

**Aus der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie  
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-G. Schaller)**



**Der Einfluss tumortherapeutischer Bestrahlungen auf das De- und  
Remineralisationsverhalten von humanem Dentin – eine in-vitro-Studie**

**DISSERTATION**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)**

**vorgelegt**

**der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**von Jana Klapproth  
geboren am 20.03.1975 in Pirna**

**Gutachter:**

- 1. Prof. Dr. H.-G. Schaller**
- 2. Prof. Dr. J. Dunst**
- 3. Prof. Dr. E. Glockmann**

**01.07.2003**

**29.10.2003**

**urn:nbn:de:gbv:3-000005793**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005793>]

**Meinen Eltern gewidmet**

## Referat<sup>1</sup>

Patienten, die sich während der Behandlung von malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich einer Bestrahlung mit tumortherapeutischer Dosis unterziehen müssen, weisen oft bereits wenige Monate nach Abschluss der Bestrahlung sehr umfangreiche und rasch progrediente Zahnhartsubstanzschäden auf. Für diese sogenannte „Strahlenkaries“ werden in der Literatur zum einen ein direkter und zum anderen ein indirekter Ursachenkomplex diskutiert. Es besteht kein Zweifel, dass die radiogene Speicheldrüsendegeneration und die daraus resultierende Xerostomie die Entstehung und Progression dieser Karies begünstigen. Aufgrund des mit der „normalen“ Karies nicht vergleichbaren klinischen Erscheinungsbildes wird allerdings auch ein direkt an den Komponenten der Zahnhartsubstanz wie z.B. Hydroxylapatit und Kollagen auftretender Strahlenschaden als ein Kofaktor der Strahlenkaries vermutet.

Um einem direkten Einfluss der Bestrahlung nachzugehen, wurden in einer in-vitro-Studie Dentinproben von 28 menschlichen Weisheitszähnen zunächst bestrahlt, danach mittels angesäuerter Hydroxyethylcellulose demineralisiert und die entstandenen Läsionen anschließend einerseits mit Bifluorid 12<sup>®</sup> und andererseits mit elmex<sup>®</sup> gelée remineralisiert. Zum Vergleich dienten Kontrollproben, die mit Ausnahme der Bestrahlung genau wie die Testproben behandelt wurden. Aus den Proben wurden schließlich Dünnschliffe hergestellt, an denen die Läsionstiefe nach der Demineralisation sowie nach der Remineralisation polarisationsmikroskopisch bestimmt wurde.

Weder nach der Demineralisation noch nach der Remineralisation konnten statistisch signifikante Unterschiede der Läsionstiefen zwischen den bestrahlten und den unbestrahlten Proben festgestellt werden. Allerdings zeigte sich ein Unterschied im Remineralisationsvermögen der verwendeten Präparate. Während die Behandlung mit Bifluorid 12<sup>®</sup> keinen signifikanten Rückgang der Läsionstiefen erreichte, erwies sich der Rückgang der Läsionstiefen nach der Behandlung mit elmex<sup>®</sup> gelée sowohl bei den bestrahlten als auch bei den unbestrahlten Proben als hoch signifikant.

Die Ergebnisse dieser in-vitro-Studie führen zu der Schlussfolgerung, dass eine Bestrahlung von humanem Dentin mit tumortherapeutischer Dosis weder dessen De- noch dessen Remineralisationsverhalten beeinflusst.

---

<sup>1</sup>Klapproth, Jana: Der Einfluss tumortherapeutischer Bestrahlungen auf das De- und Remineralisationsverhalten von humanem Dentin – eine in-vitro-Studie.  
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 47 Seiten, 2003

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen</b>	<b>2</b>
2.1 Struktur des Dentins	2
2.2 Die Karies	3
2.2.1 Definition der Karies	3
2.2.2 Ätiologie und Pathogenese der Karies	3
2.2.3 Prävention der Karies	5
2.3 Die Strahlenkaries	6
2.3.1 Definition der Strahlenkaries	6
2.3.2 Ätiologie und Pathogenese der Strahlenkaries	7
2.3.3 Prävention der Strahlenkaries	9
2.4 Nebenwirkungen einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich	11
2.4.1 Haut und Schleimhaut	11
2.4.2 Speicheldrüsen	11
2.4.3 Knochen	13
2.5 Experimentelle Bestrahlung von Zahnhartgeweben	14
2.6 Modelle zur experimentellen Karieserzeugung	15
2.6.1 In-vitro-Modelle	15
2.6.2 In-situ-Modelle	16
2.6.3 In-vivo-Modelle	17
<b>3. Material und Methode</b>	<b>18</b>
3.1 Vorbereitung der Dentinproben	18
3.2 Bestrahlung der Testproben	19
3.3 Lagerung der Kontrollproben	19
3.4 Demineralisation der Proben	19
3.5 Remineralisation der Proben	20
3.5.1 Herstellung der neutralen Kalzium-Phosphat-Lösung	20
3.5.2 Bifluorid 12 <sup>®</sup>	20

3.5.3 Remineralisation mit Bifluorid 12 <sup>®</sup>	21
3.5.4 elmex <sup>®</sup> gelée	21
3.5.5 Remineralisation mit elmex <sup>®</sup> gelée	21
3.6 Herstellung der Dünnschliffe	22
3.7 Messung der Läsionstiefe	22
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>24</b>
4.1 Auswertung der Läsionstiefen	24
4.1.1 Auswertung der unbestrahlten Proben	25
4.1.2 Auswertung der bestrahlten Proben	27
4.1.3 Vergleich der bestrahlten und der unbestrahlten Proben	30
<b>5. Diskussion</b>	<b>31</b>
5.1 Versuchsdurchführung	31
5.1.1 Herstellung der Proben	31
5.1.2 Bestrahlung der Proben	31
5.1.3 Demineralisation der Proben	32
5.1.4 Remineralisation der Proben	33
5.2 Messmethode	34
5.3 Ergebnisse	35
5.4 Schlussfolgerung	36
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>38</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>40</b>
<b>8. Thesen</b>	<b>47</b>
<b>Anlagen</b>	
<b>Lebenslauf</b>	
<b>Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere</b>	
<b>Promotionsversuche</b>	
<b>Danksagung</b>	

## Abkürzungsverzeichnis

Abb. - Abbildung

bzw. - beziehungsweise

ca. - zirka

d - Tag

d.h. - das heißt

DMF-S - Index für die Summe der kariösen (D), fehlenden (M) und gefüllten (F)  
Zahnflächen (S) eines Patienten

DMF-T - Index für die Summe der kariösen (D), fehlenden (M) und gefüllten (F) Zähne  
(T) eines Patienten

et al. - et altera

evtl. - eventuell

Gew% - Gewichtsprozent

Gl. - Glandula

Gy - Gray

HEC - Hydroxyethylcellulose

Tab. - Tabelle

z.B. - zum Beispiel

## **1. Einleitung und Problemstellung**

Erkrankten Patienten an malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, so kommt in ca. 50% der Fälle in einer bestimmten Phase der Therapie ionisierende Strahlung zur Anwendung (Folwacny et al. 2001). Neben dem Tumor wirkt diese Strahlung allerdings auch auf gesunde Nachbargewebe wie Haut und Mundschleimhaut, Speicheldrüsen, Knochen und Zähne. Bereits 1922 beschrieb Gotthardt schwere Zahnschäden bei einer Patientin, die wegen tuberkulöser Halslymphdrüsen mit hochdosierter Röntgenbestrahlung behandelt wurde. Mit der herkömmlichen Karies lassen sich diese Zahnschäden, die in der Literatur (Katz 1982, Willich et al. 1988, Rahn 1989, Thiel 1989, Nilles 1992, Jansma et al. 1993, Grötz et al. 1995, Grötz et al. 1997, Kielbassa et al. 1997, Grötz et al. 1998, Beetz et al. 1999, Kielbassa et al. 1999a, Kielbassa et al. 1999b, Kielbassa 2000, Kielbassa et al. 2000, Grötz et al. 2001) als „Strahlenkaries“ bezeichnet werden, nicht vergleichen. Und auch heute ist diese Strahlenkaries eine häufige unerwünschte Nebenwirkung von tumortherapeutischen Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich (Henrich et al. 1995). Schon kurze Zeit nach Beginn der Strahlentherapie treten die ersten Defekte an der Zahnhartsubstanz auf. Diese betreffen in unterschiedlich starken Ausprägungen den Zahnhalsbereich (Katz 1982, Willich et al. 1988, Jansma et al. 1989) ebenso wie den Schmelzmantel, der teilweise oder auch vollständig verloren gehen kann (Grötz et al. 1997, Kielbassa et al. 1999b). Als Erklärung für diese an atypischen Stellen auftretenden und rasch progredienten Zahndefekte werden in der Literatur ein indirekter und ein direkter Ursachenkomplex diskutiert (Frank et al. 1965, Schüle 1967, Poyton 1968, Rubin und Doku 1976, Rahn et al. 1989, Thiel 1989, Cooper et al. 1995, Grötz et al. 1997). Der indirekte Ursachenkomplex erfasst den Einfluß der radiogenen Xerostomie auf die Kariesentstehung. Der direkte Ursachenkomplex beinhaltet radiogene Veränderungen unmittelbar an der Zahnhartsubstanz.

Das Ziel der vorliegenden in-vitro-Studie war es, den Einfluss einer fraktionierten Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60Gy auf die Demineralisation sowie die anschließende Remineralisation von menschlichem Wurzelzementin zu untersuchen.

## **2. Grundlagen**

### **2.1 Struktur des Dentins**

Das Dentin bildet den größten Teil des Zahnes. Es ist ein in seiner chemischen Zusammensetzung dem Knochen sehr ähnliches, mineralisiertes Gewebe ektomesenchymaler Herkunft (Pilz 1985).

Im koronalen Anteil wird das Dentin vom Zahnschmelz und im radikulären Anteil vom Wurzelzement umfasst. Das Dentin selbst umgibt wiederum die Pulpa.

Für die Bildung des Dentins sind die Odontoblasten verantwortlich. Diese Zellen stellen die äußerste Pulpaschicht dar. Anders als bei den knochenbildenden Osteoblasten mauern sich die Odontoblasten während der Dentinbildung, die zeitlebens abläuft, nicht ein. Lediglich die Odontoblastenfortsätze werden zunächst von der organischen Dentinmatrix umgeben, die später mineralisiert wird (Pashley 1991). Dieser mineralische Anteil, der ca. 70Gew% des Dentins ausmacht, besteht aus Hydroxylapatit, Kalziumphosphat, Magnesium und Spurenelementen. 20Gew% des Dentins bestehen aus organischem Material. Dessen Hauptanteil wiederum ist mit 90% Kollagen (Kawasaki et al. 1997). Den Rest von 10Gew% bildet Wasser (Hellwig et al. 1995).

Dentin ist kein homogenes Gewebe, sondern weist unterschiedlich stark mineralisierte Schichten auf. Den Odontoblasten liegt das hypomineralisierte Prädentin auf. Es folgt eine Zone der Mineralisation, das Zwischendentin, und anschließend das zirkumpulpale Dentin. Den äußeren Abschluss bildet das etwas weniger stark mineralisierte Manteldentin (Hellwig et al. 1995).

Von innen nach außen wird das Dentin von den Dentintubuli durchzogen. In diesen Kanälchen befinden sich die Odontoblastenfortsätze, die Tomessen Fasern (Maniatopoulos und Smith 1983). Einige Dentintubuli enthalten auch Nervenfasern. Deren Anteil reicht von weniger als 1% im Wurzelzement bis zu 40% im coronalen Dentin (Pashley 1991). Das Kanalvolumen nimmt nach peripher um ca. 30% ab (Pilz 1985). So beträgt der Kanaldurchmesser pulpanah ca. 2-3 $\mu\text{m}$ , im Bereich der Schmelz-Dentin-Grenze dagegen 0,5-0,9 $\mu\text{m}$ . Ebenso sinkt auch die Zahl der Dentinkanälchen von 45000-65000/ $\text{mm}^2$  an der Pulpa-Dentin-Grenze auf 15000-20000/ $\text{mm}^2$  an der Schmelz-Dentin-Grenze (Pashley 1991).

Das die Kanalwand bildende Dentin wird peritubuläres Dentin genannt. Von allen Dentinstrukturen ist es am stärksten mineralisiert. Das zwischen den Tubuli befindliche



intertubuläre Dentin ist dagegen deutlich weniger mineralisiert und besteht zu 50% aus kollagenem Material (Hellwig et al. 1995).

## **2.2 Die Karies**

### **2.2.1 Definition der Karies**

Die Karies ist mit einer Frequenz von 90% neben Parodontalerkrankungen die mit Abstand häufigste Erkrankung des Menschen (Gängler 1978).

Definitionsgemäß handelt es sich bei der Karies um einen dynamischen Prozess an der Zahnhartsubstanz mit Phasen der De- und Remineralisation, wobei die Demineralisation überwiegt (Almqvist et al. 1990, Reich 1995). Dies führt zunächst zu Entkalkungserscheinungen bei noch intakter Oberfläche, der Initialkaries oder auch „white spot lesion“ (Klimek 1997). Bei anhaltender De- und zu geringer oder ausbleibender Remineralisation kommt es zu einem irreversiblen Verlust von Zahnhartsubstanz mit folgender Kavitation.

Die Karies befällt den Schmelz (Schmelzkaries) ebenso wie das Kronendentin (Dentinkaries) und Wurzeldentin (Wurzelkaries).

### **2.2.2 Ätiologie und Pathogenese der Karies**

Voraussetzung für die Kariesentstehung ist das Zusammenwirken von vier Hauptfaktoren (Abb.1). Ort des Krankheitsgeschehens ist der Zahn. Auf diesem bildet sich aus Bakterien, bakteriellen Stoffwechselprodukten, Speichelbestandteilen und Nahrungsresten ein strukturierter Zahnbelag, die Plaque. Besonders wichtig für die Kariesentstehung ist das Auftreten von *Streptococcus mutans*. Mit der Nahrung aufgenommene niedermolekulare Kohlehydrate dienen diesen Mikroorganismen als Substrat. Als Produkt des bakteriellen Stoffwechsels entstehen nach ausreichend langer Verweildauer des Substrates, z.B. bei klebrigen Speisen, oder bei häufiger Substratzufuhr organische Säuren wie Milchsäure, Propionsäure, Ameisensäure und Essigsäure. Diese bewirken eine Senkung des pH-Wertes unter den „kritischen Wert“ von 5,5-5,7 für Schmelz bzw. 6,0-6,8 für Wurzeldentin (Distler und Kröncke 1979, Reich 1995, Noack et al. 1997, Kielbassa 1997). In Folge

dessen kommt es zur Demineralisation der Zahnhartsubstanz, d.h. zunächst zur partiellen, später zur vollständigen Auflösung der Apatitkristalle (Klimek 1997).

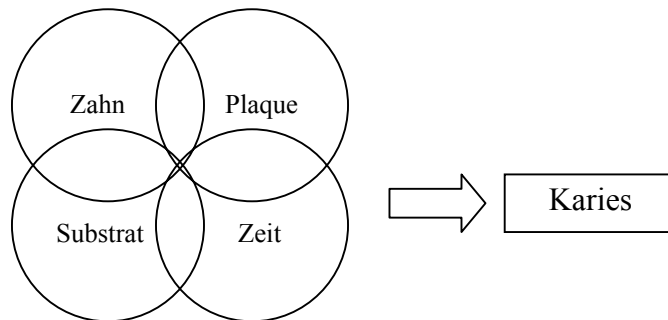


Abb.1: schematische Darstellung der vier Hauptfaktoren der Kariesentstehung („Zeit“ steht für Dauer bzw. Häufigkeit der Substratzufuhr.)

