

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Zahn-, Mund- und  
Kieferheilkunde**

(Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. H. Korbmacher-Steiner)

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg

**Korrelation des 'Calcivis® Caries Activity Imaging System' mit  
visuellen Kariesdetektionssystemen zur Erfassung von aktiven  
kariösen Läsionen – eine In-vitro-Studie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin  
dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt

von

**Lukas Kneib**

aus Bielefeld

Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 15.08.2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. A. Jablonski-Momeni

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. T. Auschill

*Meinen Eltern gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Literaturübersicht</b>   | <b>2</b>  |
| 2.1      | Definition der Karies   | 2         |
| 2.2      | Ätiologie der Karies  | 2         |
| 2.3      | Epidemiologie der Karies  | 3         |
| 2.4      | Aktivität von kariösen Läsionen   | 4         |
| 2.5      | Verfahren zur Kariesdiagnostik  | 5         |
| 2.5.1    | ICDAS-Klassifikation  | 5         |
| 2.5.2    | Nyvad-Kriterien   | 7         |
| 2.5.3    | Calcivis® Caries Activity Imaging System  | 8         |
| 2.5.4    | International Caries Classification and Management System (ICCMS™)                    | 9         |
| 2.6      | Präventionsansätze und -möglichkeiten   | 10        |
| 2.6.1    | Duraphat-Fluoridlack  | 10        |
| 2.6.2    | Kariesinfiltration (ICON)   | 11        |
| 2.6.3    | CUROLOX-Technologie   | 12        |
| 2.7      | Histologische Untersuchung von Zahnschnitten als Goldstandard in der Kariesdiagnostik | 13        |
| <b>3</b> | <b>Zielsetzung und Fragestellung</b>  | <b>15</b> |
| <b>4</b> | <b>Material und Methode</b>   | <b>16</b> |
| 4.1      | Studiendesign   | 16        |
| 4.2      | Auswahl der Zähne und Vorbereitung der Messungen                                      | 18        |
| 4.3      | Visuelle Befundung  | 19        |
| 4.4      | Untersuchung mit Calcivis®  | 19        |
| 4.5      | Histologische Untersuchung  | 22        |
| 4.5.1    | Herstellung der Zahnschnitte  | 22        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 4.5.2      | Erstellung digitaler Fotografien                       | 23        |
| 4.5.3      | Befundung der Zahnschnitte                             | 23        |
| <b>4.6</b> | <b>Datenerfassung und statistische Auswertung</b>      | <b>23</b> |
| 4.6.1      | Kreuztabellen und Chi-Quadratstest                     | 23        |
| 4.6.2      | Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman              | 23        |
| 4.6.3      | Cohens Kappa-Statistik                                 | 24        |
| 4.6.4      | Receiver Operating Characteristic Curves               | 25        |
| 4.6.5      | Spezifität und Sensitivität                            | 25        |
| <b>5</b>   | <b>Ergebnisse</b>                                      | <b>26</b> |
| 5.1        | Visuelle Befundung nach ICDAS                          | 26        |
| 5.2        | Visuelle Befundung nach Nyvad                          | 27        |
| 5.3        | Nyvad/ICDAS Befunde im Vergleich zu Calcivis-Messungen | 28        |
| 5.4        | Spezifität und Sensitivität Calcivis®                  | 29        |
| 5.5        | Histologische Untersuchung                             | 30        |
| <b>6</b>   | <b>Diskussion</b>                                      | <b>36</b> |
| 6.1        | Diskussion der Problemstellung                         | 36        |
| 6.2        | Diskussion von Material und Methode                    | 37        |
| 6.2.1      | Auswahl und Lagerung der Zähne                         | 37        |
| 6.2.2      | Visuelle Untersuchung (ICDAS, Nyvad)                   | 38        |
| 6.2.3      | Messungen mit dem Calcivis®-System                     | 39        |
| 6.2.4      | Histologie als Goldstandard                            | 40        |
| 6.3        | Diskussion der Ergebnisse                              | 41        |
| 6.3.1      | Verteilung nach ICDAS-/Nyvad-Codes                     | 41        |
| 6.3.2      | Korrelationen zwischen ICDAS/Nyvad und Calcivis®       | 42        |
| 6.3.3      | Korrelationen zwischen Histologie und Calcivis®        | 43        |
| 6.3.4      | Spezifität und Sensitivität Calcivis®                  | 43        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 6.4       | Schlussfolgerung und klinische Relevanz | 45        |
| <b>7</b>  | <b>Zusammenfassung</b>                  | <b>47</b> |
| 7.1       | Zusammenfassung Deutsch                 | 47        |
| 7.2       | Summary (English)                       | 49        |
| <b>8</b>  | <b>Literaturverzeichnis</b>             | <b>51</b> |
| <b>9</b>  | <b>Abkürzungsverzeichnis</b>            | <b>59</b> |
| <b>10</b> | <b>Materialliste</b>                    | <b>60</b> |
| <b>11</b> | <b>Verzeichnis akademischer Lehrer</b>  | <b>61</b> |
| <b>12</b> | <b>Danksagung</b>                       | <b>62</b> |

### **1. Einleitung**

Auch im 21. Jahrhundert stellt Karies immer noch die häufigste Krankheit der Mundhöhle dar. Für den konservierend, aber vor allem präventiv handelnden Therapeuten ist es folglich immer noch von großer Relevanz, kariöse Läsionen frühzeitig zu erkennen, um sie anschließend gezielt behandeln zu können. Zur Kariesdiagnostik stehen dem Behandler gegenwärtig neben der rein visuellen und visuell-taktilen Detektion der Karies einige technische Hilfsmittel zur Verfügung. Diese sind unter anderem die Impedanzmessung, röntgenologische Verfahren sowie fluoreszenzbasierte Messungen zur Erfassung der Zahnkaries. Für die definitive Wahl der Therapie ist für den Behandler neben der Lage und Ausdehnung der Läsion auch die Aktivität der kariösen Läsion von entscheidender Bedeutung.

Ein neuartiges Verfahren zur Erfassung dieser Aktivität ist das Calcivis® Caries Activity Imaging System (Calcivis Ltd, Edinburgh, Großbritannien, im folgenden ohne ®-Zeichen), welches 2014 auf dem Markt eingeführt wurde. Über eine Kamera in Verbindung mit einem 'photosensitiven' Protein ermöglicht das System die Bestimmung der Aktivität einer Läsion. Der Behandler erhält digitale Fotos, anhand derer er die Aktivität der Läsion beurteilen kann. Diese Erkenntnisse kann er in seine Therapieplanung mit einfließen lassen und seine Therapie somit optimieren.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte die Korrelation des Calcivis mit visuellen Verfahren zur Beurteilung der Kariesaktivität überprüft werden (ICDAS, Nyvad). Außerdem sollte ermittelt werden, ob die Stagnation einer remineralisierten Läsion mit dem Calcivis hinreichend erfasst werden kann.

Zuerst werden in einer Literaturübersicht wichtige Grundlagen über die Ätiologie und Epidemiologie der Karies erläutert, verschiedene Verfahren der Kariesdiagnostik vorgestellt und Präventionsansätze erörtert. Im weiteren Verlauf wird auf verschiedene Formen der Befunderhebung eingegangen, bevor die Darstellung der Ergebnisse mit abschließender Diskussion folgt.

## 2. Literaturübersicht

### 2.1. Definition der Karies

Karies - in Fachkreisen auch als 'Caries dentium' bezeichnet - beschreibt eine multifaktoriell bedingte Erkrankung der Zahnhartsubstanz (Zahnschmelz, Dentin), die sich ausgehend von initialen Läsionen (Schmelzkaries) über Dentinkaries bis hin zur Entzündung und Zerstörung des Zahnmarkes (Pulpa) entwickeln kann.

### 2.2 Ätiologie der Karies

Karies ist die häufigste Krankheit der Mundhöhle. Ursache sind Demineralisationsvorgänge aufgrund anfallender Stoffwechselprodukte von Bakterien. Als Leitkeim ist an dieser Stelle das Bakterium *Streptokokkus mutans* zu nennen. Nach KÖNIG [1971] wird die Entstehung von Karies durch vier Faktoren beeinflusst: Substanz (=Zahn), kariogene Mikroorganismen (=Bakterien), Substrat (=Kohlenhydrate) und Zeit. Bei der Entstehung der Karies kommt es durch den Abbau niedermolekularer Kohlenhydrate (Zucker) durch kariogene Mikroorganismen zur Auflösung des weniger resistenten interprismatischen Schmelzes. Grund hierfür sind saure Abfallprodukte, die im Rahmen des Stoffwechsels der kariogenen Mikroorganismen entstehen. Die bakteriell gebildeten organischen Säuren können aufgrund des Konzentrationsgradienten tiefer in die wässrige Hülle um die Apatitkristalle diffundieren und weitere Ionen (u.a. Kalzium-, Hydroxyl- und Phosphat-Ionen) herauslösen. Diese gelangen durch die erweiterten Poren entlang des Konzentrationsgefälles zur Oberfläche und von dort in die Plaque. Der betroffene Zahn ist nachhaltig geschädigt, denn der verlorengegangene Schmelz kann in seiner ursprünglichen Form nicht mehr wieder hergestellt werden.

Zu den eingangs erwähnten vier Faktoren der Kariesentstehung kommen noch weitere Faktoren, sogenannte 'Co-Faktoren', hinzu. Neben sozialen und immunologischen Faktoren sind hierbei vor allem die Zusammensetzung und Qualität des Speichels zu nennen [König 1971]. Eine verminderte Speichelfließrate und der dadurch resultierende schlechte Abtransport kariogener Substrate aus der Mundhöhle sind neben der unzureichenden Neutralisierung von Säuren im entstehenden Biofilm durch Speichelbestandteile Co-Faktoren der Kariesentstehung.

### 2.3 Epidemiologie der Karies

Schon seit geraumer Zeit ist bezogen auf den Kariesbefall der Bevölkerung ein signifikanter Rückgang zu verzeichnen. Dieser Rückgang, vor allem bei Kindern und Jugendlichen [Marthaler 2004], lässt sich auf zweierlei Ebenen differenziert nachvollziehen, zum einen auf bundesweiter [Pieper 1995, 2001, 2010] und zum anderen auf regionaler Ebene [Jablonski-Momeni et al. 2007]. An dieser Stelle ist die sogenannte 'Polarisierung' der Karies anzumerken. Diese beschreibt den Sachverhalt, dass eine relativ kleine Bevölkerungsgruppe einen Großteil des Kariesbefalls auf sich vereint. Gründe hierfür sind laut PIEPER [1989] vor allem sozioökonomische Faktoren. Des Weiteren ist eine altersabhängige Veränderung der Karieslokalisation, bezogen auf die betroffenen Zahnflächen, festzustellen.

Während bis zum 13. Lebensjahr vor allem die Okklusalfächen der Molaren Hauptlokalisationsort der Karies sind [Kühnisch und Goddon 2003], beschränkt sich der Kariesbefall ab dem 14. Lebensjahr vor allem auf die Approximalflächen der Zähne [Hannigan et al. 2000]. Auch auf globaler Ebene ist der Karies eine immer noch sehr große Rolle im Hinblick auf die Mundgesundheit zuzuweisen. So machen weltweit nicht behandelte, kariöse Läsionen an bleibenden Zähnen und Milchzähnen zusammengenommen immer noch rund 44% der Erkrankungen der Mundhöhle aus [Marcenes et al. 2013].

Zur objektiven Beurteilung der Epidemiologie der Karies, wurde der sogenannte DMFT-Index (D=decayed (kariös), M= missing (fehlend), F=filled (gefüllt), T=tooth (Zahn)) bzw. dmft-Index eingeführt. Dieser Index steht für die Beurteilung des Gesundheitszustandes des menschlichen bleibenden Gebisses (DMFT) bzw. Milchgebisses (dmft). Ein DMFT-Index von 1 bedeutet, dass in einem voll bezahnten Gebiss ohne Berücksichtigung der Weisheitszähne ein Zahn kariös, gefüllt oder fehlend ist. Anhand dieses Index wurden im Jahr 2004 von der Bundeszahnärztekammer Ziele definiert, die sich auf die nationale Mundgesundheit vor allem von Kindern und Jugendlichen bezogen. Demnach soll der Anteil kariesfreier Zähne bei sechsjährigen Kindern bis zum Jahr 2020 mindestens 80% betragen, der DMFT bei 12-Jährigen insgesamt unter 1,0 liegen und die Anzahl der 12-Jährigen mit erhöhtem Kariesbefall (DMFT >2,0) soll sich halbieren.

## 2. Literaturübersicht

### 2.4 Aktivität von kariösen Läsionen

Die Aktivität von kariösen Läsionen spielt heute in der Kariesdiagnostik, neben dem individuellen Kariesrisiko des Patienten, eine entscheidende Rolle und wird vermehrt zur Beurteilung der Läsion herangezogen. Sie wird definiert als die Wahrscheinlichkeit, mit der eine bestehende kariöse Läsion stagniert oder voranschreitet [Ekstrand et al. 2009, Fejerskov und Kidd 2008]. Es ist zu beachten, dass die Kariesaktivität keinesfalls unabhängig vom Kariesrisiko betrachtet werden darf. In Tabelle 1 sind die Merkmale einer aktiven bzw. inaktiven Läsion an Glattflächen und Okklusalflächen zusammengefasst. Demnach gelten vor allem das Vorhandensein von Plaque, die Oberflächenbeschaffenheit der Läsion nach Lufttrocknung und die Beteiligung des Dentins als primäre Entscheidungskriterien für die Aktivität bzw. Inaktivität einer kariösen Läsion [Braga et al. 2009, Kühnisch et al. 2008].

Tabelle 1: Klinische Merkmale aktiver/inaktiver Läsionen an Okklusal- und Glattflächen (Kühnisch et al. 2010)

| <u>Okklusalflächen</u>                                  |  | <u>Glattflächen</u>                                     |  |
|---|--|---|--|
| <u>Inaktiv</u>  | <u>Aktiv</u>   | <u>Inaktiv</u>  | <u>Aktiv</u>   |
| Über Jahre persistierende Läsion                        | Mehrheitliche Erfassung wenige Jahre nach Zahndurchbruch | Über Jahre persistierende Läsion                        | Mehrheitliche Erfassung wenige Jahre nach Zahndurchbruch |
| Keine Plaquebedeckung                                   | Plaquebedeckung  | Keine Plaquebedeckung                                   | Plaquebedeckung  |
| Glatt-glänzende Oberfläche nach Lufttrocknung           | Matte bzw. raue Oberfläche nach Lufttrocknung            | Glatt-glänzende Oberfläche nach Lufttrocknung           | Matte bzw. raue Oberfläche nach Lufttrocknung            |
| Keine Oberflächeneinbrüche                              | Schmelzeinbrüche und Mikrokavitäten                      | Lokalisation der Läsion mit Abstand zur Gingiva         | Läsion direkt am Sulcus gingivae – auch Wurzelkaries     |
| Braunverfärbung ehemals aktiver, opaker Schmelzläsionen | Weiß(-braune) Verfärbung des Schmelzes                   | Braunverfärbung ehemals aktiver, opaker Schmelzläsionen | Weiß(-braune) Verfärbung des Schmelzes                   |
| Hartes, trockenes und verfärbtes Dentin                 | Weiches, feuchtes und oft nur gering verfärbtes Dentin   | Hartes, trockenes und verfärbtes Dentin                 | Weiches, feuchtes und oft nur gering verfärbtes Dentin   |

### 2.5 Verfahren zur Kariesdiagnostik

Der versierte Behandler sollte dem heutigen Wissensstand nach zu urteilen auf mehreren Ebenen Kariesdiagnostik betreiben. Im folgenden werden die zwei anerkanntesten, visuellen Kariesdetektionssysteme vorgestellt und es wird auf das Clacivis eingegangen.

#### 2.5.1 ICDAS-Klassifikation

Das 'International Caries Detection and Assessment System' (ICDAS) steht für ein im Jahr 2002 entwickeltes, wissenschaftlich anerkanntes visuelles Kariesdetektionssystem. Im Jahr 2005 wurde dieses System von Wissenschaftlern überarbeitet und optimiert und ist seither als ICDAS-II bekannt [Jablonski-Momeni et al. 2008].

ICDAS als visuelles Kariesdetektionssystem ermöglicht es, kariöse Läsionen hinsichtlich ihres Schweregrads zu beurteilen. Mit dem System lassen sich hauptsächlich Läsionen im Bereich der Glattflächen, aber auch - soweit für den Behandler ersichtlich - proximale Läsionen befunden. Neben Läsionen am 'natürlichen' Zahn, dient das ICDAS auch für die Beurteilung von Läsionen im Bereich von Restaurationen und Versiegelungen [ICDAS Coordinating Committee Criteria Manual 2009].

Nach der professionellen Reinigung der Zahnoberfläche kann die Läsion im feuchten sowie im trockenen Zustand beurteilt und einem sogenannten 'Code' zugeordnet werden, der den Schweregrad bzw. den Entwicklungsstand der Läsion repräsentiert. Die Kriterien des ICDAS-Detektionssystems sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: ICDAS-Kriterien (Anlehnung an ICDAS Coordination Committee, 2009)

| Code | Beschreibung   |
|------|--|
| 0    | Keine sichtbare Karies nach Trocknung im Luftstrom.  |
| 1    | Erste visuelle Veränderung der Schmelzoberfläche, die erst nach Trocknung sichtbar wird. Veränderungen können Opazitäten, weißlich/bräunliche Verfärbungen sein und sind auf Fissuren/Grübchen beschränkt.   |
| 2    | Deutliche visuelle Veränderungen in der Schmelzoberfläche bereits am feuchten Zahn, die sich wie folgt zeigen können: Opazitäten im Sinne einer White-Spot-Läsion und/oder bräunliche kariöse Verfärbungen in den Fissuren/Grübchen.<br>Die Veränderung muss auch am getrockneten Zahn noch sichtbar sein. |

## 2. Literaturübersicht

|   |   |
|---|---|
| 3 | Demineralisation bzw. Verlust der Schmelzstruktur im Bereich der Fissuren, ohne sichtbares Dentin. Die Opazitäten und/oder bräunliche/schwarze kariöse Veränderungen dehnen sich über die Grenze der Fissur/Grübchen aus und sind auch ohne Trocknung des Zahnes sichtbar. Ggf. kann eine WHO-Sonde vorsichtig über den Schmelzdefekt geführt werden, um so die Diskontinuität der Schmelzoberfläche zu tasten. |
| 4 | Schattenbildung ausgehend vom kariösen Dentin. Die Schattenbildung ist am feuchten Zahn leichter zu diagnostizieren und kann gräulich/bläulich/bräunlich sein.  |
| 5 | Deutliche Kavitätenbildung mit sichtbarem Dentin. Am getrockneten Zahn ist der Schmelzverlust am Eingang der Fissur/Grübchen deutlich sichtbar.   |
| 6 | Großflächige Kavitätenbildung, dabei ist das Dentin in der Breite und Tiefe des Zahnes deutlich sichtbar. Mindestens die Hälfte der Schmelzoberfläche ist kariös zerstört, die Pulpa kann möglicherweise auch betroffen sein.   |

Für die ICDAS-Codes wurden zusätzlich noch folgende Kriterien für das Vorliegen einer aktiven kariösen Läsion herangezogen [ICDAS Criteria Manual 2009]:

- ICDAS Codes 1, 2, 3: Schmelzoberfläche ist opak (weißlich/gelblich), matt und rau. Die Läsion liegt in einer Plaque-Prädilektionsstelle, wie beispielsweise in Grübchen und Fissuren, nah am gingivalen Saum oder unterhalb des Approximalkontakts.
- ICDAS Code 4: Es besteht eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer aktiven Läsion.
- ICDAS Codes 5, 6: Die Dentinläsion ist weich oder ledrig.

