ulrich P. Fluorid-Bestimmung in der klinischen Chemie mit ionenselektiven Elektroden. GIT Labor-Medizin 1988;9:470-473.

116. Lüthi W, Sahli M. Beitrag zur direkt potentiometrischen Fluoridbestimmung mittels ionenselektiver Elektroden. Pharm Acta Helv 1974;49:270-273.

117. Attin T, Hellwig E. Salivary fluoride content after toothbrushing with a sodium fluoride and an amine fluoride dentifrice followed by different mouthrinsing procedures. J Clin Dent 1996;7:6-8.

118. Duckworth RM, Morgan SN. Oral Fluoride Retention after Use of Fluoride Dentifrices. Caries Res 1991;25:123-129.

119. Seppä L, Salmenkivi S, Hausen H. Salivary fluoride concentration in adults after different fluoride procedures. Acta Odontol Scand 1997;55:84-87.

120. Gülzow HJ. Vergleichende Untersuchung über die Wirksamkeit von Aminfluoriden an der Schmelzoberfläche. Dtsch Zahnärztl Z 1983;38 S:S19-S22.

121. König KG, Marthaler TM, Mühlemann HR. Anticaries effect of inorganic fluorides and some organic fluorides in albine rats. Helv Odont Acta 1957;1:34-44.

122. Mühlemann HR, Schmid H, König KG. Enamel solubility reduction studies with inorganic and organic fluorides. Helv Odont Acta 1957;1:23-35.

123. König KG, Marthaler TM, Mühlemann HR. Interrelation between enamel solubility reduction and caries inhibition. Helv Odont Acta 1958;2:34-43.

124. Strübig W. Die Wirksamkeit lokaler Fluoridierungsmittel. Dtsch Zahnärztl Z 1980;35:1067-1069.

125. Banoczy J, Szoke J, Kertesz P, Toth Z, Zimmermann P, Gintner Z. Effect of amine fluoride/stannous fluoride-containing toothpaste and mouthrinsings on dental plaque, gingivitis, plaque and enamel F-accumulation. Caries Res 1989;23:284-288.

126. Attin T, Schneider K, Buchalla W. Abrasionsstabilität des KOH-löslichenFluorids auf Schmelz nach Applikation verschiedener Fluoridierungsmittel. Dtsch Zahnärztl Z 2001;56:706-711.

127. Taves DR. Separation of Fluoride by Rapid Diffusion Using Hexamethyldisiloxane. Talanta 1968;15:969-974.

128. Zero DT, Raubertas RF, Pedersen AM, Fu J, Hayes AL, Featherstone JDB. Studies of Fluoride Retention by Oral Soft Tissues after the Application of Home-use Topical Fluorides. J Dent Res 1992;71:1546-1552.

10 Anhang

10.1 Probandeninformation

UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARITÉ
MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

Zentrum für Zahnmedizin
Abteilung für Zahnerhaltung und Präventivzahnmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. dent J. F. Roulet
Postanschrift: Zentrum für Zahnmedizin, Föhrer Straße 15, D-13353 Berlin

Patienteninformation (Kind)

zur Studie

„Klinische Prüfung einer modifizierten Anwendungsform des flüssigen Fluoridpräparates Elmex® fluid“

Liebe .....,

wir möchten Dich darum bitten, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen. Wir, das sind Herr Oberarzt Privat-Dozent Dr. Stefan Zimmer vom Zentrum für Zahnmedizin an der Charité (Adresse im Briefkopf, Leiter der Studie) und Herr Zahnarzt Axel Kutschke, Wilhemsaue 5, 10715 Berlin, der alle Untersuchungen durchführt.

Einleitung

Wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass die Anwendung einer Fluoridlösung (*Elmex® fluid*) im Rahmen der Kariesvorbeugung in Schulen (sogenannte Gruppenprophylaxe) dazu führt, dass deutlich weniger Karies entsteht. Normalerweise werden bei Kindern ab zehn Jahren sechs Tropfen dieser Fluoridlösung zum Putzen der Zähne auf eine Zahnbürste gegeben. In vielen Schulen ist jedoch das gemeinsame Zähneputzen im Klassenraum z.B. aufgrund fehlender Waschbecken nicht möglich. Deshalb haben wir ein einfacheres Verfahren zur Anwendung dieser Fluoridlösung entwickelt.

Ziel der Studie

Das Ziel unserer Studie ist zu untersuchen, ob das neue Verfahren genauso gut ist wie das alte Verfahren. Dazu werden wir bei den Studienteilnehmern Speichelproben entnehmen und den Fluoridgehalt messen. So können wir feststellen, ob mit der neuen Methode genauso hohe Fluoridkonzentrationen im Speichel erreicht werden wie mit dem alten Verfahren. Außerdem werden wir für jeweils fünf Sekunden kleine Filterpapierplättchen an verschiedenen Stellen des Mundes auflegen und danach den Fluoridgehalt messen. So können wir feststellen, ob sich das Fluorid im Mund auch gut verteilt.

Ablauf der klinischen Prüfung

Das neue Anwendungsverfahren für Elmex® fluid wird mit zwei „alten“ Verfahren (Einbürsten von Elmex Gelee® und Einbürsten von Elmex® fluid) verglichen.

Die Studie beginnt mit einer 14tägigen Vorlaufphase. Danach kommen drei Untersuchungstage, zwischen denen jeweils 14tägige Pausen liegen. Die Vorlaufphase und die Pausen dienen dazu, dass sich alles Fluorid aus dem Mund entfernt und ein neutraler Ausgangszustand hergestellt wird. Insgesamt besteht die Studie damit aus drei Durchläufen, die aus 14 Tagen Vorlauf oder 14 Tagen Pause und jeweils einem Untersuchungstag bestehen. Die Gesamtstudiendauer beträgt demnach sechs Wochen. In der Vorlaufphase und den Pausen haben die Studienteilnehmer nichts anderes zu tun als die unten aufgezählten Regeln einzuhalten. An den Untersuchungstagen werden dann die verschiedenen Fluoridierungsmaßnahmen angewendet und analysiert. Insgesamt erfolgen in den sechs Wochen Studiendauer also drei Fluoridierungsmaßnahmen.
Nach der ersten Untersuchung, in der geprüft wird, welche Bewerber für die Studie geeignet sind, werden die insgesamt 30 Studienteilnehmer per Zufall auf drei Gruppen verteilt. Jede Gruppe beginnt mit einem der drei oben genannten Verfahren, wechselt im zweiten Durchlauf zu einem anderen und im letzten Durchlauf schließlich zu dem dritten Verfahren. Die nachfolgende Tabelle zeigt das Muster dieses Ablaufes.