Im Bereich des Dentins, das einen deutlich höheren organischen Anteil aufweist als der Schmelz, sind außerdem proteolytische Enzyme (Protease, Kollagenase) in den Prozess der Kariesentstehung involviert. Diese bedingen die Zerstörung und damit den Verlust der demineralisierten Kollagenmatrix (Arends et al. 1989, Wefel 1994).

Typischerweise tritt die Karies an bestimmten Prädilektionstellen auf, die zum einen durch die Morphologie der Zahnkrone, zum anderen durch die Lagebeziehungen der Zähne zueinander bestimmt werden. Zu diesen Prädilektionstellen zählen Fissuren, Grübchen, Approximalflächen, freiliegende Zahnhäse sowie insuffiziente Restaurationsränder (Noack et al. 1997).

Die Therapie der Karies besteht in der Regel in dem Exkavieren der kariösen Zahnhartsubstanz mit anschließender Restauration. Bezüglich der Wurzelkaries wird bei oberflächlichen Läsionen das Ausschleifen des kariösen Dentins mit anschließender Politur und Fluoridierung empfohlen (Hotz und Lussi 1996, Kielbassa 1997). Bei frühen initialen Läsionen kann durch Optimierung der Mundhygiene und Ernährungsumstellung unter Umständen eine Remineralisation der Läsionen erreicht werden (Hellwig et al. 1995).

### 2.2.3 Prävention der Karies

Die Prävention der Karies stützt sich auf vier wichtige Pfeiler:

- a) Ernährungslenkung
  - b) Mundhygiene
  - c) Fluoridierung
  - d) Fissurenversiegelung.
- a) Ziel der Ernährungslenkung ist die Reduktion von Dauer und Häufigkeit der Zufuhr niedermolekularer Kohlehydrate, so dass den Mikroorganismen möglichst wenig Substrat zur Verfügung gestellt wird (Hellwig 1995).
  - b) Die sorgfältige Mundhygiene mit besonderer Beachtung der Kariesprädispositionsstellen dient der regelmäßigen Entfernung der kariogenen Plaque. Damit wird eine Reduktion der Einwirkdauer der von der Plaque produzierten organischen Säuren auf die Zahnhartsubstanz erreicht (Marthaler 1992, Schiffner 1995). Die Qualität der Mundhygiene ist dabei bedeutender als die Frequenz (Bellini et al. 1981).
  - c) Fluoridierungsmaßnahmen in regelmäßigen Abständen sollen die Säurelöslichkeit der Zahnhartsubstanz durch Einlagerung von Fluoridionen anstelle von Hydroxylionen im Apatitgitter verringern (Hefti 1986, Bergmann und Bergmann 1987, Anderson et al. 1993).
  - d) Durch die Fissurenversiegelung wird die Plaqueakkumulation besonders in ampullenförmigen Fissuren verhindert und die Mundhygiene erleichtert (Anderson et al. 1993, Klimek 1997).

Bezüglich der Wurzelkariesprophylaxe ist die frühzeitige Behandlung von Parodontopathien eine wichtige Maßnahme, denn zum einen stellen Zahnfleischtaschen Plaqueretentionsnischen dar, die sich der häuslichen Mundhygiene entziehen und zum anderen werden infolge des entzündlichen Zahnfleischrückganges die wenig kariesresistenten Zahnhälse entblößt (Kielbassa 1997, Noack et al. 1997).

## 2.3 Die Strahlenkaries

### 2.3.1 Definition der Strahlenkaries

Bereits 1922 berichtete Gotthardt über eine Patientin, bei der nach hochdosierter Röntgenbestrahlung tuberkulöser Halslymphdrüsen schwere Zahnschäden auftraten. In ihrem klinischen Erscheinungsbild unterschieden sich diese deutlich von der herkömmlichen Karies. Heute wird die Strahlenkaries häufig als eine unerwünschte Folge nach tumortherapeutischen Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich beobachtet (Henrich et al. 1995). Typisch dabei sind rasch progrediente, schon bald nach Beginn der Strahlentherapie sichtbare, unterminierende kariöse Läsionen besonders im Zahnhalsbereich (Katz 1982, Jansma et al. 1989). Auch der Verlust unterschiedlich großer Schmelzareale bis hin zum vollständigen Verlust des Schmelzmantels (Grötz et al. 1997, Kielbassa et al. 1999b) sowie die vollständige Amputation der Krone, in der Regel ohne starke Schmerzen (Willich et al. 1988), können klinisch beobachtet werden.

Wegen des Auftretens der Strahlenkaries an den eigentlich kariesresistenten Glattflächen und der ungewöhnlich raschen Progredienz (Kielbassa et al. 2000) stellt die Strahlenkaries nach Grötz et al. (1997) sogar eine eigene Krankheitsentität dar, die von der herkömmlichen Karies zu unterscheiden ist.

Thiel (1989) unterscheidet vier Typen von radiogenen Zahndefekten:

1. die kariöse Zerstörung der Zahnhäse, die im Endstadium zur Amputation der Zahnkrone führt,
2. braun-schwarze Verfärbungen, die sich im allgemeinen über die gesamte Oberfläche der Zähne, vor allem der Molaren ausdehnen und später unter dem Kaudruck zusammenbrechen,
3. frühzeitiges und allmähliches Wegschmelzen der Schneidekanten und Okklusalfächen mit fortschreitender Abrasion und
4. generalisierte oberflächliche Defekte, die als diffuse Läsionen auf den Glattflächen beginnend sich zu irregulären Erosionen ausdehnen und mit einer Hypersensitivität gegenüber heiß, kalt, süß und sauer einhergehen.

Grötz et al. (2001) definierten eine andere Skalierung. Diese reicht von Grad 0 (kein pathologischer Befund) über kreidige Verfärbungen und Initialkaries (Grad 1), den

Schmelz unterminierende Karies und umschriebene Dentinfreilegung (Grad 2), subtotaler bzw. totaler Verlust des Schmelzmantels und beginnende Dentinerweichung (Grad 3) bis zur subtotalen bzw. totalen Zerstörung der Zahnkrone und evtl. beginnenden Osteoradionekrose (Grad 4).

### 2.3.2 Ätiologie und Pathogenese der Strahlenkaries

Als Ursache für die recht erheblichen Schäden der Zahnhartsubstanz nach einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich werden in der Literatur zum einen ein direkter Ursachenkomplex und zum anderen ein indirekter Ursachenkomplex diskutiert (Frank et al. 1965, Schüle 1967, Poyton 1968, Rubin und Doku 1976, Rahn et al. 1989, Thiel 1989, Cooper et al. 1995, Grötz et al. 1997).

Der direkte Ursachenkomplex umfaßt alle radiogen bedingten Veränderungen an der Zahnhartsubstanz selbst, während der indirekte Ursachenkomplex die radiogene Hyposalivation mit all ihren Folgen beinhaltet.

#### a) Direkter Ursachenkomplex:

Von direkt radiogenen Veränderungen der Zahnhartsubstanz wurde vor allem im Bereich des Dentins sowie im Bereich der Schmelz-Dentin-Grenze berichtet.

So konnten Kielbassa et al. (1999b) in ihrer Untersuchung eine Reduktion der Knoop-Härte von humanem Dentin um mehr als 50% nach einer fraktionierten Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy nachweisen. Untersuchungen an bovinem Dentin zeigten ebenfalls eine deutliche Reduktion der Knoop-Härte nach fraktionierter Bestrahlung (Kielbassa et al. 1997). Die Ursachen dafür werden zum einen in einer Änderung des Kristallgefüges und dem Auftreten langlebiger Radikale im bestrahlten Apatit vermutet. Zum anderen kommt es durch die Bestrahlung zu Brüchen in den Molekülen der Kollagenmatrix (Fisher et al. 1971). Kollagen wird mit einem Anteil von 90% am Gesamtproteingehalt des Wurzel Dentins angegeben (Kawasaki et al. 1997) und ist zu 30% für die Zugfestigkeit des Dentins verantwortlich (Kielbassa et al. 1999b). Auch Jervøe konnte bereits 1969 sowohl nach in-situ-Bestrahlung als auch nach hoch dosierter experimenteller Bestrahlung Veränderungen der kristallinen Struktur von humanem Schmelz und Dentin nachweisen.

An bovinen Inzisivi konnten Pioch et al. (1992) nach einer Bestrahlung mit 70 Gy eine signifikante Reduktion der Scherfestigkeit im Bereich der Schmelz-Dentin-Grenze aufzeigen. Raab et al. (1990) stellten in rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen von in situ bestrahlten Zähnen das gehäufte Auftreten lakunärer Defekte an der Schmelz-Dentin-Grenze in der Nähe kariöser Läsionen fest. In der Nähe von kariösen Glattflächenläsionen, die durch eine medikamenteninduzierte Xerostomie und nicht durch Radiatio bedingt waren, konnten diese lakunären Defekte dagegen nicht dargestellt werden. Auch Handtmann et al. (1990) wiesen in einem Fallbericht derartige Spalten entlang der Schmelz-Dentin-Grenze nach. Dass es sich dabei nicht um Artefakte handeln konnte, begründeten sie mit der Tatsache, dass diese Spalten bis in die unmittelbare Nähe noch intakter Grenzbezirke mit Unmengen von Bakterien, sowohl Kokken als auch Stäbchen, besiedelt waren.

Anneroth et al. (1985) konnten an Zähnen von bestrahlten Patienten auch im Bereich der Dentin-Zement-Grenze derartige Spaltbildungen nachweisen.

Willich et al. (1988) konnten in einer klinischen Untersuchung einen statistisch signifikant höheren Karieszuwachs an den im Strahlenfeld befindlichen Zähnen gegenüber den außerhalb des Strahlenfeldes liegenden Zähne feststellen.

#### b) Indirekter Ursachenkomplex:

Die in der Folge einer tumortherapeutischen Bestrahlung bekanntermaßen auftretende Speicheldrüsendegeneration sowie die bereits während der Bestrahlung auftretende sehr schmerzhaftes Mucositis ziehen folgenschwere Konsequenzen für die Zahnhartsubstanz nach sich. Aufgrund der hohen Strahlensensibilität der serösen Drüsenacini kommt es zu einer starken Reduktion der Speichelfließrate und einer Zunahme der Speichelviskosität. Außerdem ist ein Absinken des Speichel-pH-Wertes und ein Abfall der Speichel-Pufferkapazität zu beobachten (Handtmann et al. 1990, Thiel 1989).

Die Patienten bevorzugen aufgrund der schmerzhaften Strahlenmucositis und der Hyposalivation eine breiig-flüssige, gut gleitfähige Kost (Beetz et al. 1999). Die häusliche Mundhygiene der Patienten ist wegen der meist eingeschränkten Mundöffnung und der vorliegenden schmerzhaften Mucositis häufig ungenügend. Die hohe Speichelviskosität und der geringe Speichelfluß schränken zudem die Selbstreinigungskapazität der Mundhöhle massiv ein (Nilles und Stoll 1992). Es kommt zu erheblichen Plaqueansammlungen. Wegen der zusätzlichen qualitativen Speichelveränderungen

(reduzierter pH-Wert, verringerte Pufferkapazität) wird das Gleichgewicht von De- und Remineralisation zugunsten der Demineralisation verschoben. Begünstigt wird dies außerdem durch eine qualitative Änderung der oralen Mikroflora. Es lässt sich eine deutliche Zunahme der kariogenen Mikroorganismen auf Kosten der nicht kariogenen Mikroorganismen beobachten (Brown et al. 1975, Cooper et al. 1995). Untersuchungen von bestrahlten Patienten zeigten einen Anteil von *Streptococcus mutans* am Gesamtstreptokokkenanteil von 24,3% interproximal und 41,2% buccolingual. Bei unbestrahlten Patienten lag der *Streptococcus-mutans*-Anteil dagegen bei nur 1,8% des gesamten Streptokokkengehaltes (Thiel 1989).

### 2.3.3 Prävention der Strahlenkaries

Ebenso wie die Prävention der natürlichen Karies basiert auch die Prävention der Strahlenkaries auf:

- a) der Ernährungslenkung,
- b) einer intensiven Mundhygiene, einschließlich der Anwendung antimikrobieller Lösungen, sowie
- c) der regelmäßigen Fluoridierung.

Die Fissurenversiegelung spielt im Gegensatz zur natürlichen Karies eine untergeordnete Rolle, da die Fissuren nicht zu den typischen Prädilektionsstellen der radiogenen Karies zählen. Charakteristisch ist, dass die Strahlenkaries an normalerweise kariesresistenten Glattflächen auftritt (Katz 1982).

Eine große Rolle in der Prävention spielen zum einen die Fluoride und zum anderen Chlorhexidinpräparate.

Katz (1982) konnte bei bestrahlten Patienten, die über vier Wochen wöchentlich eine topische Applikation von Natriumfluorid (1%) und Chlorhexidindiguconatlösung (1%) erhielten und zusätzlich jeden Abend mit einer Lösung aus NaF (0,05%) und Chlorhexidindiglukonat (0,2%) spülten, sogar einen Kariesrückgang um 1,44 DMF-T bzw. 1,81 DF-S beobachten.

In einem in-situ-Modell von Jansma et al. (1989) stellte die Verwendung von 1%igem Natriumfluoridgel jeden zweiten Tag zusätzlich zu einer strengen Mundhygiene den besten Schutz vor Karies dar. Die zusätzliche Anwendung von Chlorhexidin wurde dabei nicht untersucht.

Auch Beetz et al. (1999) empfehlen die tägliche Anwendung von hochdosierten Fluoridgele für mindestens 5 Minuten. Im Falle stark ausgeprägter Xerostomie wird die Applikation über Fluoridierungsschienen favorisiert. Gegenüber dem einfachen Einbürsten des Gels bzw. der Anwendung fluoridhaltiger Mundspüllösungen konnte so ein deutlich geringerer Kariesanstieg beobachtet werden. Gleichzeitig wird bei einer ausgeprägten Xerostomie die Anwendung von Kalzium- und Phosphathaltigen Lösungen ergänzend zur Fluoridapplikation empfohlen. Ebenso wird auch die Bedeutung von Chlorhexidinpräparaten zur Reduktion von *Streptococcus mutans* betont. Bezüglich der Ernährungslenkung wird der Verzehr von Hartkäse vorgeschlagen, dessen positiver Effekt auf die Stimulation des Speichelflusses, die im Käse enthaltenen Fette und die Freisetzung remineralisierender Substanzen wie Casein, Kalzium und Phosphat zurückgeführt wird.

Papas et al. (1999) konnten in einer klinischen Studie die Überlegenheit einer remineralisierenden Zahncreme, die neben Fluorid auch Kalzium- und Phosphationen enthält, gegenüber einer konventionellen fluoridhaltigen Zahncreme zur Kariesprävention post radiationem nachweisen.

Thiel (1989) empfiehlt ein systematisches Prophylaxeprogramm, das bereits vor Beginn der Bestrahlung eingeleitet werden sollte. Dazu gehört eine ausführliche Mundhygieneinstruktion und regelmäßige Remotivation des Patienten mit besonderer Beachtung der Bass-Technik, um besonders die Reinigung der zervikalen Regionen sicherzustellen. Des weiteren befürwortet er die häufige Anwendung von Mundspüllösungen wie z.B. 0,1% Chlorhexidin-Digluconat-Lösung, Subcutinlösung und die tägliche Anwendung hochdosierter Fluoridgele, die möglichst über konfektionierte Gelträger bzw. individuell angefertigte Miniplastschienen appliziert werden sollten. Diesbezüglich zieht er außerdem die organischen Aminfluoride den anorganischen Fluoriden wie Natriumfluorid und Natriummonofluorophosphat vor, da die organischen Fluoride im Gegensatz zu den anorganischen durch ihre oberflächenaktiven Eigenschaften eine zusammenhängende Kalziumfluoriddeckschicht auf den Zahnoberflächen bilden und somit über einen längeren Zeitraum als Fluoridreservoir zur Verfügung stehen.