Folgende Kriterien galten für das Vorliegen einer inaktiven Läsion:

- ICDAS Codes 1, 2, 3: Schmelzoberfläche ist weißlich, bräunlich oder schwarz; Schmelz ist glänzend und hart; bei Glattflächen liegt die inaktive Läsion typischerweise nicht in der Nähe des gingivalen Saums.

## 2. Literaturübersicht

- ICDAS Codes 5, 6: Dentinläsion hat eine glänzende Oberfläche und ist hart.

Im Laufe der Jahre wurde eine zusätzliche Systematik zum ICDAS-Erfassungssystem entwickelt, um die Aktivität einer Karies zu beurteilen [Ekstrand et al. 2007, 2009]. Die Beurteilung einer Läsion unter dem Gesichtspunkt des Vorhandenseins eines Stagnationszentrums und ihrer Oberflächenbeschaffenheit, ergänzend zur Einteilung der Läsion in die ICDAS-Klassen 1-4, hilft dem Behandler, die Läsion als aktiv bzw. inaktiv einzustufen (Abbildung 1).

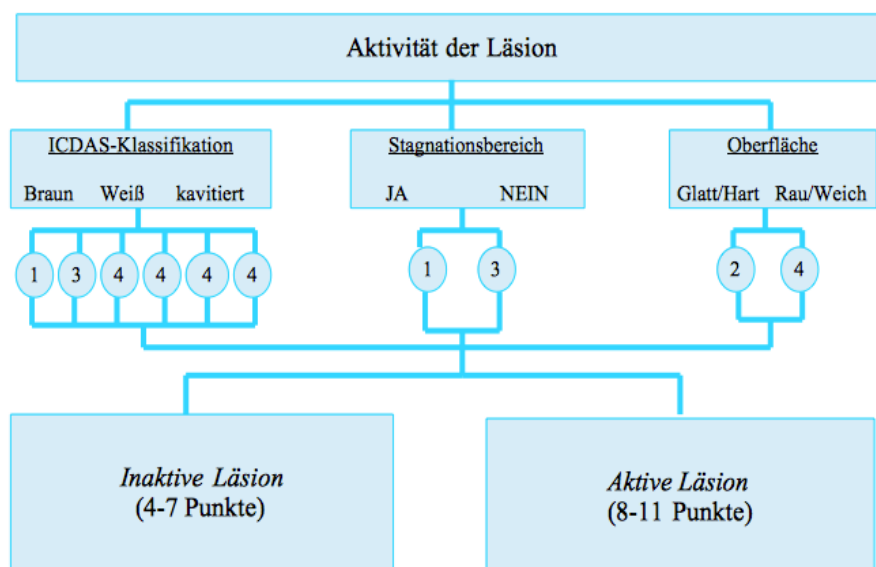


Abbildung 1: Prozess der Entscheidung, ob eine Läsion als aktiv oder inaktiv einzustufen ist. Bei einer Summe von 4-7 Punkten, ist die Läsion als inaktiv, bei 8-11 Punkten als aktiv einzustufen (Ekstrand et al. (2009); freie Übersetzung der Tabelle aus dem Englischen)

Den drei genannten Prädiktoren werden hierbei Wertigkeiten von 1-4 zugeordnet. Eine Gesamtpunktzahl von mehr als sieben Punkten ist demnach ein starker Indikator dafür, dass eine Läsion aktiv ist, hingegen ist bei einer Gesamtpunktzahl  $< 7$  die Läsion als arretiert bzw. inaktiv zu bewerten.

### 2.5.2 Nyvad-Kriterien

Die Nyvad-Kriterien zur klinischen Kariesdetektion wurden 1999 von NYVAD et al. definiert und differenzieren sich in zehn Untergruppen, die im Folgenden kurz erläutert werden. Die Aktivität einer Läsion wird durch die Nyvad-Kriterien ebenfalls berücksichtigt und in die Gradeinteilung mit aufgenommen.

## 2. Literaturübersicht

---

Grad 1-3, sowie Grad 8 beschreiben Flächen mit aktiver Karies, Grad 4-6 sowie Grad 9 hingegen Flächen mit inaktiver Karies:

|                |  |
|----------------|--|
| <u>Grad 0:</u> | gesunder Zahn  |
| <u>Grad 1:</u> | aktive Karies, Schmelzoberfläche weißlich-gelb opak und mit Plaque bedeckt, Fissurenwände verändert, Fissurenmorphologie intakt  |
| <u>Grad 2:</u> | aktive Karies mit Unterbrechung der Schmelzstruktur, ansonsten wie Grad 1  |
| <u>Grad 3:</u> | aktive Karies, Schmelz-Dentin-Beteiligung, Kavitätenbildung, mit/ohne Plaque   |
| <u>Grad 4:</u> | inaktive Karies, Schmelzoberfläche weißlich/bräunlich/schwarz/glänzend/hart, Fissurenmorphologie intakt, Fissurenwände verändert |
| <u>Grad 5:</u> | inaktive Karies, Schmelzstruktur unterbrochen, ansonsten wie Grad 4  |
| <u>Grad 6:</u> | inaktive Karies, Schmelz-Dentin-Beteiligung, Kavitätenbildung, Oberfläche glänzend/hart, keine Beteiligung der Pulpa             |
| <u>Grad 7:</u> | Fläche mit Füllung   |
| <u>Grad 8:</u> | Fläche mit Füllung und aktiver Karies, mit/ohne Kavität  |
| <u>Grad 9:</u> | Fläche mit Füllung und inaktiver Karies, mit/ohne Kavität  |

### 2.5.3 Calcivis® Caries Activity Imaging System

Ein innovatives Verfahren zur Erfassung der Kariesaktivität ist das 2014 auf dem Markt eingeführte Calcivis Caries Activity Imaging System (Calcivis Ltd, Edinburgh, Großbritannien). Das System ermöglicht über eine Kamera die Bestimmung der Aktivität bzw. Inaktivität einer kariösen Läsion. Über das Calcivis-System wird ein sogenanntes 'foto-sensitives' Protein auf die Zahnoberfläche aufgetragen. Bei aktiven Läsionen lösen sich freie Kalziumionen aus der Zahnhartsubstanz und befinden sich ungebunden an der Läsionsoberfläche. Das Fotoprotein bindet diese Kalziumionen und emittiert blaues Licht [Pitts et al. 2013]. Dieses Lichtsignal ist proportional zum frei verfügbaren Kalzium an der kariösen Oberfläche. Der beschriebene Vorgang sowie die digitale Aufnahme mit dem Kamerakopf erfolgen gleichzeitig, so dass Abbildungen der Oberfläche erstellt werden (ohne und mit Lumineszenz). In dem sich anschließenden Vergleich dieser

Aufnahmen durch den Behandler kann festgestellt werden, ob es sich um eine aktive Läsion (blaue Felder durch Biolumineszenz) handelt.

### **2.5.4 International Caries Classification and Management System (ICCMS™)**

Das International Caries Classification and Management System (ICCMS™) ist eng verknüpft mit dem 'International Caries Detection and Assessment System' (ICDAS). Während ICDAS flexible und zunehmend international angewandte Methoden zur Klassifizierung des Kariesprozesses einer Läsion sowie deren Aktivitätsstatus bietet, gibt ICCMS™ Zahnärzten die Möglichkeit, Zahn- und Patienteninformationen, einschließlich Kariesrisikostatus in die Planung und Verwaltung der klinischen Praxis mit einfließen zu lassen [Pitts et al. 2014]. Der Erhalt der Zahnschicht ist der Grundgedanke von ICCMS™. Hierbei hat man sich zur Aufgabe gemacht, die aktuellen internationalen Erkenntnisse bezüglich Pathogenese, Prävention und Kontrolle von Karies in Form einer alles umfassenden, personalisierten Therapie umzusetzen. Dies ist notwendig, um zu verhindern, dass bestehende Läsionen weiter voranschreiten oder gar neue Läsionen auftreten. ICCMS™ umfasst vier Kernelemente im Hinblick auf eine individuell personalisierte Therapie [Pitts et al. 2014]. Das erste Element enthält die Krankengeschichte des Patienten auf ganzheitlicher Ebene und beurteilt anschließend individuelle Risikofaktoren. Das zweite Element umfasst die Klassifizierung der Karies an jedem Zahn bzw. an jeder Zahnoberfläche, bewertet den Aktivitätszustand der einzelnen Läsionen und den Kariesbefall sowie andere intraorale Risikofaktoren. Die aus der Patientenbefragung und klinischen Untersuchung gesammelten Daten werden analysiert und fließen in das dritte Element, die Entscheidungsfindung, mit ein. Das vierte und letzte Element 'Management' steht für eine personalisierte Therapieplanung und Erstellung eines Risikomanagementplanes, der die Überwachung bestehender Läsionen sowie die Prävention vor neuen Läsionen umfassen sollte [Pitts et al. 2014].

### **2.6 Präventionsansätze und -möglichkeiten**

Im Bereich der Kariesprävention gab es in den letzten 50 Jahren einige bedeutende Neuerungen. Die Entwicklung von Produkten, die auf zum Teil verschiedene Art und Weise die Remineralisation beginnender Schmelzläsionen fördern, setzt neue Maßstäbe im Hinblick auf die Vorbeugung von manifester Karies. Zudem wurden neue Techniken entwickelt, mit Hilfe derer es möglich ist, noch nicht weit fortgeschrittene kariöse Läsionen zum Stillstand zu bringen. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit sollen vier dieser angesprochenen Präventionsansätze kurz erläutert werden. Es handelt sich hierbei um Verfahren, die im Rahmen der dieser Arbeit zugrunde liegenden In-vitro-Studie verwendet wurden.

#### **2.6.1 Duraphat – Fluoridlack**

Duraphat ist ein Fluoridlack auf natürlicher Kolophoniumbasis (Fluoridkonzentration 2,26 Gew.-%), der 1964 von H.F.M. Schmidt entwickelt wurde und 1968 auf den Markt kam. Nach der Applikation des Lacks kommt es zur Bildung einer ausgeprägten Kalziumfluoridschicht auf der Zahnoberfläche. Die Wirkung von Duraphat beruht darauf, dass die Demineralisation des Zahnschmelzes gehemmt und die Remineralisation gefördert wird. Das saure Duraphat löst Calcium aus der Schmelzmatrix heraus und baut dafür das stabilere Fluorid in den Zahn ein. Die so ablaufende Fluoridanreicherung des Zahnschmelzes hat aus heutiger Sicht vor allem die folgenden Effekte: Förderung der Remineralisation [Arends und Christoffersen 1986, ten Cate 1995] und Hemmung der Demineralisation [Arends und Christoffersen 1986, Margolis et al. 1986], Einbau des Fluorids in das Hydroxylapatit des Schmelzes [Muehlmann 1967, Gülzow 1995] und die Hemmung des mikrobiellen Stoffwechsels [Marsh 1995]. Die kariesprospektive Wirkung speziell von Duraphat wurde bereits 1968 in einer ebenfalls von H.F.M. Schmidt angelegten klinischen Studie bestätigt. Eine einmalige Anwendung von Duraphat bei Schulkindern im Alter von 13 bis 14 Jahren ergab in einem Zeitraum von 15 Monaten eine Kariesreduktion von 36% gegenüber einer Kontrollgruppe [Schmidt 1968]. In den darauffolgenden Jahren belegten immer mehr Studien, dass Duraphat ein hochwirksames Präparat zur Karieshemmung ist. Bei einem Vergleich der

## 2. Literaturübersicht

---

Karieszunahme bei Schulkindern innerhalb von sechs Jahren, die mit bzw. als Kontrollgruppe ohne Duraphat behandelt wurden, betrug der Karieszuwachs in der mit Duraphat behandelten Gruppe 1,9 DMFT, in der Kontrollgruppe hingegen 2,8 DMFT [Klimek et al. 1992]. Das Ergebnis der Meta-Analyse von neun Studien (acht davon mit Duraphat) von HELFENSTEIN und STEINER (1994) bestätigte ebenfalls die Kariesreduktion durch die Anwendung des Fluoridlacks im Milchgebiss (dmfs) um 33% sowie im bleibenden Gebiss (DMFS) um 46%. Die aktuellsten Meta-Analysen beschreiben die Wirksamkeit von Fluoridlack im Hinblick auf die Remineralisation kariöser Initialläsionen im bleibenden Gebiss sowie im Milchgebiss als ebenfalls nachgewiesen [Lenzi et al. 2016]. Nach GAO et al. [2016] bietet professionell aufgetragener Fluoridlack die Möglichkeit, rund 63% aller initialen Schmelzläsionen und sogar 65% aller Dentinläsionen zu remineralisieren.

### 2.6.2 Kariesinfiltration (ICON)

Der mikroinvasiven Kariestherapie liegt die sogenannte Kariesinfiltration zugrunde. Hierbei wird die zu behandelnde Läsion mittels Phosphorsäure konditioniert und dann ein extrem dünnfließender Kunststoff als Infiltrat aufgetragen. Durch bestehende Kapillarkräfte wird der dünnfließende Kunststoff in das Porensystem der Kariesläsion absorbiert [Meyer-Lueckel und Paris 2008, 2010]. Die feinen Porositäten des Läsionskörpers werden somit gefüllt, und ein Eindringen von Säuren und Substraten für kariogene Mikroorganismen wird verhindert [Paris et al. 2010, Paris und Meyer-Lueckel 2010]. Das 2009 auf den Markt gebrachte Konzept der Kariesinfiltration für initiale Karies wird seitdem unter dem Namen ICON (DMG, Hamburg) vertrieben. Im Handel erhältlich sind zwei Sets, in denen sich im Grunde die zwei Anwendungsgebiete für ICON widerspiegeln: ein Set für proximale Läsionen sowie ein Set für nicht kavitierte, schmelzbegrenzte Läsionen im vestibulären Bereich.

Klinische Studien zur Kariesprogression nach Infiltration liegen zur Zeit nur an approximalen Flächen vor. Eine Studie zeigt, dass es über einen Zeitraum von 18 Monaten zu einer Kariesprogression bei 37% nicht infiltrierter Kontroll-Läsionen kommt, die Kariesprogression bei infiltrierten Läsionen jedoch nur bei 7% liegt

[Paris et al. 2010]. Nach dreijähriger Beobachtung waren 42% der Kontrollläsionen, aber nur 4% der infiltrierten kariösen Läsionen im kariösen Prozess fortgeschritten [Meyer-Lueckel et al. 2012]. Darüber hinaus bestätigten MEYER-LUECKEL et al. [2016] erneut die Annahme, dass es durch die Anwendung der Kariesinfiltration zu einer Verringerung der Läsionsprogression kommt.

### 2.6.3 CUROLOX-Technologie

Einem Forschungsteam der Universität Leeds gelang 1998 die Entwicklung der auf dem Eiweißmolekül P11-4 basierenden CUROLOX-Technologie. Der Schweizer Technologie-Konzern Credentis AG (Windisch, Schweiz) vertreibt mittlerweile zwei Produkte, welche zum Einen eine hochwirksame Schutzschicht auf dem Zahn erzeugen sollen (Curodont PROTECT) und zum Anderen der Behandlung initialer kariöser Läsionen dienen (Curodont REPAIR).

Curodont REPAIR basiert auf der Wirkung eines Biomoleküls, das die Remineralisation initialkariöser Defekte durch biomimetische Mineralisation mit Kalzium- und Phosphationen aus dem Speichel ermöglicht. Nach Auftragen des Produktes auf die initiale Läsion diffundiert der Hauptbestandteil des Produkts, das kurzkettige Eiweißmolekül P11-4, hinein in den Läsionskörper. Es bildet sich eine Art Biomatrix, welche die zerstörte Schmelzmatrix rekonstruiert [Brunton et al. 2013]. In dieses Gerüst lagern sich die im menschlichen Speichel gelösten Kalzium- und Phosphationen ein. Durch die Einlagerung kommt es zur Neubildung einer nahezu naturanalogen Zahnhartsubstanz. Die Wirksamkeit des Produktes wurde bereits durch Studien belegt. Unter anderem wurde die Neubildung der Schmelzmatrix durch das Eiweißmolekül elektronenmikroskopisch nachgewiesen sowie die ablaufenden Remineralisationsvorgänge durch Fluoreszenzsysteme (VistaProof, DIAGNOdent) hinreichend erfasst [Jablonski-Momeni und Heinzl-Gutenbrunner 2014]. Bereits KIND et al. [2013] zeigten, dass sich durch die Technologie eine deutliche Remineralisation von White-Spot-Läsionen erzielen lässt. Ebenso bestätigten klinische Ergebnisse zur Wirkung bei approximalen und bukkalen Läsionen [Schlee et al. 2013, Bröseler et al. 2013] die Effektivität des Präparats. Somit ist dessen Wirksamkeit mittlerweile weitestgehend unumstritten, und die

Technologie wird von einem Teil der Experten sogar als revolutionäre Neuerung in der Kariestherapie angesehen.

Das Produkt Curodont PROTECT bietet zudem eine nachhaltige Behandlung zum Schutz der Zähne, vor allem nach erfolgter professioneller Zahnreinigung und nach dem Bleachen. Durch die angesprochene CUROLOX-Technologie wird der Zahn durch sich anschließende Remineralisationsvorgänge geschützt und zudem durch die im PROTECT-Gel enthaltenen Fluoride und Calciumphosphate versorgt. Dies kann nach CECI et al. [2015] zu einem gewissen Maße zum Schutz des Zahnschmelzes beitragen. Weitere Studien gibt es derzeit nicht.

### **2.7 Histologische Untersuchung von Zahnschnitten als Goldstandard in der Kariesdiagnostik**

Bereits im späten 20. Jahrhundert wurden die ersten Zahnschnitte mit einer Lösung namens Toluidinblau histologisch aufbereitet, welche gesunde Bereiche violett und kariöse dunkelblau darstellte [Sognaes et al. 1950]. OPDYKE [1962] bestätigte die schon 1950 von SOGNAES et al. gemachte Vermutung, dass es sich hierbei um eine Färbung von sauren Mukopolysacchariden handelt, welche in kariösem Dentin vorliegen. In den Folgejahren entdeckten FUSAYAMA et al. [1966], dass ein Nachweis von Bakterien mit der sogenannten Gram-Färbung möglich ist.

Histologische Zahnschnitte, die durch Serienschnitte oder Halbierung des Zahnes in der gewünschten Ebene hergestellt werden [Jablonski-Momeni et al. 2010], gelten schon seit längerer Zeit als bewährtes Mittel der Kariesdiagnostik. Die histologische Untersuchung dieser Schnitte hat sich als sogenannter 'Goldstandard' in der Kariesdiagnostik bewährt [Downer 1975, Huymans und Longbottom 2004].

Abgesehen von der konventionellen, direkten Betrachtung der angefertigten Zahnschnitte, kann man computergestützte, digitale Aufnahmen der Schnitte anfertigen. Diese Form der histologischen Untersuchung bietet zum einen eine weitaus bessere Möglichkeit der Archivierung der Daten, zum anderen ermöglicht sie dem Behandler, die erstellten Aufnahmen auch weit nach deren Anfertigung zu betrachten. Abgesehen davon ist es möglich, nach Anfertigung der Aufnahme in einer bestimmten Vergrößerung computergestützt bestimmte Bereiche der Aufnahme über den Bildschirm zu vergrößern. Nach JABLONSKI-MOMENI et al. [2009] ist

## 2. Literaturübersicht

---

die Wertigkeit digitaler Aufnahmen und die damit korrelierende Qualität der Befundungsergebnisse mit denen der direkten mikroskopischen Betrachtung vergleichbar. Bei der Untersuchung der Zahnschnitte wird neben Mikroradiographie und konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie [Ricketts et al. 1998; de Carvalho et al 2008] vor allem auf die bereits eingangs erwähnte Färbung der Zahnschnitte mittels geeigneter Lösungen zurückgegriffen. Neben Rhodamin B [Rodrigues et al. 2008; Diniz et al. 2009] und Fuchsin/Säuregrün [Lussi et al. 1993; Bjørndal et al. 1999] wird hauptsächlich Methylrot in einer Konzentration von 0,1% als Färbelösung verwendet [McGregor 1962]. Dieser Indikator wird zur Beurteilung der Aktivität der kariösen Läsion angewendet. Methylrot ist in der Lage, bei verschiedenen pH-Werten einen definierten Farbumschlag anzuzeigen (ca. 1min nach Auftragen der Lösung). So wird bei einer aktiven Läsion (pH-Wert < 5,5) ein mit Methylrot angefärbter Zahnschnitt eine rote Farbe annehmen. Bei einer inaktiven Läsion (pH-Wert > 5,5) kommt es dagegen zu einer Gelbfärbung. Die Wahl dieser pH-Wert-Grenze bzw. des Indikators liegt daran, dass bei einem pH-Wert um pH 5,5 das Hydroxylapatit in Lösung geht [Larsen et al. 1986].