	Gruppe 1	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**
1. Durchlauf	Verfahren A	Verfahren B	Verfahren C
2. Durchlauf	Verfahren B	Verfahren C	Verfahren A
3. Durchlauf	Verfahren C	Verfahren A	Verfahren B

An jedem Untersuchungstag wird Elmex® fluid oder das bei einem Verfahren zum Vergleich eingesetzte Elmex® Gelee von jeweils 10 Testpersonen mit den verschiedenen Verfahren (A,B,C) angewendet. Danach wird im Abstand von 15, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten mit den Filterpapierplättchen der Fluoridgehalt im Mund bestimmt und eine Speichelprobe entnommen. An jedem der drei Untersuchungstage muss jeder Studienteilnehmer ca. 3½ Stunden in der Klinik verbringen. Es werden jeweils parallel zwei Studienteilnehmer einbestellt. Bei Verfahren A wird Elmex® Gelee von den Studienteilnehmern eingebürstet, bei Verfahren B bürsten die Studienteilnehmer Elmex® Fluid mit den Zahnbürste ein. Bei Verfahren A und B muss jeweils 3 Minuten gebürstet werden. Die von uns neu entwickelte Anwendungsform wird als Verfahren C durchgeführt. Sie besteht darin, dass die Testpersonen einen mit Watte umwickelten Holzstab in eine Menge von sechs Tropfen Elmex® Fluid halten, bis die Watte die gesamte Flüssigkeit aufgesogen hat. Anschließend verteilen die Testpersonen das Aminfluorid mit dem Wattestäbchen nach einem festgelegten Muster im Mund.
Die Messung in der Mundhöhle wird mit Hilfe von Filterpapierplättchen mit einem Durchmesser von 6 mm, die an 4 definierten Messpunkten für fünf Sekunden aufgelegt werden, vorgenommen.
Die Speichelproben werden in einem Zeitraum von fünf Minuten ohne Stimulation gesammelt, das heißt, dass die Testpersonen den Speichel, der sich in dieser Zeit im Mund sammelt, in einen Becher spucken. Alle gewonnen Speichelproben werden gesammelt und bis zur Analyse kühl gelagert. Der Fluoridgehalt wird mit einem speziellen Messgerät (Orion Analyzer 960) ermittelt.

Verhaltensregeln während der Studie

Wir bitten Dich, auf die genaue Einhaltung folgender Verhaltensmaßregeln, die für einen korrekten Ablauf der Studie erforderlich sind, zu achten:

- Während der gesamten Studiendauer (Studienpausen eingeschlossen) darfst Du keine anderen Hilfsmittel zur Mundhygiene verwenden als die, die Du von uns bekommst. Du darfst in dieser Zeit auch keine Mundspüllösungen, Mundwasser oder Gelees verwenden. Die Zähne müssen regelmäßig morgens und abends wie gewohnt gebürstet werden.
- Eine Stunde vor dem Untersuchungstermin bei Herrn Kutschke darfst Du Dir die Zähne nicht putzen.

Mögliche Risiken

(*Elmex® fluid*) ist ein seit 1964 in Deutschland zur Kariesprophylaxe zugelassenes Arzneimittel. Die in der Zulassung vorgesehene Menge pro Anwendung wird bei der neuen Anwendungstechnik eingehalten, die genannte Anwendungshäufigkeit wird sogar deutlich unterschritten. Ausser einer vorübergehenden Schleimhautreizung in Einzelfällen wurden bisher bei der Anwendung von *Elmex® fluid* keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Eine weissliche Verfärbung des Zahnes (Zahnfluorose), die nach dem Herunterschlucken zu großer Mengen Fluorid über einen längeren Zeitraum in der Zeit der Zahnbildung beobachtet wird, ist bei der geplanten Anwendung nicht möglich. Die Zahnbildung ist (mit Ausnahme der Weisheitszähne) im Alter von ca. acht Jahren abgeschlossen. Danach kann keine Zahnfluorose mehr auftreten. Außerdem kann schon aufgrund der niedrigen Fluoridmenge und der geringen Häufigkeit der Anwendung in der geplanten Studie keine Fluorose auftreten.
Obwohl also Risiken nahezu ausgeschlossen sind, möchten wir Dich darum bitten, Veränderungen Deines gesundheitlichen Wohlbefindens, die Du auf in der Studie durchgeführte Maßnahmen zurückführst, unverzüglich zu melden.

Datenschutz

Deine persönlichen Daten: Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum werden durch Herrn Zahnarzt Kutschke erhoben und auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Aus diesen Angaben wird eine Zahlenkombination gebildet, die nur Herrn Kutschke bekannt ist. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen Auswertungen der Nachuntersuchungen werden zusammen mit der Zahlenkombination, also ohne Deinen Namen und andere persönliche Daten elektronisch gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten Deinen persönlichen Daten zuordnen zu können, ist nur auf der Einwilligungserklärung vermerkt und nur Herrn Kutschke zugänglich.
Diese im Rahmen der Studie aufgezeichneten Daten werden also anonym (=ohne Angabe persönlicher Daten) statistisch ausgewertet. Auch die Ergebnisse der Studie werden anonym veröffentlicht. Die Daten werden gemäß der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist archiviert. Alle personenbezogenen Daten werden nach der Aufbewahrungsfrist von 15 Jahren vernichtet bzw. gelöscht.
Du kannst jederzeit einer Weiterverarbeitung Deiner Daten widersprechen.
Auf Deinen Antrag hin werden Dir die Ergebnisse der im Rahmen dieser Studie vorgenommenen Untersuchungen mitgeteilt.

Fragerecht

Du hast als Studienteilnehmer/in jederzeit das Recht, Fragen gegenüber Herrn Kutschke über alle Angelegenheiten, welche die Studie betreffen, insbesondere auch über Risiken

zu stellen. Herrn Kutschke kannst Du entweder während der Untersuchung ansprechen oder telefonisch (030-8642 3464) erreichen. Du kannst Dich selbstverständlich aber auch mit Deinen Fragen an den Leiter der Studie, Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr. Zimmer wenden (030-4505 62663, Email: stefan.zimmer@charite.de).