## **2.4 Nebenwirkungen einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich**

In etwa 50% der Fälle einer malignen Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich wird in einer bestimmten Phase der Therapie ionisierende Strahlung zur Tumorelimination angewandt (Folwaczny et al. 2001), was regelmäßig zu ungewollten radiogenen Veränderungen von ursprünglich gesunden Nachbargeweben führt (Cooper et al. 1995). Dieses Problem basiert auf der Tatsache, dass aufgrund der anatomischen Gegebenheiten eine vollständige Abschirmung unbeteiligter Nachbarstrukturen praktisch unmöglich ist.

### **2.4.1 Haut und Schleimhaut**

Bereits nach einer Dosis von 20-30 Gy (1,8-2,0 Gy/d), d.h. in der zweiten bis dritten Bestrahlungswoche, zeigt sich als Akutantwort der Mundschleimhaut zunächst eine herdförmige, später konfluierende sehr schmerzhafte Mucositis, zum Teil mit pseudomembranös belegten Ulzerationen (Rubin und Doku 1976, Thiel 1989). Außerdem kommt es zu einem Untergang von ca. 30% der Sinneszellen des gustatorischen Organs (Folwaczny und Hickel 2001).

Nach Abschluss der Strahlentherapie sind diese akuten Symptome meist weitgehend reversibel. Allerdings bleibt die regenerative Potenz der Mucosa dauerhaft eingeschränkt (Eggert et al. 1985, Folwaczny und Hickel 2001).

Ähnlich wie die Schleimhaut zeigt auch die Haut unter der Therapie akut erythematöse bzw. desquamative Reaktionen sowie den Verlust der Hautanhangsgebilde. Als Spätschäden nach der Bestrahlung bleiben atrophische Haut- und Schleimhautveränderungen mit Teleangiektasien und vereinzelt Ulzerationen zurück (Schüle 1967, Cooper et al. 1995).

### **2.4.2 Speicheldrüsen**

Die gesunden Speicheldrüsen produzieren pro Tag je nach Stimulation ca. einen Liter Speichel. Die Anteile der paarig angelegten großen Speicheldrüsen am produzierten Gesamtvolumen betragen:

- Gl. parotidea 65%
- Gl. submandibularis 20-30%
- Gl. sublingualis 2-5% (Cooper et al.1995).

Die Funktionen des Speichels lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- a) Spülfunktion
- b) Pufferfunktion
- c) Remineralisation
- d) Antibakterielle Aktivität
- e) Verdauung ( Hellwig et al. 1995).

Durch die Nahrungsaufnahme tritt eine vegetative Stimulation der Speichelsekretion auf. Der Bolus wird dadurch gleitfähig und lässt sich leicht schlucken. Gleichzeitig übt der erhöhte Speichelfluss eine Spülfunktion aus, die der Selbstreinigung der Mundhöhle dient. Des weiteren enthält der Speichel unterschiedliche Puffersysteme (Bikarbonat-, Phosphatpuffer). Diese heben den pH-Wert, der nach der Nahrungsaufnahme durch die bakterielle Metabolisierung niedermolekularer Kohlehydrate unter den kritischen pH-Wert von 5,5-5,7 fällt, wieder an. Gleichzeitig dienen die im Speichel enthaltenen Kalzium-, Phosphat- und Fluoridionen der Remineralisation (Klimek 1997). Ferner enthält der Speichel direkt antibakterielle Systeme, die Bakterienzellwände zerstören können (Lysozym) oder hemmend in den bakteriellen Stoffwechsel eingreifen (Lactoferrin). Des weiteren trägt das im Speichel enthaltene Immunglobulin S-IgA zum Schutz der Schleimhäute und der Zähne vor Bakterieneinwirkungen bei (Jentsch et al. 1991).

Bereits in der Mundhöhle beginnt auch die Verdauung. Die Speichel- $\alpha$ -Amylase leitet den Abbau von Stärke und Glycogen ein (Thiel 1989).

Eine tumortherapeutische Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich mit einer Gesamtdosis von 50-70 Gy führt in erster Linie zum Untergang der serösen Drüsenacini (Rubin und Doku 1976, Handtmann et al 1990, Folwaczny und Hickel 2001). So kommt die Sekretionstätigkeit der Gl. parotidea bereits nach zwei bis drei Bestrahlungen à 2-2,5 Gy zum Erliegen. Die mukösen Drüsen sind etwas weniger anfällig. Dennoch wird auch die Gl. submandibularis sechs Monate nach einer applizierten Gesamtdosis von 60 Gy fibrotisch.

Für die Gesamtspeichelmenge bedeutet das einen Rückgang auf ca. 40% nach 5 Bestrahlungen à 2 Gy bzw. eine Reduktion auf 5% des Ausgangswertes nach Abschluß eines Bestrahlungszyklus mit einer Gesamtdosis von 60 Gy. (Engelmeier und King 1983, Willich et al. 1988, Spak et al. 1994, Cooper et al. 1995)

Eine Untersuchung von Katz (1982) zeigte sogar ein vollständiges Versiegen der unstimulierten Speichelsekretion bei Patienten 8 Wochen nach einer Bestrahlungsfolge mit einer Gesamtdosis von 5000-7000 rad (entspricht 50-70 Gy).

Neben diesen quantitativen Änderungen treten auch qualitative Speichelveränderungen auf. Aufgrund der höheren Strahlensensibilität der serösen Drüsenanteile steigt die Viskosität des Speichels an. Außerdem ist eine Verschiebung des Speichel-pH-Wertes in den sauren Bereich auf etwa 6,0 sowie eine Elektrolytverschiebung zu beobachten (Rahn et al. 1989). Die Pufferkapazität sowie der Immunglobulingehalt des Speichel gehen deutlich zurück. Dagegen kommt es als Folge des radiogenen Azinuszellschadens zu einer Vermehrung der Speichelamylase (Thiel 1989).

Diese qualitativen und quantitativen Speichelveränderungen bewirken eine massive Einschränkung der Mechanik der Mundhöhle. Die Patienten beklagen Probleme beim Kauen, Schmecken und Schlucken. Der Sitz mucosal gelagerter Prothesen ist deutlich beeinträchtigt und die Mundschleimhaut merklich infektionsanfälliger (Matzker und Schreiber 1972).

### **2.4.3 Knochen**

Der bei einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Strahlenfeld liegende Knochen wird schwer geschädigt. Es kommt zu einer irreversiblen Schädigung der Osteozyten und Ostoblasten sowie der versorgenden Blutgefäße (Rubin und Doku 1976). In der Folge dieser radiogenen Osteoradionekrose können starke Schmerzen sowie Spontanfrakturen auftreten (Cooper et al. 1995).

Eine gefürchtete Komplikation stellt die infizierte Osteoradionekrose dar. Dentogene Entzündungen, Parodontopathien, Schleimhautulzerationen unter Prothesendruckstellen sowie Infektionen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen ziehen große Teile des umgebenden Knochens, dessen Regenerations- und Abwehrleistung stark beeinträchtigt sind, in Mitleidenschaft. Letztlich ist so der Verlust großer Kieferabschnitte möglich (Eggert et al. 1985, Henrich et al. 1995, Weischer et al. 1995).

Die Mandibula ist diesbezüglich stärker gefährdet als die Maxilla (Schüle 1967, Engelmeier und King 1983). So traten in einer klinischen Langzeitstudie über 80% der posttherapeutischen Osteoradionekrosen im Unterkiefer auf. Der Grund dafür wird in der alleinigen Versorgung der Mandibula durch die Arteria alveolaris inferior als einer funktionellen Endarterie vermutet (Folwacny und Hickel 2001).

In einer anderen retrospektiven Untersuchung traten sogar 91% der beobachteten infizierten Osteoradionekrosen im Unterkiefer auf (Grötz et al. 2001).

Um dieser Komplikation vorzubeugen wurden seit 1939 unterschiedliche Philosophien propagiert (Thiel 1989):

1. Die radikale Exzision aller Zähne vor Beginn der Strahlentherapie, was für die Patienten allerdings erhebliche kosmetische und funktionelle Nachteile mit sich brachte.
2. Die Exzision aller im Strahlenfeld befindlichen Zähne.
3. Die heute im allgemeinen durchgeführte Exzision von lediglich nicht sanierbaren Zähnen mit ungünstiger Prognose und die Erhaltung bzw. Sanierung aller Zähne mit einer günstigen Prognose.

Eggert et al. (1985) vertreten die Auffassung, dass die präradiotherapeutische Sanierung im Unterkiefer einem radikaleren Behandlungsschema folgen sollte, während im Oberkiefer eher konservativ vorgegangen werden könne.

Daneben ist bei Prothesenträgern die regelmäßige Kontrolle des Prothesenlagers und wenn nötig die Korrektur der Prothesenbasis von großer Wichtigkeit, um Schleimhautdefekte zu vermeiden, die als Eintrittspforte für Bakterien in den Knochen dienen können (Thiel 1989).

## **2.5 Experimentelle Bestrahlung von Zahnhartgeweben**

Bei der experimentellen Bestrahlung von Zahnhartsubstanzen in vitro bietet sich die Orientierung an dem klinischen Ablauf einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich an. In der klinischen Therapie wird die Strahlung üblicherweise fraktioniert, d.h. mit täglichen Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy an 5 Tagen pro Woche, appliziert (Rubin und Doku 1976, Engelmeier und King 1983, Cooper et al. 1995). Nach Abschluss der Strahlentherapie beträgt die Gesamtdosis in der Regel 50 bis 70 Gy (Katz 1982, Eggert et

al. 1985, Willich et al. 1988, Handtmann et al. 1990, Jansma et al. 1993, Papas et al. 1999, Thorn et al. 2000).

Analog zu dieser klinischen Vorgehensweise wurde in in-vitro-Studien ebenfalls eine fraktionierte Bestrahlung der Proben mit einer Gesamtdosis von 60 Gy durchgeführt (Kielbassa et al. 1997, Kielbassa et al. 1999a, Kielbassa et al. 1999b, Kielbassa 2000, Kielbassa et al. 2000). Für eine Homogenität der Strahlung wurden die Proben während der Bestrahlung in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt.

Eine weitere Möglichkeit der in-vitro-Bestrahlung, die allerdings vom klinischen Vorgehen abweicht, ist die einmalige Exposition der Proben. Die Proben werden dabei einer einzigen hochdosierten Bestrahlung ausgesetzt (Rahn et al. 1989).

Andere Autoren führen eine in-situ-Bestrahlung ihrer Proben durch. Dazu werden die Proben bei Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterziehen müssen intraoral im Strahlenfeld positioniert (Grötz et al. 1997, Grötz et al. 1998).

Am Tiermodell wurden experimentelle Bestrahlungen auch in vivo durchgeführt. Die Bestrahlung der Organismen diente dabei einzig experimentellen und keinen therapeutischen Zwecken (Vogel et al. 1982).

## **2.6 Modelle zur experimentellen Karieserzeugung**

Mit Hilfe der experimentellen Karieserzeugung kann unter standardisierten und reproduzierbaren Bedingungen gezielt der Einfluss bestimmter Faktoren auf die Entstehung, die Progression oder auch die Prävention der Karies untersucht werden.

Es existieren unterschiedliche Modelle, um kariöse Läsionen in Dentin- oder Schmelzproben humanen oder auch tierischen Ursprungs zu erzeugen.

### **2.6.1 In-vitro-Modelle**

Zur Erzeugung kariöser Läsionen in vitro stehen unterschiedliche Medien zur Verfügung. So kommen angesäuerte Hydroxyethylcellulose (HEC) (Metke 1991, Schmidt et al. 1994, Roessler et al. 1995, Debbrecht und Geurtsen 1996, Hahn et al. 1999) , saure Gelatinelösung (Silverstone 1967), angesäuerte Carboxymethylcellulose (CMC) (Al-Joburi und Koulourides 1984, Arends et al. 1989, Arends et al. 1990, Roessler et al. 1995) oder

auch wässrige Kalzium-Phosphat-Lösungen mit saurem pH-Wert (Zuidegeest et al. 1990, Kawasaki 1997) zum Einsatz.

Die kariogenen Bedingungen werden bei diesen Versuchen durch den Einsatz organischer Säuren wie Milchsäure oder Essigsäure ohne die zusätzliche Einwirkung kariogener Mikroorganismen geschaffen. Es laufen also rein chemische Lösungsvorgänge ohne bakteriell bedingte Kollagendestruktion ab (Schiffner und Schmeiser 1995).

Werden artifizielle Läsionen einzig durch den Einsatz saurer, untersättigter Kalzium- und Phosphatlösungen erzeugt (Theuns et al. 1982), so zeigen diese keine typischen Merkmale natürlicher Läsionen (Gernhardt 1997). Dagegen sind die Läsionen, die mittels angesäuertem Gelsystem bzw. aus einer Kombination von angesäuerten wässrigen Kalzium-Phosphat-Lösungen und Kollagenase erzeugt werden sehr gut mit natürlichen Läsionen vergleichbar (Silverstone 1967, Kawasaki und Featherstone 1997). Phankosol et al. (1985) schränken wiederum ein, dass die Erzeugung artifizieller Dentinläsionen mit angesäuerten Gelsystemen in vitro ohne enzymatische Kollagendestruktion natürliche Läsionen nicht vollständig simulieren kann. Den Vorteil dieser Methode sehen die Autoren allerdings in der guten Reproduzierbarkeit des Verfahrens.

Ein weiteres Modell zur experimentellen Karieserzeugung in vitro ist die künstliche Mundhöhle. Im Gegensatz zu den oben genannten Modellen wird die Läsion dabei mit Hilfe kariogener Mikroorganismen erzeugt. Von Vorteil dabei ist, dass so der kariogene Effekt isolierter Mikroorganismen untersucht werden kann. Diese werden dazu direkt auf die zu untersuchende Dentinprobe aufgebracht und einem kariogenen Milieu, z.B. durch Zugabe niedermolekularer Kohlehydrate, ausgesetzt (Schiffner und Schmeiser 1995). Allerdings sind diese Versuche mit einem hohen technischen und zeitlichen Aufwand verbunden.

Andere Autoren wiederum verwenden zur Läsionserzeugung Suspensionen kariogener Bakterien, in die sie die Proben einlegen (Kaufman et al. 1988, Gilmour et al. 1998).

### **2.6.2 In-situ-Modelle**

In-situ-Modelle dienen der Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Kariesentstehung, -progression bzw. -prävention unter physiologischen Bedingungen. Dazu werden die Schmelz- oder Dentinproben entweder in Kunststoffschienen oder Prothesen eingearbeitet, die dann über einen bestimmten Zeitraum von Probanden getragen werden (Jansma et al.

1989, Øgaard et al. 1990, Meyerowitz et al. 1991, Kielbassa et al. 1999a, Kielbassa et al. 1999b, Kielbassa 2000, Kielbassa et al. 2000) .

Der Vorteil dieser Modelle liegt darin, dass es sich bei den entstandenen Läsionen um natürliche Läsionen handelt, die sich unter dem Einfluss der ortsständigen oralen Mikroflora entwickelt haben.

Bezüglich der Untersuchung der Strahlenkaries kann mit diesen Modellen auch der Einfluss der radiogenen Speichelveränderungen erforscht werden, was mit in-vitro-Modellen kaum möglich ist (Jansma et al. 1989).

Allerdings ist die Reproduzierbarkeit der in-situ-Modelle schlechter als bei den in-vitro-Modellen.