#### **3. Zielsetzung und Fragestellung**

Bei der Kariesdiagnostik und der sich anschließenden Therapie steht der Behandler sehr oft vor der Wahl der richtigen Therapieform. Nicht selten wird zu schnell auf invasive Maßnahmen zurückgegriffen; und das wirft das Problem auf, dass die Diagnostik ausschließlich anhand visueller Gesichtspunkte sehr kritisch zu betrachten ist. Vor allem die Einschätzung, ob eine Läsion aktiv oder inaktiv ist, stellt für den Großteil der Behandler eine Herausforderung dar.

Das Biolumineszenzkamerasystem Calcivis wurde für die digitale Erfassung von kariösen Läsionen im Hinblick auf deren Aktivität bzw. Inaktivität konzipiert. Das Kamerasystem soll den Behandler bei der Erfassung der Kariesaktivität unterstützen und ihm im Hinblick auf die Wahl der individuellen Therapieform (Füllungstherapie, Fluoridierung, Kariesinfiltration, Remineralisation etc.) eine Entscheidungshilfe bieten.

Im Rahmen der vorliegenden In-vitro-Studie sollte die Korrelation des Calcivis-Systems mit der visuellen Beurteilung der Kariesaktivität nach dem etablierten ICDAS-System (International Caries Detection and Assessment System) sowie anhand der Kriterien nach NYVAD überprüft werden. Folgende Nullhypothese (H<sub>0</sub>) stand hierbei im Fokus der Untersuchungen: Die nach visuellen Kriterien erhobenen Befunde korrelieren nicht positiv mit den ermittelten Ergebnissen des Calcivis Systems. Die entsprechende Alternativhypothese (H<sub>1</sub>) lautete: Die nach visuellen Kriterien erhobenen Befunde korrelieren positiv mit den ermittelten Ergebnissen des Calcivis Systems. Des Weiteren sollte die diagnostische Güte des Calcivis-Systems in Bezug auf Kariesaktivitätserfassung ermittelt werden.

Als zusätzliche Frage sollte überprüft werden, ob das Calcivis-System in der Lage ist die Inaktivität bzw. Stagnation von remineralisierten aktiven Läsionen hinreichend zu erfassen.

## 4. Material und Methode

### 4.1 Studiendesign

In Abbildung 2 wird der Ablauf der Studie schematisch dargestellt.

Ein positives Votum der Ethikkommission lag vor Beginn der Studie vor (Aktenzeichen Studie 64/15).

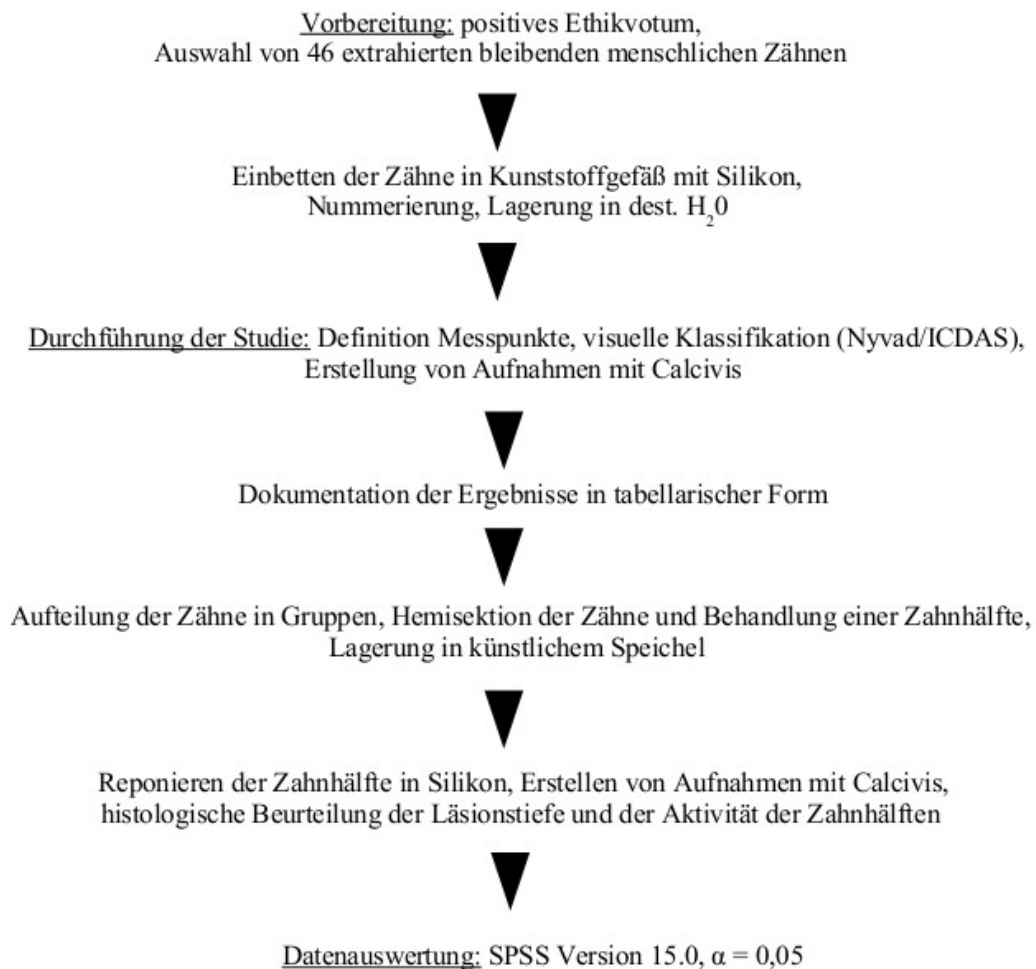


Abbildung 2: Versuchsablauf

#### 4. Material und Methode

---

Die In-vitro-Studie wurde an extrahierten, menschlichen, bleibenden und vor Beginn der Studie gereinigten Seitenzähnen durchgeführt und gliedert sich in zwei Versuchsteile. Zuerst wurde jeder einzelne Zahn in einem Kunststoffgefäß in Silikon gebettet und nummeriert (Abbildung 3). Dies gewährleistete die Reponierbarkeit der Zahnhälften im weiteren Versuchsverlauf.

Im ersten Versuchsteil wurden die zu untersuchenden Flächen (Okklusalfächen, Glattflächen) durch das Calcivis-System digital erfasst und somit die Kariesaktivität bestimmt. Die Daten wurden in tabellarischer Form festgehalten. Zuletzt wurden die Zähne in vier Untergruppen eingeteilt, wobei darauf geachtet wurde, dass die ICDAS-Codes 1-4 in jeder dieser Untergruppen vertreten waren. Zähne mit ICDAS-Code 0 dienten als gesunde Kontrollgruppe.

In dem sich anschließenden zweiten Versuchsteil wurden die Zähne mittig durch die detektierte Läsion geteilt. Eine Hälfte des Zahnes wurde mit einem der Untergruppe zugeteilten Präparat (Duraphat-Fluoridlack, Kariesinfiltrant ICON, Curodont REPAIR, Curodont PROTECT) behandelt. Die beiden Zahnhälften wurden anschließend wieder zusammengebracht, und es wurde eine zweite Aufnahme mittels Calcivis erstellt. Hiermit sollte überprüft werden, ob das System in der Lage ist, eine Inaktivierung der behandelten Läsion zu detektieren. Zum Ende der Versuchsreihe wurden beide Zahnhälften mit Methylrot gefärbt.



*Abbildung 3: In Silikon eingebetteter Zahn mit eingezeichnetem Sägeschnitt*

##### **4.2 Auswahl der Zähne und Vorbereitung der Messungen**

Für die durchgeführte Studie wurden genau 46 menschliche extrahierte Zähne (11 Prämolaren, 35 Molaren) der bleibenden Dentition benötigt. Hierfür wurde eine Vielzahl Zahnarztpraxen, Oralchirurgen und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen in Marburg, Gießen, Lollar und Bielefeld angeschrieben und um Unterstützung gebeten. Aus ca. 250 gesammelten Zähnen wurden im Anschluss die 50 für die Studie benötigten Zähne ausgewählt. Die Fallzahlberechnung erfolgte mit dem Programm G\*Power, Version 3.1. Für eine Power von 0,9 (mittlere Effektstärke,  $\alpha = 0,05$ ) wurde eine Fallzahlgröße von 36 Zähnen ermittelt. Hinzugerechnet wurde eine Drop-out Rate von 10%, so dass insgesamt eine Anzahl von 42 Zähnen angestrebt wurde. Mit einbezogen wurden extrahierte Zähne der zweiten Dentition, welche okklusal oder im Bereich der Glattflächen initiale oder moderate kariöse Läsionen aufwiesen. Zähne, die Mineralisationsstörungen, offensichtliche Dentinkaries oder einen tiefen Zerstörungsgrad aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Alle Zähne wurden nach der Extraktion in 0,001% Natriumazidlösung gelagert. Anschließend wurde bei der Auswahl darauf geachtet, dass sich die Läsionen einer ICDAS-Klasse 0-4 zuteilen ließen. Nach getroffener Auswahl wurden die Zähne zuerst nach dem zugrunde liegenden 'Tooth Cleaning Protocol' von Calcivis gereinigt. Hierfür wurden sie zuerst grob von anhaftendem Weichgewebe gesäubert und anschließend mittels rotierendem Bürstchen (Miniatur-Zahnreinigungsbürstchen, Pluradent, Offenbach) und einer Reinigungspaste (Clinpro Prophy Paste, 3M ESPE, Seefeld) gereinigt. Pastenrückstände wurden mit der Multifunktionsspritze unter Wasser- und Lufteinsatz entfernt. Danach wurden die Wurzeln der Zähne gekürzt, und die Zähne exakt reponierbar in Silikon (Silaplast Futur, Detax GmbH, Ettlingen) eingebettet und nummeriert. Die Zähne wurden danach in destilliertem Wasser gelagert.

## 4. Material und Methode

---

### 4.3 Visuelle Befundung

Die visuelle Befundung der Zähne wurde von zwei Behandlern (1. Behandler: approbierte Zahnärztin, 16 Jahre Berufserfahrung; 2. Behandler: Student der Zahnmedizin im 8. Fachsemester) unter standardisierter Beleuchtung durchgeführt. Bei Bedarf wurde eine Multifunktionsspritze verwendet, um die betroffene Fläche zu trocknen. Bei abweichenden Meinungen der zwei Behandler hinsichtlich der Zuordnung der Zähne zu einer definitiven Untergruppe wurde diskutiert und so eine Konsensentscheidung getroffen. Grundlage für die visuelle Befundung der Zähne waren die Kriterien nach ICDAS bzw. Nyvad (vgl. Kapitel 2.5.1 bzw. 2.5.2).

### 4.4 Untersuchung mit Calcivis

Die Untersuchung der Zähne mittels Calcivis (Caries Activity and Demineralisation Imaging System) wurde mit einem Calcivis-Prototyp, inklusive Laptop und zugehöriger Software durchgeführt (Calcivis Ltd, Edinburgh). Unmittelbar vor den Messungen wurde das Protein, das in Pulverform in einem steril verpackten Behälter vorlag, mit destilliertem Wasser in einer vorgegebenen Konzentration (50 µg/ml) vermischt (Abbildung 4) und mittels einer Kanüle in einen Applikator aufgezogen (Abbildung 5). Der Applikator wurde in das Calcivishandstück, das ebenso die Kamera enthält, eingesetzt (Abbildung 6). Die Kamera wurde an den Laptop angeschlossen und das Programm Calcivis geöffnet.



Abbildung 4: Protein vor der Anwendung



Abbildung 5: Kameraeinsatz mit vorbereitetem Protein

#### 4. Material und Methode

---

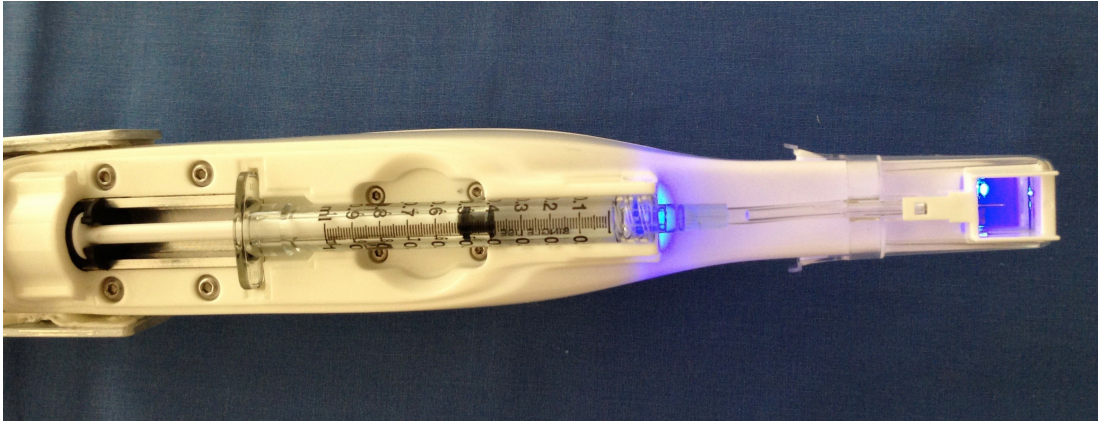


Abbildung 6: Calcivis-Handstück mit Kamerakopf und Spritze mit photosensitivem Protein

Die zu untersuchenden Flächen wurden durch den Behandler in einer dunklen Box, mit dem Calcivis erfasst und die Daten gespeichert (Abbildung 7). Durch das Auslösen des Aktivierungsknopfes im Handstück wurde das Protein (Konzentration 50 µg/ml) mit einer Menge von 50 µl direkt auf die zu untersuchende Zahnfläche appliziert (Abbildung 8). Unmittelbar nach diesem Vorgang (Dauer 185 ms) wurde die Abbildung der Zahnfläche am Bildschirm dargestellt und konnte auf das Vorliegen einer Aktivität (blaue Felder im Bereich des Messpunktes) beurteilt werden (Abbildung 9).

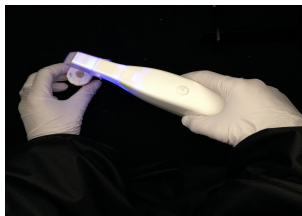


Abbildung 7: Kamera und Zahn vor der Aufnahme in der Box

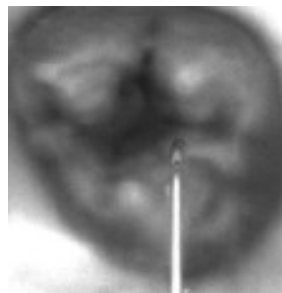


Abbildung 8: schwarz/weiß Aufnahme des Calcivis (Zahn Nr.25)

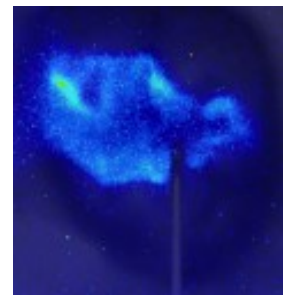


Abbildung 9: Biolumineszenzaufnahme des Calcivis (Zahn Nr.25)

Im weiteren Verlauf der Studie wurden die Zähne mittels einem für histologische Aufbereitung vorgesehenen Sägeband (200 µm) mittig durch die Läsion geteilt. Die Zähne wurden randomisiert in fünf Gruppen aufgeteilt, dabei wurden etablierte und aktuelle Verfahren der präventiven bzw. mikro-invasiven und regenerativen Versorgungsformen einer kariösen Läsion gewählt, um unterschiedliche Möglichkeiten der Inaktivierung von Läsionen einzubeziehen.

#### 4. Material und Methode

---

Die Gruppeneinteilung war wie folgt:

- Gruppe A (n = 6): Negative Kontrollgruppe, ohne Behandlung
- Gruppe B (n = 10): Applikation von Duraphat-Lack als etabliertes Verfahren (Colgate-Palmolive GmbH, Hamburg, Wirkstoff Natriumfluorid, 22,6 mg Fluorid/1ml)
- Gruppe C (n = 10): Anwendung des Kariesinfiltranten ICON als mikro-invasives Verfahren (DMG, Hamburg)
- Gruppe D (n = 10): Anwendung von Curodont Repair ('self-assembling' Peptid P11-4 als regeneratives Verfahren; Credentis, Windisch, Schweiz)
- Gruppe E (n = 10): Anwendung von Curodont Protect ('self-assembling' Peptid P11-4 als regeneratives Verfahren und Natriummonofluorophosphat 900 ppm; Credentis, Windisch, Schweiz)

Innerhalb der Untergruppen wurde jeweils eine Zahnhälfte nach Herstellerangaben mit dem der Gruppe zugeteilten Präparat behandelt und im Anschluss für sieben Tage in künstlichem Speichel (pH-Wert 6,5-6,7) bei 37 Grad gelagert. Die Lösung wurde täglich gewechselt und der pH-Wert überprüft. Die korrespondierende Zahnhälfte diente als interne Kontrollgruppe für den jeweiligen Zahn und wurde unbehandelt in destilliertem Wasser gelagert. Nach sieben Tagen wurden die Zahnhälften in die Silikonform reponiert, und es wurden neue Aufnahmen mit Calcivis erstellt. Die Zahnhälften wurden erneut auf das Vorliegen einer Aktivität der kariösen Läsion beurteilt; hierbei wurden beide Zahnhälften (behandelte und nicht behandelte Zahnhälfte) getrennt voneinander beurteilt (Abbildung 10).

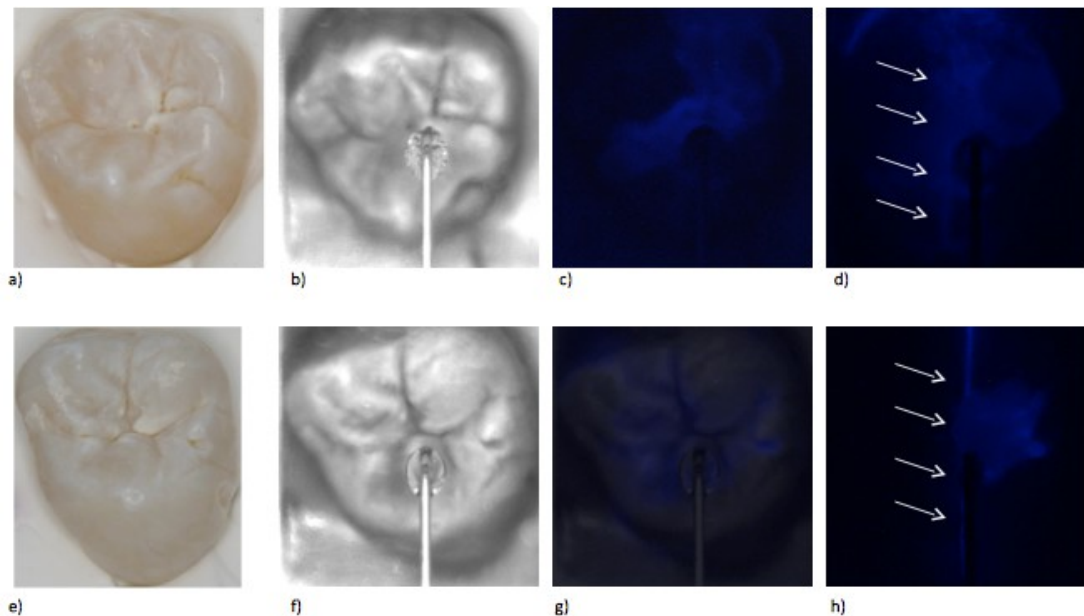


Abbildung 10: Exemplarische Darstellung von zwei Studienzähnen:

Obere Reihe: a) Molar mit okklusaler aktiver Läsion; b) Abbildung mit Calcivis, ohne Luminenszenz; c) Abbildung im Luminenszenz-Modus; d) Abbildung im Luminenszenz-Modus nach Schneiden (Pfeile entlang der Schnittstelle) und Behandlung der linken Seite mit Duraphat-Lack

Untere Reihe: e) Molar mit okklusaler aktiver Läsion; f) Abbildung mit Calcivis, ohne Luminenszenz; g) Abbildung im Luminenszenz-Modus; h) Abbildung im Luminenszenz-Modus nach Schneiden (Pfeile entlang der Schnittstelle) und Behandlung der linken Seite mit ICON

### 4.5 Histologische Untersuchung

Insgesamt wurden die Läsionen von 41 Zähnen histologisch aufbereitet und untersucht. Bei fünf Messpunkten wurde aufgrund der geringen Ausdehnung der Läsion keine Hemisektion durchgeführt.