Aufwandsentschädigung

Als pauschale Aufwandsentschädigung für das Erscheinen zu den Untersuchungsterminen wird Deinen Eltern ein Betrag von 75,00 € ausgezahlt.

Einverständniserklärung

In einer gesonderten Einverständniserklärung musst Du unterschreiben, dass Du die vorliegende Aufklärung gelesen und verstanden hast und Dir ein Exemplar ausgehändigt wurde.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und Du kannst die Teilnahme natürlich jederzeit abbrechen. Dennoch solltest Du, wenn Du an der Studie teilnehmen willst, für Dich klären, ob Du für den vorgesehenen Zeitraum von sechs Wochen zur Verfügung stehen kannst.

Das Wichtigste in Kürze

- ***Wie groß ist Dein Aufwand?*** Du musst drei mal 3½ Stunden in der Klinik verbringen. Außerdem musst Du sechs Wochen einige einfache Verhaltensregeln befolgen.
- ***Aufwandsentschädigung?*** 75,00 €
- ***Risiken?*** Nahezu ausgeschlossen, schlimmstenfalls ist mit einem vorübergehenden Schleimhautbrennen zu rechnen.
- ***Datenschutz?*** Gewährleistet!
- ***Fragen?*** Jederzeit!
- ***Kannst Du die Studie abbrechen?*** Ja, Du kannst jederzeit abbrechen. Wenn Du jedoch schon vorher Zweifel hast, ob Du durchhalten kannst, solltest Du lieber von vorneherein auf eine Teilnahme verzichten

Berlin, Februar 2002

Axel Kutschke	OA PD Dr. Zimmer
Behandelnder Zahnarzt	Studienleiter

10.2 Elterninformation

UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARITÉ
MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

Zentrum für Zahnmedizin
Abteilung für Zahnerhaltung und Präventivzahnmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. dent J. F. Roulet
Postanschrift: Zentrum für Zahnmedizin, Föhrer Straße 15, D-13353 Berlin

Elterninformation zur Studie

„Klinische Prüfung einer modifizierten Anwendungsform des flüssigen Fluoridpräparates Elmex® fluid“

Sehr geehrte Eltern,

wir möchten Sie um Zustimmung zur Teilnehme Ihrer Tochter/ Ihres Sohnes an der nachfolgend beschriebenen Studie bitten. Wir, das sind der Initiator und Leiter der Studie, Herr Oberarzt Privat-Dozent Dr. Stefan Zimmer vom Zentrum für Zahnmedizin an der Charité (Adresse im Briefkopf) und Herr Zahnarzt Axel Kutschke, Wilhemsaue 5, 10715 Berlin, dem die praktische Durchführung obliegt.

Einleitung

Wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass die Anwendung einer Fluoridlösung (*Elmex® fluid*) im Rahmen der Kariesvorbeugung in Schulen (sogenannte Gruppenprophylaxe) zu einer deutlichen Hemmung der Karies führt. Üblicherweise werden bei Kindern ab zehn Jahren sechs Tropfen dieser Fluoridlösung zum Putzen der Zähne auf eine Zahnbürste gegeben. In vielen Schulen ist jedoch das gemeinsame Zähneputzen im Klassenraum z.B. aufgrund fehlender Waschbecken nicht möglich. Deshalb haben wir ein einfacheres Verfahren zur Anwendung dieser Fluoridlösung entwickelt.

Ziel der Studie

Ziel der Studie ist, das neue Verfahren auf seine Gleichwertigkeit mit dem bisher üblichen Verfahren zu untersuchen. Dazu werden wir bei den Studienteilnehmern Speichelproben entnehmen und den Fluoridgehalt messen, um so festzustellen, ob mit der neuen Methode gleich hohe Fluoridkonzentrationen im Speichel erreicht werden können wie mit dem bisher üblichen Verfahren. Außerdem werden wir für jeweils fünf Sekunden kleine Filterpapierplättchen an verschiedenen Stellen der Mundschleimhaut auflegen und auch deren Fluoridgehalt messen. So können wir feststellen, ob sich das Fluorid im Mund auch in der gleichen Weise im Mund verteilt.

Ablauf der klinischen Prüfung

Die zu untersuchende Applikationsform für Elmex® fluid wird hinsichtlich ihrer Fluoridfreisetzung im Mund mit zwei etablierten Applikationsformen (Einbürsten von Elmex Gelee® und Einbürsten von Elmex® fluid) verglichen.

Die Studie gliedert sich in eine 14tägige Vorlaufphase, an die sich drei Untersuchungstage, jeweils gefolgt von 14tägigen Unterbrechungen („Wash-out-Phasen“) anschließen. Die Vorlaufphase und Unterbrechungen dienen dazu, dass sich alles Fluorid aus dem Mund entfernt und ein standardisierter Ausgangszustand hergestellt wird. Insgesamt besteht die Studie damit aus drei Durchläufen, die aus 14 Tagen Vorlauf oder Wash-out-Phase und jeweils einem Untersuchungstag bestehen. Die Gesamtstudiendauer beträgt demnach sechs Wochen. In den Vorlauf- und Wash-out-Phasen haben die Studienteilnehmer nichts anderes zu tun als die unten aufgelisteten Verhaltensregeln einzuhalten. An den Untersuchungstagen werden dann die verschiedenen Fluoridierungsmaßnahmen angewendet und analysiert. Insgesamt erfolgen in den sechs Wochen Studiendauer also drei Fluoridierungsmaßnahmen.
Nach der Screeninguntersuchung, in der die grundsätzliche Eignung potentieller Studienteilnehmer geprüft wird, werden die insgesamt 30 Studienteilnehmer per Zufall (=randomisiert) auf drei Gruppen verteilt. Jede Gruppe beginnt mit einem der drei in Satz 1 genannten Verfahren, wechselt im zweiten Durchlauf zu einem anderen und im letzten Durchlauf schließlich zu dem dritten Verfahren. Die nachfolgende Tabelle zeigt das Muster dieses Ablaufes, das man wegen des überkreuzten Wechsels der verschiedenen Verfahren auch „Cross-over-Design“ nennt. Dieses Design, bei dem also einerseits jede Testperson jedes Verfahren durchläuft und andererseits jedes Verfahren einmal an erster, zweiter und dritter Stelle durchgeführt wird, dient dazu, personenabhängige Verzerrungen des Studienergebnisses zu verhindern.

	Gruppe 1	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**
1. Durchlauf	Methode A	Methode B	Methode C
2. Durchlauf	Methode B	Methode C	Methode A
3. Durchlauf	Methode C	Methode A	Methode B

An jedem Untersuchungstag wird Elmex® fluid oder das bei einer Methode zum Vergleich eingesetzte Elmex® Gelee von jeweils 10 Testpersonen mit den verschiedenen Methoden (A,B,C) appliziert und danach im Abstand von 15, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten der Fluoridgehalt im Mund bestimmt und eine Speichelprobe entnommen. Zur Fluoridbestimmung im Mund wird die weiter unten beschriebene Filterpapierplättchen-Methode angewendet. An jedem der drei Untersuchungstage muss jede Testperson ca. 3½ Stunden in der Klinik verbringen. Es werden jeweils parallel zwei Testpersonen einbestellt. Bei Methode A wird Elmex® Gelee von den Testpersonen eingebürstet, bei Methode B bürsten die Testpersonen Elmex® Fluid mit den Zahnbürste ein. Für Methode A und B beträgt die Applikationsdauer 3 Minuten. Die von uns neu entwickelte Applikationsform wird als Methode C durchgeführt, sie besteht darin, dass die Testpersonen selbst einen mit Watte umwickelten Holzstab in eine Menge von sechs Tropfen Elmex® Fluid, entsprechend 0,18 ml und 1,8 mg Fluorid, halten, bis die Watte die gesamte Flüssigkeit aufgesogen hat. Jetzt verteilen die Testpersonen das Aminfluorid mit dem Wattestäbchen nach einem festgelegten Muster im Mund.
Die Messung in der Mundhöhle wird mit Hilfe von Filterpapierplättchen mit einem Durchmesser von 6 mm, die an 4 definierten Messpunkten für fünf Sekunden aufgelegt werden, vorgenommen.
Die Speichelproben werden in einem Zeitraum von fünf Minuten unstimuliert gesammelt, das heißt, dass die Testpersonen den Speichel, der sich in dieser Zeit im Mund sammelt, in einen Becher spucken.

Alle gewonnen Speichelproben werden gesammelt und bis zur Analyse kühl gelagert. Der Fluoridgehalt wird mit einer ionenselektiven Fluoridelektrode (Orion Analyzer 960) ermittelt.

Verhaltensregeln während der Studie

Wir bitten Sie, auf die genaue Einhaltung folgender Verhaltensmaßregeln, die für einen korrekten Ablauf der Studie erforderlich sind, zu achten:

- Während der gesamten Studiendauer (Studienpausen eingeschlossen) darf Ihr Kind keine anderen Hilfsmittel zur Mundhygiene verwenden als die von uns zugewiesenen. Ihr Kind darf in dieser Zeit auch keine Mundspüllösungen, Mundwasser oder Gelees verwenden. Die Zähne sollen regelmäßig morgens und abends wie gewohnt gebürstet werden.
- Eine Stunde vor dem Untersuchungstermin bei Herrn Kutschke darf sich Ihr Kind die Zähne nicht putzen.

Mögliche Risiken

(*Elmex® fluid*) ist ein seit 1964 in Deutschland zur Kariesprophylaxe zugelassenes Arzneimittel. Die in der Zulassung vorgesehene Menge pro Anwendung wird bei der neuen Applikationstechnik eingehalten, die genannte Anwendungshäufigkeit wird deutlich unterschritten. Ausser einer vorübergehenden Schleimhautreizung in Einzelfällen wurden bisher bei der Anwendung von *Elmex® fluid* keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Eine Störung der Mineralisation des Zahnes (Dentalfluorose), wie sie beim regelmäßigen Herunterschlucken zu großer Mengen Fluorid über einen längeren Zeitraum in der Zeit der Zahnbildung beobachtet wird, ist bei der geplanten Anwendung nicht möglich. Die Zahnbildung ist (mit Ausnahme der Weisheitszähne) im Alter von ca. acht Jahren abgeschlossen. Danach kann keine Fluorose mehr auftreten. Außerdem kann schon aufgrund der niedrigen Fluoridmenge und geringen Häufigkeit der Anwendung in der geplanten Studie keine Fluorose auftreten.
Obwohl also jegliche Risiken nahezu ausgeschlossen sind, möchten wir Sie darum bitten, Veränderungen des gesundheitlichen Wohlbefindens Ihres Kindes, die Sie auf in der Studie durchgeführte Maßnahmen zurückführen, unverzüglich zu melden.

Datenschutz

Die persönlichen Daten Ihres Kindes: Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum werden durch Herrn Zahnarzt Kutschke erhoben und auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Aus diesen Angaben wird ein Zahlencode gebildet, der nur Herrn Kutschke bekannt ist. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen Auswertungen der Nachuntersuchungen werden zusammen mit dem Zahlencode (anonymisiert) elektronisch gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten Ihren persönlichen Daten zuordnen zu können, ist nur auf der Einwilligungserklärung vermerkt und nur Herrn Kutschke zugänglich.
Diese im Rahmen der Studie aufgezeichneten Daten werden somit anonym statistisch ausgewertet. Auch die Ergebnisse der Studie werden anonym veröffentlicht. Die Daten werden gemäß der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist archiviert. Alle personenbezogenen Daten werden nach der Aufbewahrungsfrist von 15 Jahren vernichtet bzw. gelöscht.
Sie können jederzeit einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen.
Auf Ihren Antrag hin werden Ihnen die Ergebnisse der im Rahmen dieser Studie vorgenommenen Untersuchungen mitgeteilt.

Fragerecht

Sie oder Ihr Kind als Versuchsteilnehmer/in haben jederzeit das Recht, Fragen gegenüber Herrn Kutschke über alle Angelegenheiten, welche die Studie betreffen, insbesondere auch über Risiken zu stellen. Herrn Kutschke können Sie entweder während der Untersuchung ansprechen oder telefonisch (030-8642 3464) erreichen. Sie können sich selbstverständlich aber auch mit Ihren Fragen an den Leiter der Studie, Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr. Zimmer wenden (030-4505 62663, Email: stefan.zimmer@charite.de).

Aufwandsentschädigung

Als pauschale Aufwandsentschädigung für das Erscheinen zu den Untersuchungsterminen wird Ihnen ein Betrag von 75,00 € ausgezahlt.

Einverständniserklärung

In einer gesonderten Einverständniserklärung müssen Sie unterschreiben, dass Sie die vorliegende Aufklärung gelesen und verstanden haben und Ihnen ein Exemplar ausgehändigt wurde.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und Sie können Ihre Teilnahme natürlich jederzeit abbrechen. Dennoch sollten Sie, wenn Sie an der Studie teilnehmen wollen, für sich klären, ob Sie und Ihr Kind für den vorgesehenen Zeitraum von sechs Wochen zur Verfügung stehen können.

Das Wichtigste in Kürze

- ***Wie groß ist Ihr Aufwand?*** Sie und Ihr Kind müssen drei mal 3½ Stunden in der Klinik verbringen. Außerdem muss Ihr Kind sechs Wochen einige einfache Verhaltensregeln befolgen.
- ***Aufwandsentschädigung?*** 75,00 €
- ***Risiken?*** Nahezu ausgeschlossen, schlimmstenfalls ist mit einem vorübergehenden Schleimhautbrennen zu rechnen.
- ***Datenschutz?*** Gewährleistet!
- ***Fragen?*** Jederzeit!
- ***Können Sie die Studie abbrechen?*** Ja, Sie können jederzeit abbrechen. Wenn Sie jedoch schon vorher Zweifel haben, ob Sie und Ihr Kind durchhalten können, sollten Sie lieber von vorneherein auf eine Teilnahme verzichten.

Berlin, Februar 2002

Axel Kutschke	OA PD Dr. Zimmer
Behandelnder Zahnarzt	Studienleiter

10.3 Einwilligungserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARITÉ
MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

Zentrum für Zahnmedizin
Abteilung für Zahnerhaltung und Präventivzahnmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. dent. J. F. Roulet
Zentrum für Zahnmedizin, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Februar 2002

Einwilligungserkärung

für die klinische Studie

„Klinische Prüfung einer modifizierten Anwendungsform des flüssigen Fluoridpräparates Elmex® fluid“

Hiermit erkläre ich, _____
Vorname, Name des/der Studienteilnehmers/in

_____
Adresse, Geburtsdatum

_____
Patienten-Nr.

dass ich durch Herrn Zahnarzt Kutschke

vom Zentrum für Zahnmedizin, Abt. für Zahnerhaltung, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der oben genannten Studie, die von der Abt. für Zahnerhaltung am Zentrum für Zahnmedizin durchgeführt wird, informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit Herrn Kutschke zu klären.

Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Patienteninformation vom Februar 2002 verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen kann.

Ich wurde über den bestehenden Versicherungsschutz und die damit für mich verbundenen Verpflichtungen informiert.

Fortsetzung nächste Seite

Aufklärungsbestätigung für die klinische Studie

„Klinische Prüfung einer modifizierten Anwendungsform des flüssigen Fluoridpräparates Elmex® fluid“

Ich bin damit einverstanden, dass die wissenschaftliche Einrichtung, Abteilung für Zahnerhaltung und Präventivzahnmedizin, personenbezogene Daten und Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten im Rahmen und zum Zweck des o.g. Forschungsvorhabens verarbeitet.
Ich willige darin ein, dass meine Krankheitsdaten bzw. die meiner Tocher/meines Sohnes, die im Rahmen der o.g. Studie erhobenen werden, aufgezeichnet, pseudonymisiert, anonymisiert, anonym gespeichert und anonymisiert veröffentlicht werden.

Im Rahmen der vorstehend beschriebenen Weitergabe von Daten und Einsichtnahmegewährung in die mich betreffenden Aufzeichnungen entbinde ich hiermit den Prüfzahnarzt von seiner ärztlichen Schweigepflicht.

Berlin, den _____ _____
Unterschrift des Studienteilnehmers (Kind)

Berlin, den _____ _____
Unterschrift des gesetzlichen Vertreters/ Vormundes

Berlin, den _____ _____
Unterschrift des gesetzlichen Vertreters/ Vormundes

(bei zwei sorgeberechtigten Elternteilen müssen beide unterschreiben)

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Studienteilnehmer/in am _____ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Berlin, den _____ _____
Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes

Für die Richtigkeit

Berlin, den _____ _____
Unterschrift des Projektleiters

10.4 Materialliste

elmex® fluid, Firma GABA, Lörrach, Deutschland

elmex® gelee, Firma GABA, Lörrach, Deutschland

Referenzlösung Kat.Nr. 90-00-01, Firma Orion Research Incorporated, Cambridge, MA, USA

TISAB II Lösung Kat.Nr: 90-00-07, Firma Orion Research Incorporated, Cambridge, MA, USA

Mikroliterpipette Eppendorf Reference®, 100-1000µl, Firma Eppendorf, Hamburg, Deutschland, Best.Nr. E-4296

Szintillations-Vial aus HDPE, 6 ml, 18 mm-PP-Schraubverschluss, Firma Merck Eurolab GmbH, Bruchsal, Deutschland, Best.Nr. 5482184

Fluorid-Einstabmesskette Modell 96-06, Firma Orion Research Incorporated, Cambridge, MA, USA

Autochemistry-System Orion Analyzer 960, Firma Orion Research Incorporated, Cambridge, MA, USA

Rotilabo® Griffinbecher aus TPX, 10ml, Firma Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe , Deutschland, Best.-Nr. 2890.1

IKA-Schüttler MTS 4, Firma IKA- Werke GmbH & Co KG, Staufen, Deutschland

Plastikmundspülbecher

10.5 Tabellen der erhobenen Fluoridmesswerte (Rohdaten)

Abkürzungen in den Rohdatentabellen:

CODE : Probanden 1 bis 30

GRP : Gruppenaufteilung

1 : elmex® gelee + Zahnbürstenanwendung

2 : elmex® fluid + Zahnbürstenanwendung

3 : elmex® fluid + Watteapplikatorenanwendung

BASE : Baseline (Ausgangswert)

NACH15 : Messergebnis nach 15 min

NACH30 : Messergebnis nach 30 min

NACH60 : Messergebnis nach 60 min

NACH90 : Messergebnis nach 90 min

NACH120 : Messergebnis nach 120 min

NACH180 : Messergebnis nach 180 min

#NULL! : kein auswertbares Messergebnis

10.5.1 Rohdaten des Plättchentestes

CODE	GRP	BASE	NACH15	NACH30	NACH60	NACH90	NACH120	NACH180
A01MIM	1	0,017	0,005	0,004	0,171	0,006	0,005	0,001
A02MJM	1	0,008	0,018	0,009	0,011	0,013	0,014	0,015
A03JLW	1	0,141	0,142	0,160	0,010	0,003	0,014	0,023
A04SWM	1	0,012	0,002	0,008	0,013	0,017	0,001	0,002
A05ABW	1	0,011	0,271	0,019	0,010	0,010	0,015	0,025
A06BHM	1	0,013	0,015	0,015	0,021	0,089	0,023	0,003
A07MPW	1	0,020	0,020	0,022	0,008	0,011	0,002	0,019
A08DLW	1	0,013	0,017	0,001	0,003	0,009	0,025	0,010
A09VSW	1	0,010	0,010	0,015	0,011	0,037	0,003	0,089
A10MKM	1	0,021	0,089	0,023	0,019	0,030	0,019	0,011
B01FGW	1	0,008	0,011	0,002	0,015	0,068	0,017	0,009
B02JSM	1	0,003	0,009	0,023	0,081	0,001	0,008	0,037
B03JNW	1	0,011	0,037	0,003	0,203	0,070	0,141	0,030
B04CFW	1	0,019	0,030	0,019	0,019	0,001	0,012	0,068

B05JHW	1	0,011	0,013	0,014	0,217	0,010	0,011	0,037
B06JDM	1	0,011	0,003	0,014	0,011	0,012	0,013	0,030
B07JPW	1	0,013	0,017	0,001	0,015	0,017	0,020	0,068
B08STM	1	0,010	0,010	0,015	0,015	0,142	0,160	0,001
B09OKM	1	0,021	0,089	0,023	0,012	0,002	0,008	0,070
B10LSW	1	0,008	0,011	0,002	0,011	0,271	0,019	0,001
C01TNM	1	0,003	0,009	0,025	0,013	0,015	0,015	0,010
C02ALM	1	0,011	0,037	0,003	0,020	0,020	0,022	0,012
C03DMM	1	0,019	0,030	0,019	0,013	0,017	0,001	0,017
C04JKW	1	0,015	0,068	0,017	0,010	0,010	0,015	0,137
C05DNW	1	0,081	0,001	0,008	0,021	0,089	0,023	0,002
C06SWW	1	0,203	0,070	0,149	0,008	0,012	0,002	0,271
C07NDW	1	#NULL!	#NULL!	#NULL!	#NULL!	#NULL!	#NULL!	#NULL!
C08CMW	1	0,008	0,013	0,017	0,001	0,013	0,014	0,015
C09CRM	1	0,019	0,010	0,010	0,015	0,003	0,014	0,023
C10SKW	1	0,015	0,021	0,089	0,023	0,017	0,001	0,002
A01MIM	2	0,022	0,008	0,011	0,002	0,010	0,015	0,025
A02MJM	2	0,001	0,003	0,009	0,025	0,089	0,023	0,003
A03JLW	2	0,015	0,011	0,037	0,003	0,011	0,002	0,019
A04SWM	2	0,023	0,019	0,030	0,019	0,009	0,025	0,010
A05ABW	2	0,002	0,015	0,068	0,017	0,037	0,003	0,089
A06BHM	2	0,025	0,081	0,001	0,008	0,030	0,019	0,011
A07MPW	2	0,003	0,203	0,070	0,141	0,068	0,017	0,009
A08DLW	2	0,019	0,019	0,001	0,012	0,009	0,011	0,003
A09VSW	2	0,025	0,013	0,015	0,015	0,163	0,010	0,011
A10MKM	2	0,003	0,020	0,020	0,022	0,008	0,013	0,019
B01FGW	2	0,019	0,013	0,017	0,001	0,019	0,010	0,015
B02JSM	2	0,015	0,021	0,089	0,023	0,015	0,021	0,081
B03JNW	2	0,022	0,008	0,011	0,002	0,022	0,008	0,203
B04CFW	2	0,001	0,003	0,009	0,025	0,001	0,003	0,015
B05JHW	2	0,015	0,011	0,037	0,003	0,015	0,011	0,006
B06JDM	2	0,023	0,019	0,030	0,019	0,023	0,019	0,013
B07JPW	2	0,002	0,015	0,068	0,017	0,019	0,019	0,001
B08STM	2	0,025	0,081	0,001	0,008	0,013	0,013	0,015
B09OKM	2	0,003	0,203	0,070	0,141	0,020	0,020	0,020
B10LSW	2	0,010	0,015	0,011	0,037	0,013	0,013	0,017
C01TNM	2	0,171	0,006	0,005	0,002	0,015	0,068	0,017
C02ALM	2	0,011	0,013	0,014	0,025	0,081	0,001	0,008
C03DMM	2	0,010	0,003	0,014	0,003	0,203	0,070	0,141

C04JKW	2	0,013	0,017	0,001	0,019	0,019	0,001	0,012
C05DNW	2	0,010	0,010	0,015	0,014	0,217	0,010	0,011
C06SWW	2	0,021	0,089	0,023	0,014	0,011	0,012	0,013
C07NDW	2	0,008	0,011	0,002	0,001	0,015	0,017	0,020
C08CMW	2	0,003	0,009	0,025	0,015	0,141	0,420	0,160
C09CRM	2	0,011	0,037	0,003	0,023	0,012	0,002	0,008
C10SKW	2	0,019	0,030	0,019	0,002	0,011	0,271	0,019
A01MIM	3	0,094	0,081	0,064	0,054	0,046	0,046	0,040
A02MJM	3	0,008	0,018	0,009	0,018	0,002	0,022	0,024
A03JLW	3	0,141	0,142	0,160	0,028	0,025	0,001	0,011
A04SWM	3	0,012	0,002	0,008	0,007	0,003	0,015	0,008
A05ABW	3	0,011	0,271	0,019	0,020	0,019	0,023	0,007
A06BHM	3	0,003	0,009	0,025	0,001	0,017	0,019	0,020
A07MPW	3	0,011	0,037	0,003	0,015	0,008	0,013	#NULL!
A08DLW	3	0,019	0,030	0,019	0,008	0,018	0,009	0,018
A09VSW	3	0,015	0,068	0,017	0,114	0,132	0,181	0,028
A10MKM	3	0,081	0,001	0,008	0,012	0,002	0,008	0,007
B01FGW	3	0,203	0,070	0,141	0,011	0,271	0,019	0,020
B02JSM	3	0,081	0,001	0,008	0,018	0,009	0,018	0,254
B03JNW	3	0,203	0,070	0,141	0,142	0,160	0,028	0,018
B04CFW	3	0,019	0,001	0,012	0,002	0,008	0,007	0,012
B05JHW	3	0,217	0,010	0,011	0,271	0,019	0,020	0,018
B06JDM	3	0,011	0,012	0,013	0,015	0,015	0,018	0,020
B07JPW	3	0,015	0,017	0,020	0,020	0,022	0,023	0,023
B08STM	3	0,175	0,037	0,039	0,028	0,005	0,051	0,064
B09OKM	3	0,003	0,009	0,025	0,015	0,141	0,005	0,002
B10LSW	3	0,011	0,037	0,003	0,023	0,012	0,014	0,025
C01TNM	3	0,019	0,030	0,019	0,002	0,011	0,014	0,003
C02ALM	3	0,015	0,068	0,064	0,054	0,046	0,001	0,019
C03DMM	3	0,081	0,001	0,009	0,018	0,002	0,015	0,014
C04JKW	3	0,203	0,011	0,002	0,023	0,008	0,007	0,003
C05DNW	3	0,019	0,009	0,025	0,002	0,019	0,020	0,019
C06SWW	3	0,064	0,037	0,003	0,064	0,018	0,254	0,046
C07NDW	3	0,009	0,030	0,019	0,009	0,028	0,018	0,002
C08CMW	3	0,001	0,012	0,068	0,160	0,160	0,028	0,025
C09CRM	3	0,010	0,011	0,037	0,019	0,013	0,014	0,025
C10SKW	3	0,012	0,013	0,030	0,014	0,003	0,014	0,003

10.5.2 Rohdaten Speicheluntersuchung

CODE	GRP	BASE	NACH15	NACH30	NACH60	NACH90	NACH120	NACH180
A01MIM	1	0,059	16,180	6,430	2,327	1,467	1,947	0,257
A02MJM	1	0,041	7,110	2,780	1,107	0,837	0,677	0,290
A03JLW	1	0,038	7,070	2,580	1,087	0,744	0,651	0,139
A04SWM	1	0,037	8,630	2,150	1,057	0,781	0,555	0,187
A05ABW	1	0,018	13,880	5,180	3,057	1,457	0,762	0,032
A06BHM	1	0,034	9,180	4,190	1,957	1,247	0,837	0,140
A07MPW	1	0,096	9,880	3,780	1,547	1,947	0,597	0,037
A08DLW	1	0,069	8,100	2,510	1,197	0,957	0,552	0,188
A09VSW	1	0,061	8,490	2,420	0,957	0,217	0,508	0,137
A10MKM	1	0,028	8,110	2,870	1,097	0,937	0,560	0,054
B01FGW	1	0,031	5,408	1,508	0,632	0,410	0,040	0,066
B02JSM	1	0,012	4,328	0,978	0,555	0,375	0,134	0,118
B03JNW	1	0,052	6,578	1,608	0,429	0,181	0,169	0,040
B04CFW	1	0,061	7,018	1,698	0,611	0,408	0,122	0,044
B05JHW	1	0,098	16,238	2,448	1,448	0,848	0,551	0,052
B06JDM	1	0,036	13,138	1,598	1,018	0,858	0,425	0,278
B07JPW	1	0,017	10,938	1,608	0,838	0,788	0,278	0,160
B08STM	1	0,058	35,038	2,388	0,688	0,552	0,329	0,124
B09OKM	1	0,073	10,938	2,268	0,598	0,290	0,345	0,055
B10LSW	1	0,011	23,738	2,688	1,318	0,552	0,346	0,181
C01TNM	1	0,073	2,520	1,250	0,750	0,385	0,422	0,299
C02ALM	1	0,042	25,590	3,760	2,630	1,860	1,610	0,335
C03DMM	1	0,012	5,130	2,280	0,950	0,590	0,760	0,126
C04JKW	1	0,064	11,290	2,690	1,420	0,700	0,581	0,193
C05DNW	1	0,061	1,900	0,531	0,193	0,124	0,061	0,030
C06SWW	1	0,034	8,440	2,320	0,770	0,490	0,492	0,029
C07NDW	1	#NULL!	#NULL!	#NULL!	#NULL!	#NULL!	#NULL!	#NULL!
C08CMW	1	0,033	5,640	1,680	0,950	0,626	0,569	0,016
C09CRM	1	0,045	6,020	1,400	1,030	0,607	0,203	0,058
C10SKW	1	0,041	3,510	1,090	0,636	0,516	0,210	0,128
A01MIM	2	0,022	20,524	3,874	1,604	0,884	0,629	0,115
A02MJM	2	0,052	30,824	1,744	1,774	1,024	0,864	0,193
A03JLW	2	0,063	4,714	1,274	0,864	0,844	0,478	0,011
A04SWM	2	0,034	5,724	1,114	0,743	0,449	0,497	0,192
A05ABW	2	0,054	9,554	2,654	1,834	1,034	0,974	0,180

A06BHM	2	0,056	6,584	1,314	1,474	1,474	0,834	0,131
A07MPW	2	0,067	18,124	2,244	1,074	1,274	0,435	0,210
A08DLW	2	0,046	2,224	1,214	0,884	0,322	0,652	0,178
A09VSW	2	0,095	5,624	0,467	0,443	0,383	0,299	0,203
A10MKM	2	0,015	2,374	0,750	0,586	0,405	0,150	0,048
B01FGW	2	0,031	1,557	1,357	0,738	0,273	0,469	0,258
B02JSM	2	0,025	1,007	0,341	0,416	0,977	0,410	0,112
B03JNW	2	0,032	2,747	1,447	0,598	0,244	0,215	0,118
B04CFW	2	0,089	2,137	1,467	0,493	0,388	0,159	0,027
B05JHW	2	0,042	4,147	2,037	1,377	0,743	0,469	0,051
B06JDM	2	0,039	4,537	1,367	0,877	0,734	0,416	0,057
B07JPW	2	0,014	5,897	1,147	1,267	0,588	0,354	0,153
B08STM	2	0,018	4,117	1,057	0,734	#NULL!	0,451	0,208
B09OKM	2	0,030	2,187	1,037	0,377	0,877	1,202	0,103
B10LSW	2	0,094	3,767	0,604	1,117	0,731	0,530	0,133
C01TNM	2	0,085	5,781	1,951	1,111	0,747	0,561	0,157
C02ALM	2	0,029	7,661	4,551	3,221	2,361	1,781	0,367
C03DMM	2	0,025	3,841	1,231	0,709	0,325	0,669	0,043
C04JKW	2	0,032	5,980	2,091	0,841	0,601	0,548	0,184
C05DNW	2	0,048	1,751	0,983	0,402	0,252	0,120	0,017
C06SWW	2	0,067	11,071	1,911	0,690	0,332	0,349	0,092
C07NDW	2	0,081	19,371	1,701	0,677	0,669	0,510	0,122
C08CMW	2	0,041	12,371	1,241	0,537	0,230	0,537	0,273
C09CRM	2	0,024	2,361	0,901	0,743	0,450	0,446	0,161
C10SKW	2	0,078	2,631	0,781	0,478	0,514	0,371	0,138
A01MIM	3	0,038	1,873	0,734	0,371	0,201	0,165	0,162
A02MJM	3	0,028	9,892	0,697	0,395	0,330	0,365	0,203
A03JLW	3	0,029	2,876	0,398	0,253	0,112	0,067	0,027
A04SWM	3	0,103	1,854	0,876	0,519	0,306	0,176	0,051
A05ABW	3	0,028	9,865	2,848	0,823	0,497	0,465	0,179
A06BHM	3	0,046	7,848	0,583	0,487	0,254	0,162	0,053
A07MPW	3	0,059	9,812	1,879	0,684	0,272	0,165	0,099
A08DLW	3	0,024	3,814	0,840	0,409	0,348	0,061	0,013
A09VSW	3	0,042	5,863	0,562	0,472	0,867	0,169	0,037
A10MKM	3	0,019	5,803	0,826	0,595	0,626	0,308	0,163
B01FGW	3	0,021	2,281	1,811	0,931	0,698	0,200	0,088
B02JSM	3	0,065	1,261	0,437	0,311	0,233	0,123	0,092
B03JNW	3	0,031	1,961	1,291	0,712	0,583	0,474	0,160

B04CFW	3	0,029	3,701	1,371	1,671	0,677	0,517	0,241
B05JHW	3	0,049	3,591	2,121	0,851	0,626	0,558	0,249
B06JDM	3	0,074	11,001	1,401	1,321	0,961	0,586	0,071
B07JPW	3	0,066	5,351	1,121	0,801	1,111	0,145	0,105
B08STM	3	0,071	15,701	2,251	1,361	0,629	0,187	0,214
B09OKM	3	0,022	3,731	1,511	0,396	0,293	0,412	0,091
B10LSW	3	0,055	7,131	1,831	0,821	0,692	0,338	0,212
C01TNM	3	0,052	2,032	0,942	0,952	0,317	0,248	0,044
C02ALM	3	0,088	10,782	4,792	3,832	0,656	0,467	0,134
C03DMM	3	0,067	2,622	0,982	0,430	0,400	0,439	0,101
C04JKW	3	0,038	3,522	1,272	0,802	0,181	0,450	0,079
C05DNW	3	0,026	0,862	0,517	0,295	0,035	0,036	0,022
C06SWW	3	0,061	8,522	0,622	0,334	0,025	0,232	0,025
C07NDW	3	0,056	8,222	0,523	1,302	0,409	0,494	0,065
C08CMW	3	0,037	3,972	0,892	0,832	0,295	0,262	0,072
C09CRM	3	0,039	3,472	1,332	1,512	0,660	0,415	0,119
C10SKW	3	0,025	1,162	0,473	0,308	0,170	0,205	0,041

10.6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich mit ihren Ratschlägen, Wissen, Anregungen und aufmunternden Worten beim Erstellen dieser Studie unterstütz haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Stefan Zimmer für das Überlassen des Themas, seine kompetente und freundschaftliche Betreuung beim Vorbereiten, Durchführen und Auswerten der Studie, sowie die Kritik des Manuskripts.

Herrn ZA Thomas Wagner, Charité, und Herrn Dr. Peter Ullrich, Firma Fisher Scientific, möchte ich für die Einweisung in die Speichelanalyse und Frau MTA Hase, Charité, für die Bereitstellung und Beschaffung aller Materialien danken.

Nicht unerwähnt bleiben sollen, ja dürfen, alle Mitarbeiterinnen der Jugendzahnklinik Berlin-Hohenschönhausen, ihre freundliche Aufnahme und Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen.

Dank gilt natürlich der Firma Gaba, hier insbesondere Herrn Dr. Schröder und Frau Kiene, ohne deren Hilfe und Unterstützung die Realisierung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle meine jetzigen Klinikchefs Olle Nyberg, leg.Tdl., und Susanna Forsell-Nordin, leg. Tdl., die mir mit ihrem Verständnis die Möglichkeit gaben, diese Arbeit in Schweden abzuschließen.

Meinen Freunden und Bekannten, die mich unterstützten und korrigierten sei mein Dank gewiss und natürlich besonders meiner Frau Andrea, meinen Eltern und meinem Bruder, ohne deren Beistand, Verständnis und Antrieb die Durchführung unmöglich gewesen wäre.

10.7 Curriculum vitae

Geburtsdatum:	17.04.1975 in Berlin
Eltern:	Herbert Kutschke, Diplom Ökonom Dr. Elke Kutschke, geb. Wach, Zahnärztin
Geschwister:	Philipp Kutschke, Student
Familienstand:	verheiratet mit Andrea Kutschke, geb. Wetzer, Kronofogdeassistentin
Schulbesuch:	September 1981 – Juli 1983
	Besuch der 4. Polytechnischen Oberschule Berlin-Prenzlauer Berg
	September 1983 – Juli 1990
	Besuch der 6. Polytechnischen Oberschule Berlin-Marzahn
	September 1990 – Juli 1994
	Besuch des 3. Gymnasiums Berlin-Marzahn
	23.Juni 1994
	Abitur am 3. Gymnasium Berlin-Marzahn
Studium:	Oktober 1994
	Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
	Oktober 1995 – Juli 1996
	Ableisten des Wehrdienstes bei der Deutschen Bundeswehr
	Juli 2000 – November 2000
	Staatsexamen
Beruf:	Dezember 2000 – Februar 2003
	Assistentszahnarzt in freier Praxis
	seit Februar 2003
	Distriktszahnarzt in Iggesund/Schweden

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die vorliegende Arbeit selbständig und nur mit Hilfe der angegebenen Hilfsmittel angefertigt zu haben.

Die verwendeten Hilfsmittel und die verwendete Literatur sind vollständig angegeben.

Hudiksvall, den 22.09.2004

Axel Kutschke