Als ein weiterer Nachteil der in-situ-Modelle ist die Abhängigkeit des Untersuchers von der Compliance der Probanden zu nennen. Es ist absolut notwendig , dass die entsprechend erteilten Anweisungen bezüglich der Tragedauer, der extraoralen Lagerung der Apparatur (z.B. während der Nahrungsaufnahme) und der Mundhygiene von Seiten der Probanden strikt eingehalten werden.

### **2.6.3 In-vivo-Modelle**

Bei den in-vivo-Modellen wird die Karies an den Zähnen der Probanden erzeugt. Aus ethischen Gründen ist dies allerdings nur an Zähnen zulässig, die z.B. aus kieferorthopädischen Gründen bereits zur Extraktion vorgesehen sind. Øgaard et al. (1986) legten dazu kieferorthopädische Bänder so an Prämolaren an, dass sich unter diesen Bändern eine kariogene Plaque etablieren konnte.

Eine andere Möglichkeit der Erzeugung kariöser Läsionen in vivo stellt das Tierexperiment dar. So verabreichten z.B. Vogel et al. (1982) bestrahlten bzw. xerostomierten Ratten täglich 20%ige Rohrzuckerlösung mit dem Trinkwasser.

Wie bei den in-situ-Modellen ist auch bei den in-vivo-Modellen der Vorteil darin zu sehen, dass die kariösen Läsionen mit Hilfe der physiologischen oralen Flora entstehen. Andererseits ist die Reproduzierbarkeit dieser in vivo erzeugten Läsionen genau wie bei den in-situ-Modellen schlechter, als es bei den in-vitro-Modellen der Fall ist.

### 3. Material und Methode

#### 3.1 Vorbereitung der Dentinproben

An 28 operativ entfernten retinierten, kariesfreien Weisheitszähnen wurde zunächst mittels SofLex-Scheiben (3M Dental Products, St. Paul USA) grober, mittlerer und feiner Körnung unterhalb der Schmelz-Zement-Grenze das Wurzelzement entfernt und das Wurzelentin freigelegt.

Danach wurden die Zähne mit einer Bandsäge (EXAKT Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) unter Wasserkühlung entlang ihrer Längsachse in zwei Hälften getrennt und anschließend die Pulpa entfernt.

Jeweils eine Hälfte wurde später als Testprobe der Bestrahlung zugeführt; die andere Hälfte diente als unbestrahlte Kontrollprobe.

Alle Test- und Kontrollproben wurden mit Ausnahme eines 4x4mm großen Fensters im Bereich des freigelegten Wurzelentins mit handelsüblichen Nagellack (Margaret Astor, Mainz, Deutschland) überzogen (Abb.2). Zur besseren Handhabung wurde die nicht zu behandelnde Seite der Proben in Technovit 4071 (Heraeus Kulzer GmbH Wehrheim, Deutschland) eingebettet.

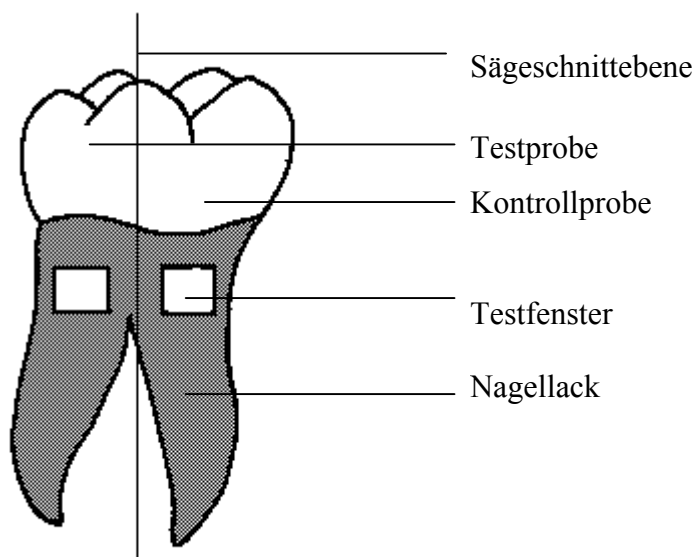


Abb.2: schematische Darstellung der Probenvorbereitung



### **3.2 Bestrahlung der Testproben**

Vor der Bestrahlung wurden die Testproben auf Kunststoffplatten (Technovit 4071, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland) fixiert, so dass sie alle in einer Ebene im Bestrahlungsfeld angeordnet waren.

Die Bestrahlung der Testproben wurde durchgeführt in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Es wurde eine fraktionierte Photonenbestrahlung (Siemens Mevatron MD2) von 30 Zyklen mit je 2 Gy Einzeldosis und einer Gesamtdosis von 60 Gy (2Gy/d, 5d/Woche) appliziert. Die Proben befanden sich während und zwischen den Bestrahlungen in physiologischer Kochsalzlösung (Delta-Pharma GmbH, Pfullingen, Deutschland), die nach jeder Bestrahlung erneuert wurde. Der Überstand an Kochsalz über der Probenoberfläche während der Bestrahlung betrug 1,5cm.

### **3.3 Lagerung der Kontrollproben**

Die unbestrahlten Kontrollproben wurden während des sechswöchigen Bestrahlungszeitraumes im Kühlschrank bei 12°C aufbewahrt.

### **3.4 Demineralisation der Proben**

Die in-vitro-Demineralisation aller Proben erfolgte mittels angesäuerter Hydroxyethylcellulose (HEC) im Brutschrank (cultura vivadent) bei 37°C über einen Zeitraum von 3 Wochen.

Zur Herstellung der HEC wurden zunächst Milchsäure (0,1mol/l) und Natronlauge (0,1mol/l) gegeneinander auf einen pH von 4,5 titriert und anschließend 6Gew% Hydroxyethylcellulose zugegeben. Nach Metke (1991) und Hahn et al. (1999) stellt sich der pH dabei auf 4,8 ein.

Je sieben Proben wurden in 200ml angesäuerter HEC demineralisiert. Um die Einstellung eines Dissoziationsgleichgewichtes über dem Probenfenster zu vermeiden, wurden die Gefäße mit den Proben täglich zweimal um 180° gewendet, was eine wiederholte Durchmischung

bewirkte. Des Weiteren wurde die Hydroxyethylcellulose wöchentlich erneuert, um über den Demineralisationszeitraum von 3 Wochen einen schleichenden pH-Anstieg zu vermeiden. Nach Abschluß der Demineralisation wurden die Proben unter fließendem Wasser mit einem weichen Tuch gereinigt.

Anschließend wurden die Testfenster je zur Hälfte mit Nagellack geschlossen.

### **3.5 Remineralisation der Proben**

Für die Remineralisation wurden die insgesamt 28 bestrahlten Testproben und die 28 unbestrahlten Kontrollproben in zwei Gruppen von jeweils 14 Proben aufgeteilt. Somit konnten nun 14 Testproben und ihre 14 zugehörigen Kontrollen der Remineralisation mit Bifluorid 12<sup>®</sup> (voco, Cuxhaven, Deutschland) zugeführt werden, die anderen 14 Test- und 14 Kontrollproben wurden mit elmex<sup>®</sup> gelée (GABA GmbH, Lörrach, Deutschland) behandelt.

Die Remineralisationsbehandlung erfolgte mit beiden Präparaten an je 12 aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Lagerung der Proben zwischen den einzelnen Behandlungen erfolgte in einer pH-neutralen Kalzium-Phosphat-Lösung im Brutschrank bei 37°C.

#### **3.5.1 Herstellung der neutralen Kalzium-Phosphat-Lösung**

Zur Herstellung der Kalzium-Phosphat-Lösung wurden in Anlehnung an Damato et al. (1988) 1,32g Kalziumchlorid ( $\text{CaCl}_2$ ) und 1,64g Natriumhydrogenphosphat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) in 6 Liter Wasser gelöst. Der pH-Wert dieser Lösung betrug 7,1.

#### **3.5.2 Bifluorid 12<sup>®</sup>**

Bifluorid 12<sup>®</sup> (voco, Cuxhaven, Deutschland) ist ein hochdosierter Fluoridlack auf Ethylacetatbasis. 1g Bifluorid 12<sup>®</sup> enthält 60mg Natriumfluorid (entspricht 2,71% Fluorid) und 60mg Kalziumfluorid (entspricht 2,92% Fluorid). Weitere Bestandteile sind Collodium als Lackgrundlage sowie Aromastoffe.

### 3.5.3 Remineralisation mit Bifluorid 12<sup>®</sup>

14 bestrahlte Test- und 14 unbestrahlte Kontrollproben wurden an zwölf aufeinanderfolgenden Tagen der Remineralisation mit Bifluorid 12<sup>®</sup> zugeführt.

Dazu wurde Bifluorid 12<sup>®</sup> entsprechend der Gebrauchsanweisung dünn auf die zuvor getrocknete Probenoberfläche aufgetragen und mittels Luftstrom getrocknet. Anschließend wurden je sieben dieser so vorbereiteten Proben in 200ml der oben beschriebenen Kalzium-Phosphat-Lösung gegeben und für 6 Stunden im Brutschrank bei 37°C gelagert.

Nach Ablauf der 6 Stunden wurde die Bifluoridschicht mit einem Kunststoffspatel vorsichtig entfernt und die Kalzium-Phosphat-Lösung erneuert. Darin wurden die Proben dann bis zum Folgetag wiederum im Brutschrank bei 37°C aufbewahrt.

### 3.5.4 elmex<sup>®</sup> gelée

Elmex<sup>®</sup> gelée (GABA GmbH, Lörrach, Deutschland) ist ein hochdosiertes Fluoridgelee auf wässriger Basis. 100g des Gels enthalten als Aminfluoride 0,287g Dectafluor (entspricht 0,02% Fluorid) und 3,032g Olafluorid (entspricht 0,23% Fluorid) sowie 2,210g Natriumfluorid (entspricht 1% Fluorid). Der Gesamtfluoridgehalt beträgt somit 1,25%. Des Weiteren sind Hydroxyethylcellulose als Bindemittel, Propylenglycol als Feuchthaltemittel, Saccharin als Süßstoff und Aromastoffe enthalten. Der pH-Wert liegt bei 4,8.

### 3.5.5 Remineralisation mit elmex<sup>®</sup> gelée

14 bestrahlte Test- und 14 unbestrahlte Kontrollproben wurden an zwölf aufeinanderfolgenden Tagen der Remineralisation mit elmex<sup>®</sup> gelée zugeführt.

Da die Behandlung mit elmex<sup>®</sup> gelée keine getrocknete Zahnoberfläche erfordert, wurden die Proben feucht belassen. Außerdem wurden vor dem Auftragen 0,2ml des Gels mit 0,5ml der Kalzium-Phosphat-Lösung vermischt. Davon wurde dann auf jedes Probenfenster eine dünne Schicht aufgetragen und für 15 Minuten belassen.

Anschließend wurde das Gel mit der neutralen Kalzium-Phosphat-Lösung von den Proben gespült. Die Lagerung von jeweils sieben Proben bis zum nächsten Tag erfolgte ebenfalls wieder in je 200ml wässriger Kalzium-Phosphat-Lösung im Brutschrank bei 37°C.

### 3.6 Herstellung der Dünnschliffe

Die Herstellung der Dünnschliffe erfolgte nach der von Donath und Breuner (1982) beschriebenen Säge-Schliff-Technik (Abb.3).

Unter Wasserkühlung wurde mit der Bandsäge (EXAKT Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) zunächst ein Schnitt quer durch den De- und Remineralisationsbereich des Probenfensters geführt. Die entstandene Fläche wurde mit Schleifpapier der Körnung 1200, 2400 und 4000 unter Wasserkühlung poliert und anschließend mit Technovit<sup>®</sup>7210 VLC (Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland) auf einem Kunststoffobjektträger fixiert. Dieser Objektträger wurde nun im Vakuumhalter der Bandsäge angesaugt und ca. 300µm vom Objektträger entfernt ein planparalleler Schnitt durchgeführt. Das so entstandene Objekt wurde mit Schleifpapier der Körnung 1200, 2400 und 4000 auf eine Stärke von 100µm ( $\pm$  20µm) geschliffen und poliert.

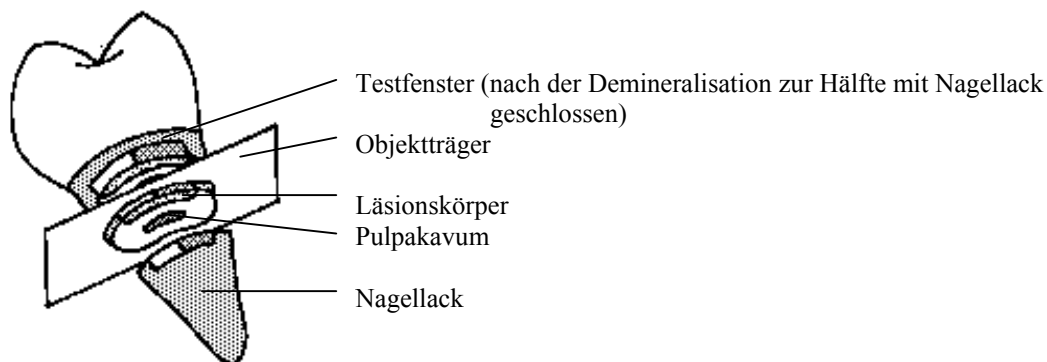


Abb.3: schematische Darstellung der Gewinnung eines Dünnschliffpräparates

### 3.7 Messung der Läsionstiefen

Die Messung der Läsionstiefen erfolgte im Polarisationsmikroskop (Axioplan 2 imaging, Carl Zeiss Vision GmbH, Deutschland) bei 10facher Vergrößerung (Filter: Rot I). Sowohl im De- als auch im Remineralisationsbereich einer jeden Probe wurde an zehn gleichmäßig über die Breite der Läsion verteilten Stellen die Distanz von der Probenoberfläche bis zum Boden der Läsion gemessen. Als Imbibitionsmedium diente dabei destilliertes Wasser.

Erleichtert wurde die Messung durch eine an das Mikroskop angeschlossene 3-Chip-Farbkamera (Power HAD, Sony Corporation, Tokyo, Japan), die mit einem Mikrohärtmessgerät (MHT 10, Anton Paar GmbH, Gratz, Austria) gekoppelt war. Auf dem Monitor des Mikrohärtmessgerätes konnten die zu messenden Distanzen markiert und schließlich am Gerät selbst abgelesen werden.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Auswertung der Läsionstiefen

Bei der polarisationsmikroskopischen Betrachtung der Proben zeigten sich unabhängig von der erfolgten Behandlung sehr ähnliche Bilder. Abbildung 4 zeigt ein typisches Präparat im Bereich der Grenze zwischen demineralisierter Seite (linke Bildhälfte) und nach Demineralisation remineralisierter Seite (rechte Bildhälfte). Verglichen mit der Färbung des gesunden Dentins (untere Bildhälfte) lässt sich im Bereich der Demineralisation eine deutliche, vom Läsionsboden bis zur Oberfläche gleichmäßige Farbveränderung erkennen. Auf der nach vorausgegangener Demineralisation remineralisierten Seite dagegen zeigt sich oberflächennahe ein Band, dessen Färbung wieder der des gesunden Dentins ähnelt.