#### 4.5.1 Herstellung der Zahnschnitte

Die Zahnschnitte wurden im Rahmen des zweiten Versuchsteils hergestellt. Hierbei wurden alle Zähne mit Hilfe einer Diamantbandsäge (200 µm Sägeblatt) mittig durch den definierten Messpunkt geteilt, sodass zwei Zahnhälften entstanden.

### 4.5.2 Erstellung digitaler Fotografien

Für die histologische Untersuchung der Zähne der in-vitro-Studie wurden mit einer Leica DFC Kamera mit Leica Mikroskopobjektiv Z6 APO M 420 (Leica Microsystems, Wetzlar) und mit Hilfe der Leica Qwin Software (Standard V 3.4.0) histologische Aufnahmen der Zahnschnitte erstellt (Abbildung 11 und 12).

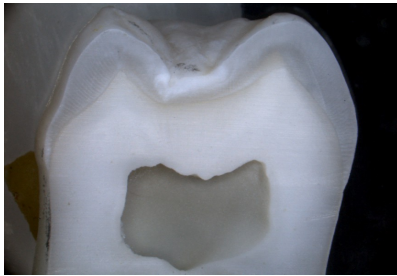


Abbildung 11: Zahnschnitt



Abbildung 12: Mit Methylrot-Lösung eingefärbter Zahnschnitt

### 4.5.3 Befundung der Zahnschnitte

Wie bereits zuvor in Kapitel 2.7 beschrieben, diente das Anfärben der Zahnschnitte mit Methylrot-Lösung als Goldstandard zur Beurteilung der Aktivität oder Inaktivität der kariösen Läsionen [McGregor 1962].

Aktive Läsionen nahmen eine rote Farbe an (Abbildung 12) und bei inaktiven Läsionen kam es zu einer Gelbfärbung.

## 4.6 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde mit SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) sowie dem Programm MedCalc (Version 15.6.1) durchgeführt.

### 4.6.1 Kreuztabellen und Chi-Quadrat

Zur Überprüfung von Zusammenhängen wurden die Befunde mittels Kreuztabellen dargestellt und die Zusammenhänge mit dem Chi-Quadrat ( $X^2$ )-Test analysiert.

### 4.6.2 Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

Zur Überprüfung der Befundkorrelation wurde der Rangkorrelationskoeffizient ( $r_s$ ) nach Spearman herangezogen. Dieser beschreibt im vorliegenden Fall den Zusammenhang zwischen zwei Möglichkeiten der diagnostischen Befunderhebung

und gibt diese Korrelation mit einem Wert an, dem Korrelationskoeffizienten ( $-1 < r_s < +1$ ). Ein positiver Korrelationskoeffizient ( $0 < r_s < +1$ ) drückt eine starke Korrelation aus, wohingegen ein Wert gegen Null für eine schwache Korrelation der Befunde steht. Wird der Korrelationskoeffizient negativ ( $-1 < r_s < 0$ ), drückt dies eine gegenläufige Korrelation aus. Nach RICKETTS et al. [1998] lässt sich die Korrelation der Befunde anhand der Größe des Korrelationskoeffizienten ( $r_s$ ) verdeutlichen. Sie legen für  $r_s = 0-0,3$  eine geringe Korrelation, für  $r_s = 0,3-0,7$  eine moderate Korrelation und für  $r_s = 0,7-1,0$  eine hohe Korrelation fest.

#### 4.6.3 Cohens Kappa-Statistik

Der Kappa-Koeffizient ( $\kappa$ ) nach COHEN [1968] wird als Maß für die Übereinstimmung zweier in Zusammenhang stehender Stichproben herangezogen. Hierbei muss zwischen der zweifachen Bewertung eines Beurteilers (intrapersonell) und der einfachen Bewertung zweier verschiedener Beurteiler (interpersonell) unterschieden werden. Die Übereinstimmung der Befunde (z.B. visuell vs. Biolumineszenz) in Bezug auf die Aktivität der Läsion wurde mit eben dieser Kappa-Statistik ermittelt. Zur Interpretation des Kappa-Koeffizienten lässt sich sagen, dass  $\kappa$  den Wert 1 annimmt, wenn die Beurteiler in all ihren Urteilen übereinstimmen. Kommt es zwischen den Beurteilern nur zu zufälligen Übereinstimmungen bezüglich Ihrer Urteile, so ist  $\kappa = 0$ . Treten Übereinstimmungen auf, deren Wahrscheinlichkeit noch kleiner ist als eine zufällige Übereinstimmung, so ist  $\kappa < 0$ , also negativ. LANDIS und KOCH [1977] deuten den Kappa-Wert wie folgt:

|                       |                               |
|-----------------------|-------------------------------|
| $\kappa < 0$          | schlechte Übereinstimmung     |
| $0 < \kappa < 0,2$    | geringe Übereinstimmung       |
| $0,21 < \kappa < 0,4$ | ausreichende Übereinstimmung  |
| $0,41 < \kappa < 0,6$ | moderate Übereinstimmung      |
| $0,61 < \kappa < 0,8$ | substantielle Übereinstimmung |
| $0,81 < \kappa < 1,0$ | perfekte Übereinstimmung      |

### 4.6.4 Receiver Operating Characteristic Curves

Receiver Operating Characteristic Curves (ROC-Kurven) sind statistische Verfahren, um auf der Grundlage von Spezifität und Sensitivität eines diagnostischen Tests unter anderem die Aussagekraft von Untersuchungsverfahren vergleichen zu können [Zöfel 2002]. In einem Diagramm wird auf der x-Achse die Spezifität von 0-1 (0% bis 100%) und mit selbiger Skalierung auf der y-Achse die Sensitivität aufgetragen. Trägt man die Werte innerhalb dieses Diagramms zusammen und verbindet sie durch eine Linie, so erhält man die sogenannte ROC-Kurve. Die ROC-Kurve ist ein geeignetes Mittel, um die Eigenschaften des Klassifikators zu beschreiben. Es lässt sich die optimale Klassifikator-Schwelle finden, indem man den Wert auf der ROC-Kurve aufsucht, der den größten Abstand zur Diagonale der Kurve aufweist. Außerdem lässt sich die diagnostische Güte eines Tests bewerten, indem man die „Area Under the Curve“ (AUC) anhand der ROC-Kurven berechnet und vergleicht [Hanley et al. 1983]. Das Signifikanzniveau liegt bei  $\alpha = 0,05$ . Hierbei ist die Klassifizierungsfähigkeit des Klassifikators umso höher, je größer der AUC-Wert ist. Dieser Wert ist im schlechtesten Fall 0 und im besten Fall bei einem Verfahren mit hoher Vorhersagbarkeit 1, wobei akzeptable Testergebnisse laut BÜHL und ZÖFEL [2000] bei Werten  $> 0,75$  vorliegen.

### 4.6.5 Spezifität und Sensitivität

Spezifität (SP) und Sensitivität (SE) sind Parameter, mit deren Hilfe die Validität, also die Güte eines Testverfahrens, beschrieben und bewertet wird.

Die Spezifität beschreibt hierbei die Fähigkeit eines Testverfahrens, tatsächlich gesunde Patienten auch als gesund zu identifizieren; sie wird auch als „richtig-negativ-Rate“ bezeichnet. Die Sensitivität, oder auch „richtig-positiv-Rate“, hingegen beschreibt die Fähigkeit des Tests, kranke Patienten als krank zu identifizieren. Eine hohe Spezifität wird angestrebt, wenn eine Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigt werden soll, eine hohe Sensitivität wird angestrebt, wenn eine Erkrankung mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden soll. Beide Werte werden in Prozent angegeben, wobei 100% das Maximum darstellt und anzustreben ist. Laut KINGMAN [1990] lässt sich ein diagnostisches Verfahren als gut bewerten, wenn die Summe aus Spezifität und Sensitivität  $> 160\%$  ist.

## 5. Ergebnisse

Untersucht wurden insgesamt 46 Seitenzähne bleibende Zähne (35 Molaren, 11 Prämolaren). Die Messpunkte lagen bei 30 Zähnen okklusal und bei 16 Zähnen auf den Glattflächen.

### 5.1 Visuelle Befundung nach ICDAS

Die visuelle Befundung nach ICDAS erfolgte anhand der bekannten Kriterien (siehe Kap. 2.5.1). Die Verteilung der zahnbezogenen Diagnosen zeigt das Diagramm in Abbildung 13.

Der Abbildung ist zu entnehmen, dass jeweils 15 Zähne mit Code 1 bzw. Code 2 befundet wurden. Dies entspricht einem Anteil von 32,6%. Mit Code 3, also mit Verlust der Schmelzstruktur im Bereich der Fissur ohne sichtbares Dentin, wurden insgesamt 9 Zähne (19,6%) befundet. Eine Schattenbildung im Dentin mit oder ohne Schmelzeinbruch konnte bei insgesamt 7 Zähnen (15,2%) festgestellt werden.

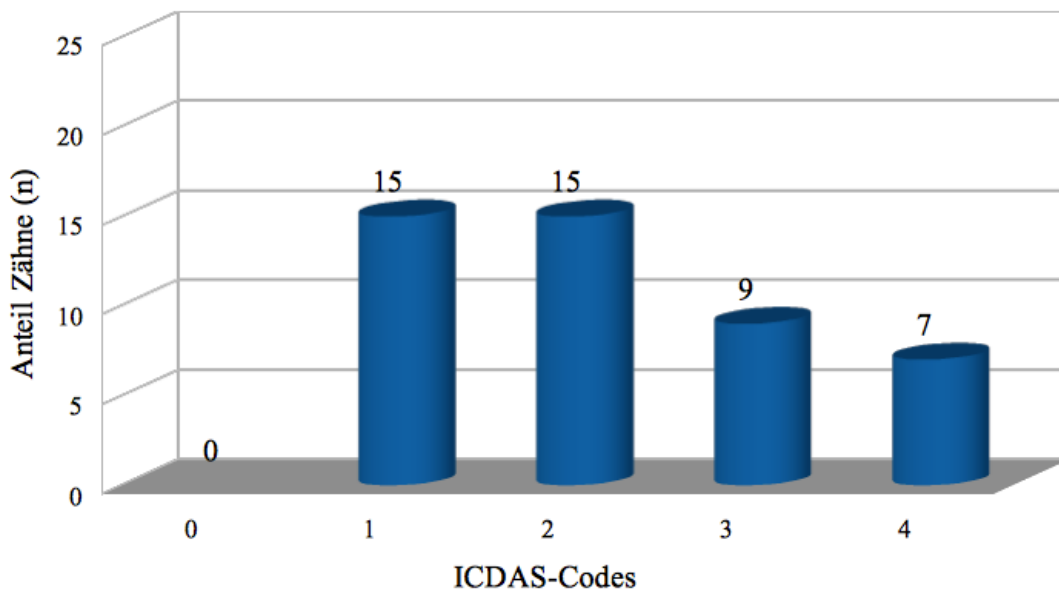


Abbildung 13: Verteilung ICDAS-Codes, zahnbezogen

## 5.2 Visuelle Befundung nach Nyvad

Die visuelle Befundung nach Nyvad erfolgte ebenfalls nach den bereits bekannten Kriterien zur klinischen Kariesdiagnostik von NYVAD et al. [1999] (siehe Kap. 2.5.2). Die Befunde wurden zahnbezogen ausgewertet, die Verteilung der zahnbezogenen Diagnosen zeigt das Diagramm in Abbildung 14.

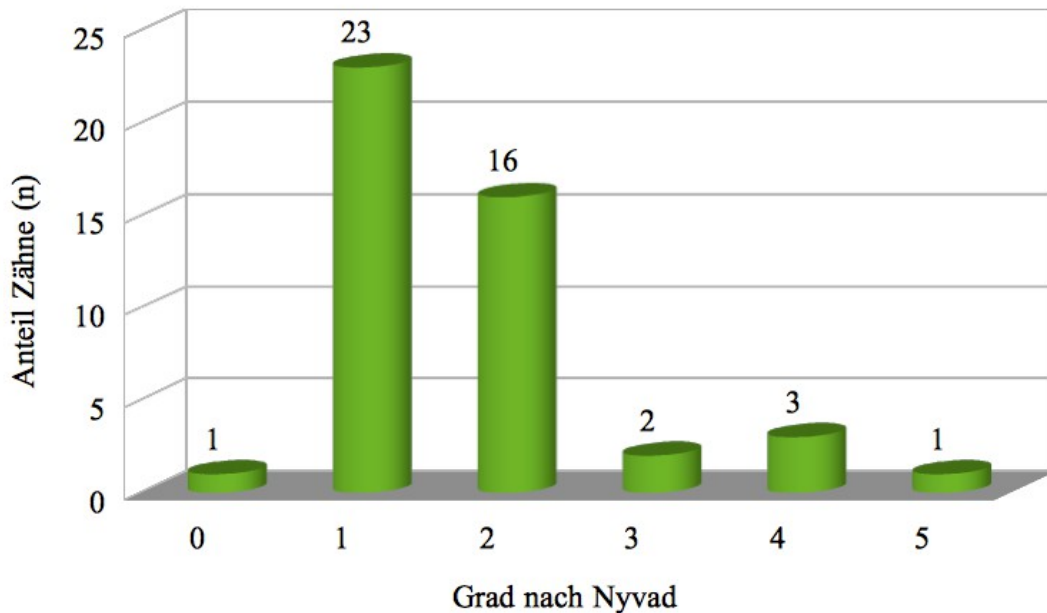


Abbildung 14: Verteilung Nyvad-Stadien, zahnbezogen

Abbildung 14 ist Folgendes zu entnehmen: Ein einziger Zahn (2,2%) wurde mit Grad 0 befundet, d.h. der Zahn wurden anhand der Nyvad-Kriterien als gesund eingestuft. Der größte Teil (50%) der insgesamt 46 Studienzähne wurde mit Grad 1 befundet, dies entspricht einer Stückzahl von insgesamt 23 Zähnen. Bei ihnen war bereits eine aktive Karies mit weißlich/gelblicher Verfärbung zu beobachten. 16 Zähne (34,8%) ließen sich Grad 2, also einer aktiven Karies mit Unterbrechung der Schmelzstruktur, zuordnen. Eine aktive Karies mit Schmelz-Dentin-Beteiligung und deutlicher Kavitätenbildung (Grad 3) lag bei insgesamt 2 Zähnen (4,3%) vor. 3 Zähne (6,5%) wiesen eine Läsion vierten Grades auf. Bei Ihnen lag eine inaktive Karies mit weißlicher/gelblicher/bräunlicher, bzw. glänzender/harter Veränderung der Schmelzoberfläche vor. Ein Zahn (2,2%) zeigte eine inaktive Karies mit Unterbrechung der Schmelzstruktur und ließ sich Grad 5 zuordnen. Die Grade 6 bis 9 waren bei der Auswahl der Studienzähne nicht vertreten.

### 5.3 Nyvad/ICDAS Befunde im Vergleich zu Calcivis-Messungen

Eine Übersicht über die Gesamtheit aller Karies-Befunde nach Nyvad- und ICDAS-Kriterien zeigt Tabelle 3 in Form einer Kreuztabellierung. Aufgeführt wird hier die Anzahl der Zähne in den verschiedenen Untergruppen in absoluten Zahlen.

Tabelle 3: Kreuztabellierung der Karies-Befunde nach Nyvad- und ICDAS-Kriterien

| ICDAS Kriterien | Nyvad-Kriterien |    |    |   |   |   | N Gesamt |
|-----------------|-----------------|----|----|---|---|---|----------|
|                 | 0               | 1  | 2  | 3 | 4 | 5 |          |
| 0               | 0               | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 0        |
| 1               | 1               | 11 | 1  | 0 | 2 | 0 | 15       |
| 2               | 0               | 11 | 3  | 0 | 1 | 0 | 15       |
| 3               | 0               | 0  | 7  | 1 | 0 | 1 | 9        |
| 4               | 0               | 1  | 5  | 1 | 0 | 0 | 7        |
| N Gesamt        | 1               | 23 | 16 | 2 | 3 | 1 | 46       |

Mit beiden visuellen Kriterien wurden 41 Messpunkte als aktive Läsion und fünf Messpunkte als nicht aktive Karies eingestuft. Bei einem Messpunkt gab es keine Übereinstimmung zwischen NYVAD- und ICDAS-Kriterien hinsichtlich der Aktivität der Läsion. Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung liegt bei 0,78. Wie in Tabelle 4 dargestellt, konnte bei fünf von insgesamt 46 Zähnen die Inaktivität der kariösen Läsion mittels Calcivis festgestellt werden. Demgegenüber standen 41 Zähne, die laut Calcivis-Messung eine aktive Läsion aufwiesen.

Tabelle 4: Kreuztabellierung der Aktivitäts-Befunde nach Nyvad- und ICDAS-Kriterien im Vergleich zu Calcivis-Messungen (Die übereinstimmenden Befunde sind fett markiert.)

| Calcivis-Aktivität | Nyvad-Aktivität |    | N Gesamt | ICDAS-Aktivität |    | N Gesamt |
|--------------------|-----------------|----|----------|-----------------|----|----------|
|                    | Nein            | Ja |          | Nein            | Ja |          |
| Nein               | 4               | 1  | 5        | 5               | 0  | 5        |
| Ja                 | 1               | 40 | 41       | 0               | 41 | 41       |
| N Gesamt           | 5               | 41 | 46       | 5               | 41 | 46       |

## 5. Ergebnisse

Die Kappa-Werte für die Übereinstimmung der Calcivis-Befunde bezüglich der Läsionsaktivität (ja/nein) im Vergleich zu den Nyvad/ICDAS-Befunden lag bei: Nyvad/Calcivis = 0,78 sowie ICDAS/Calcivis = 1,0. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei Nyvad/Calcivis eine substantielle und bei ICDAS/Calcivis sogar eine perfekte Übereinstimmung der Befunde vorlag. Die Korrelation der visuellen Verfahren und der Biolumineszenz-Methode war signifikant positiv ( $X^2$ -Test,  $p < 0,001$ , zweiseitig) und lag bei  $r_s$  (Nyvad/Calcivis) = 0,776 und  $r_s$  (ICDAS-Calcivis) = 1,0. Die zu Beginn aufgestellte Alternativhypothese (H1) wurde somit bestätigt.

### 5.4 Spezifität und Sensitivität Calcivis

Für die Bestimmung der diagnostischen Güte des Biolumineszenz-Verfahrens sind zunächst die visuellen Befunde hinsichtlich Aktivität als Referenz herangezogen worden. In Abbildung 15 sind die ROC-Kurven dargestellt.

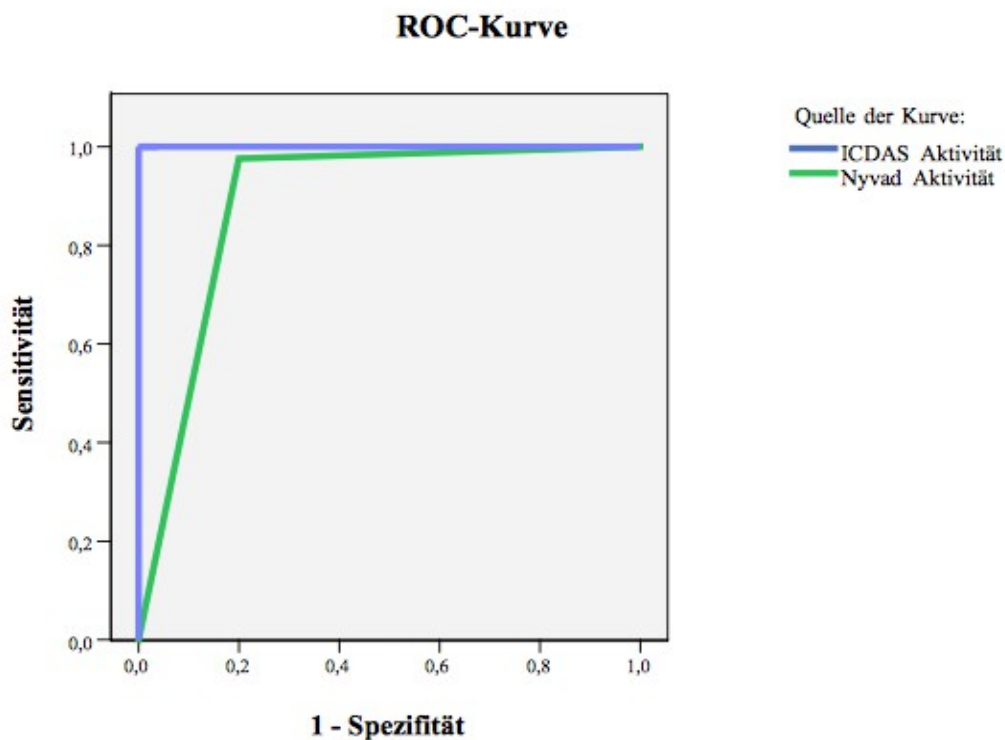


Abbildung 15: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurven für die Biolumineszenz-Methode im Vergleich zu visuellen Verfahren als Referenzwert

## 5. Ergebnisse

---

Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC), die als Maß für die diagnostische Güte herangezogen werden kann, lag bei 0,89 (Nyvad-Kriterien als Referenzwert) und bei 1,0 (ICDAS-Kriterien als Referenzwert) (Tabelle 5).

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant:  $p = 0,30$ . Gemessen am AUC-Wert lag laut BÜHL und ZÖFEL [2000] in beiden Fällen (Nyvad/ICDAS als Referenzwert) ein akzeptables Testergebnis vor. Galten die ICDAS-Kriterien als Referenzwert, so lagen Spezifität und Sensitivität des Biolumineszenzverfahrens sogar beide bei 100%. Galten die Nyvad-Kriterien als Referenzwert, so lag die Spezifität bei 80% und die Sensitivität bei 97,6% (Tabelle 5).

*Tabelle 5: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC), Spezifität und Sensitivität des Calcivis-Verfahrens zur Bestimmung der Aktivität einer Läsion, gemessen am Referenzwert 'visuelle Befundung'*

| Referenzwert                 | AUC  | Standardfehler | 95%<br>Konfidenzintervall | Spezifität<br>in % | Sensitivität<br>in % |
|------------------------------|------|----------------|---------------------------|--------------------|----------------------|
| Nyvad<br>Aktivitätskriterien | 0,89 | 0,11           | 0,68-1,0                  | 80                 | 97,6                 |
| ICDAS<br>Aktivitätskriterien | 1,0  | 0,00           | 1,0-1,0                   | 100                | 100                  |

### 5.5 Histologische Untersuchung

Nach der Hemisektion der Zähne mittig durch die Läsion und der Behandlung je einer Zahnhälfte nach Gruppenzuteilung (A-E) wurden weitere Messungen durchgeführt. Bei fünf Messpunkten/Zähnen wurden aufgrund der geringen Ausdehnung der Läsion keine Zahnschnitte angefertigt, sodass die Gesamtzahl der histologisch untersuchten Zähne 41 betrug. Der negativen Kontrollgruppe A wurden sechs Zähne zugeordnet, während die weiteren Zähne auf die Gruppen B-E (je zehn Zähne) aufgeteilt wurden. In Tabelle 6 und Tabelle 7 sind die Zuordnungen der Zähne auf die visuellen Kriterien (Nyvad und ICDAS) zusammengefasst. Als Referenz für das Vorhandensein einer Läsionsaktivität wurden die Ergebnisse der histologischen Färbung der Zahnschnitte herangezogen.

## 5. Ergebnisse

Tabelle 6: Verteilung der Zähne auf die experimentellen Gruppen, bezogen auf die Kriterien nach Nyvad (Gruppe A: Kontrollgruppe, Gruppe B: Duraphat-Fluoridlack, Gruppe C: ICON, Gruppe D: Curodont REPAIR, Gruppe E: Curodont PROTECT)

|                    |   | Art der Behandlung einer Zahnhälfte |           |           |                 |                  | Gesamt    |
|--------------------|---|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------------|------------------|-----------|
|                    |   | Kontrolle                           | Duraphat  | ICON      | Curodont Repair | Curodont Protect |           |
| Nyvad<br>Kriterien | 0 | 1                                   | 0         | 0         | 0               | 0                | 1         |
|                    | 1 | 1                                   | 4         | 6         | 6               | 6                | 23        |
|                    | 2 | 0                                   | 6         | 3         | 3               | 4                | 16        |
|                    | 3 | 0                                   | 0         | 1         | 1               | 0                | 2         |
|                    | 4 | 3                                   | 0         | 0         | 0               | 0                | 3         |
|                    | 5 | 1                                   | 0         | 0         | 0               | 0                | 1         |
| <b>Gesamt</b>      |   | <b>6</b>                            | <b>10</b> | <b>10</b> | <b>10</b>       | <b>10</b>        | <b>46</b> |

Tabelle 7: Verteilung der Zähne auf die experimentellen Gruppen, bezogen auf die Kriterien nach ICDAS (Gruppe A: Kontrollgruppe, Gruppe B: Duraphat-Fluoridlack, Gruppe C: ICON, Gruppe D: Curodont REPAIR, Gruppe E: Curodont PROTECT)

|                    |   | Art der Behandlung einer Zahnhälfte |           |           |                 |                  | Gesamt    |
|--------------------|---|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------------|------------------|-----------|
|                    |   | Kontrolle                           | Duraphat  | ICON      | Curodont Repair | Curodont Protect |           |
| ICDAS<br>Kriterien | 1 | 4                                   | 2         | 3         | 3               | 3                | 15        |
|                    | 2 | 1                                   | 3         | 3         | 3               | 5                | 15        |
|                    | 3 | 1                                   | 3         | 1         | 3               | 1                | 9         |
|                    | 4 | 0                                   | 2         | 3         | 1               | 1                | 7         |
| <b>Gesamt</b>      |   | <b>6</b>                            | <b>10</b> | <b>10</b> | <b>10</b>       | <b>10</b>        | <b>46</b> |

Die Korrelation der Calcivis-Messungen mit der Histologie lag für die behandelten Zahnhälften bei  $r_s = 0,47$  ( $p = 0,002$ ) und für die unbehandelten Zahnhälften bei  $r_s = -0,01$  ( $p = 0,95$ ). Nach RICKETTS et al. [1998] lag somit für die behandelte Zahnhälfte eine moderate Korrelation zwischen Calcivis-Messung und Histologie vor, wohingegen die Korrelation zwischen Calcivis-Messung und Histologie bei der unbehandelten Zahnhälfte gegenläufig war. Diese Ergebnisse wurden durch die Analyse der gepaarten Messreihen (Calcivis vs. Histologie) untermauert. So war der Unterschied in den Befunden der Calcivis-Messungen im Vergleich zur Histologie für die behandelten Zahnhälften nicht signifikant ( $p = 0,76$ ), während hinsichtlich der Aktivitäts-Beurteilung für die nicht behandelten Zahnhälften die Unterschiede zwischen dem Biolumineszenz-Verfahren und der Histologie signifikant waren ( $p = 0,005$ ). Die Kreuztabellen der Calcivis-Histologie-Befunde sind in Tabelle 8 dargestellt. Hier werden die Diskrepanzen zwischen dem Biolumineszenzverfahren und der Histologie deutlich. Bei insgesamt 41 befundeten Messpunkten lag die

## 5. Ergebnisse

Übereinstimmungsrate zwischen Calcivis- und histologischem Befund auf der behandelten Seite bei umgerechnet 73,2% und auf der unbehandelten Seite sogar nur bei 56,1%. Insgesamt war zu erkennen, dass in der Gruppe der behandelten Zahnhälften bei 22 der 41 Fälle (53,7%, grüne Felder) histologisch auch eine inaktive Karies nachgewiesen werden konnte (Tabelle 8). Von diesen 22 Fällen wurden 16 Messpunkte (72,7%, grüne Felder) ebenfalls mit dem Calcivis-System als inaktiv detektiert. Bei den unbehandelten Zahnhälften zeigten 24 der 41 Messpunkte (58,5%, rote Felder) histologisch Anzeichen einer aktiven Läsion. 21 dieser 24 Messpunkte (87,5%, rotes Feld) waren auch mittels Biolumineszenz als solche erkennbar.

Tabelle 8: Kreuztabellisierung der Aktivitäts-Befunde nach Calcivis-Messungen im Vergleich zu histologischen Befunden. Die übereinstimmenden Befunde sind fett markiert.

| Calcivis-Aktivität,<br>behandelte Seite   | Läsionsaktivität nach Histologie, behandelte Seite   |           | N Gesamt |
|---|--|-----------|----------|
|   | Nein   | Ja        |          |
| Nein                                      | <b>16</b>  | 5         | 21       |
| Ja  | 6  | <b>14</b> | 20       |
| N Gesamt                                  | <b>22</b>  | 19        | 41       |
|   |  |           |          |
| Calcivis-Aktivität,<br>unbehandelte Seite | Läsionsaktivität nach Histologie, unbehandelte Seite |           | N Gesamt |
|   | Nein   | Ja        |          |
| Nein                                      | 2  | 3         | 5        |
| Ja  | 15   | <b>21</b> | 36       |
| N Gesamt                                  | 17   | <b>24</b> | 41       |

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten für die verschiedenen Verfahren ein heterogenes Bild hinsichtlich der Arretierung der aktiven Karies. So waren bei den behandelten Zahnhälften (Tabelle 9) in der Fluorid-Gruppe in sechs von neun Fällen (66,7%, graues Feld) histologisch eine inaktive Läsion, d.h. eine Gelbfärbung nach Anwendung der Methylrot-Lösung erkennbar. Fünf dieser sechs Fälle (83,3%, graues Feld) waren auch mit dem Calcivis als inaktiv darstellbar, d.h. es ließ sich eine blaue Lumineszenz erkennen.

## 5. Ergebnisse

Tabelle 9: Kreuztabellierung der Aktivitäts-Befunde nach Calcivis-Messungen im Vergleich zu histologischen Befunden für die Subgruppen - behandelte Zahnhälften

| Läsionsaktivität nach Histologie, behandelte Seite |          | Calcivis-Aktivität, behandelte Seite |      | N Gesamt |
|--|----------|--------------------------------------|------|----------|
|  |          | Ja                                   | Nein |          |
| Kontrolle  | Ja       | 3                                    | 0    | 3        |
|  | Nein     | 0                                    | 2    | 2        |
|  | N Gesamt | 3                                    | 2    | 5        |
| Duraphat   | Ja       | 1                                    | 2    | 3        |
|  | Nein     | 1                                    | 5    | 6        |
|  | N Gesamt | 2                                    | 7    | 9        |
| ICON   | Ja       | 5                                    | 1    | 6        |
|  | Nein     | 0                                    | 3    | 3        |
|  | N Gesamt | 5                                    | 4    | 9        |
| Curodont Repair                                    | Ja       | 3                                    | 0    | 3        |
|  | Nein     | 3                                    | 3    | 6        |
|  | N Gesamt | 6                                    | 3    | 9        |
| Curodont Protect                                   | Ja       | 2                                    | 2    | 4        |
|  | Nein     | 1                                    | 4    | 5        |
|  | N Gesamt | 3                                    | 6    | 9        |

Bei der Betrachtung der unbehandelten Zahnhälften (Tabelle 10) der Fluorid-Gruppe ist zu vermuten gewesen, dass alle Läsionen histologisch eine aktive Läsion aufwiesen. Dies war aber nur bei sechs der neun Zahnhälften (66%, rosa Feld) der Fall. Diese wurden jedoch alle vom Calcivis-System als aktive Karies erkannt (rosa Feld). Diese Ergebnisse konnten für die anderen Produkte in ähnlicher Weise interpretiert werden.

## 5. Ergebnisse

Tabelle 10: Kreuztabellierung der Aktivitäts-Befunde nach Calcivis-Messungen im Vergleich zu histologischen Befunden für die Subgruppen - unbehandelte Zahnhälften

| Läsionsaktivität nach Histologie, unbehandelte Seite |          | Calcivis-Aktivität, unbehandelte Seite |      | N Gesamt |
|--|----------|--|------|----------|
|  |          | Ja                                     | Nein |          |
| Kontrolle  | Ja       | 2                                      | 0    | 2        |
|  | Nein     | 1                                      | 2    | 3        |
|  | N Gesamt | 3                                      | 2    | 5        |
| Duraphat   | Ja       | 6                                      | 0    | 6        |
|  | Nein     | 3                                      | 0    | 3        |
|  | N Gesamt | 9                                      | 0    | 9        |
| ICON   | Ja       | 5                                      | 2    | 7        |
|  | Nein     | 2                                      | 0    | 2        |
|  | N Gesamt | 7                                      | 2    | 9        |
| Curodont Repair                                      | Ja       | 4                                      | 0    | 4        |
|  | Nein     | 5                                      | 0    | 5        |
|  | N Gesamt | 9                                      | 0    | 9        |
| Curodont Protect                                     | Ja       | 4                                      | 1    | 5        |
|  | Nein     | 4                                      | 0    | 4        |
|  | N Gesamt | 8                                      | 1    | 9        |

Die Verteilungen der Ergebnisse für alle Subgruppen sind in Tabelle 9 für die behandelten Zahnhälften sowie Tabelle 10 für die unbehandelten Zahnhälften dargestellt. Der Chi-Quadrat ( $X^2$ )-Test zeigte in der Gruppe der behandelten Zähne einen signifikanten Zusammenhang der Befunde für die Kontrollgruppe ( $p = 0,025$ ) und für das ICON ( $p = 0,018$ ). Die Übereinstimmungsrate zwischen Calcivis-Messung und histologischem Befund lag bei der Kontrollgruppe bei 100% und bei der ICON-Gruppe bei 88,9%. In allen anderen Subgruppen (Duraphat, Curodont REPAIR, Curodont PROTECT) lag in lediglich 66% der Fälle eine Übereinstimmung zwischen der Calcivis-Messung und dem histologischen Befund vor. Für die unbehandelten Hälften gab es keine signifikanten Zusammenhänge in der Bestimmung der Aktivität mittels Calcivis und Histologie ( $p$ -Wert in jeder Subgruppe  $> 0,05$ ). Hier lag die Übereinstimmung zwischen Calcivis-Messung und histologischem Befund bei maximal 66,6% (Duraphat) und im schlechtesten Fall sogar nur bei 44,4% (Curodont REPAIR, Curodont PROTECT). In der Subgruppen ICON und in der Kontrollgruppe lag die Übereinstimmung in Histologie- und Calcivis-Befund bei 55,6% bzw. 80%. Zur Bestimmung der diagnostischen Güte des Calcivis-Systems, gemessen am Goldstandard Histologie wurden ebenfalls ROC-

## 5. Ergebnisse

Kurven konstruiert und die Fläche unter der Kurve (AUC) als Maß für die Aussagekraft hinsichtlich der Aktivität einer Läsion herangezogen (Abbildung 16). Der AUC-Wert lag mit 0,74 (behandelte Seite) und 0,50 (unbehandelte Seite) unter 0,75; somit lag laut BÜHL und ZÖFEL [2000] kein akzeptables Testergebnis vor (Tabelle 11).

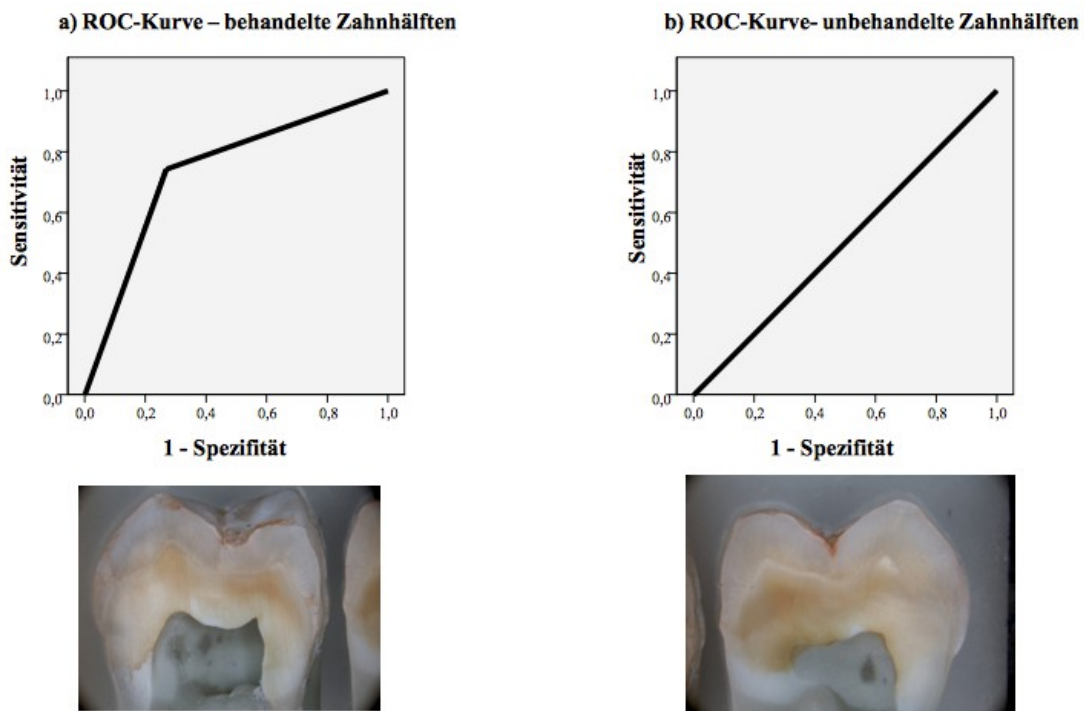


Abbildung 16: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurven für die Biolumineszenz-Methode im Vergleich zur Histologie und exemplarische Darstellung der Zahnschnitte (korrespondierende Aufnahmen zu Abb. 10 e-h); a) Für behandelte Zahnhälften b) Für unbehandelte Zahnhälften, es ist eine Rotfärbung der okklusalen Läsion sichtbar.

Die entsprechenden Daten zur Spezifität und Sensitivität sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Wie man hieraus entnehmen kann, lagen Spezifität und Sensitivität des Biolumineszenzverfahrens auf der behandelten Seite bei 73,7% bzw. 73,9% und auf der unbehandelten Seite bei 87,5% bzw. 11,8%.