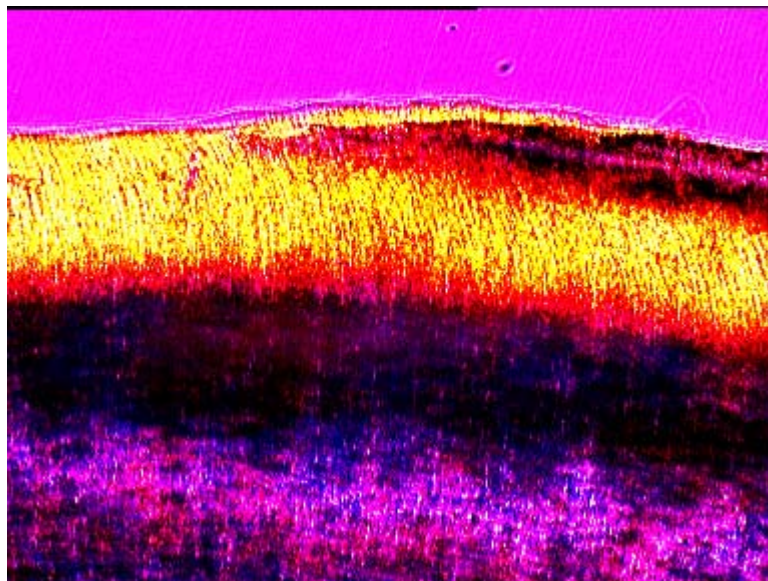


Abb.4: polarisationsmikroskopische Aufnahme eines Präparates an der Grenze zwischen Demineralisation (links) und Remineralisationsbehandlung (rechts) (Vergrößerung: 10fach)

Aus der Versuchsdurchführung ergeben sich folgende sechs Gruppen:

- Gruppe A : unbestrahlt – demineralisiert
- Gruppe A<sub>Bi</sub> : unbestrahlt – demineralisiert und mit Bifluorid 12<sup>®</sup> remineralisiert
- Gruppe A<sub>el</sub> : unbestrahlt – demineralisiert und mit elmex<sup>®</sup> gelée remineralisiert
- Gruppe B : bestrahlt – demineralisiert
- Gruppe B<sub>Bi</sub> : bestrahlt – demineralisiert und mit Bifluorid 12<sup>®</sup> remineralisiert
- Gruppe B<sub>el</sub> : bestrahlt – demineralisiert und mit elmex<sup>®</sup> gelée remineralisiert.

Die statistische Auswertung wurde durchgeführt mit SPSS 10.0.

#### 4.1.1 Auswertung der unbestrahlten Proben

Die mittlere Läsionstiefe bei den nicht bestrahlten, demineralisierten Proben (Gruppe A) betrug 205µm. Nach der Remineralisation mit Bifluorid 12<sup>®</sup> (Gruppe A<sub>Bi</sub>) war die mittlere Läsionstiefe nahezu unverändert und betrug 203µm. Nach der Remineralisation mit elmex<sup>®</sup> gelée (Gruppe A<sub>el</sub>) zeigte sich dagegen ein statistisch hoch signifikanter Rückgang der mittleren Läsionstiefe um 13,2% auf 178µm (einfaktorielle ANOVA, Bonferroni-Holm Korrektur (Abschlusstestverfahren basierend auf dem Kruskal Wallis Test),  $p \leq 0,05$ ). In den Tabellen 1 und 2 sind die Werte zusammengefasst dargestellt. Abbildung 5 zeigt die graphische Darstellung der Werte. Die Abbildungen 6-8 zeigen die entsprechenden polarisationsmikroskopischen Aufnahmen.

Gruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung
A	28	205	51
A <sub>Bi</sub>	14	203	37
A <sub>el</sub>	14	178	32

Tab.1: mittlere Läsionstiefen der nicht bestrahlten Proben in µm (n=Probenzahl)

x	y	mittlere Differenz x-y in µm	Reduktion in %	Signifikanz
Gruppe A	Gruppe A <sub>Bi</sub>	2	0,98%	1,000
Gruppe A	Gruppe A <sub>el</sub>	27	13,2%	0,000

Tab.2: mittlere Reduktion der Läsionstiefen (absolut und relativ) nach Remineralisation und statistische Signifikanz nach Bonferroni-Holm Korrektur ( $p \leq 0,05$ )

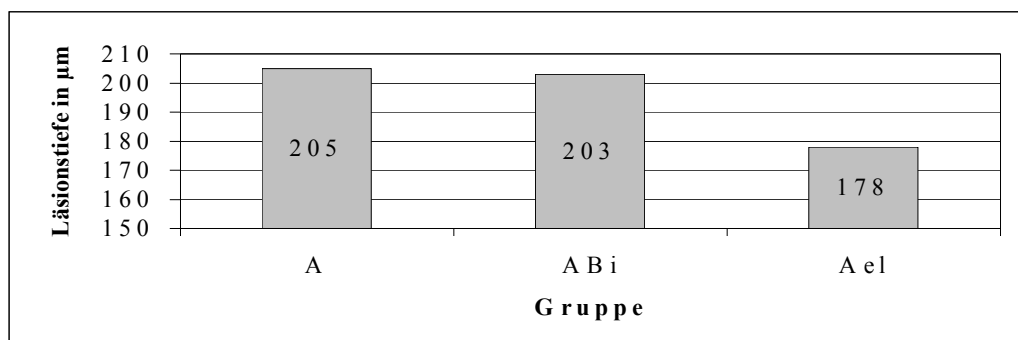


Abb.5: mittlere Läsionstiefen in den Gruppen A, A<sub>Bi</sub> und A<sub>el</sub> in µm

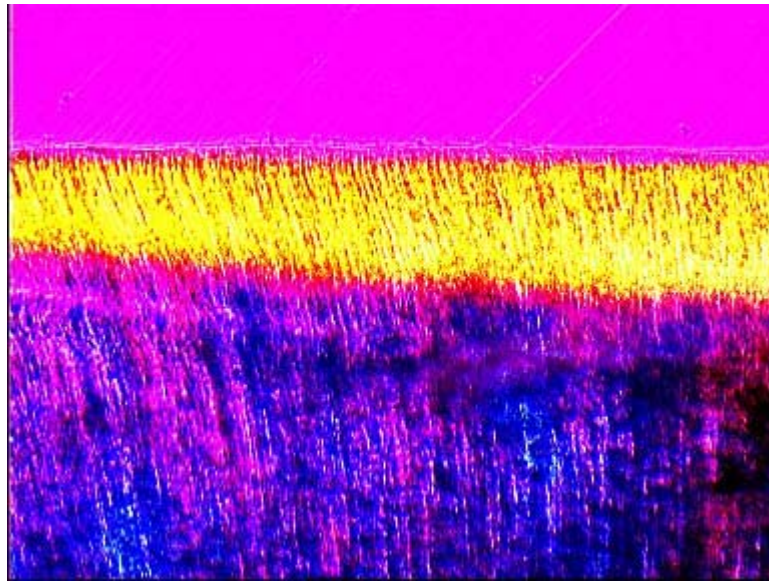


Abb.6: polarisationsmikroskopische Aufnahme einer unbestrahlten, demineralisierten Probe (Gruppe A) (Vergrößerung:10fach)

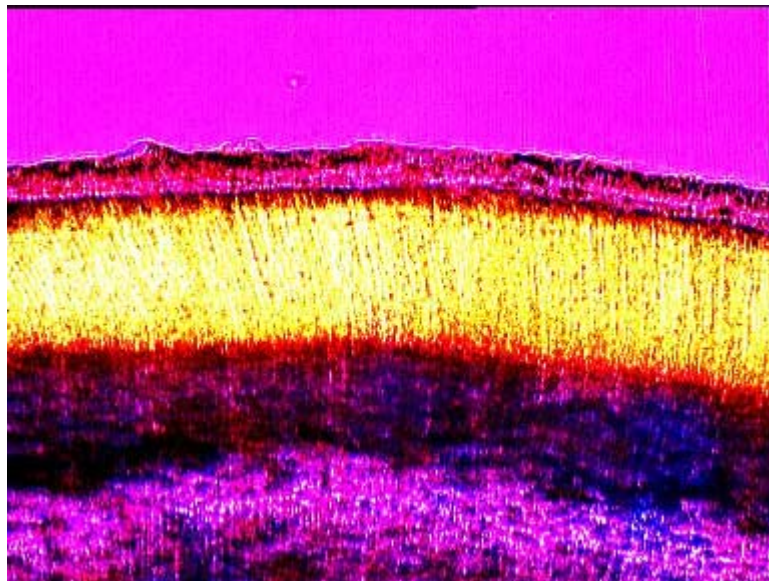


Abb.7: polarisationsmikroskopische Aufnahme einer unbestrahlten, mit Bifluorid<sup>®</sup> 12 behandelten Probe (Gruppe A<sub>Bi</sub>) (Vergrößerung:10fach)



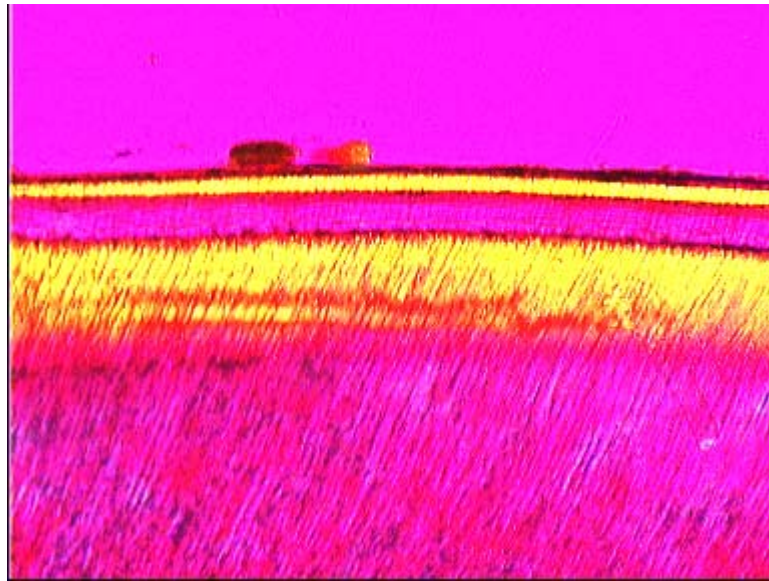


Abb.8: polarisationsmikroskopische Aufnahme einer unbestrahlten, mit elmex<sup>®</sup> gelée behandelten Probe (Gruppe A<sub>el</sub>) (Vergrößerung: 10fach)

#### 4.1.2 Auswertung der bestrahlten Proben

Die mittlere Läsionstiefe bei den bestrahlten, demineralisierten Proben (Gruppe B) betrug 195 $\mu$ m. Nach der Remineralisation mit Bifluorid 12<sup>®</sup> (Gruppe B<sub>Bi</sub>) betrug die mittlere Läsionstiefe 188 $\mu$ m. Das entspricht einer Reduktion um 3,6%. Dieser Rückgang ist nicht statistisch signifikant. Die Remineralisation mit elmex<sup>®</sup> gelée (Gruppe B<sub>el</sub>) führte dagegen zu einer statistisch hoch signifikanten Reduktion der mittleren Läsionstiefe um 9,2% auf 177 $\mu$ m (einfaktorielle ANOVA, Bonferroni-Holm Korrektur,  $p \leq 0,05$ ). Die Tabellen 3 und 4 zeigen die genannten Werte in einer Übersicht. Abbildung 9 zeigt die graphische Darstellung der mittleren Läsionstiefen. Die Abbildungen 10-12 zeigen die entsprechenden polarisationsmikroskopischen Aufnahmen.

Gruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung
B	28	195	51
B <sub>Bi</sub>	14	188	37
B <sub>el</sub>	14	177	42

Tab.3: mittlere Läsionstiefen der bestrahlten Proben in  $\mu$ m (n=Probenzahl)

x	y	mittlere Differenz x-y in $\mu\text{m}$	Reduktion in %	Signifikanz
Gruppe B	Gruppe B <sub>Bi</sub>	7	3,6	1,000
Gruppe B	Gruppe B <sub>el</sub>	27	9,2	0,002

Tab.4: mittlere Reduktion der Läsionstiefen (absolut und relativ) nach Remineralisation und statistische Signifikanz nach Bonferroni-Holm Korrektur ( $p \leq 0,05$ )

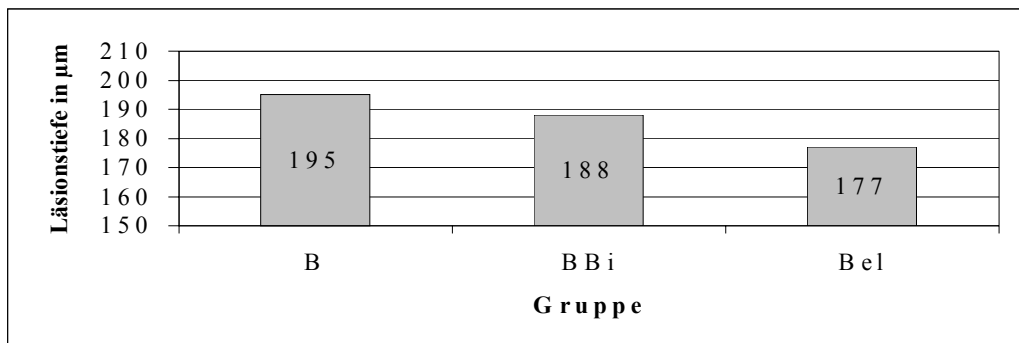


Abb.9: mittlere Läsionstiefen in den Gruppen B, B<sub>Bi</sub> und B<sub>el</sub> in  $\mu\text{m}$

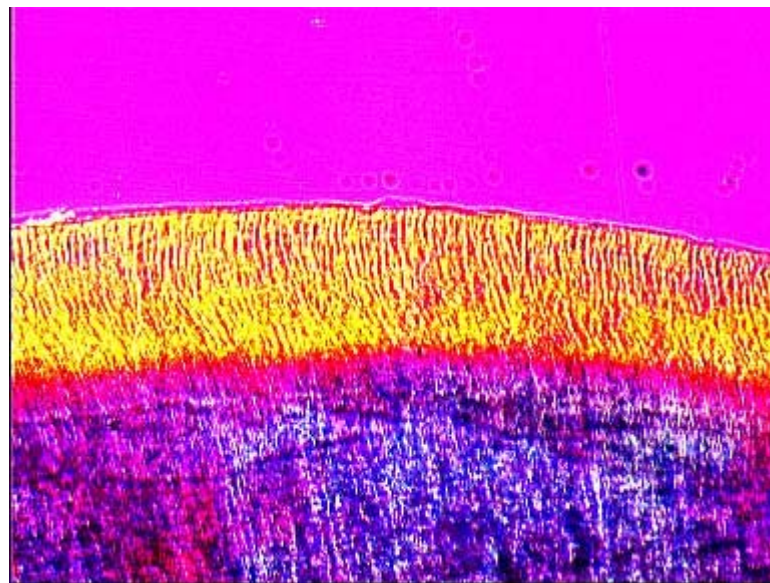


Abb.10: polarisationsmikroskopische Aufnahme einer bestrahlten, demineralisierten Probe (Gruppe B) (Vergrößerung: 10fach)

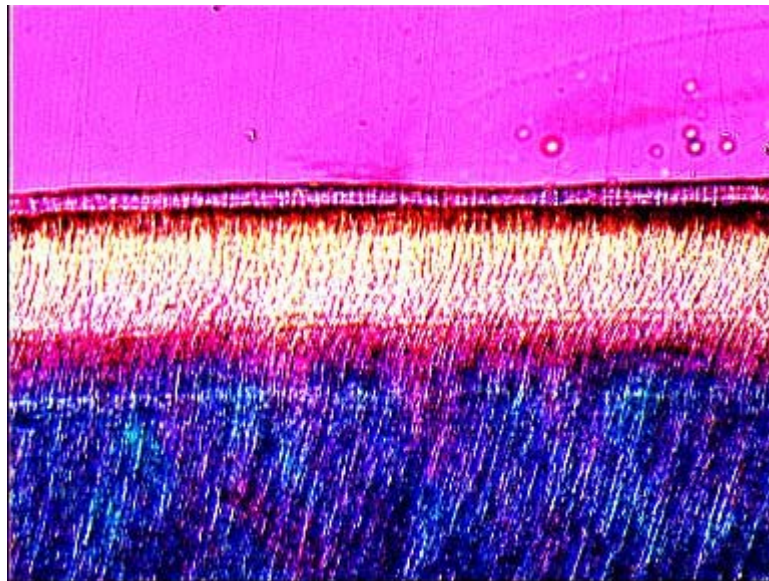


Abb.11: polarisationsmikroskopische Aufnahme einer bestrahlten, mit Bifluorid 12<sup>®</sup> behandelten Probe (Gruppe B<sub>Bi</sub>) (Vergrößerung: 10fach)

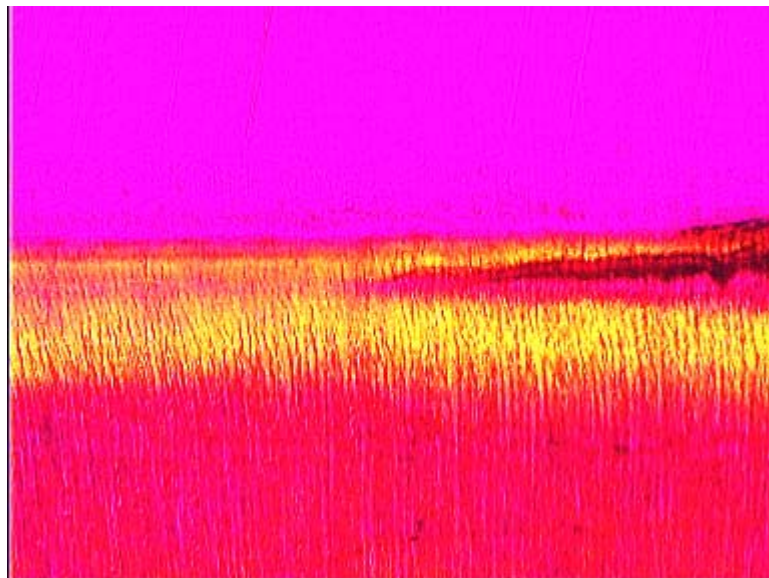


Abb.12: polarisationsmikroskopische Aufnahme einer bestrahlten, mit elmex<sup>®</sup> gelée behandelten Probe (Gruppe B<sub>el</sub>) im Grenzbereich von demineralisierter Seite (links) und anschließend remineralisierter Seite (rechts) (Vergrößerung: 10fach)

### 4.1.3 Vergleich der bestrahlten und der unbestrahlten Proben

Die mittleren Läsionstiefen nach der Demineralisation betragen in der unbestrahlten Gruppe (Gruppe A) 205 $\mu\text{m}$  und 195 $\mu\text{m}$  in der bestrahlten Gruppe (Gruppe B). Die statistische Analyse (einfaktorielle ANOVA, Bonferroni-Holm Korrektur,  $p \leq 0,05$ ) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Remineralisation mit Bifluorid 12<sup>®</sup> führte weder bei den unbestrahlten Proben (Gruppe A<sub>Bi</sub>) noch bei den bestrahlten Proben (Gruppe B<sub>Bi</sub>) zu einer signifikanten Reduktion der mittleren Läsionstiefen. Ebenso lässt sich zwischen diesen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Die Remineralisation mit elmex<sup>®</sup> gelée führte sowohl bei den unbestrahlten Proben (Gruppe A<sub>el</sub>) als auch bei den bestrahlten Proben (Gruppe B<sub>el</sub>) zu einer hoch signifikanten Reduktion der Läsionstiefen.

Der Vergleich der Gruppen A<sub>el</sub> und B<sub>el</sub> miteinander, zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In Tabelle 5 sind die mittleren Läsionstiefen der einzelnen Versuchsgruppen sowie die zugehörigen Signifikanzen nach Vergleich von unbestrahlter und korrespondierender bestrahlter Gruppe (einfaktorielle ANOVA, Bonferroni-Holm Korrektur,  $p \leq 0,05$ ) zusammengefasst. Die entsprechende graphische Übersicht zeigt Abb.13.

	Demineralisation	Remineralisation mit Bifluorid 12 <sup>®</sup>	Remineralisation mit elmex <sup>®</sup> gelée
<b>unbestrahlte Proben</b>	205	203	178
<b>bestrahlte Proben</b>	195	188	177
<b>Signifikanz</b>	0,167	0,073	1,000

Tab.5: mittlere Läsionstiefen ( $\mu\text{m}$ ) der einzelnen Versuchsgruppen und Signifikanzen (Bonferroni-Holm Korrektur,  $p \leq 0,05$ ) nach Vergleich der jeweiligen unbestrahlten mit der korrespondierenden bestrahlten Gruppen

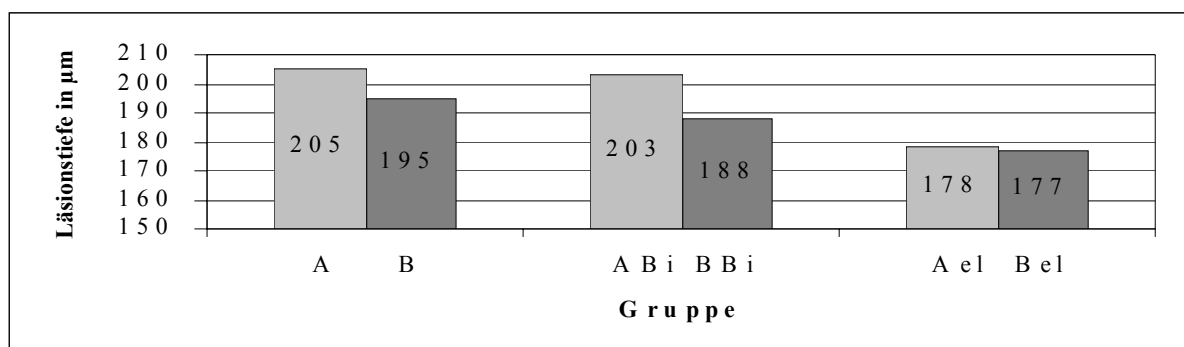


Abb. 13: mittlere Läsionstiefen in den Gruppen A, B, A<sub>Bi</sub>, B<sub>Bi</sub>, A<sub>el</sub> und B<sub>el</sub> in  $\mu\text{m}$

## **5. Diskussion**

### **5.1 Versuchsdurchführung**

#### **5.1.1 Herstellung der Proben**

Bei den in der vorliegenden Studie verwendeten Zähnen handelte es sich ausnahmslos um operativ entfernte, retinierte humane Weisheitszähne, bei denen sicher davon auszugehen war, dass im Bereich des Wurzelentins keinerlei Kontakt zum Mundmilieu bestand. Inspektorisch zeigte keiner der Zähne Zeichen initialkariöser oder fortgeschrittener kariöser Läsionen.

Um ein Austrocknen der Proben zu vermeiden, wurden diese vom Zeitpunkt der operativen Entfernung bis zum Versuchsbeginn und auch während des Bestrahlungszeitraumes in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt. Die Eignung von physiologischer Kochsalzlösung als Lagermedium für Dentinproben ist in der Literatur mehrfach belegt worden (Cooley und Dodge 1989, Retief et al. 1989, Hawkins et al. 1997).

Im Bereich des zu untersuchenden Wurzelentins wurde das Wurzelzement mittels SofLex-Scheiben (3M Dental Products, St. Paul USA) grober, mittlerer und feiner Körnung entfernt. Nach Attin et al. (1995) und Hahn et al. (1999) kommt es aufgrund der geringen Abrasionsfestigkeit des Wurzelzementes ohnehin zu dessen raschen Verlust nach Exposition zur Mundhöhle.

Das Abdecken von nicht zu untersuchenden Probenarealen bzw. das vollständige oder teilweise Verschließen von Probenfenstern mit handelsüblichen Nagellack bei in vitro De- bzw. Remineralisationsversuchen ist eine in der Literatur anerkannte und häufig angewandte Methode. Die bedeckte Dentinschicht wird dabei nicht alteriert, da der Lack eine zuverlässige säurefeste Barriere bildet (Phankosol et al. 1985, Damato et al. 1988, Arends et al. 1989, Arends et al. 1990, Gernhardt 1997, Kawasaki und Featherstone 1997, Hahn et al. 1999).

#### **5.1.2 Bestrahlung der Proben**

Die in-vitro-Bestrahlung der Testproben erfolgte nach dem gleichen Schema, wie es auch bei der Bestrahlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich Anwendung findet. Die

Bestrahlung erfolgte fraktioniert mit Einzeldosen von 2Gy pro Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche. Nach Abschluss des sechswöchigen Bestrahlungszeitraumes betrug die applizierte Gesamtdosis somit 60Gy.

Auch in der Literatur wurde diese Art der in-vitro-Bestrahlung bereits mehrfach beschrieben (Kielbassa et al. 1997, Kielbassa et al. 1999a, Kielbassa et al. 1999b, Kielbassa 2000a, Kielbassa et al. 2000b).

Die Testproben wurden vor der Bestrahlung auf Kunststoffplatten (Technovit 4071, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland) fixiert. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass alle Proben in einer Ebene im Strahlenfeld angeordnet waren. Während der Bestrahlungszyklen befanden sich die Proben in physiologischer Kochsalzlösung (Delta-Pharma GmbH, Pfullingen, Deutschland), wodurch eine Homogenität der Strahlung gewährleistet wurde (Kielbassa et al. 1997, Kielbassa et al. 1999a, Kielbassa 2000, Kielbassa et al. 2000).

### **5.1.3 Demineralisation der Proben**

Die Demineralisation der Dentinproben erfolgte mittels angesäuerter Hydroxyethylzellulose (HEC, 6 Gew%). Diese sogenannte „acidified-gel-technique“ eignet sich sehr gut zur Erzeugung initialkariöser Läsionen im Bereich von Wurzeloberflächen (Debbrecht und Geurtsen 1996). Es laufen vor allem physikochemische Lösungsvorgänge des Hydroxylapatits ab. Ein enzymatischer Abbau der Kollagenmatrix erfolgt nicht (Phankosol et al. 1985). Obwohl die so entstandenen Läsionen nicht die typischen Zonen einer natürlichen Dentinkaries wie z.B. dead tracts, sklerosiertes Dentin oder Tertiärdentin aufweisen, so zeigen die licht- und polarisationsmikroskopischen Aufnahmen Läsionskörper, die sich morphologisch mit den Läsionskörpern natürlicher Läsionen vergleichen lassen (Wefel et al. 1995).

Ein weiterer Vorteil der genannten Methode liegt darin, dass sich mit geringem technischen Aufwand schon innerhalb weniger Tage mikroskopisch darstellbare Läsionen erzeugen lassen. So konnten Hahn et al. (1999) bereits nach einer Demineralisationszeit von 6 Tagen Dentinläsionen von durchschnittlich 67µm erreichen.

Um die Einstellung eines Dissoziationsgleichgewichtes zwischen der HEC und der Probenoberfläche zu vermeiden, wurden die Gläser nach jeweils 12 Stunden gewendet und somit das Gelsystem regelmäßig durchmischt.

Nach jeweils 7 Tagen wurde die HEC erneuert. Dies sollte einen schleichenden pH-Anstieg über den gesamten Versuchszeitraum verhindern.

Für den HEC-Ansatz wurden zunächst Milchsäure ( $C_3H_6O_3$  0,1mol/l) und Natronlauge (NaOH 0,1mol/l) gegeneinander auf einen pH-Wert von 4,5 titriert (Kontrolle: Piccolo ATC pH-Meßgerät, HANNA instruments Deutschland GmbH, Kehl a. Rhein) und anschließend 6 Gew% Hydroxyethylzellulose zugegeben. Nach Metke (1991) und Hahn et al. (1999) stellt sich der pH-Wert dabei auf 4,8 ein.

#### 5.1.4 Remineralisation der Proben

Der kariostatische Effekt der Fluoride ist vor allem auf eine Förderung der Remineralisation der anorganischen Zahnhartsubstanzbestandteile zurückzuführen. Während der Remineralisationsphase werden Fluoride in das Hydroxylapatitgitter eingebaut. Die so entstehenden Fluorapatitkristalle ( $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$ ), die gegenüber den Hydroxylapatiten ( $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$ ) ein verbessertes Kristallgefüge besitzen, weisen im Falle eines pH-Abfall eine geringere Säurelöslichkeit als Hydroxylapatitkristalle auf.

Neben Fluoriden sind auch Kalzium- und Phosphationen als wesentliche Apatitbausteine für den Prozess der Remineralisation von essentieller Bedeutung. In vivo ist eine Remineralisation in der Abwesenheit von Speichel, als eine Kalzium- und Phosphathaltige Lösung, nicht möglich (Kielbassa et al. 2000). In der vorliegenden Studie wurden die Proben deshalb während der Remineralisationsphase in einer neutralen Kalzium- und Phosphathaltigen Lösung gelagert.

Für die Remineralisation der Proben in der vorliegenden Untersuchung wurde zum einen ein anorganisches Fluoridpräparat (Bifluorid 12<sup>®</sup>) und zum anderen ein organisches Fluoridpräparat (elmex<sup>®</sup> gelée) gewählt.

Bifluorid 12<sup>®</sup>, ein hochkonzentrierter Fluoridlack auf Ethylacetatbasis, bildet nach der Applikation auf der trocknen Zahnoberfläche eine relativ widerstandsfähige Schicht. Dennoch ist zu erwarten, dass sich diese Schicht nach der Applikation, die im allgemeinen tagsüber in der zahnärztlichen Praxis erfolgt, nach einigen Stunden aufgrund der mechanischen Einwirkungen wie Nahrungsaufnahme oder Mundhygienemaßnahmen wieder löst. In der zugrunde liegenden Untersuchung wurde die Lackschicht deshalb nach einer Einwirkzeit von 6 Stunden vorsichtig von der Probenoberfläche entfernt.

Elmex<sup>®</sup> gelée, ein wasserlösliches hochkonzentriertes Fluoridgel, dient wiederum zur Anwendung während der häuslichen Mundhygiene. Entweder wird es mit der Zahnbürste auf die Zähne aufgetragen oder in konfektionierten bzw. individuell angefertigten Schienen angewandt. In der Literatur wird bei der in vivo Anwendung zur Kariesprophylaxe post radiationem eine Einwirkzeit von 5 Minuten täglich (Horiot et al. 1983) bzw. jeden zweiten Tag (Jansma et al. 1989) empfohlen. Bei erhöhter Kariesanfälligkeit kann diese Zeit bzw. die Häufigkeit der Anwendungen pro Tag gesteigert werden (Beetz et al. 1999). In der durchgeführten Studie wurde die Einwirkzeit des Gels deshalb mit 15 Minuten täglich angesetzt. Während dieser Zeit wurden die Proben nicht in die Remineralisationslösung gelegt, da sich das Gel sonst von der Probenoberfläche gelöst hätte. Um dennoch Kalzium- und Phosphationen zur Verfügung zu stellen, wurden 0,2ml des Gels vor dem Auftragen mit ca. 0,5 ml der Remineralisationslösung vermengt und außerdem die Probenoberflächen vor der Behandlung nicht getrocknet.

## 5.2 Messmethode

Es ist bekannt, dass demineralisiertes Dentin bei Austrocknung schrumpft (Wefel 1994, Wefel et al. 1995, Gilmour und Edmunds 1998, Kilebassa et al. 1999b). Nach Kielbassa et al. (1999b) beträgt diese Schrumpfung bis zu 29%. Wefel et al. (1995) sehen den Grund dafür in einem Kollaps der demineralisierten Kollagenmatrix, der nach Imbibition mit wässrigen Medien reversibel ist.