Tabelle 11: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC), Spezifität und Sensitivität des Calcivis-Verfahrens zur Bestimmung der Aktivität einer Läsion, gemessen am Goldstandard 'Histologie'

|                    | AUC  | Standardfehler | 95% Konfidenzintervall | Spezifität in % | Sensitivität in % |
|--------------------|------|----------------|------------------------|-----------------|-------------------|
| Behandelte Seite   | 0,74 | 0,08           | 0,58-0,89              | 73,7            | 73,9              |
| Unbehandelte Seite | 0,50 | 0,09           | 0,32-0,68              | 87,5            | 11,8              |

### 6. Diskussion

#### 6.1 Diskussion der Problemstellung

Eine fundierte Kariesdiagnostik mit anschließender Therapie sollte in der heutigen Zeit aufgrund der immer mehr an Bedeutung gewinnenden Aspekte der Kariesprävention sowie der konservierenden Zahnheilkunde für den versierten Behandler von sehr großer Bedeutung sein. Für die Therapieplanung gewinnt jedoch neben der Lage und Ausdehnung einer kariösen Läsion immer mehr die Aktivität der Läsion an Bedeutung. Eben diese Aktivität lässt sich unter anderem mit den bekannten Kriterien nach NYVAD et al. [1999] sowie nach ICDAS [2009] beurteilen. Diese zwei Methoden detektieren Karies rein anhand visuell-taktiler Gesichtspunkte, was für den Behandler die Kariesdiagnostik in manchen Fällen (z.B. Initiailläsionen) oft schwierig macht. Aus diesem Grund wird vermehrt die Entwicklung verbesserter Diagnostikmethoden gefordert, die in der Lage sind, vor allem initiale Läsionen frühzeitig zu erkennen, um dann präventive oder minimalinvasive Interventionsmöglichkeiten einleiten zu können. In der vorliegenden Studie wurde erstmalig die Eignung des neu eingeführten digitale Systems Calcivis zur Bestimmung der Aktivität einer kariösen Läsion im Vergleich zu den zwei vorher genannten visuellen Kariesdetektionsverfahren überprüft.

Während die visuelle und apparative Detektion der Zahnkaries seit langer Zeit Gegenstand der Forschung ist [Jablonski-Momeni 2012; Longbottom et al. 2013], liegen nur wenige Studien zur Beurteilung der Aktivität einer Läsion vor [Ekstrand et al. 2009]. Jedoch ist genau diese Aktivität der Läsion neben ihrer frühzeitigen Detektion wesentlicher Bestandteil der Kariesdiagnostik, um im Anschluss daran geeignete Therapiemaßnahmen einleiten zu können [Angmar-Månsson et al. 1998; Paris et al. 2012]. Ein Grund für die geringe Evidenz bei der Erfassung der Läsionsaktivität liegt sicherlich darin, dass es noch keinen absolut geeigneten Goldstandard hierfür gibt. Während die histologische Validierung von kariösen Läsionen als ein anerkannter Goldstandard eingesetzt wird, kann dieses Verfahren nicht uneingeschränkt für die Beurteilung der Aktivität einer Läsion herangezogen werden. In der vorliegenden Studie diente das Anfärben von histologischen Schnitten mittels Methylrot-Lösung als Goldstandard für die Bestimmung der Läsionsaktivität

[Ekstrand et al. 1998; MCGregor 1962]. Im Rahmen der Studie wurden die Zähne nach der initialen Erfassung der Kariesaktivität unterschiedlichen Subgruppen zugeordnet, denen verschiedene Behandlungsoptionen zugeteilt waren. Hierbei galt je eine Zahnhälfte als interne Kontrolle. Es wurden bekannte Materialien verwendet, von denen zu erwarten war, dass sie bei der Inaktivierung von initialen und moderaten Läsionen eine Rolle spielen bzw. dass sie die Progression einer kariösen Läsion verhindern (Duraphat-Fluoridlack, ICON, Curodont PROTECT, Curodont REPAIR).

Da die eingangs erwähnten visuellen Detektionsverfahren anhand der Kriterien nach NYVAD et al. [1999] und ICDAS [2009] in bisherigen Studien gute Ergebnisse bezüglich der Sensitivität und Spezifität sowie der Reproduzierbarkeit lieferten [Jablonski-Momeni et al. 2008a; Jablonski-Momeni et al. 2008b; Shoaib et al. 2009], war es Ziel dieser Dissertationsschrift, erstmalig zu überprüfen, ob die Befunde des neu eingeführte Systems Calcivis positiv mit den Kriterien nach ICDAS bzw. NYVDAD et al. korrelieren (Alternativhypothese H1).

### **6.2 Diskussion von Material und Methode**

#### **6.2.1 Auswahl und Lagerung der Zähne**

Um der Austrocknung der Hartschubstanz vorzubeugen, wurden die 46 Zähne während der In-Vitro-Studie im Lagerungsmedium Wasser aufbewahrt, das schon bei früheren Studien erfolgreich verwendet wurde [Jablonski-Momeni et al. 2010b, 2011a, 2011b]. Als Lagerungsmedium für Zähne können neben Wasser auch noch Alkohol, Formalin, Chloramin, Natriumhypochlorid und Thymol [Bader und Shugars 2004; Burin et al. 2005 Cortes et a. 2003; Francescut und Lussi 2003; Francescut et al. 2006; Shi et al. 2000] verwendet werden. Im Rahmen dieser Studie wurde unter anderem auf zwei visuelle Kariesdetektionsverfahren (Nyvad, ICDAS) zurückgegriffen, für die ein Zahn sowohl im feuchten als auch im trockenen Zustand befundet werden muss. Nach erfolgter Trocknung der Zähne mittels Multifunktionsspritze konnte eine anschließende Hydratisierung der Zähne somit gewährleistet werden. Verschiedene Lagerungsmedien können zudem nach FRANCESCUT et al. [2006] und JABLONSKI-MOMENI et al. [2010] Einfluss auf

das Fluoreszenzverhalten der extrahierten Zähne bzw. derer Oberflächen nehmen. Des Weiteren kann z.B. die Lagerung von extrahierten Zähnen in Natriumhypochlorid (NaOCl) einen signifikanten Rückgang der Laserfluoreszenzwerte zur Folge haben [Burin et al. 2005]. Nicht nur zuletzt aus den angeführten Gründen wurde entschieden, die Zähne in Wasser zu lagern, da davon auszugehen ist, dass der Einfluss des Lagerungsmediums auf die Biolumineszenz dem Einfluss auf die Fluoreszenz nahe kommt. Im Studienverlauf schloss sich die Einteilung der Zähne in die Subgruppen mit anschließender Hemisektion an. Es wurde je eine Zahnhälfte mit einem der Subgruppe zugeteilten Präparat behandelt; und im Anschluss wurden alle Zähne für sieben Tage in künstlichem Speichel gelagert. Eine bekannte und oft verwendete Form von künstlichem Speichel ist die Rezeptur nach KLIMEK et al. [1982]. Die Lagerung von Zähnen in eben diesem Kunstspeichel und dessen eventuellen Einfluss auf Fluoreszenz- bzw. Biolumineszenzmessungen ist bisher in keiner Studie geklärt worden. Insofern kann auch die Lagerung nach der Behandlung zu falschen Befunden geführt haben. Das im künstlichen Speichel enthaltene Kalzium kann in manchen Fällen zu einer falsch-positiven Reaktion beigetragen haben. Hier bedarf es weiterführender Studien und einer Methodenoptimierung. Mit Sicherheit stellte hier z.B. eine In-vivo durchgeführte Studie unter Berücksichtigung aller ethischen Aspekte einen weitaus besseren Lösungsansatz dar, da sich unabhängig vom Lagerungsmedium eindeutige Biolumineszenzmessungen durchführen ließen.

### **6.2.2 Visuelle Untersuchung (ICDAS, Nyvad)**

Aufgrund der im Praxisalltag relativ leicht zu verwirklichenden visuellen Befundung kariöser Zahnflächen durch den Behandler wurden mit dem 'International Caries Detection and Assessment System' (ICDAS) sowie den Nyvad-Kriterien zwei visuelle Methoden geschaffen, die sich als standardisierte Verfahren für die Kariesdetektion im klinischen Alltag sowie in Lehre und Studien eignen [Pitts 2004]. Vor allem die Aktivität einer kariösen Läsion steht beim ICDAS und auch bei den Kriterien nach NYVAD et al. [1999] im Vordergrund. Dies stellt zum Beispiel einen großen Unterschied zu der durch die WHO [1997] veröffentlichten Definition der Karies dar, nach der eine kariöse Läsion durch das Vorhandensein einer eindeutigen

Kavitation mit tastbaren, weichen Schmelzrändern gekennzeichnet ist. Das ICDAS bietet im Hinblick auf die Diagnose okklusaler Karies ein System, das sich in sieben Stufen gliedert (Code 0-6). Die Codes 1 und 2 stehen im Rahmen des ICDAS für eine erkennbare Schmelzkaries am trockenen (Code 1) bzw. feuchten Zahn (Code 2), während eine Dentinkaries mit den Codes 3-6 beschrieben wird. Vorangegangene Studien haben bereits gezeigt, dass das Verfahren nach ICDAS als valide für die Diagnose einer okklusalen Karies gesehen werden kann [Jablonski-Momeni et al. 2008a, 2008b]. Des Weiteren wurde bereits mehrfach die hohe Korrelation des ICDAS-Systems mit der Histologie aufgezeigt, was ebenfalls für die Validität des Kariesdetektionsverfahrens spricht [Rodrigues et al. 2008; Jablonski-Momeni et al. 2010]. Die Nyvad-Kriterien sind generell sehr klinisch orientiert und unterteilen kariöse Läsionen verstärkt nach deren Aktivität bzw. Inaktivität. So stehen die Grade 1-3 für eine aktive Karies, beginnend mit einer Schmelzkaries bis hin zur Dentinkaries, und die Grade 4-6 für eine inaktive Karies. Die durch die zwei visuellen Detektionsverfahren ermöglichte, gründlichere Befundung kariöser Läsionen sorgt für die Erfassung von Läsionen, denen im Vorfeld keinerlei Beachtung geschenkt wurde, nimmt man ausschließlich das Vorhandensein einer Kavitation als Zeichen einer Karies [Kühnisch et al. 2008]. Letztlich ist somit die Gesamtkariesprävalenz genauer fassbar, und prophylaktische Maßnahmen können rechtzeitig eingeleitet werden.

### **6.2.3 Messungen mit dem Calcivis-System**

Das aktuell eingeführte Calcivis-System dient der objektiven Erfassung und Darstellung von kariösen (Initial-)Läsionen auf Grundlage ihrer Aktivität (vgl. Kapitel 4.4). Durch den Vergleich verschiedener digitaler Aufnahmen und deren Anteil an Biolumineszenz kann der Behandler feststellen, ob es sich um eine aktive Läsion handelt und seine Therapie dadurch optimieren. Visuelle Verfahren (z.B. ICDAS, Nyvad) sind nicht in der Lage, die Aktivität einer Läsion digital darzustellen. Dabei können die Objektivierung und somit die Dokumentierbarkeit von oralen Befunden eine effektive Kommunikation mit Patienten erhöhen. Mit der Anwendung des Calcivis können durch die Digitalisierung der Messungen eine gesicherte Dokumentation und Verlaufskontrolle der Karies bezogen auf deren

Aktivitätsgrad ermöglicht werden, um die 'Compliance' für nicht-invasive oder mikro- bzw. minimal-invasive Therapieoptionen zu erhöhen. Ein sogenanntes digitalisiertes 'Karies-Monitoring' wird unter anderem von ANTTONEN et al. [2004] empfohlen. Nicht zu vergessen ist der Vorteil der digitalen Dokumentation und der damit in Zusammenhang stehenden direkten Abrufbarkeit der Befunde, die im Rahmen von Recall-Sitzungen mit aktuellen Befunden verglichen werden können. Dadurch kann auch eine verbesserte Qualitätskontrolle in der zahnärztlichen Praxis erreicht werden.

### **6.2.4 Histologie als Goldstandard**

Zur Überprüfung der Validität eines neuen Systems zur Detektion von Karies wird ein sogenannter Goldstandard benötigt. Hierfür hat sich die Beurteilung von Zahnschnitten anhand ihrer Histologie bewährt [Huysmans und Longbottom 2004]. In der vorliegenden Studie diente das Anfärben von histologischen Schnitten mittels Methylrot-Lösung als Goldstandard für die Bestimmung der Läsionsaktivität [Ekstrand et al. 1998; MCGregor 1962]. Wie bereits in *Material und Methode* beschrieben (vgl. Kap. 4.5.3), kann mittels Methylrot über den Farbumschlag an der Läsion gezeigt werden, ob es sich um eine aktive (rot, pH Wert < 5,5) oder inaktive/arretierte Veränderung (gelb, pH-Wert > 5,5) handelt.

An insgesamt fünf der 46 Messpunkte war aufgrund der geringen Ausdehnung der Läsion keine Histologie durchführbar. Zurzeit liegen keinerlei Untersuchungsergebnisse vor, inwieweit die hier in den unterschiedlichen Subgruppen verwendeten Materialien (Fluorid, Kariesinfiltrant, Curolox-Technologie) den pH-Wert-Umschlag der Methylrot-Lösung oder auch die Aussage des Biolumineszenz-Verfahrens Calcivis beeinflussen. Weitere Grundlagenstudien sind hier sicherlich notwendig. Im Rahmen der dieser Arbeit zu Grunde liegenden In-Vitro-Studie wurde die Validität des Calcivis-Systems unter anderem anhand von Zahnschnitten überprüft, welche durch Hemisektion der zu untersuchenden Läsion entstanden sind. In diesem Zusammenhang sollte die Problematik der Herstellung eines korrekten Zahnschnittes erwähnt werden, die sich aus der Komplexität und dreidimensionalen Ausdehnung von Fissur und Läsion ergibt. Oft ist nicht gewährleistet, dass die Hemisektion den tiefsten Punkt der Kariesausdehnung erfasst. Die Anfertigung von Serienschnitten

durch die Läsion ist möglicherweise genauer.

Die histologische Evaluation von Zahnschnitten gilt schon lange als Goldstandard im Rahmen der diagnostischen Kariesforschung [Downer 1975]. Innerhalb der Studie wurden mit einer Leica-Kamera und Mikroskopobjektiv digitale Aufnahmen der Zahnschnitte erstellt und anschließend untersucht (vgl. Kapitel 4.5.2). Wie eine vorangegangene Studie zeigt, ist die Untersuchung von Zahnschnitten anhand digitaler Bilder mit der direkten Untersuchung am Mikroskop gleichzusetzen [Jablonski-Momeni et al. 2009].

### **6.3 Diskussion der Ergebnisse**

#### **6.3.1 Verteilung nach ICDAS/Nyvad-Codes**

Der Zusammenhang zwischen der visuellen Befundung nach ICDAS und den Nyvad-Kriterien war signifikant positiv ( $X^2$ -Test,  $p = 0,04$ ). Mit beiden visuellen Kriterien wurden 41 Messpunkte als aktive Läsion und fünf Messpunkte als nicht aktive Karies eingestuft. Bei einem Messpunkt gab es keine Übereinstimmung zwischen Nyvad- und ICDAS-Kriterien hinsichtlich der Aktivität der Läsion. Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung lag bei 0,78. Die in der vorliegenden Studie angewendeten visuellen Verfahren (Nyvad/ICDAS) beschreiben die Merkmale der Läsion hauptsächlich hinsichtlich Farbe, Glanz, Oberflächenrauigkeit sowie der Konsistenz. Die Kriterien nach NYVAD et al. [1999] zielen zusätzlich noch auf das Vorhandensein von Plaque an Kariesprädispositionsstellen ab. Da die Zähne in der vorliegenden Studie vor der Befundung gereinigt worden waren (Bürstchen und Reinigungspaste Clinpro Prophy Paste von 3M ESPE), wurde bei der Anwendung der Nyvad-Kriterien eine potentielle Plaqueakkumulation an den zu beurteilenden Messpunkten angenommen. Dies könnte ggf. zu Fehlinterpretationen bei der Anwendung dieser Kriterien geführt haben, die sich in den Ergebnissen bezüglich Spezifität und Sensitivität des Calcivis-Systems, gemessen an den visuellen Verfahren, wiederfinden (Tabelle 5). Dennoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Konkret bezieht sich diese Abweichung auf einen Messpunkt, bei dem gemäß Nyvad-Kriterien eine Aktivität vorlag, aber nicht nach der ICDAS-Definition (Tabelle 4, orangefarbene Felder). Da die Einteilung der Studienzähne

anhand der visuellen Kriterien nach ICDAS/Nyvad lediglich durch die Konsensentscheidung eines unerfahrenen Behandlers (8. Semester der Zahnmedizin) und einer erfahrenen Zahnärztin (16 Jahre Berufserfahrung) durchgeführt wurde, kann außerdem nicht davon ausgegangen werden, dass die Einteilung aller Zähne definitiv korrekt durchgeführt wurde. Hier wäre eine größer angelegte Studie mit mehreren Studienzähnen und einer größeren Anzahl von Behandlern (Konsensentscheidung) sicherlich noch genauer. Zudem wurde innerhalb der In-vitro-Studie die Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit von Behandler 1 und 2 nicht ermittelt, da die Zuordnung der Zähne zu den entsprechenden Codes nach ICDAS/Nyvad nur jeweils einmal erfolgte. Abschließend ist die Tatsache zu erwähnen, dass die Blutungsneigung der Gingiva ebenfalls als Prädiktor für die Aktivität von Läsionen nahe am Zahnfleischsaum herangezogen werden kann [Ekstrand et al. 1998]. Für ein In-vitro-Studiendesign kann dieses Merkmal jedoch nicht als Faktor herangezogen werden und blieb somit unberücksichtigt.

### **6.3.2 Korrelationen zwischen ICDAS/Nyvad und Calcivis**

Der Korrelationskoeffizient ( $r_s$ ) nach Spearman zwischen den visuellen Befunden und der Biolumineszenzmethode war signifikant positiv ( $p < 0,001$ , zweiseitig) und lag bei  $r_s$  (Nyvad/Calcivis) = 0,776 und  $r_s$  (ICDAS/Calcivis) = 1,0. Hieraus ergab sich nach RICKETTS et al. [1998] jeweils eine hohe Korrelation des Biolumineszenzverfahrens mit der entsprechenden visuellen Detektionsmethode. Die Kappa-Werte als Kennzeichen für die Übereinstimmung der Befunde (z.B. visuell vs. Biolumineszenz) in Bezug auf die Aktivität der Läsion lagen für Nyvad/Clacivis bei  $\kappa = 0,78$  und ICDAS/Calcivis = 1,0. Nach LANDIS und KOCH [1977] lag somit eine substantielle bzw. sogar perfekte Übereinstimmung der Befunde vor. In vorangegangenen Studien wurde bereits gezeigt, dass vor allem das Kariesdetektionsverfahren nach ICDAS als valide für die Diagnose einer okklusalen Karies gesehen werden kann [Jablonski-Momeni et al. 2008a, 2008b]. Die im Rahmen dieser Studie nachgewiesene hohe Korrelation der Calcivis-Befunde mit den sich im Alltag bewährten Kariesdetektionsmethoden nach ICDAS bzw. Nyvad lässt die Schlussfolgerung zu, dass der Einsatz des Calcivis-Systems als durchaus gewinnbringend anzusehen ist. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) wurde somit widerlegt und die

Alternativhypothese (H1) bestätigt. Da es im Vorfeld dieser Dissertationsschrift keinerlei Publikation gab, die sich mit einer solchen Korrelation der Befunde bzw. mit dem Calcivis-System als solchem überhaupt befasst hat, lassen sich die Ergebnisse diesbezüglich nicht einordnen.