Um diese Schrumpfung zu vermeiden, wurden die Proben zum einen permanent feucht gelagert und zum anderen während der Messung mit destilliertem Wasser imbibiert.

Als Grenzpunkte zur Messung der Läsionstiefe dienten zum einen die Probenoberfläche und zum anderen der Läsionsboden.

Der Läsionsboden stellte sich im Mikroskop nicht als eine eindeutig definierte Linie dar, sondern als eine sich über mehrere Ebenen erstreckende Zone, innerhalb derer sich die Grenze bei Fokussierung verschieben ließ. Zu erklären ist dies mit der Tatsache, dass es sich bei dem Präparat um eine dünne Scheibe handelt. Beim Fokussieren wird der Läsionsboden jeweils nur in einer Ebene dieser Scheibe scharf abgebildet. Die übrigen Ebenen erscheinen unscharf und bilden die genannte Zone. Zur Bestimmung der Läsionstiefe wurde die Einstellung deshalb so gewählt, dass sowohl die Läsionsoberfläche als auch der Läsionsboden gleichermaßen scharf abgebildet waren. Des Weiteren wurde die



Läsionstiefe sowohl im Demineralisationsbereich als auch im Remineralisationsbereich an je zehn verschiedenen Stellen gemessen. Dadurch sollten zufällige Fehler durch „Ausreißer“ weitestgehend eliminiert werden.

### 5.3 Ergebnisse

Mit 205 $\mu\text{m}$  (Gruppe A) bzw. 195 $\mu\text{m}$  (Gruppe B) liegen die erreichten Läsionstiefen zum Teil deutlich über den in der Literatur angeführten Werten. So erzeugten Hahn et al. (1999) mit dem in dieser Studie verwendeten Gelsystem Läsionstiefen von 67 $\mu\text{m}$ . Allerdings betrug die Demineralisationszeit nur sechs Tage. Dagegen erreichten Roessler et al. (1995) nach nur 72stündiger Demineralisationszeit mit angesäuerter Hydroxyethylcellulose bzw. Carboxymethylcellulose bereits initiale Dentinläsionen von 79,29 $\mu\text{m}$  ( $\pm 27,7\mu\text{m}$ ) im bestrahlten Dentin und 81,78 $\mu$  ( $\pm 22\mu\text{m}$ ) im unbestrahlten Dentin. Arends et al. (1990) konnten in ihrer Untersuchung nach einer dreiwöchigen Demineralisation mit angesäuerter Carboxymethylzellulose Läsionstiefen von 153 $\mu\text{m}$  ( $\pm 20\mu\text{m}$ ) erzielen.

Unabhängig davon, ob es sich um bestrahlte oder nicht bestrahlte Proben handelte bzw. mit welchem Präparat die Remineralisationbehandlung erfolgte, konnte polarisationsmikroskopisch im Bereich der remineralisierten Testfenster ein oberflächennahes Band beobachtet werden. Dieses Band hob sich in seiner Färbung deutlich von der Läsion ab und ähnelte der Färbung von gesundem Dentin. Hierbei handelt es sich vermutlich um die von Arends (1989) beschriebene „Überremineralisation“. Aufgrund der ausgeprägten Porosität von demineralisiertem Dentin kommt es dabei während der in-vitro-Remineralisation zu einer übermäßigen, oberflächennahen Mineralakkumulation in den Dentintubuli und in den intertubulären Bereichen.

Nach der Remineralisationsbehandlung der Proben mit Bifluorid 12<sup>®</sup> blieben sowohl bei den nicht bestrahlten Proben (Gruppe A<sub>Bi</sub>) als auch bei den bestrahlten Proben (Gruppe B<sub>Bi</sub>) die Läsionstiefen nahezu unverändert. Ganz anders verhielt es sich dagegen nach der Remineralisationsbehandlung mit elmex<sup>®</sup> gelée. Hier konnte sowohl bei den nicht bestrahlten Proben (Gruppe A<sub>ei</sub>) als auch bei den bestrahlten Proben (Gruppe B<sub>ei</sub>) eine statistisch hoch signifikante Reduktion der Läsionstiefen erreicht werden.

Die Gründe dafür, weshalb mit Bifluorid 12<sup>®</sup> keine und mit elmex<sup>®</sup> gelée eine signifikante Reduktion der Läsionstiefen erreicht werden konnte, lassen sich mit dieser Studie nicht

klären. Die Remineralisationsabläufe von demineralisiertem Dentin sind komplex (Kawasaki et al. 1998, Mukai und Ten Cate 2002) und die Reaktionsmechanismen der unterschiedlichen Fluoridverbindungen im Wurzelentin bisher nur wenig erforscht (Hellwig 1992). Um klarzustellen, ob die chemischen Eigenschaften der unterschiedlichen Fluoridverbindungen, die Produkteigenschaften der verwendeten Fluoridpräparate oder die in dieser Studie angewandte Methodik der Remineralisation von ursächlicher Bedeutung sind, sind weiterführende Untersuchungen notwendig.

In der vorliegenden Studie konnte bezüglich der Läsionstiefen sowohl nach der Demineralisation als auch nach der Remineralisation kein Unterschied zwischen bestrahlten Test- und nicht bestrahlten Kontrollproben festgestellt werden. Das bedeutet, eine fraktionierte Bestrahlung von humanem Dentin mit einer tumortherapeutischen Dosis hat keinen Einfluß auf dessen De- bzw. Remineralisationsverhalten in vitro. Auch Rössler et al. (1995) kommen in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass die Bestrahlung von Dentin mit einer Dosis von 70Gy keinen Einfluss auf dessen Demineralisationsverhalten hat. Ebenso konnte Kielbassa (2000) in seiner Studie zeigen, dass die fraktionierte in-vitro-Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy keinen Einfluß auf die in-situ-Demineralisation von humanem Dentin hat. Nicht der Parameter „Bestrahlung“ sondern vielmehr der Parameter „Mundhygiene“ war für die Entstehung und Progression initialkariöser Dentinläsionen entscheidend.

#### **5.4 Schlussfolgerung**

Die vorliegende in-vitro-Studie führte zu folgenden 3 Ergebnissen:

1. Eine fraktionierte Bestrahlung mit tumortherapeutischer Dosis hat keinen Einfluss auf das Demineralisationsverhalten von humanem Dentin.
2. Eine fraktionierte Bestrahlung von humanem Dentin mit tumortherapeutischer Dosis hat keinen Einfluss auf dessen Remineralisationsverhalten im Bereich artifizieller initialkariöser Läsionen unter Anwendung von Bifluorid 12<sup>®</sup>.
3. Eine fraktionierte Bestrahlung von humanem Dentin mit tumortherapeutischer Dosis hat keinen Einfluss auf dessen Remineralisationsverhalten im Bereich artifizieller initialkariöser Läsionen unter Anwendung von elmex<sup>®</sup> gelée.

Mit der durchgeführten in-vitro-Untersuchung konnten somit keine Hinweise auf radiogene Dentinveränderungen, die den direkten Ursachenkomplex der Strahlenkaries unterstützen, gefunden werden.

## **6. Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden in-vitro-Studie war es, den Einfluss einer fraktionierten Bestrahlung mit tumortherapeutischer Dosis auf das De- und Remineralisationsverhalten von humanem Dentin zu untersuchen.

An 28 operativ entfernten retinierten, kariesfreien Weisheitszähnen wurde das Wurzelzement entfernt und das Wurzelentin freigelegt. Anschließend wurden die Zähne längs in zwei Hälften zersägt. Jeweils eine Hälfte diente als Testprobe, die bestrahlt wurde. Die andere Hälfte diente als unbestrahlte Kontrollprobe. Alle Proben wurden mit Ausnahme eines 4x4mm großen Fensters im Bereich des freigelegten Wurzelentins mit Nagellack überzogen.

Die Bestrahlung der Testproben erfolgte fraktioniert mit einer Einzeldosis von 2Gy an 5 Tagen pro Woche. Der Bestrahlungszeitraum betrug insgesamt 6 Wochen und die applizierte Gesamtdosis 60Gy. Während der Bestrahlung lagerten die Proben in physiologischer Kochsalzlösung mit einem Überstand von 1,5cm.

Die in-vitro-Demineralisation aller Test- und Kontrollproben erfolgte mittels angesäuerter Hydroxyethylcellulose im Brutschrank bei 37°C über einen Zeitraum von 3 Wochen. Nach Abschluss der Demineralisation wurden alle Testfenster je zur Hälfte mit Nagellack geschlossen.

Für die Remineralisationsbehandlung kamen zwei unterschiedliche Präparate zur Anwendung. 14 Testproben und ihre 14 zugehörigen Kontrollen wurden der Remineralisation mit Bifluorid 12<sup>®</sup> zugeführt. Die anderen 14 Test- und 14 Kontrollproben wurden mit elmex<sup>®</sup> gelée behandelt. Die Lagerung der Proben zwischen den einzelnen Behandlungen erfolgte in einer pH-neutralen Kalzium-Phosphat-Lösung im Brutschrank bei 37°C.

Bifluorid 12<sup>®</sup> wurde an zwölf aufeinanderfolgenden Tagen auf die getrocknete Probenoberfläche aufgetragen und mittels Luftstrom getrocknet. Anschließend wurden die Proben für 6 Stunden in der Kalzium-Phosphat-Lösung im Brutschrank gelagert. Nach Ablauf der 6 Stunden wurde die Bifluoridschicht wieder von den Proben entfernt.

Für die Remineralisation mit elmex<sup>®</sup> gelée wurden 0,2ml des Gels mit 0,5ml der Kalzium-Phosphat-Lösung vermischt und für 15 Minuten auf die Probenoberflächen aufgetragen.

Nach Abschluss der Remineralisationsbehandlungen wurden mittels Säge-Schliff-Technik von allen Proben Dünnschliffe hergestellt.

Im Polarisationsmikroskop wurden bei 10facher Vergrößerung sowohl im Bereich der Demineralisation als auch im Remineralisationsbereich die Läsionstiefen ausgemessen.

Bezüglich der Läsionstiefen konnten nach der Demineralisation keine Unterschiede zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Proben festgestellt werden. Ebenso unterschieden sich die Läsionstiefen von Test- und Kontrollproben auch nach den Remineralisationsbehandlungen nicht.

Nach der Behandlung mit Bifluorid 12<sup>®</sup> konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Läsionstiefen erreicht werden. Die Reduktion der Läsionstiefen nach der Behandlung mit elmex<sup>®</sup> gelée erwies sich jedoch sowohl bei den Test- als auch bei den Kontrollproben als hoch signifikant.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine fraktionierte Bestrahlung von humanem Dentin mit einer tumortherapeutischen Dosis keinen Einfluss auf dessen De- und Remineralisationsverhalten in vitro hat.

**7. Literaturverzeichnis**

1. Al-Joburi W, Koulouride T: Effect of fluoride on in vitro root surface lesions. *Caries Res* 1984; 18: 33-40
2. Almqvist H, Lagerlöf F, Angmar-Månsson B: Automatic pH-cycling on root hard tissue. *Caries Res* 1990; 24 (1): 1-5
3. Anderson MH, Bales DJ, Omnell KA: Modern management of dental caries: the cutting edge is not the dental bur. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 37-44
4. Anneroth G, Holm LE, Karlsson G: The effect of radiation on teeth. A clinical, histological and microradiographic study. *Int J Oral Surg* 1985; 14 (3): 269-74
5. Arends J, Christofferser J, Ruben J, Jongebloed WL : Remineralization of bovine dentine in vitro. *Caries Res* 1989 ; 23 : 309-314
6. Arends J, Ruben JL, Christoffersen J, Jongebloed WL, Zuidgeest TGM : Remineralization of human dentine in vitro. *Caries Res* 1990 ; 24 :432-435
7. Attin T, Hilgers RD, Hellwig E : Fluoridretention im Dentin nach Applikation von Bifluorid 12<sup>®</sup> und Fluor Protector<sup>®</sup>. *Dtsch Zahnärztl Z* 1995 ; 50 (11) : 797-801
8. Beetz I, Rößler R, Kielbassa AM: Kariesprophylaxe während und nach einer Strahlentherapie. *Prophylaxe Impuls* 1999; 3: 156-163
9. Bellini HAT, Arneberg P, von der Fehr FR: Oral hygiene and caries. *Acta Odontol Scand* 1981; 39:257-265
10. Bergmann KE, Bergmann RL: Fluorid als ein Nahrungsfaktor. *Zahnärztl Mitt* 1987; 77 (22): 2544-2551
11. Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA: Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res* 1975; 54: 740-750
12. Cooley RL, Dodge WW : Bond strength of three dentinal adhesives on recently extracted versus aged teeth. *Quintessence Int* 1989; 20 (7): 513-516
13. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S: Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 31 (5): 1141-1164
14. Damato FA, Strang R, Stephen KW: Comparison of solution- and gel-prepared enamel lesions – an in vitro pH-cycling study. *J Dent Res* 1988; 67 (8): 1122-1125
15. Debbrecht M, Geurtsen W: Die Remineralisation artifizierlicher initialkariöser Wurzeloberflächenläsionen mit NaF und SnF<sub>2</sub> in vitro. *Dtsch Zahnärztl Z* 1996; 51 (4): 219-222

16. Distler W, Kröncke A: Der Stoffwechsel isolierter Streptokokken und Plaque im Vergleich. Dtsch Zahnärztl Z 1979; 34: 162-164
17. Donath K, Breuner G: A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. J Oral Pathol 1982; 11: 318-326
18. Eggert JH, Dumbach J, Steinhäuser EW: Zur Ätiologie und Therapie der Osteoradionekrose des Unterkiefers. Dtsch Zahnärztl Z 1985; 40: 2-11
19. Engelmeier RL, King GE: Complications of head and neck radiation therapy and their management. J Prosthet Dent 1983; 49 (4): 514-522
20. Fisher BV, Morgan RE, Phillips GO, Wardale HW: Radiation damage in calcium phosphates and collagen: an interpretation of esr spectra. Radiat Res 1971; 46: 229-235
21. Folwaczny M, Hickel R: Aspekte der zahnärztlichen Betreuung immunsupprimierter Patienten. Dtsch Zahnärztl Z 2001; 56 (5): 285-297
22. Frank RM, Herdley J, Philippe E: Acquired dental defects and salivary gland lesion after irradiation for carcinoma. J Am Dent Assoc 1965; 70: 868-883
23. Gängler P: Die Bedeutung der Ätiologie der Karies und der Parodontalerkrankungen für die Strategie der Prävention. Zahn-, Mund- und Kieferheilkd 1978; 66: 383-388
24. Gernhardt C: Der Einfluß von zwei Dentinhaftvermittlersystemen auf die Entstehung und Progression der Wurzeloberflächenkaries, ein in vitro Studie. Inaugural-Dissertation Freiburg i.Br. 1997
25. Gilmour AS, Edmunds DH: The polarized light microscopic appearance of caries-like lesions adjacent to restored cavities in the crowns and roots of extracted human teeth. J Oral Rehabil 1998; 25 (12): 929-939
26. Gotthardt PP: Über Zahnschädigungen nach Röntgenbestrahlungen. Verhandlungen der deutschen Röntgen-Gesellschaft 1922; 8: 139-142
27. Grötz KA, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W: Neue Erkenntnisse zur Ätiologie der sogenannten Strahlenkaries. Strahlenther Onkol 1997; 173 (12): 668-676
28. Grötz KA, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W: Histotomographische Untersuchungen zur Frage direkt radiogener Schmelzveränderungen. Mund Kiefer GesichtsChir 1998; 2: 85-90
29. Grötz KA, Al-Nawas B, Kutzner J, Brahm R, Kuffner HD, Wagner W: Ätiologie der infizierten Osteoradionekrose des Kiefer-Gesichts-Bereiches. Dtsch Zahnärztl Z 2001a; 56 (1): 43-46

30. Grötz KA, Riesenbeck D, Brahm R, Seegenschmiedt MH, Al-Nawas B, Dörr W, Kutzner J, Willich N, Thelen M, Wagner W: Chronische Strahlenfolgen an den Zahnhartgeweben („Strahlenkaries“). *Strahlenther Onkol* 2001b; 177: 96-104
31. Hahn P, Schaller HG, Gernhardt C, Hellwig E: Influence of two dentin bonding systems on the demineralization of the root surface. *Oper Dent* 1999; 24: 344-350
32. Handtmann S, Hüttemann H, Schulte W, Ehninger G: Umfangreiche Zerstörung der Zahnhartsubstanz nach Ganzkörperbestrahlung vor Knochenmarkstransplantation. *Dtsch Zahnärztl Z* 1990; 45 (11): 701-705
33. Hawkins C, Sterrett JD, Russel C: Citric acid demineralization of cementum and dentin: the effect of storage medium. *J Clin Periodontol* 1997; 24 (4): 264-271
34. Hefti A: Der Fluoridmetabolismus. *Schweiz Mschr Zahnmed* 1986; 96 (1): 305-316
35. Hellwig E: Reaktion von lokal applizierten Fluoridverbindungen mit plaquebedecktem und sauberem Dentin. *Dtsch Zahnärztl Z* 1992; 47 (4): 225-228
36. Hellwig E: Individualprophylaxe aus kariologischer Sicht. *Dtsch Zahnärztl Z* 1995; 50: 572-576
37. Hellwig E, Klimek J, Attin T: Einführung in die Zahnerhaltung. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1995
38. Henrich GM, Grötz K, Diwo T: Untersuchungen zur Problematik einer chirurgischen Zahnsanierung im Zusammenhang mit einer Bestrahlung maligner Tumoren. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*, Stuttgart 1995, Bd. 40
39. Horiot JC, Schraub S, Bone MC, Bain Y, Ramadier J, Chaplain G, Nab Thevenot B, Bransfield D: Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: A 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol* 1983; 1 (1): 77-82
40. Hotz PR, Lussi A: Die Wurzelkaries. *Dtsch Zahnärztl Z* 1996; 51 (3): 138-142
41. Jansma J, Vissink A, 's-Gravenmade EJ, Visch LL, Fidler V, Retief DH: In vivo study on the prevention of postradiation caries. *Caries Res* 1989; 23: 172-178
42. Jansma J, Vissink A, Jongebloed WL, Retief DH, 's-Gravenmade EJ: Natural and induced radiation caries: A SEM study. *Am J Dent* 1993; 6 (3): 130-136
43. Jentsch H, Göcke R, Szymanska D, Beetke E, Seyfarth M, Tessenow W: Quantitativer Nachweis von Abwehrfaktoren im Speichel von Patienten mit sehr hohem Kariesbefall. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd* 1991; 79: 343-347



44. Jervøe P: X-ray diffraction investigation on the effect of experimental and in situ radiation on mature human teeth. A preliminary report. *Acta Odontol Scand* 1969; 28: 623-631
45. Katz S: The use of fluoride and chlorhexidine for the prevention of radiation caries. *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 164-170
46. Kaufman HW, Pollock JJ, Gwinett AJ: Microbial caries induction in the roots of human teeth in vitro. *Archs Oral Biol* 1988; 33 (7): 499-503
47. Kawasaki K, Featherstone JDB: Effects of collagenase on root demineralization. *J Dent Res* 1997; 76 (1): 588-595
48. Kawasaki K, Ruben J, Stokroos I, Takagi O, Arends J: The Remineralization of EDTA-treated human dentine. *Caries Res* 1998 ; 33 : 275-280
49. Kielbassa AM : Prophylaxe der Wurzelkaries beim älteren Patienten. *Prophylaxe Impuls* 1997 ; 1 : 6-18
50. Kielbassa AM, Beetz I, Schendera A, Hellwig E: Irradiation effects on microhardness of fluoridated and non-fluoridated bovine dentin. *Eur J Oral Sci* 1997; 105:444-447
51. Kielbassa AM, Wrbas K-Th, Schulte-Mönting J, Hellwig E :Correlation of transversal microradiography and microhardness on in situ – induced demineralization in irradiated and nonirradiated human dental enamel. *Arch Oral Biol* 1999a ; 44 : 243-251
52. Kielbassa AM, Wrbas K-Th, Dornfeld B, Hellwig E, Schade-Brittinger C: Zum Einfluß der tumotherapeutischen Bestrahlung auf die Kariesentstehung in menschlichem Dentin. *Dtsch Zahnärztl Z* 1999b; 54 (1): 31-37
53. Kielbassa AM: In situ induced demineralization in irradiated and non-irradiated human dentin. *Eur J Oral Sci* 2000; 108: 214-221
54. Kielbassa AM, Schendera A, Schulte-Mönting J: Microradiographic and microscopic studies on in situ induced initial caries in irradiated and nonirradiated dental enamel. *Caries Res* 2000; 34: 41-47
55. Klimek J: Initiale Karies und ihre Behandlung. *Deutscher Zahnärztekalendar* 1997: 23-42
56. Makkonen TA, Nordman E: Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncol* 1987; 26: 307-312
57. Maniopoulos C, Smith DC: A Scanning electron microscopic study of the odontoblast process in human coronal dentine. *Arch Oral Biol* 1983; 28 (8): 701-710
58. Marthaler TM: Heutiger Stand und Ausblicke in der Kariesprophylaxe. *Dtsch Zahnärztl Z* 1992; 47: 724-731

59. Matzker J, Schreiber J: Synthetischer Speichel zur Therapie der Hyposialien, insbesondere bei der radiogenen Sialadenitis. *Z Laryng Rhinol* 1972; 51: 422-428
60. Metke W: Die Auswirkung einer Fluoridlack-Applikation auf die De- und Remineralisation von kariösen Initiailläsionen unter kariogenen Bedingungen. Inaugural-Dissertation Marburg 1991
61. Meyerowitz C, Featherstone JD, Billings RJ, Eisenberg AD, Fu J, Shariati M, Zero DT: Use of an intra-oral model to evaluate 0,05% sodium fluoride mouthrinse in radiation induced hyposalivation. *J Dent Res* 1991; 70 (5): 894-898
62. Mukai Y, Ten Cate JM : Remineralization of advanced root dentin lesions in vitro. *Caries Res* 2002; 36 : 275-280
63. Nilles A, Stoll P: Caries prevention in radiotherapy of the head-neck area. *Laryngorhinootologie* 1992; 71 (11): 561-3
64. Noack MJ, Fritz U, Seemann R: Wurzelkaries – Ein Prophylaxe- und Behandlungskonzept. *Deutscher Zahnärztekalendar* 1997: 43-78
65. Øgaard B, Arends J, Rølla G: Action of fluoride on initiation of early root surface caries in vivo. *Caries Res* 1990; 24: 142-144
66. Øgaard B, Arends J, Schuthof J, Rølla G, Ekstrand J, Oliveby A: Action of fluoride on initiation of early enamel caries in vivo. *Caries Res* 1986; 20: 270-277
67. Papas A, Russel D, Singh M, Stack K, Kent R, Triol C, Winston A: Double blind clinical trial of a remineralizing dentifrice in the prevention of caries in a radiation therapy population. *Gerodontology* 1999; 16 (1): 2-10
68. Pashley DH: Clinical correlations of dentin structure and function. *J Prosthet Dent* 1991; 66 (6): 777-781
69. Phankosol P, Ettinger RL, Hicks MJ, Wefel JS: Histopathology of the initial lesion of the root surface: an in vitro study. *J Dent Res* 1985; 64 (5): 804-809
70. Pilz MEW : Praxis der Zahnerhaltung und oralen Prävention. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1985
71. Pioch T, Golfels D, Staehle HJ: An experimental study of the stability of irradiated teeth in the region of the dentoenamel junction. *Endod Dent Traumatol* 1992; 8 (6): 241-244
72. Poyton HG: The effects of radiation on teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 26: 639-646
73. Raab WH-M, Petschelt A, Voß A: Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur radiogenen Karies. *Dtsch Zahnärztl Z* 1990; 45 (7): 425-427

74. Rahn R, Kocjancic B, Urban T, Manegold R: In-vitro-Untersuchungen zur Ursache der radiogenen Karies. ZWR 1989; 98 (8):701-703
75. Reich E: Welche Faktoren führen zu einem hohen Kariesrisiko? Dtsch Zahnärztl Z 1995; 50 (11): 769-775
76. Retief DH, Wendt SL, Bradley EL, Denys FR: The effect of storage media and duration of storage of extracted teeth on the shear bond strength of Scotchbond 2/Silux to dentin. Am J Dent 1989; 2 (5): 269-273
77. Roessler R, Kreylos S, Klimek J: The effect of X-ray irradiation on the demineralization of enamel and dentine. J Dent Res 1995; 74: 536
78. Rubin RL, Doku HC : Therapeutic radiology – the modalities and their effects on oral tissues. J Am Dent Assoc 1976 ; 92 : 731-739
79. Schiffner U: Mechanische und chemische Plaquereduktion. Dtsch Zahnärztl Z 1995; 50: 863-869
80. Schiffner U, Schmeiser R: Eine Methode zur bakteriellen Erzeugung von Wurzelkaries in einer künstlichen Mundhöhle. Dtsch Zahnärztl Z 1995; 50: 45-48
81. Schmidt HFM, Schwartz J, Klimek J: Untersuchung zur Remineralisation von Dentin in der Mundhöhle. Dtsch Zahnärztl Z 1994; 49 (7): 519-521
82. Schüle H: Klinik und Prophylaxe der Strahlenschäden im Zahn-, Mund- und Kieferbereich. Dtsch Zahnärztl Z 1967; 22 (2): 103-123
83. Silverstone LM: Observation in the dark zone in early enamel caries and artificial carieslike lesion. Caries Res 1967; 1: 261-274
84. Spak CJ, Johnson G, Ekstrand J: Caries incidence, salivary flow rate and efficacy of fluoride gel treatment in irradiated patients. Caries Res 1994; 28: 388-393
85. Theuns HM, Jongebloed WL, Arends J, Groeneveld A : Birefringence and mineral content of the first stage of artificial carious lesion formation ( a combined polarizing microscopic, miroradiographic and scanning electron microscopic investigation). J Biol Buccale 1982 ; 10 (3) : 217-226
86. Thiel HJ: Radiation caries. Radibiol Radither (Berl) 1989 ; 30 (3): 193-211
87. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L: Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. J Oral Maxillofac Surg 2000; 58: 1088-1093
88. Vogel C, Reichart P, Hassenstein E, Ronneberger H: Tierexperimentelle Untersuchung zur Frage der radiogenen Karies. Dtsch Zahnärztl Z 1982; 37: 184-186
89. Wefel JS: Root caries histopathology and chemistry. Am J Dent 1994; 7: 261-265

90. Wefel JS, Heilmann JR, Jordan TH: Comparisons of in vitro root caries models. *Caries Res* 1995; 29: 204-209
91. Weischer T, Mohr C, Harder C, Schettler D: Zur Gebißsanierung vor Strahlentherapie von Mundhöhlenkarzinomen. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*, Thieme Verlag Stuttgart 1995, Bd. 40:170-172
92. Willich N, Gundacker K, Zwingers T, Rohloff R: Die Entstehung der Strahlenkaries nach hochdosierter Bestrahlung. *Strahlenther Oncol* 1988; 164 (8): 466-473
93. Zuidgeest TGM, Herkströter FM, Arends J: Mineral density and mineral loss after demineralization at various locations in human root dentine. *Caries Res* 1990; 24: 159-163

**8. Thesen**

- 1) Nach Folwacny et al. (2001) wird in ca. 50% der Fälle einer malignen Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich in einer bestimmten Phase der Therapie ionisierende Strahlung zur Tumorelimination angewandt.
- 2) Bereits wenige Monate nach einer Bestrahlung mit tumortherapeutischer Dosis treten umfangreiche und rasch progrediente Zahnhartsubstanzschäden, die sogenannte „Strahlenkaries“ auf.
- 3) Das klinische Erscheinungsbild der Strahlenkaries unterscheidet sich deutlich von der „normalen“ Karies.
- 4) In der Literatur wird neben der radiogenen Xerostomie als eine Ursache der Strahlenkaries auch ein direkter Strahlenschaden an der Zahnhartsubstanz diskutiert und untersucht.
- 5) Bei der Bestrahlung von Zahnhartsubstanzproben in vitro bietet sich die Orientierung an dem klinischen Prozedere einer Radiatio an.
- 6) Werden menschliche Dentinproben nach der in-vitro-Bestrahlung wiederum in vitro mittels angesäuerter Hydroxyethylcellulose demineralisiert, so unterscheiden sich die entstandenen initialkariösen Läsionen in ihrer Tiefe nicht von artifiziellen Läsionen unbestrahlter Kontrollen.
- 7) Nach der Remineralisation mit Bifluorid 12<sup>®</sup> unterscheiden sich die Läsionstiefen der bestrahlten und der unbestrahlten Proben nicht.
- 8) Auch nach der Remineralisation mit elmex<sup>®</sup> gelée lassen sich keine Unterschiede zwischen den Läsionstiefen bestrahlter und nicht bestrahlter Proben feststellen.
- 9) Die Ergebnisse der vorliegenden in-vitro-Studie lassen keinen Hinweis auf einen Einfluss einer fraktionierten Bestrahlung mit tumortherapeutischer Dosis auf das De- und Remineralisationsverhalten von menschlichem Dentin erkennen.

## Lebenslauf

Name: Klapproth, geb. Ulbrich

Vorname: Jana

Geburtsdatum: 20.03.1975

Geburtsort: Pirna

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet mit Lars Jöran Rainer Klapproth, Arzt

Eltern: Dr. rer. nat. Wolfgang Ulbrich, Dipl.-Biologe  
Heidi Ulbrich, geb. Keul; Ingenieur-Ökonomin

Geschwister: Dr. med. Maike Herz, geb. Ulbrich; Ärztin

Ausbildung: 1981-1989 Polytechnische Oberschule Halle

1989-1993 Landesgymnasium Latina „August Hermann Francke“, Halle  
1993 Abitur

1993-1998 Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg

1994 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

1996 Zahnärztliche Vorprüfung

1998 Staatsexamen

Berufstätigkeit: 1998-1999 Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis

Dr. Jürgen Rinke, Gröbzig

1999-2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Universitätspoliklinik  
für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie der Martin-  
Luther-Universität Halle-Wittenberg

2002-2003 Elternzeit

## **Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter sowie mit keinen anderen als den angegebenen Hilfsmitteln und Quellen angefertigt habe.

Des weiteren erkläre ich an Eides statt, dass meinerseits bisher keine früheren Promotionsversuche erfolgten.

---

Jana Klapproth

## **Danksagung**

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. H.-G. Schaller für die freundliche Überlassung des Themas.

Oberarzt Dr. C.R. Gernhardt danke ich besonders für die kompetente Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Dr. R. Gerlach aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie bin ich dankbar für die Durchführung der Bestrahlung der Proben.

Frau Dr. A. Bernstein und Herrn Dr. J. Brandt aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Orthopädie und physikalische Medizin danke ich für die Möglichkeit der Labornutzung.

Bei Herrn Prof. Dr. A. Stiefel und Frau Wagner bedanke ich mich für die fachkundige Beratung und tatkräftige Unterstützung bei der mikroskopischen Auswertung der Präparate.

Außerdem danke ich den Herren Dr. Dr. P. Schöne und Dr. Dr. J. Meurer aus Vechta für die zügige Bereitstellung der benötigten Weisheitszähne.