### **6.3.3 Korrelationen zwischen Histologie und Calcivis**

Der Korrelationskoeffizient ( $r_s$ ) nach Spearman zwischen dem Biolumineszenz-Verfahren Calcivis und dem Goldstandard Histologie lag bei den behandelten Zahnhälften bei 0,47 ( $p=0,002$ ; moderate Korrelation) und bei den unbehandelten Zahnhälften bei -0,01 ( $p=0,95$ ; gegenläufige Korrelation). Der Unterschied in den Befunden der Calcivis-Messungen im Vergleich zur Histologie für die behandelten Zahnhälften war somit nicht signifikant, während hinsichtlich der Aktivitäts-Beurteilung für die unbehandelten Zahnhälften die Unterschiede signifikant waren. Während die histologische Validierung von kariösen Läsionen als ein anerkannter Goldstandard eingesetzt wird [Downer 1975], kann dieses Verfahren nicht uneingeschränkt für die Beurteilung der Aktivität einer Läsion herangezogen werden. Dies könnte mitunter ein Grund für das Vorliegen einer moderaten bzw. gar gegenläufigen Korrelation sein. Auch die Vorgehensweise der Hemisektion für die Herstellung der Zahnschnitte könnte zu einer Verfälschung der histologischen Befundung geführt haben (vgl. Kapitel 6.2.4). Eine histologische Validierung anhand von Serienschnitten wäre hier genauer. Hinzu kommt, dass bisher nicht geklärt wurde, inwieweit die verschiedenen Präparate zur Arretierung der Karies (Fluoridlack, Kariesinfiltrat, Curolox-Technologie) Einfluss auf die histologische Validierung kariöser Läsionen haben.

### **6.3.4 Spezifität und Sensitivität Calcivis**

Für das Biolumineszenzverfahren Calcivis konnte verglichen mit den Nyvad-Kriterien als Referenzwert eine Spezifität von 80% und eine Sensitivität von 97,6% berechnet werden (vgl. Tabelle 5). Nahm man die ICDAS-Kriterien als Referenz, so ergab sich sowohl für die Spezifität als auch für die Sensitivität des Calcivis ein Wert von 100%. Der von KINGMAN [1990] geforderte Wert einer summarischen Spezifität und Sensitivität von 160 für die Bewertung eines diagnostischen

## 6. Diskussion

---

Verfahrens war somit deutlich erreicht; und das Calcivis-System ist für den klinischen Alltag zu empfehlen.

Gemessen am Goldstandard Histologie ergeben sich im Rahmen der In-vitro-Studie folgende Werte für Spezifität bzw. Sensitivität: Auf den behandelten Zahnhälften erreichte das Calcivis-Verfahren eine Spezifität von 73,7% sowie eine Sensitivität von 73,9%; auf den unbehandelten Zahnhälften lag die Spezifität bei 87,5% und die Sensitivität bei 11,8% (vgl. Tabelle 11). In der vorliegenden Studie wurden die Zahnhälften innerhalb der Gruppen A-E zunächst unterschiedlichen Behandlungen ausgesetzt, und erst dann wurde das Methylrot im Rahmen der Histologie als Indikatorlösung angewendet. Die Daten zur Spezifität und Sensitivität des Calcivis gemessen am Goldstandard Histologie waren unterschiedlich hoch, was unter anderem daran liegen kann, dass die Läsionen teilweise sehr klein waren und möglicherweise nach dem Schneiden nicht immer auf beiden Zahnhälften angetroffen werden konnten. An dieser Stelle ist zudem anzumerken, dass die Zusammensetzung und Konzentration des von Calcivis verwendeten und als Biolumineszenzmarker eingesetzten Proteins zu einer fehlerhaften Darstellung von Aktivität bzw. Inaktivität der Läsionen geführt haben kann. Dies hätte ebenfalls Einfluss auf die Versuchsergebnisse. Um für jeden Schwellenwert eine Kombination aus Spezifität und Sensitivität berechnen zu können, wurde im Rahmen dieser Studie auch die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) berechnet. Somit erhielt man zusätzlich einen weiteren Wert, der die Güte des Biolumineszenzverfahrens näher beschreibt. Gemessen am Referenzwert 'visuelle Befundung' lag dieser Wert bei 0,89 (Nyvad-Kriterien als Referenz) bzw. 1,0 (ICDAS-Kriterien als Referenz). Beide Werte standen nach BÜHL und ZÖFEL [2000] für ein akzeptables Testergebnis. Gemessen am Goldstandard Histologie lag der Wert auf der behandelten Seite bei 0,74 und auf der unbehandelten Seite bei 0,50 und stellte, BÜHL und ZÖFEL [2000] nach zu urteilen, kein akzeptables Testergebnis dar. In diesem Zusammenhang ist unklar, ob mit den eingesetzten Verfahren zur Kariesinhibition im Rahmen der Studie definitiv eine Wirksamkeit erzielt werden konnte, ob durch die unterschiedlichen Inhaltsstoffe eine Darstellung des Effektes mit den hier angewendeten Verfahren der Histologie oder Biolumineszenz maskiert wurde oder ob es zu falsch-negativen Befunden gekommen ist. Eine Einordnung in den Kontext des gegen-

wärtigen Wissensstandes kann an dieser Stelle nicht erfolgen, da bislang keine Studien zum Calcivis-System vorliegen.

### **6.4 Schlussfolgerung und klinische Relevanz**

In der vorliegenden Studie wurde überprüft, wie die mit dem digitalen Calcivis-System erhobenen Befunde mit der visuellen Befundung nach ICDAS bzw. Nyvad korrelieren und ob zudem eine Korrelation zur Histologie vorlag. Zusätzlich sollte die Frage geklärt werden, ob das Calcivis die Stagnation von remineralisierten aktiven Läsionen nach der Behandlung mit verschiedensten Präparaten hinreichend erfassen kann. Der Vergleich zwischen der visuellen Kariesdiagnostik und dem Biolumineszenzverfahren zeigte Folgendes: Der Spearman-Korrelationskoeffizient ( $r_s$ ) lag bei 0,776 (Nyvad) bzw. 1,0 (Calcivis) und ergab in beiden Fällen hohe Korrelation. Eine nur moderate Korrelation wurde zwischen den Calcivis-Befunden bei den behandelten Zahnhälften und der Histologie festgestellt werden ( $r_s = 0,47$ ), bei den unbehandelten Zahnhälften lag sogar eine gegenläufige Korrelation vor ( $r_s = -0,01$ ). Vor diesem Hintergrund lässt sich schlussfolgern, dass der Einsatz des Biolumineszenz-Verfahrens Calcivis bei der Erfassung der Aktivität einer kariösen Läsion im Bereich der koronalen Karies in-vitro gute Ergebnisse liefert [Jablonski-Momeni und Lukas Kneib 2016]. Auch wenn sich die Ergebnisse von Laborstudien nicht uneingeschränkt auf die klinische Situation übertragen lassen, so können zumindest Tendenzen aufgezeigt werden. Da die vorliegende Studie als In-vitro-Studie angelegt war, können nicht alle Ergebnisse auf die klinische Situation übertragen werden. In diesem Zusammenhang sind vor allem experimentelle Faktoren wie der Einfluss verschiedener Lagerungsmedien (künstlicher Speichel) auf das Biolumineszenzverhalten anzuführen. Dennoch kann es als durchaus sinnvoll betrachtet werden, im Vorfeld einer klinischen Studie In-vitro-Untersuchungen durchzuführen. Dadurch können weiterführende Studien effizienter und aussagekräftiger gestaltet werden. Mit dem ICDAS wurde 2002 ein Kariesdetektionsverfahren eingeführt, mit dem es möglich ist, sowohl initiale als auch manifeste Läsionen zu detektieren. Bereits 1999 gelang es NYVAD et al., den wichtigen Faktor der Aktivität einer Läsion mit zu berücksichtigen. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass das Calcivis-System in der Lage ist, kariöse Läsionen zutreffend zu befunden.

## 6. Diskussion

---

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die erste Definition über das Vorliegen einer Karies jedoch visuell erfolgen sollte (ICDAS, Nyvad), da die Kamera des Calcivis für die reguläre Bilddarstellung nur wenig geeignet zu sein scheint. Die Bestimmung der Aktivität einer Karies bietet gerade bei initialen Läsionen den Vorteil, dass Zähne vorerst nicht zwingend invasiv versorgt werden müssen, sondern zunächst remineralisierende bzw. mikro-invasive Maßnahmen angewendet werden können. Ob und inwieweit der Erfolg remineralisierender, mikro-invasiver Maßnahmen mittels Biolumineszenzverfahren wie z.B. dem Calcivis-System darstellbar ist, konnte die vorliegende Studie nur bedingt klären; dies muss in weiteren Studien überprüft werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass das neue Biolumineszenz-Kamera-System Calcivis ein vielversprechendes Hilfsmittel zur Objektivierung kariöser Läsionen sowie zu deren Verlaufskontrolle darstellt. Vor allem das visuelle und quantitative Feedback, das der Behandler dem Patienten mit Hilfe des Calcivis-Systems liefern kann, erleichtert ihm die Kommunikation mit dem Patienten und führt zu einer erhöhten Compliance. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie sollten In-vivo-Studien durchgeführt werden, um den klinischen Einsatz wissenschaftlich zu evaluieren und um die Eignung der Kamera im zahnärztlichen Alltag zu untersuchen. Als ein weiteres Einsatzgebiet der Kamera kann die Beurteilung der Aktivität einer Wurzelkaries angeführt werden, die ebenfalls in weiterführenden Studien evaluiert werden sollte.

## 7. Zusammenfassung

### 7.1 Zusammenfassung Deutsch

#### *Korrelation des 'Calcivis® Caries Activity Imaging System' mit visuellen Kariesdetektionssystemen zur Erfassung von aktiven kariösen Läsionen – eine In-vitro-Studie*

**Ziel:** Eine adäquate Diagnose der Zahnkaries umfasst neben der Erfassung der Veränderung und deren Ausdehnung auch die Entscheidung über eine mögliche Aktivität der Läsion. Zur Beurteilung der Kariesaktivität werden primär visuell-taktile Kriterien herangezogen, mit deren Hilfe die Wahrscheinlichkeit bzw. Tendenz zur Progression einer kariösen Läsion abgeschätzt werden kann. Die vorliegende Studie zielte darauf ab, die Fähigkeit eines neuen digitalen Verfahrens zur Bestimmung der Aktivität einer Läsion mittels Biolumineszenzverfahrens (Calcivis® Caries Activity Imaging System) zu überprüfen.

**Material und Methode:** Für die Studie standen 46 extrahierte menschliche bleibende Seitenzähne zur Verfügung (35 Molaren, 11 Prämolaren). Je Zahn wurden bei einem Messpunkt die Ausdehnung und die Aktivität der Läsion nach den Kriterien von visuellen Kariesdetektionsverfahren (NYVAD et al. und ICDAS) klassifiziert. Alle Messpunkte wurden mit einem Prototyp des Calcivis-Systems nach Herstellerangaben erfasst. Die dabei entstandenen digitalen Abbildungen wurden auf Vorliegen einer Aktivität (Biolumineszenz, blaue Felder im Bereich der Messpunkte) beurteilt. Danach wurden die Zähne durch den Messpunkt geteilt und fünf Subgruppen zugeteilt. Innerhalb der Gruppen wurde je eine Hälfte des Zahnes mit einem der Gruppe zugeteilten Präparat zur Inaktivierung der Läsion behandelt (Duraphat-Fluoridlack, Kariesinfiltrant ICON, Curodont PROTECT, Curodont REPAIR, Kontrollgruppe). Danach wurden weitere Aufnahmen mit dem Calcivis System erstellt und die Aufnahmen erneut auf das Vorliegen einer Aktivität bzw. Inaktivität bewertet. Als Goldstandard zur Beurteilung der Aktivität diente das Anfärben der Zahnschnitte mit einem geeigneten Agens (Methylrot). Für die statistische Analyse der Daten wurden die Kappa-Statistik und der Rangkorrelations-

koeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) eingesetzt. Für die Bestimmung der diagnostischen Güte der Verfahren wurden Receiver-Operation-Characteristic Curves (ROC-Kurven) konstruiert und die Flächen unter den Kurven (AUC) verglichen. Das Signifikanzniveau lag bei  $\alpha = 0,05$ .

**Ergebnisse:** Mit beiden visuellen Kriterien (ICDAS, Nyvad) wurden 41 Messpunkte als aktive Läsion und 5 Messpunkte als nicht aktive Karies eingestuft. Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung zwischen Nyvad- und ICDAS-Kriterien hinsichtlich der Aktivität der Läsion lag bei 0,78. Die Kappa-Werte für die Übereinstimmung der visuellen Befunde im Vergleich zum Calcivis lagen bei: Nyvad/Calcivis = 0,78 sowie ICDAS/Calcivis = 1,0. Die Korrelation der visuellen Verfahren und der Biolumineszenz-Methode war signifikant positiv ( $p < 0,001$ , zweiseitig) und lag bei  $r_s$  (Nyvad/Calcivis) = 0,776 und  $r_s$  (ICDAS/Calcivis) = 1,0. Die diagnostische Güte (AUC) des Calcivis lag bei 0,89 (Nyvad-Kriterien als Referenzwert) und bei 1,0 (ICDAS-Kriterien als Referenzwert). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Die Korrelation der Calcivis-Messungen zur Histologie lag für die behandelten Zahnhälften bei  $r_s = 0,47$  ( $p = 0,002$ ), und für die unbehandelten Zahnhälften bei  $r_s = -0,01$  ( $p > 0,05$ ).

**Diskussion und Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen die Schlussfolgerung zu, dass der Einsatz des Calcivis bei der Erfassung der Aktivität einer kariösen Läsion im Bereich der koronalen Karies in-vitro gute Ergebnisse liefert. Das Verfahren stellt sich somit bezogen auf die Erfassung der Kariesaktivität als geeignet heraus, auch wenn die erste Definition über das Vorliegen einer Karies visuell erfolgen sollte, da die Kamera des Calcivis-Systems für die reguläre Bilddarstellung weniger geeignet zu sein scheint. Als vorteilhaft gilt, dass das Vorliegen einer aktiven, behandlungsbedürftigen Karies auch für den Patienten nachvollziehbar dargestellt werden kann. Die Bestimmung der Aktivität einer Karies bietet gerade bei initialen Läsionen den Vorteil, dass Zähne vorerst nicht zwingend invasiv versorgt werden müssen, sondern zunächst remineralisierende bzw. minimal-invasive Maßnahmen angewendet werden können. Ob und inwieweit der Erfolg solcher Maßnahmen auch mittels Biolumineszenzverfahren wie dem Calcivis darstellbar ist, kann die vorliegende Studie weitestgehend, jedoch noch nicht endgültig klären; dies müssen weiterführende Studien überprüfen.

## 7.2 Summary (English)

### *The Correlation of 'Calcivis® Caries Activity Imaging System' with Visual Systems of Detecting Dental Caries in Order to Discover Active Carious Lesions – an In-vitro Study*

**The Aim:** A proper diagnosis of caries includes the decision about the possible activity of the lesion apart from its detection, modification and extent. For assessing the activity of caries first of all visual-tactile methods are applied, with the help of which the probability or rather the tendency of the progression of a carious lesion can be estimated. The study on hand aims at checking the qualification of a new type of a digital process to categorize the activity of a lesion by means of the Calcivis Caries Activity Imaging System.

**Material and Method:** 46 extracted permanent human teeth were available for this study (35 molars, 11 pre-molars). The extent and activity of a lesion at an investigation site on each tooth were classified in accordance with the criteria of visual caries detection methods (NYVAD et al. and ICDAS). All investigation sites were recorded with a prototype of the Calcivis System according to the manufacturer's specifications. Thus resulting digital images were reviewed with regard to a possible activity (Bioluminescence, blue areas at the investigation sites). Afterwards the teeth were hemisectioned through the investigation site, randomized, and split up into five groups. Different methods for inactivation lesions were used on the tooth halves (fluoride, ICON caries infiltrant, Curodont PROTECT, Curodont REPAIR, control group). After that further images with the Calcivis System were produced and again assessed concerning the activity/inactivity. The gold standard used in the evaluation of activity or inactivity was the color transition of the tooth sections by means of methyl red solution. The kappa statistic and the rank correlation coefficient according to Spearman ( $r_s$ ) were used for the statistical analysis of the data. In order to categorize the diagnostic accuracy of the process, Receiver-Operation-Characteristic-Curves (ROC curves) were constructed and the area under the curves (AUC) were compared with each other. The level of significance was  $\alpha = 0.05$ .

**Results:** By the two visual criteria (ICDAS, Nyvad) 41 investigation sites as active lesions and 5 sites as inactive caries were categorized. The kappa value of the agreement between Nyvad and ICDAS criteria with regard to the activity of the lesion was at 0.78. The kappa values for the agreement of the visual findings to Calcivis were: Nyvad/Calcivis = 0.78 and ICDAS/Calcivis = 1.0. The correlation of the visual methods and the bioluminescence method was significantly positive ( $p < 0.001$ , two-sided), where  $r_s$  (Nyvad/Calcivis) = 0.776 and  $r_s$  (ICDAS/Calcivis) = 1.0. The diagnostic accuracy (AUC) of Calcivis was at 0.89 (NYVAD criteria as reference value) and at 1.0 (ICDAS criteria as reference value). The difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The correlation of the Calcivis measurements to histology for the treated tooth halves was  $r_s = 0.47$  ( $p = 0.002$ ), and for the untreated tooth halves  $r_s = -0.01$  ( $p > 0.05$ ).

**Discussion and Conclusion:** The use of a Calcivis prototype provides good results with regard to activity assessment of a carious lesion in the field of the coronal caries in-vitro. Referring to the assessment of caries activity the process is proven to be appropriate even if the first detection of caries should be performed visually, as the camera of the Calcivis system seems to be less suitable. The classification of the caries activity is especially advantageous with initial lesions so that teeth need not urgently be treated invasively, remineralizing or rather minimal-invasive methods can be applied instead.

The study on hand may to a large extent, but not yet finally clarify if and in how far the success of such processes also by means of the bioluminescence method like Calcivis is feasible; further studies will have to verify this.

## 8. Literaturverzeichnis

- 1) Angmar-Månsson BE, Al-Khateeb S, Tranæus S: Caries diagnosis. *J Dent Educ* 62, 771-780 (1998).
- 2) Arends J, Chrisoffersen J: The nature of early caries lesions in enamel. *J Dent Res* 65, 2-11 (1986).
- 3) Anttonen V, Seppä L, Hausen H: A Follow-up study of the use of DIAGNOdent for monitoring fissure caries in children. *Community Dent Oral Epidemiol* 32, 312-318 (2004).
- 4) Bader JD, Shugars DA: A systematic review of the performance of a laser fluorescence device for detecting caries. *J Am Dent Assoc* 135, 1413-1426 (2004).
- 5) Bjørndal L, Darvann T, Lussi A: A computerized analysis of the relation between the occlusal enamel caries lesion and the demineralized dentin. *Eur J Oral Sci.* 107, 176-182 (1999).
- 6) Braga MM, Mendes FM, Martignon S, Ricketts DN, Ekstrand KR: In vitro comparison of Nyvad's system and ICDAS-II with Lesion Activity Assessment for evaluation of severity and activity of occlusal caries lesions in primary teeth. *Caries Res* 43, 405-412 (2009).
- 7) Brösler F, Tietmann C, Schleich R, Drechsel T, Bommer C: Effet of Curodont Repair in Patients with Buccal Caries Lesions: A Mono-centre, Single-blinded, Randomised, Controlled Split-mouth Study – intermediate report. *Conseuro Paris*, Poster 0219 (2013).
- 8) Brunton PA, Davies RP, Burke JL, Smith A, Aggeli A, Brookes SJ, Kirkham J: Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides – a clinical safety trial. *Br Dent J* (2013).
- 9) Bühl A, Zöfel P: SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Addison-Wesley Verlag, München (2000).
- 10) Burin C, Loguerico AD, Grande RH, Reis A: Occlusal caries detection: a comparison of a laser fluorescence system and conventional methods. *Pediatr Dent* 27, 307-312 (2005).
- 11) Ceci M, Mirando M, Beltrami R, Chiesa M, Colombo M, Poggio C: Effect of self-assembling peptide P11 -4 on enamel erosion: AFM and SEM studies. *Epub* (2015).
- 12) Cohen J: Weighted Cappa: nominal scales agreement with provision for scaled disagreement on partial credit. *Psychol Bull* 70, 213-220 (1968).

- 13) Cortes DF, Ellwood RP, Ekstrand KR: An in vitro comparison of a combined FOTI/visual examination of occlusal caries with other caries diagnostic methods and the effect of stain on their performance. *Caries Res* 37, 8-16 (2003).
- 14) de Carvalho FG, de Fucio SB, Sinhoreti MA, Correr-Sobrinho L, Puppin-Rontani RM: Confocal laser scanning microscopic analysis of the depth of dentin caries-like lesions in primary and permanent teeth. *Br Dent J* 19, 139-144 (2008).
- 15) Diniz MB, Rodrigues RA, Hug I, Cordeiro RCL, Lussi A: Reproducibility and accuracy of the ICDAS-II for occlusal caries detection. *Community Dent Oral Epidemiol* 37, 399-404 (2009).
- 16) Downer MC: Concurrent validity of an epidemiological diagnostic system for caries with the histological appearance of extracted teeth as validating criterion. *Caries Res* 9, 231-246 (1975).
- 17) Ekstrand KR, Ricketts DN, Kidd EA: Reproducibility and accuracy of three methods for assessment of demineralization depth of the occlusal surface: an in vitro examination. *Caries Res* 31, 224-231 (1997).
- 18) Ekstrand KR, Ricketts DNJ, Kidd EAM, Qvist V, Schou S: Detection, diagnosing, monitoring, and logical treatment of occlusal caries in relation to lesion activity and severity: an in vivo examination with histological validation. *Caries Res* 32, 247-254 (1998).
- 19) Ekstrand KR, Bruun G, Bruun M: Plaque and gingival status as indicators for caries progression on approximal surfaces. *Caries Res* 32, 41-45 (1998).
- 20) Ekstrand KR, Martignon S, Ricketts D: Detection and Activity assessment of primary coronal caries lesions - a methodologic study. *Oper Dent* 32, 225-235 (2007).
- 21) Ekstrand KR, Zero DT, Martignon S, Pitts NB: Lesion activity assessment. In: *Monographs in Oral Science. Vol 21: Detection, Assessment, Diagnosis and Monitoring of Caries*. Ed: Pitts N. 63-90 (2009).
- 22) Fejerskov O, Kidd EAM: *Dental caries: The disease and its clinical management*. Oxford: Blackwell Munksgaard (2008).
- 23) Francescut P, Lussi A: Correlation between fissure discoloration, DIAGNOdent measurements and caries depth: an in vitro study. *Pediatr Dent* 25, 559-1160 (2003).
- 24) Francescut P, Zimmerli B, Lussi A: Influence of different storage methods on laser fluorescence values: a two-year study. *Caries Res* 40, 181-185 (2006).

## 8. Literaturverzeichnis

---

- 25) Fusayama T, Okuse K, Hosoda H: Relationship between hardness, discoloration and microbial invasion in carious dentin. *J Dent Res* 45, 1033-1046 (1966).
- 26) Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo EC, Chu CH: Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment - a systematic review. *BMC Oral Health* (2016).
- 27) Gülzow HJ: Präventive Zahnheilkunde. Grundlagen und Möglichkeiten der Kariesprophylaxe. Hauser, München, 12-30 (1995).
- 28) Hannigan A, O'Mullane DM, Barry D, Schafer F, Roberts AJ: A caries susceptibility classification of tooth surfaces by survival time. *Caries Res* 34, 103-108 (2000).
- 29) Hanley JA, McNeil BJ: A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148, 839-843 (1983).
- 30) Helfenstein U, Steiner M: Fluoride varnishes (Duraphat): a meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 22, 1-5 (1994).
- 31) Huysmans M, Longbottom C: The challenges of validating diagnostic methods and selecting appropriate gold standards. *J Dent Res* 83 (Spec Iss C), C48-C52 (2004).
- 32) International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) Coordinating Committee. Criteria Manual (ICDAS II), Bogota/Budapest (2009). <http://www.icdas.org/>
- 33) Jablonski-Momeni A, Hartmann T, Stoll R, Pieper K: Kariesprävalenz und Behandlungsbedarf bei 12-jährigen in Marburg in den Jahren 2002 bis 2006. *Oralprophylaxe Kinderzahnheilkd* 29, 161-164 (2007).
- 34) Jablonski-Momeni A, Stachniss V, Ricketts DN, Heinzl-Gutenbrunner M, Pieper K: Reproducibility and accuracy of the ICDAS-II for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Res* 42, 79-87 (2008a).
- 35) Jablonski-Momeni A, Stachniss V, Ricketts DN, Heinzl-Gutenbrunner M, Stoll R, Pieper K: Validierung des ICDAS-II zur Diagnose der Fissurenkaries – eine In-vitro Studie mittels Oberflächeninspektion und Histologie. *Dtsch Zahnärztl Z* 63, 343-349 (2008b).
- 36) Jablonski-Momeni A, Ricketts DNJ, Stachniss V, Maschka R, Heinzl-Gutenbrunner M, Stoll R, Pieper K: Occlusal Caries: Evaluation of direct microscopy versus digital Imaging used for two histological classification systems, *Journal of Dentistry* 37, 204-211 (2009).

- 37) Jablonski-Momeni A: Das International Caries Detection and Assessment System ICDAS-II. Dental Tribune German Edition, Nr.7+8/Aug (2010).
- 38) Jablonski-Momeni A, Stachniss V: Serial sectioning of teeth and microscopy in cariology research. In: Méndez-Vilas A, Díaz J (Hrsg): Microscopy: Science, Technology, Applications and Education. Formatex Research Centre, Spanien (2010).
- 39) Jablonski-Momeni A, Ricketts DN, Rolfsen S, Stoll R, Heinzl-Gutenbrunner M, Stachniss V, Pieper K: Performance of laser fluorescence at tooth surface and histological section. *Laser Med Sci* 26, 171-178 (2011).
- 40) Jablonski-Momeni A, Schipper HM, Rosen SM, Heinzl-Gutenbrunner M, Roggendorf MJ, Stoll R, Stachniss V, Pieper K: Performance of a fluorescence camera for detection of occlusal caries in vitro. *Odontology* 99, 55-61 (2011a).
- 41) Jablonski-Momeni A, Schipper HM, Rosen SM, Heinzl-Gutenbrunner M, Roggendorf MJ, Stoll R, Stachniss V, Pieper K: Impact of measuring multiple or single occlusal lesions on estimates of diagnostic accuracy using fluorescence methods. *Lasers Med Sci* 27, 343-352 (2012).
- 42) Jablonski-Momeni A: Klinische Kariesdiagnose-eine Übersicht. *Quintessenz* 63, 7-16 (2012).
- 43) Jablonski-Momeni A, Heinzl-Gutenbrunner M: Efficacy of the self-assembling peptide P11-4 in constructing a remineralization scaffold on artificially-induced enamel lesions on smooth surfaces. *J Orofac Orthop* 75, 175-90 (2014).
- 44) Jablonski-Momeni A, Kneib L: Assessment of Caries Activity Using the Calcivis® Caries Activity Imaging System. *The Open Access Journal of Science and Technology* Vol. 4 (2016).
- 45) Kind L, Wuethrich A, Stevanovic S, Pielek U, Hug M, Lysek D: A Self-Assembling Peptide with the Potential of Non-Invasive Regeneration of Early Caries Lesions. *Int Poster J Dent Oral Med* 16, Poster 747 (2014).
- 46) Kingman A: Statistical issues in risk models of caries; in Bader JD (ed): Risk assessment in dentistry. Chapel Hill, NC University of North Carolina Dental Ecology, 193-200 (1990).
- 47) Klimek J, Schmidt S, Schmidt HFM, Jürgensen R: Der Kariesprophylaktische Effekt von Duraphat nach 6 Jahren in Abhängigkeit vom Kariesrisiko. *Dtsch Zahnärztl Z* 47, 761-763 (1992).

## 8. Literaturverzeichnis

---

- 48) Klimek J, Hellwig E, Ahrens G: Einfluß von Plaque auf die Fluorstabilität im Schmelz nach Applikation von Aminfluorid im künstlichen Mund. Dtsch zahnärztl Z 37, 836-840 (1982).
- 49) König KG: Karies und Kariesprophylaxe. München, Wilhelm Goldmann Verlag GmbH (1971).
- 50) Kühnisch J, Goddon I: Die verfärbte Fissur und ihre Herausforderung an den Zahnarzt. Zahnartl Mitt 93, 2520-2525 (2003).
- 51) Kühnisch J, Berger S, Goddon I, Senkel H, Pitts NB, Heinrich-Weltzien R: Occlusal caries detection according to WHO basic methods, ICDAS II and laser fluorescence measurements: results from an epidemiological study. Community Dent Oral Epidemiol 36, 475-484 (2008).
- 52) Kühnisch J, Hickel R, Heinrich-Weltzien R: Kariesrisiko und Kariesaktivität. Quinzessenz; 61, 745-280 (2010).
- 53) Landis JR, Koch GG: The measurement of observe agreement for categorical data. Biometrics 33, 159-174 (1977).
- 54) Larsen MJ, Bruun C: Enamel/saliva – inorganic chemical reactions. In: Thylstrup A, Fejerskov O (Hrsg.): Textbook of Cariology. Copenhagen, Munksgaard (1986).
- 55) Lenzi TL, Montagner AF, Soares FZ, de Oliveira Rocha R: Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions?: A systematic review and meta-analysis. J Am Dent Assoc. 147, 84-91 (2016).
- 56) Longbottom C, Vernon B, Perfect E, Pitts NB: Determination of Light Output from a Luminescent Assay for the Assessment of Caries Lesion Activity (Abstract). Caries Res 47, 470 (2013).
- 57) Lussi A: Comparison of different methods for the diagnosis of fissure caries without cavitation. Caries Res 27, 409-416 (1993).
- 58) Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A, Murray CJL: Global Burden of Oral Conditions in 1990-2010: A Systematic Analysis. J Dent Res 92, 592-597 (2013).
- 59) Margolis HC, Moreno EC, Murphy BJ: Effect of low levels of fluoride in solution on enamel demineralization in vitro. J Dent Res 65, 23-29 (1986).
- 60) Marsh PD: Effect of fluorides on bacterial metabolism. In: Bowen, W. H. : Relative efficacy of sodium fluoride and sodium monofluoridephosphate as anti-caries agents in dentifrices. Royal Soc Med Press, London (1995).

## 8. Literaturverzeichnis

---

- 61) Marthaler TM: Changes in dental caries 1953-2003. *Caries Res* 38, 173-181 (2004).
- 62) McGregor AB: The extent and distribution of acid in carious dentine. *Proc R Soc Med* 55, 23-26 (1962).
- 63) Meyer-Lueckel H, Paris S: Improved resin infiltration of natural caries lesions. *J Dent Res* 87, 1112–1116 (2008).
- 64) Meyer-Lueckel H, Paris S: Infiltration of natural caries lesions with experimental resins differing in penetration coefficients and ethanol addition. *Caries Res* 44, 408–414 (2010).
- 65) Meyer-Lueckel H, Bitter K, Paris S: Randomized controlled clinical trial on proximal caries infiltration: three-year follow-up. *Caries Res* 46, 544-548 (2012).
- 66) Meyer-Lueckel H, Balbach A, Schikowsky C, Bitter K, Paris S: Pragmatic RCT on the Efficacy of Proximal Caries Infiltration. *J Dent Res* 95, 531-536 (2016).
- 67) Muehlmann HR: Die kariesprophylaktische Wirkung der Aminfluoride (I): 10 Jahre Erfahrungen. *Quintess zahnärztl Lit* 18, 113-120 (1967).
- 68) Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V: Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries Res* 33, 252-260 (1999).
- 69) Opdyke D: The histochemistry of dental decay. *Arch oral Biol* 7, 207-219 (1962).
- 70) Paris S, Ekstrand KR, Meyer-Lückel H: Von der Diagnostik zur Therapie. In: *Karies. Wissenschaft und Klinische Praxis*. Thieme, Stuttgart (2012).
- 71) Paris S, Meyer-Lueckel H: Inhibition of caries progression by resin infiltration in situ. *Caries Res* 44, 47–54 (2010).
- 72) Paris S, Hopfenmuller W, Meyer-Lueckel H: Resin infiltration of caries lesions: an efficacy randomized trial. *J Dent Res* 89, 823–826 (2010).
- 73) Pieper K: Epidemiologische Begleituntersuchungen zur Gruppenprophylaxe 1994. Gutachten. DAJ, Bonn (1995).
- 74) Pieper K: Epidemiologische Begleituntersuchungen zur Gruppenprophylaxe 1994. Gutachten. DAJ, Bonn (2001).
- 75) Pieper K: Epidemiologische Begleituntersuchungen zur Gruppenprophylaxe 2009. Gutachten. DAJ, Bonn (2010).

## 8. Literaturverzeichnis

---

- 76) Pitts NB: Clinical diagnosis of dental caries: an European perspective. NIH Consensus development conference on diagnosis and management of dental caries throughout life. Bethesda/Maryland (2001).
- 77) Pitts NB, Stamm JW: International Consensus Workshop on Caries Clinical Trials (ICW-CCT) – Final Consensus Statements: Agreeing where the evidence leads. *J Dent Res* 83 (Spec Iss C), C125-C128 (2004).
- 78) Pitts NB, Longbottom C, Vernon B, Christie A: Determination of light output from a luminescent assay for the assessment of caries lesion activity. *Caries Research*, Poster 2184 (2013).
- 79) Pitts N, Ismail A, Martignon S, Ekstrand K, Douglas G, Longbottom C: ICCMS Guide for Practitioners and Educators (2014). <http://www.icdas.org/>
- 80) Ricketts DNJ, Watson TF, Liepin PJ, Kidd EAM: A comparison of two histological validating techniques for occlusal caries. *J Dent* 26, 89-96 (1998).
- 81) Rodrigues JA, Hug I, Diniz MB, Lussi A: Performance of fluorescence methods, radiographic examination and ICDAS-II on occlusal surfaces in-vitro. *Caries Res* 42, 297-304 (2008).
- 82) Schlee M, Rathe F, Bommer C: Effect of Curodont Repair in Patients with Proximal Carious Lesions. Uncontrolled, Non-Interventional Study – intermediate report. *ConsEuro* 2013, Poster #0039 (2013).
- 83) Schmidt HFM: Neue Erkenntnisse in der örtlichen Anwendung eines langhaftenden Fluorpräparates zur Prophylaxe der Zahnkaries. *Dtsch Zahnärztl Z* 23, 48-156 (1968).
- 84) Shi XQ, Welander U, Angmar-Mansson B: Occlusal caries detection with KaVo DIAGNOdent and radiography: an in vitro comparison. *Caries Res* 34, 151-158 (2000).
- 85) Shoaib L, Deery C, Ricketts DN, Nugent ZJ: Validity and reproducibility of ICDAS II in primary teeth. *Caries Res* 43, 442-448 (2009).
- 86) Sognnaes R, Wislocki G: Histochemical observation on enamel and dentin undergoing carious destruction. *Oral Surg* 3, 1283-1295 (1950).
- 87) Ten Cate JM: Laboratory de- and remineralization models. In: Bowen, W.H.: Relative efficacy of sodium fluoride and sodium monofluoridephosphate as anti-caries agents in dentifrices. *Royal Sci Hung* 51, 361-369 (1978).

## 8. Literaturverzeichnis

---

88) WHO: Oral health surveys. Basic methods, ed 4. World Health Organization, Genua (1997).

89) Zöfel P: Statistik verstehen. Addison-Wesley Verlag, München (2002).

## 9. Abkürzungsverzeichnis

Alphabetische Auflistung der im Text verwendeten Abkürzungen:

|        |  |
|--------|--|
| µg     | Mikrogramm   |
| µm     | Mikrometer   |
| Abb.   | Abbildung  |
| AUC    | Area Under the Curve                                 |
| bzw.   | beziehungsweise                                      |
| ca.    | circa  |
| d.h.   | das heißt  |
| etc.   | et cetera  |
| et al. | et alteri (und andere)                               |
| ggf.   | gegebenenfalls                                       |
| GmbH   | Gesellschaft mit begrenzter Haftung                  |
| ICDAS  | International Caries Detection and Assessment System |
| κ      | Kappa  |
| ml     | Milliliter   |
| ms     | Millisekunde   |
| NaOCl  | Natriumhypochlorid                                   |
| ORCA   | European Organisation for Caries Research            |
| $r_s$  | Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman            |
| SE     | Sensitivität   |
| SP     | Spezifität   |
| SPSS   | Statistical Package for the social Science           |
| Tab.   | Tabelle  |
| vgl.   | vergleiche   |
| vs.    | versus   |
| WHO    | World Health Organisation                            |
| $X^2$  | Chi-Quadrat  |
| z.B.   | zum Beispiel   |

## **10. Materialliste**

Auflistung der in der Studie verwendeten Materialien.

### Materialien zur Reinigung und Lagerung der Zähne:

- Handscaler
- Miniatur-Zahnreinigungsbürstchen, Pluradent, Offenbach
- Reinigungspaste Clinpro Prophy Paste, 3M ESPE, Seefeld
- destilliertes Wasser
- 0,001% Natriumazid
- Kunstspeichel

### Materialien zur Fotodokumentation und Bildbetrachtung:

- Leica DFC Kamera mit Leica Z6 APO M420 Mikroskopobjektiv (Leica Microsystems, Wetzlar)
- 18-Zoll-TFT-Farbmonitor: FlexScan L 768, EIZO, Avnet Technology Solutions GmbH, Nettetal

### Materialien für die Biolumineszenzuntersuchung:

- Biolumineszenzkamera Calcivis® Caries Activity Imaging System (Calcivis Ltd, Edinburgh, Großbritannien)
- Laptop mit zugehöriger Software von Calcivis®

### Materialien für die ICDAS bzw. Nyvad-Untersuchungen:

- zahnärztliche Operationsleuchte
- Multifunktionsspritze (Püster)

### Labormaterialien:

- 200 µm Diamantband-Säge, Exakt, Hamburg
- Dappengläser aus Kunststoff
- Silaplast Futur, Detax GmbH, Ettlingen
- Duraphat, Colgate-Palmolive GmbH, Hamburg
- ICON, DMG, Hamburg
- Curodont PROTECT, Credentis, Windisch, Schweiz
- Curodont REPAIR, Credentis, Windisch, Schweiz
- Methylrot-Lösung

## **11. Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Damen und Herren:

Adamkiewicz, Arweiler, Auschill, Braun, Cetin, Feuser, Fischer, Frankenberger, Gente, Glörfeld, Güldner, Höffken, Jablonski-Momeni, Korbmacher-Steiner, Kretschmer, Lill, Lotzmann, Mengel, Milani, Mittag, Moll, Neff, Neumüller, Nonnenmacher, Pieper, Ramaswamy, Steiniger, Thomas, Weber, Weihe, Westermann, Wrocklage, Ziebart

## **12. Danksagung**

Zuerst gebührt mein Dank Frau Prof. Dr. Anahita Jablonski-Momeni für die Bereitstellung des Themas, die unermüdliche Betreuung, konstruktive Kritik sowie schnelle Bearbeitung von Fragen und Korrekturen.

Der Firma Calcivis® danke ich für die Bereitstellung ihres Gerätes (Prototyp).

Ein großes Dankeschön an Herrn Jochen Matzke für die Korrektur der Dissertation in Form und Sprache.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten.