

Aus der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie
des Departments für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. dent. Hans-Günter Schaller)

**Wirkung der Pro-Argin™- Technologie
auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität und
die Dentinüberempfindlichkeit vs. einer Negativkontrolle
über 6 Monate
(eine randomisierte, parallelisierte, multizentrische Studie)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Mary Michaelis

geboren am 24.06.1982 in Wolfen

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. dent. habil. Christian R. Gernhardt

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. dent. Jürgen M. Setz
2. Prof. Dr. med. dent. Christian Hannig (Dresden)

04.07.2017

25.09.2017

Meiner Familie gewidmet

Referat

Durch das zunehmende wissenschaftliche Interesse an der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität (MLQ) und deren Evaluation werden in klinischen Studien die Auswirkungen oraler Erkrankungen auf die Lebensqualität analysiert. Die Dentinhypersensibilität (DHS) stellt dabei einen Teilindikator der Mundgesundheit dar und ist mit einer durchschnittlichen Prävalenz von ca. 38% eine ernstzunehmende Herausforderung des zahnärztlichen Alltags. Daher war es Ziel dieser klinischen Studie, den Einfluss der Pro-Argin™-Technologie auf die MLQ und die DHS im Vergleich zu einer Negativkontrolle über 24 Wochen zu analysieren. Die Durchführung erfolgte im doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Paralleldesign. Zur Studienaufnahme rekrutierten die Schweiz, Frankreich und Deutschland 298 Patienten mit einer manifesten DHS an mindestens zwei Zähnen anterior der Molaren. Dafür war eine signifikante Reizantwort mittels Schiff Score (Schiff Cold Air Sensitivity Scale) von 2 bis 3 nach einem einsekündigen Luftstimulus auf den Zahnhals erforderlich. Die Probanden wurden randomisiert der Test- oder Kontrollgruppe zugewiesen. Dementsprechend erfolgte die Behandlung der DHS durch Produkte mit 8% Arginin und Calciumcarbonat oder Placebopräparate ohne desensibilisierende Inhaltsstoffe. In der Baseline fand eine initiale Applikation der In-office-Pasten statt. Daraufhin folgte die häusliche Anwendung der Studienzahncremes (2-mal täglich) für 24 Wochen. Insgesamt waren 5 Visiten (Aufnahme; Baseline; Kontrollen nach 4, 8, 24 Wochen) zur Ermittlung der MLQ und DHS vorgesehen. Dabei wurde die DHS mittels Schiff Score und VAS (Visual Analog Scale) erhoben. Die Evaluation der MLQ erfolgte mit Hilfe der OHIP- (ab Baseline) und GOHAI-Fragebögen. Als primärer Studienparameter wurde die MLQ entsprechend des validierten OHIP-49 definiert. Die terminale Untersuchung fand an 273 Probanden nach 6 Monaten statt. Das entspricht einer Recallrate von 91,6%. 24 Wochen nach der Baseline zeigten die Ergebnisse der Testgruppe im Vergleich zur Negativkontrolle einen statistisch signifikanten Unterschied der OHIP- ($p = 0,005$; ANCOVA) und der GOHAI-Werte ($p = 0,004$; ANCOVA).

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse dieser klinischen Untersuchung eine signifikante Verbesserung ($p = 0,005$; ANCOVA) der MLQ bei Patienten mit einer manifesten DHS im Vergleich zur Kontrollgruppe durch die Verwendung der Pro-Argin™-Technologie. Diese steht sowohl dem Zahnarzt als Prophylaxepaste mit 8% Arginin und Calciumcarbonat, als auch den Patienten für den heimischen Gebrauch in Form von Zahncreme oder Mundspüllösung mit einem zusätzlichen Fluoridgehalt von 1450 ppm zur Verfügung.

Michaelis, Mary: Wirkung der Pro-Argin™-Technologie auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität und die Dentinüberempfindlichkeit vs. einer Negativkontrolle über 6 Monate (eine randomisierte, parallelisierte, multizentrische Studie), Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Gesundheit, Mundgesundheit und Lebensqualität	1
1.2	Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (MLQ).....	2
1.3	Instrumente zur Erfassung der MLQ.....	3
1.4	OHIP-49-Fragebogen (Oral Health Impact Profile)	4
1.4.1	Historie des OHIP	4
1.4.2	MID (minimal important difference).....	5
1.4.3	Versionen des OHIP und dessen Subskalen	5
1.4.4	Format des Fragebogens und dessen Antwortmöglichkeiten	6
1.5	GOHAI-12-Fragebogen (Geriatric Oral Health Assessment Index)	7
1.6	Dentinhypersensibilität (DHS).....	8
1.6.1	Theoretische Grundlagen.....	8
1.6.2	Epidemiologische Grundlagen	11
1.6.3	Therapie einer Dentinhypersensibilität	14
1.7	Die Pro-Argin™-Technologie	16
1.7.1	Entwicklung der Pro-Argin™-Technologie.....	16
1.7.2	Bestandteile des Pro-Argins™	17
2	Zielstellung	18
2.1	Primäre Studienparameter	18
2.2	Sekundäre Studienparameter	18
3	Material und Methodik.....	19
3.1	Studienmaterialien.....	19
3.2	Studienmethodik.....	23
3.2.1	Studiendesign.....	23
3.2.2	Auswahlkriterien der Probandenpopulation	23
3.2.3	Studienparameter	24
3.2.4	OHIP-Fragebogen (Oral Health Impact Profile).....	25
3.2.5	GOHAI-Fragebogen (General Oral Health Assessment Index)	26
3.2.6	Schiff Score (Schiff Cold Air Sensitivity Scale)	27
3.2.7	VAS (Visual Analog Scale).....	27
3.2.8	Datenbanksystem (SecuTrial®).....	28
3.2.9	Ethische Grundlagen	30
3.2.10	Monitoring	30

3.2.11	Visitenplan der klinischen Untersuchungen	31
3.2.12	Statistische Auswertung.....	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Probandenpool.....	36
4.2	Studienprodukte und unerwünschte Ereignisse (AE, SAE) der Probanden	37
4.3	Statistik.....	38
4.3.1	OHIP-Scoring	38
4.3.2	Differenzen der OHIP-Ergebnisse.....	39
4.3.3	OHIP (Schmerz adjustiert)	41
4.3.4	Differenzen der Schmerz adjustierten OHIP-Items.....	42
4.3.5	Vergleich Differenz OHIP mit Differenz OHIP (Schmerz adjustiert)	43
4.3.6	Items mit den Antworten „sehr oft“ und „oft“	44
4.3.7	GOHAI-Score	45
5	Diskussion.....	47
5.1	Kritische Wertungen der Methodik	47
5.1.1	Studiendesign.....	47
5.1.2	Auswahl der Studienpopulation.....	49
5.1.3	Fragebögen und Screeninginstrumente.....	51
5.1.4	Monitoring und Ethik	53
5.1.5	Visitenplanung.....	53
5.2	Kritische Wertungen der Ergebnisse.....	53
5.2.1	Auswirkungen auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität	53
5.2.2	Die Ergebnisse in Bezug zur aktuellen Literatur der Pro-Argin™-Technologie ...	55
5.2.3	Die Ergebnisse hinsichtlich aktueller Publikationen der MLQ	57
5.3	Vergleich der Wirkungsweise von Pro-Argin™ mit anderen Therapeutika.....	58
5.4	Ausblick	61
6	Zusammenfassung	62
	Literaturverzeichnis.....	64
	Thesen	75
	Anlagen	77
	Tabellarischer Lebenslauf	V
	Selbstständigkeitserklärung	VI
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	VI
	Danksagung.....	VII

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
AE	adverse event (engl.), unerwünschtes Ereignis (dt.)
AG	Aktiengesellschaft
ANCOVA	analysis of covariance (engl.), Kovarianzanalyse (dt.)
bzw.	beziehungsweise
CaCO ₃	Calciumcarbonat
CH	Schweiz
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CP GABA	Colgate Palmolive GABA GmbH
d.h.	das heißt
D/G	Deutschland (dt.) / Germany (engl.)
DHEQ	Dentine Hypersensitivity Experience Questionnaire
DHS	Dentinhypersensibilität
Diff.	Differenz
DIN	Deutsche Industrienorm
DMS V	5. Deutsche Mundgesundheitsstudie
DP	Desensibilisierungspaste
dt.	deutsch
eCRF	electronic Case Report Form (engl.), elektronischer Prüfbogen (dt.)
EN	Europäische Norm
engl.	englisch
ESP	elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™
et al.	et alii (lat.), und andere (dt.)
evtl.	eventuell
F	Frankreich
FD&C	Food, Drug and Cosmetic (engl.), zugelassene Farben für Lebensmittel, Medikamente und Kosmetika
FDI	Fédération Dentaire Internationale (frz.), Weltzahnärzterverband (dt.)
° C	Grad Celsius
g	Gramm
GCP	Good Clinical Practice (engl.), Gute Klinische Praxis (dt.)
Gew.%	Gewichtsprozent
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOHAI	General Oral Health Assessment Index
ID	Identifikationsnummer
inkl.	inklusive
ISO	International Organization for Standardization (engl.), Internationale Organisation für Normung (dt.)
KKS	Koordinierungszentrum klinischer Studien
lat.	lateinisch
LLL	Low-level-laser
µm	Mikrometer
MID	Minimal Important Difference
Min	Minuten
ml	Milliliter
MLQ	mundgesundheitsbezogene Lebensqualität
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
n	statistischer Merkmalsträger (Studienteilnehmer)

NaMFP	Natriummonofluorphosphat
Nr.	Nummer
OHIP	Oral Health Impact Profile
p	statistischer Signifikanzwert
PC	Personal Computer
PDM	Produktdatenmarketing (Zeichnungsnummer)
PEG	Polyethylenglycol
pH	pondus hydrogenii (lat.), Wasserstoffionenkonzentration (dt.)
ppm	parts per million (engl.), Teile von einer Million, Millionstel (dt.)
psi	Pound-force per square inch (engl.), Pfund pro Quadratzoll (dt.)
®	registrierte Warenmarke
rpm	revolutions per minute (engl.), Umdrehungen pro Minute (dt.)
SAE	serious adverse event (engl.), schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (dt.)
Schiff	Schiff Cold Air Sensitivity Scale
Sek.	Sekunde
™	Trade-Mark (engl.), unregistrierte Warenmarke (dt.)
TX, USA	Texas, United States of America (engl.), Vereinigte Staaten von Amerika (dt.)
V	Visite
VAS	Visual Analog Scale
vs.	versus (lat.), gegen (dt.)
WHO	World Health Organization (engl.), Weltgesundheitsorganisation (dt.)
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Gesundheit, Mundgesundheit und Lebensqualität

Gesundheit wird grundsätzlich durch die Qualität des physischen sowie psychischen Wohlbefindens charakterisiert. Sie wurde 1946 in der Verfassung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgendermaßen definiert: „Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen.“ („Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity“). Die Mundgesundheit trägt zeitlebens einen wesentlichen Anteil zur individuell wahrgenommenen Gesundheitseinschätzung bei (John und Micheelis, 2003). „Mundgesundheit ist integraler Bestandteil von Allgemeingesundheit und Wohlbefinden“, laut Definition des Weltzahnärzteverbandes (FDI), welche im September 2016 im polnischen Poznań (Posen) verabschiedet wurde. Darüber hinaus erklärt die FDI, dass die Mundgesundheit nicht ausschließlich durch Erkrankungen wie Karies oder Parodontitis determiniert wird, sondern vielmehr mit weitreichenden Faktoren wie Sprache, Lachen, Geruch, Geschmack, Berührung, Kauen oder Schlucken korreliert. Als Ergebnis eines umfassenden Konsensprozesses zahnärztlicher sowie wissenschaftlicher Experten, der Industrie und politischer Verantwortlicher verschiedener Regierungen soll die Öffentlichkeit am Facettenreichtum der Mundgesundheit teilhaben (FDI, 2016).

Die orale Gesundheit beeinflusst nachhaltig die Lebensqualität. In zunehmendem Maße wird die Lebensqualität in den Fokus medizinischer Therapien gestellt. Die Interessen medizinischer Interventionen beschränken sich längst nicht auf Heilung und Gesundheit, sondern berücksichtigen Zufriedenheit und Wohlergehen der Patienten. Diese Intentionen werden zum einen durch die Umwelt z.B. gesellschaftlicher Einfluss, Freiheit oder finanzielles Einkommen und zum anderen durch persönliche Faktoren geprägt (John und Micheelis, 2000). „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ erläuterte die WHO 1993. Sie vertritt die Theorie, dass die Lebensqualität vom physischen, psychischen und sozialen Wohlergehen eines Individuums unter Berücksichtigung der Gesundheit identifiziert wird. Andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass Lebensqualität nicht allein von materiellen und immateriellen Dingen abhängt. Vielmehr wird sie durch die Erreichbarkeit des vom Einzelnen erwünschten Niveaus an physischem, psychischem und sozialem Befindens bestimmt (Augustin et al., 2000).

Lebensqualität kann durch fünf Domänen charakterisiert werden (Gift und Atchison, 1995):

- Beeinträchtigung/ Krankheit
- Lebensdauer
- Wahrnehmung der Gesundheit
- Belastbarkeit
- funktioneller Status

1.2 Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (MLQ)

Bei der Betrachtung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt die Konzentration nicht ausschließlich auf funktionelle oder pathologische Aspekte. Es finden neben Kauen, Schlucken und oraler Beschwerden auch psychologische und soziale Einflussfaktoren beispielsweise Kommunikation Berücksichtigung. Da initiale Forschungsprojekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Rückschlüsse über die Korrelation oraler Erkrankungen und deren Auswirkung auf die Lebensqualität repräsentieren konnten, gewann der Begriff der MLQ zunehmend an Bedeutung. Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität erweiterte die klinische Forschung der Zahnmedizin um eine weitere Komponente (Wenzel, 2013). Mathé postulierte 2014, dass die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität durch die klinischen Parameter wie Karies oder Parodontopathien beeinflusst, jedoch nicht definiert wird. Neben psychosozialen Faktoren findet eine Prägung durch Ästhetik, Nahrungsaufnahme und Qualität des Zahnersatzes statt. Mundgesundheit darf nicht als „isolierter Bestandteil der Allgemeingesundheit“ interpretiert werden. Der multifaktorielle Einfluss ihrerseits kann Veränderungen der allgemeinen Gesundheit und darüber hinaus der Lebensqualität zur Folge haben (John und Micheelis, 2000).

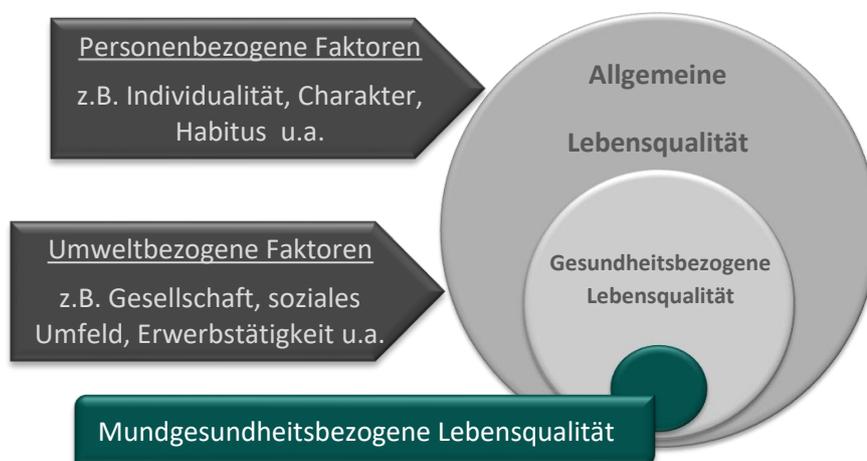


Abb.1: Grafik zum Zusammenhang der Lebensqualitäten modifiziert nach John und Micheelis, 2003

Die MLQ ist durch die standardisierte Erhebung der Symptome oraler Dysfunktionen sowie deren Auswirkungen patientenübergreifend vergleichbar und lässt sich in 4 Kategorien klassifizieren (John, 2005):

- I. funktionelle Einschränkungen des Kausystems
- II. orofaziale Schmerzen
- III. Ästhetik
- IV. psychosozialer Einfluss

1.3 Instrumente zur Erfassung der MLQ

Da die orale Gesundheit der Patienten und deren Wahrnehmung nicht allein durch den Behandler klinisch analysiert werden kann, wurden adäquate Fragebögen zur Evaluation dieser Komponente entwickelt (John und Micheelis, 2003). Den initialen Schritt dafür veranlassten Wolinsky und Wolinsky mit der Entwicklung des „Social Impacts of Dental Disease“ (SIDD) (Cushing et al., 1986). Dieses Instrument berücksichtigte physische, psychische und soziale Aspekte. Die erste Messung des dentalen Einflusses auf die Mundgesundheit hielt somit im Jahr 1980 Einzug in die Zahnmedizin und bildet das Fundament weiterer Fragebögen (Wolinsky und Wolinsky, 1981). Um den Anspruch der Globalisierung bezüglich der MLQ und vor allem deren internationalen Vergleichbarkeit gerecht zu werden, erfolgten globale multizentrische Untersuchungen zur Entwicklung vergleichbarer Erfassungsbögen (John und Micheelis, 2003). Eines dieser Projekte, das "International Quality of Life Assessment" (IQOLA), brachte schließlich die Übersetzung des amerikanischen Fragebogens "Medical Short Form 36" in diversen Sprachen hervor (Ware et al., 1998). Heute steht eine Vielzahl international vergleichbarer Methoden zur Erfassung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung. Mathé präsentierte 2014 eine Zusammenfassung der essenziellen Instrumente dieser Evaluation:

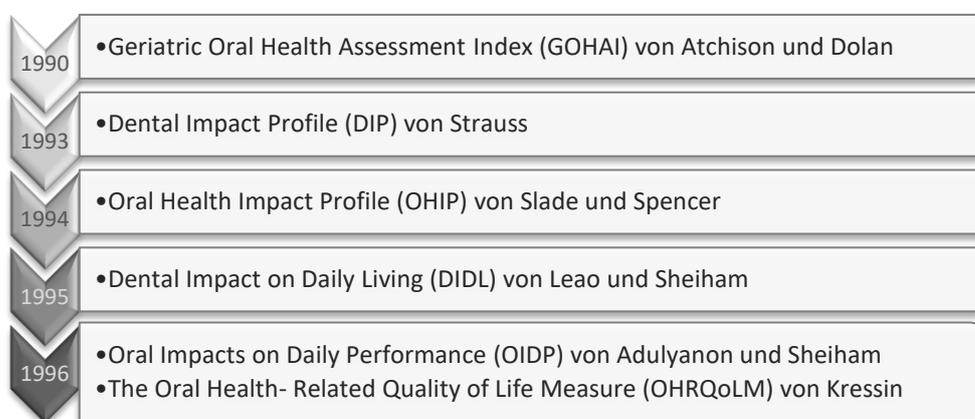


Abb.2: Zeitverlauf der Entwicklung verschiedener Instrumente zur Erfassung der MLQ nach Mathé, 2014

Die folgende Tabelle zeigt die konzeptionelle Basis der verschiedenen Fragebögen und die Anzahl der Items.

Tabelle 1: Instrumente zur Erfassung der MLQ und deren Dimensionen (Slade et al., 1998)

Instrument (Anzahl der Items)	Im Fragebogen enthaltene Dimensionen
GOHAI (12)	Kauen, Essen, soziale Kontakte, Aussehen, Schmerz, Sorgen, Selbstbewusstsein
DIP (25)	Aussehen, Essen, Sprache, Vertrauen, Fröhlichkeit, soziale Kontakte, Partnerbeziehungen
OHIP (49)	Funktion, Schmerz, physische Beeinträchtigung, psychische Beeinträchtigung, soziale Beeinträchtigung, Benachteiligung
DIDL (36)	Wohlbefinden, Aussehen, Schmerz, tägliche Aktivitäten, Essen
OIDP (9)	Essen, Sprechen, Schlafen, Aussehen, Emotionen
OHRQoLM (3)	Tägliche Aktivitäten, soziale Aktivitäten, Konversation

1.4 OHIP-49-Fragebogen (Oral Health Impact Profile)

1.4.1 Historie des OHIP

Zur Erfassung multipler Beschwerden oraler Genese und deren Einfluss auf die MLQ entwickelten Slade und Spencer den „Oral Health Impact Profile“ (Slade et al., 1996). Dafür befragten sie Patienten mit verschiedenen oralen Erkrankungen und berücksichtigten die psychosozialen Hintergründe ihrer Grunderkrankung. Die Ergebnisse wurden zu 46 Fragen zusammengefasst und thematisch strukturiert. Drei Items wurden hinzugefügt, um Fragen hinsichtlich einer bestehenden Beeinträchtigung zu erfassen (John und Micheelis, 2000). Heute ist der 1994 ursprünglich in Australien entwickelte Fragebogen für seine gute Validität und Reliabilität wissenschaftlich anerkannt (Allen et al., 1999). Die Reliabilität findet Ausdruck in Präzision, Zuverlässigkeit und Wiederholbarkeit eines Messverfahrens, während die Validität die Richtigkeit und Gültigkeit bestimmt (Röhrig et al., 2009).

Den Begründern nach zu urteilen, weist der OHIP das höchste Potential zur internationalen Vergleichbarkeit auf (Slade und Spencer, 1994). Mit Hilfe des OHIP können zum einen psychometrische Eigenschaften und zum anderen verschiedene Dimensionen der Mundgesundheit evaluiert und untersucht werden.

Aufgrund fehlender Instrumente zur Messung der MLQ im deutschsprachigen Raum überführten John et al. im Jahr 2002 den englischen OHIP mitsamt seinen psychometrischen Charakteristika ins Deutsche. Im Zuge dessen analysierten sie die Erfahrungen von 516 Probanden bezüglich ihrer Zähne und ihres Zahnersatzes. Diese Untersuchung ergab, dass essentielle bevölkerungsrepräsentative Aspekte der deutschsprachigen Patienten bislang keine Aufmerksamkeit fanden. Die ausstehenden Problematiken wurden zu Fragen umformuliert

und bilden heute die vier nachstehenden, vom Original abweichende, Zusatzfragen des OHIP-G53 (John et al., 2002):

- × Dauert es länger eine Mahlzeit zu beenden?
- × Vermeiden Sie es in Gesellschaft zu essen?
- × Bringen Sie Gelenkgeräusche oder Ohrgeräusche in Verlegenheit?
- × Konnten Sie eine Trockenheit Ihrer Mundschleimhaut feststellen?

Für analytische Zwecke werden aufgrund der internationalen Konformität ausschließlich die 49 originalen Fragen zur Berechnung der Summenwerte herangezogen. Inzwischen kursieren weltweit verkürzte Fragebögen (OHIP-21, OHIP-14, OHIP-5) in verschiedenen Sprachversionen (John et al., 2006). Seither findet er zur Bewertung therapeutischer Effekte und Ermittlung der MLQ Anwendung in der Zahnmedizin und repräsentiert die bestuntersuchtete Messmethode der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität (John et al., 2002).

1.4.2 MID (minimal important difference)

Zur Beurteilung mannigfaltiger Behandlungserfolge wurde eine MID von 6 Punkten definiert. Diese stellt einen wichtigen Index zur Analyse individueller und gruppentherapeutischer Effekte dar. Des Weiteren kann sie zur Ermittlung statistischer Signifikanzen klinischer Studien herangezogen werden (John et al., 2009).

1.4.3 Versionen des OHIP und dessen Subskalen

Die englischsprachige Originalversion weist eine Referenzzeitspanne der einzelnen Befragungen von 3 Monaten auf. Im Gegensatz dazu beziehen sich die Items der deutschen Version (OHIP-G) auf den Zeitraum des letzten Monats. Basierend auf einem von Locker vorgeschlagenen Entwurf aus dem Jahr 1988 kategorisierten John und Micheelis 2003 den Fragebogen in 7 Subskalen und ordneten jede Frage einer Einheit zu. Die folgende Tabelle bildet eine Übersicht der Subskalen sowie deren Aufteilung der einzelnen Items ab.

Tabelle 2: Einteilung der Items in Subskalen nach John und Micheelis, 2003

Deutsche Nomenklatur	Original	Anzahl der Fragen
Funktionelle Einschränkungen	Functional limitation	9 Items
Schmerzen	Physical pain	9 Items
Psychisches Unwohlsein/Unbehagen	Psychological discomfort	5 Items
Physische Beeinträchtigung	Physical disability	9 Items
Psychische Beeinträchtigung	Psychological disability	6 Items
Soziale Beeinträchtigung	Social disability	5 Items
Benachteiligung/Behinderung	Handicap	6 Items

Im Gegensatz dazu beschrieben Schierz et al. im Jahr 2015 vier Domänen, die substantielle Schwerpunkte reflektieren. Sie untergliederten den Fragebogen in vier Dimensionen:

- Funktion
- Schmerz
- Ästhetik
- Psychosozialen Einfluss

1.4.4 Format des Fragebogens und dessen Antwortmöglichkeiten

Die gesamten Fragen beziehen sich, wie oben erwähnt, klassischer Weise auf den Zeitraum des letzten Monats oder alternativ auf den der letzten Visite. Die einzelnen Items weisen das gleiche Design auf und werden drei Titelfragen unterstellt. Die nachstehenden Beispiele geben diese Leitfragen sowie deren ersten Punkt im Fragebogenformat wieder.

Hatten Sie seit der letzten Visite <u>aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz...</u>					
	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
Schwierigkeiten beim Kauen von Nahrungsmitteln?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Ist es seit der letzten Visite <u>aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz vorgekommen,...</u>					
	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
dass Sie sich angespannt gefühlt haben?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Hatten Sie seit der letzten Visite...					
	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
Kopfschmerzen aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗

Abb.3: Fragebogenformat: Titelfragen mit jeweiligem ersten Item des deutschsprachigen OHIP der Studie

Im Anhang folgt der vollständige Fragebogen. Zur Beantwortung der Items stehen fünf Antworten in Form einer Likert-Skala zur Verfügung. Mittels dieser Mehrstufenskala kann den vorgegebenen Möglichkeiten mehr oder weniger zugestimmt werden (Dholam et al., 2016). Je nach Intensität bzw. Häufigkeit der Beschwerden haben die Probanden die Wahl mit „sehr oft“, „oft“, „ab und zu“, „kaum“ oder „nie“ zu antworten. Aus jedem Unterpunkt resultiert ein Messwert zwischen dem Minimalwert von 0 („nie“) und dem Maximalwert von 4 („sehr oft“). Als Endergebnis kann ein OHIP-Summenwert zwischen 0 und 196 aufaddiert werden (John und Micheelis, 2003). Die Ergebnisse werden zur Interpretation von Therapieeffekten einzelner Individuen oder verschiedener Probandengruppen z.B. in placebokontrollierten Studien herangezogen. Die Differenzen der End- und Ausgangswerte spiegeln Veränderungen durch therapeutische Interventionen wider. Progressive Entwicklungen der Gesamtwerte bis hin zum Maximalwert haben stets eine Verschlechterung der Beschwerden bzw. Zunahme deren Häufigkeit zur Folge. Niedrige OHIP-Werte reflektieren im Gegensatz dazu einen hohen Grad der MLQ.

Den Probanden stehen verschiedene Beantwortungsmodalitäten der Fragebögen zur Verfügung. Die Beantwortung kann durch persönliche oder telefonische Interviews mit zahnärztlichen bzw. wissenschaftlichen Mitarbeitern erfolgen. Zudem können die Teilnehmer die Formulare selbstständig mit Hilfe von Vordrucken oder online ausfüllen. Ein faktischer Einfluss der verschiedenen Methoden auf das Ergebnis wurde bisher nicht nachgewiesen (Reissmann et al., 2011).

1.5 GOHAI-12-Fragebogen (Geriatric Oral Health Assessment Index)

Der GOHAI-Fragebogen stellt ein weiteres Instrument zur Evaluation der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die Länge des OHIP erfordert eine hohe Konzentration der Probanden. Ältere Teilnehmer können dem nur schwer gerecht werden. 1990 wurde daher von Atchison und Kollegen unter Berücksichtigung der Bedürfnisse älterer Patienten der GOHAI entwickelt. Dabei bedienten sie sich an Fragen bestehender Instrumente und filtrierte 12 Items heraus. Im Vergleich zum OHIP beinhaltet der GOHAI mehr funktionelle Aspekte wie beispielsweise Abbeißen, Schlucken und Kauen (Jones et al., 2003). Aber auch psychosoziale Faktoren wie Selbstwahrnehmung und Beurteilung von Schmerz oder Unwohlsein werden berücksichtigt (Atchison et al., 1990). Die Beantwortung der Fragen erfolgt durch eine Mehrstufenskala bezogen auf die vergangenen drei Monate. Die fünf möglichen Antworten („sehr oft“, „oft“, „ab und zu“, „selten“ und „nie“) werden anschließend durch Zahlenwerte interpretiert: „sehr oft“ (1) bis „nie“ (5). Die Ergebnisse können in Form eines

Summenwertes von 12 bis 60 zur Analyse herangezogen werden. Hierbei reflektieren hohe Werte eine gute mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (Hassel et al., 2008).

1.6 Dentinhypersensibilität (DHS)

Das Erkennen einer Dentinhypersensibilität und die damit verbundene Intervention ist Bestandteil des zahnärztlichen Alltags. Die vielfältigen häuslichen sowie zahnärztlichen Prophylaxemaßnahmen und die frühzeitigen Parodontaltherapien können einen Zahnhartsubstanzverlust zur Folge haben (Jordan et al., 2014). Basierend auf dieser Tatsache ist zu erwarten, dass sich die Problematik der Dentinüberempfindlichkeit zukünftig intensivieren wird (Beier et al., 2011). Die Anwesenheit von freiliegenden Dentintubuli einer exponierten Dentinoberfläche gilt als Grundlage für die Entstehung einer DHS. Diese Überempfindlichkeit wird durch die Präsenz eines kurzen, ziehenden oder stechenden Schmerzes im Bereich des freiliegenden Dentins in Folge eines mechanischen, thermischen, osmotischen, chemischen oder evaporativen Reizes definiert. Charakteristisch darf diese Schmerzempfindung aus keiner anderen Pathogenese des Zahnes oder dessen Parodontiums resultieren (Firla, 2015). Diese spezifische Definition identifiziert die Dentinhypersensibilität als eigenständiges Krankheitsbild der Zahnmedizin (Porto et al., 2009).

1.6.1 Theoretische Grundlagen

Aufbau des Dentins

Vereinigt bilden Schmelz, Dentin und Wurzelzement das Zahnhartgewebe der menschlichen Zähne. Das Dentin stellt dabei den größten Anteil der humanen Zahnhartsubstanz dar. Koronal vom Schmelz sowie radikulär vom Wurzelzement bedeckt, umhüllt es schützend die Pulpa (Bark, 2006). Der Hauptbestandteil des Dentins wird mit 70 Gew.% aus anorganischen Elementen wie Phosphat und Calcium (Hydroxylapatit) gebildet. Der restliche Anteil wird zu 20 Gew.% mit organischem Material wie Kollagen und kollagenartigen Verbindungen sowie zu 10 Gew.% mit Wasser aufgefüllt (Hellwig et al., 2003). Dentin ist im Vergleich zum Schmelz ein hochelastisches, verformbares und vitales Gewebe, dessen charakteristische Vitalität durch adaptive und defensive Eigenschaften gekennzeichnet ist (Hülsmann, 2008; Seekamp et al., 1993).

Der morphologische Aufbau des Dentins wird durch eine Dreischichtung klassifiziert. Dabei bildet das Manteldentin den peripheren Anteil, das zirkumpulpale Dentin den Kern und das Prädentin die Odontoblasten aufsitzende, pulpanahe Schicht. Einen essentiellen Bestandteil

dieser Schichten stellen die Dentinkanälchen dar. Topographisch, von deren Lumen ausgehend, lässt sich intertubuläres von peritubulärem Dentin differenzieren (Gernhardt, 2009). Die fünf wichtigsten strukturellen Elemente des Dentins werden durch die Odontoblasten, die Dentinkanälchen, das Manteldentin, dem zirkumpulpaalen und dem intertubulären bzw. peritubulären Dentin repräsentiert (Krillke, 2013).

Ausdifferenzierte Odontoblasten sind zeitlebens zur Biomineralisation befähigt und synthetisieren Dentin, welches aus Kollagen Typ I, Glykoproteinen sowie Glykosaminoglykanen besteht (Jones und Leaver, 1974), aber erst mit wachsender Schichtstärke durch Einlagerung anorganischer Substanzen mineralisiert wird (van Rensburg, 1994). Während der Phase des Zahnwachstums findet die Synthese des Prädentins statt, wohingegen nach Abschluss des Wurzelwachstums ausschließlich Sekundär- oder Tertiärdentin (Reizdentin) gebildet wird. Die Zellkörper dieser Dentinbildner befinden sich an der peripheren Grenze der Pulpa und liegen dem Prädentin direkt auf. Ursprünglich wurde angenommen, dass deren Zellfortsätze jeden einzelnen Dentintubulus in seiner gesamten Dimension bis zur Schmelz-Dentin-Grenze durchziehen (Frank et al., 1977). Dies scheint jedoch nach gegenwärtigem Wissensstand der Forschung nicht eindeutig bewiesen, da laut Hellwig et al., 2013 die Möglichkeit besteht, dass die Tubuli nur bis zu einem Drittel von den Odontoblastenfortsätzen infiltriert werden.

In Abhängigkeit vom Alter und der Lokalisation variieren die Dentinkanälchen hinsichtlich Größe, Anzahl, Dichte, Volumen und Verlauf. Daher wird in der Literatur ein Durchschnitt von 4-5µm für einen pulpanahen Tubulus eines jungen Zahnes oder ein mittelwertiger Durchschnitt von 1,5µm (van Rensburg, 1994) als Orientierungswert des Durchmessers angegeben. Diese Größe weist mit zunehmendem Alter und zur Peripherie hin eine wesentliche Reduktion auf. Konform zum Durchschnitt und darüber hinaus in apikaler Richtung spiegelt die Anzahl der Tubuli eine ähnliche Verringerung wider. So befinden sich im Grenzbereich zur Pulpa ca. 45.000 bis 65.000 Tubuli pro mm². Das umfasst etwa 80% der Gesamtkanälchen. Wohingegen im peripher gelegenen Dentin nur noch ein Anteil von 4%, das entspricht 16.000 bis 20.000 Tubuli pro mm², nachweisbar sind (Marshall et al., 1997). Das mit Grundsubstanz und Odontoblastenfortsätzen gefüllte Kanallumen kann mit zunehmendem Alter bis hin zur vollständigen Obliteration sklerosieren (Schröder, 1987).

Das Manteldentin bildet an der Schmelz-Dentin-Grenze die äußere Dentinschicht und kann als Orthodentin mit enameloider Struktur bezeichnet werden. Zur Sekretion der Dentinmatrix des 80-100µm breiten fibrillären Netzwerkes synthetisieren Ameloblasten Schmelzmatrixproteine. Das zirkumpulpaale Dentin, als Hauptanteil der Dentinmasse, ist allein auf die Odontoblastentätigkeit zurückzuführen und wird durch eine mäßigeren Schmerzsensibilität

charakterisiert. Dies wird durch eine verringerte Anzahl der Odontoblastenseitenäste im Vergleich zum Manteldentin begründet.

Das zwischen den Kanälchen lokalisierte intertubuläre Dentin entsteht durch Mineralisationsfronten, die während der Reifung und Apatitmineralisierung des Prädentins aus Mineralisationszentren resultieren. Zeitlich versetzt sezernieren die Fortsätze der Odontoblasten zwischen deren Zellmembran und den Kanalwänden eine weitere organische Matrix, die nach einer rasanten Mineralisation das peritubuläre Dentin hervorbringt. Charakteristisch wird diese 5 µm breite Schicht durch den höchsten Mineralisationsgrad aller Dentinvariationen ausgezeichnet (Hellwig et al., 2013). Die nachstehende Abbildung verdeutlicht schematisch die histologische Dentinschichtung sowie die Lokalisation der Odontoblasten und Dentinkanälchen hinsichtlich ihrer Umgebung.

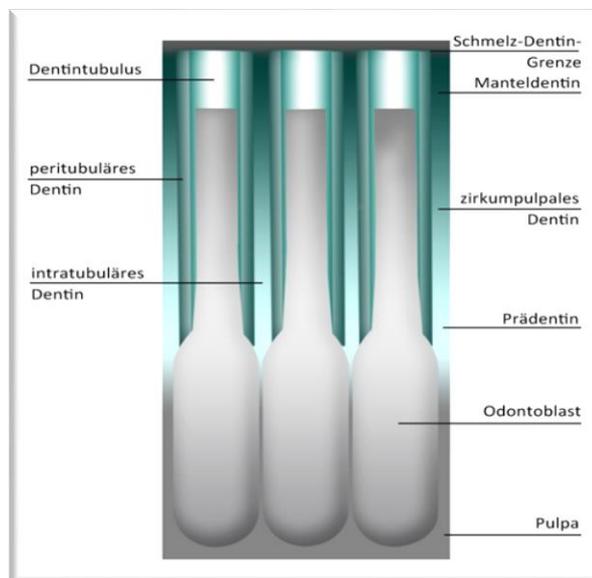


Abb.4: Schematische Darstellung der histologischen Dentinstruktur

Dentin-Pulpa-Einheit

In Anbetracht biologischer, funktioneller und entwicklungsgeschichtlicher Hintergründe müssen die Zahnpulpa und das pulpanahe Dentin als eine Einheit verstanden werden. Die Fortsätze der dentinbildenden Zellen gelten als integraler Bestandteil der Pulpa dentis und finden ihre Lokalisation in den Dentintubuli. Entwicklungsgeschichtlich entstehen Pulpa sowie Dentin aus der Zahnpapille und sind mesodermalen Ursprungs (Schäfer, 2001).

Die Vitalität stellt ein weiteres Charakteristikum der gemeinsamen Leistungsfähigkeit dieser Einheit dar. Sowohl das Dentin als auch die Pulpa sind im Stande auf physiologische sowie pathologische Reize zu reagieren. Dabei stehen die Eigenschaften des Dentins wie Sensibilität und Regenerationsvermögen in direkter Abhängigkeit von pulpalen sowie odontoplastischen Qualifikationen (Gernhardt, 2009).

Pathogenese und Theorien der Reizleitung

Bei allen Erklärungsansätzen der Pathogenese stellen offenliegende Dentinkanälchen aufgrund exponierter Dentinoberflächen die essentielle Grundlage der Entstehung einer Dentinhypersensibilität dar. Diese Dentinwunde ermöglicht es Noxen externer Ursache den periodontoblastischen Raum der Tubuli zu stimulieren und somit eine Schmerz sensation auszulösen (Firla, 2015). Zur Diskussion stehen derzeit drei wissenschaftliche Theorien der Reizleitung im Dentin, wobei die Hydrodynamische Theorie als plausibelste angenommen wird (Wicht und Noack, 2014).

Brännström beschrieb dieses Hydrodynamische Modell erstmalig 1966 durch eine Flüssigkeitsbewegung in den Dentintubuli. Physiologisch unterliegen die mit Dentinliquor gefüllten Dentinkanälchen sowie die Pulpa einem hydrostatischen Druck von 30mm Quecksilbersäule und somit einem peripheren Druckgefälle. Reize osmotischer, mechanischer oder chemischer Ursache können zu einer Flüssigkeitsverschiebung und einer damit verbundenen mechanischen Nervenstimulation führen.

Die älteren Konduktions- und Transduktionstheorien gelten als obsolet, da für deren Existenz evidenzbasierte Nachweise fehlen (Hülsmann, 2008). Dabei geht die Konduktionstheorie von einer direkten Stimulation der im Dentintubulus befindlichen Nervenendigungen aus (Braun und Roggendorf, 2013). Wohingegen bei der Transduktionstheorie der Odontoblast als Rezeptorzelle fungiert und den Reiz direkt auf den nachgeschalteten Nervus trigeminus übertragen soll. Bisher konnten jedoch weder „tight“- noch „gap“- Junctions als Ausdruck aktiver Synapsen nachgewiesen werden (Byers und Dong, 1983; Beier et al., 2011).

1.6.2 Epidemiologische Grundlagen

Mit Hilfe epidemiologischer Kenntnisse können Rückschlüsse auf die Verbreitung der DHS in der Bevölkerung sowie deren Ursachen und Folgen gezogen werden.

Prävalenz

Die mannigfaltigen wissenschaftlichen Untersuchungen in der Literatur zeigen eine Unmenge verschiedener Ergebnisse zur Epidemiologie der Dentinüberempfindlichkeit. Es liegen z.B. Extremangaben von 3 bis 98% (West et al., 2013) oder 8,3 bis 74% (Cunha-Cruz et al., 2013) sowie Durchschnittswerte von 8 bis 35% (Gillam et al., 2002) vor. 74,1% der Probanden einer weiteren Untersuchung wiesen Überempfindlichkeiten aufgrund erhöhter Abrasionen vor allem an den vestibulären Flächen (44,4%) auf (Lutskaia et al., 2015). Studienergebnisse aus Athen bringen eine Prävalenz von 21,3% nach einem taktilen Stimulus und 38,6% nach einem

Luftstimulus zum Ausdruck (Rahiotis et al., 2013). Alle Referenten stimmen jedoch überein, dass ein parodontal behandeltes Gebiss eine deutlich höhere Prävalenz zeigt. Dementsprechend können Patienten nach einer Parodontalbehandlung von 72,5 bis zu 98% (Chabanski et al., 1997) an einer DHS leiden. Ein Drittel (33%) aller Betroffenen befinden sich in einem Lebensalter von 25-34 Jahren (Lutskaia et al., 2015) und stellen somit eine Akkumulation der Altersgruppe zwischen 20 und 40 Jahren dar (Al-Sabbagh et al., 2004). Ein Großteil der Autoren schreiben dem weiblichen Geschlecht eine höhere Prävalenz in einer Relation zwischen Frauen und Männern von 60:40 zu (Gernhardt, 2013; Haneet und Vandana, 2016). Patienten mit einer DHS zeigen durchschnittlich an 3,5 Zähnen eine Überempfindlichkeit des Dentins (Cunha-Cruz et al., 2013), welche vorwiegend an Eckzähnen und Prämolaren zu verzeichnen ist (Rosa et al., 2016).

Ätiologie

Prinzipiell können verschiedene ätiologische Faktoren (Addy und West, 2013) oder deren Kombinationen (Shellis und Abby, 2014) zur Entstehung einer exponierten Dentinoberfläche, welche die Grundvoraussetzung einer Dentinüberempfindlichkeit darstellt, führen. Zur Diskussion der häufigsten Ursachen eines nicht kariösen Zahnhartsubstanzverlustes stehen Attritionen, Abrasionen, Abfraktionen, Erosionen und die Folgen eines Attachmentverlustes (Beier et al., 2011).



Abb.5: Abfraktion zervikal am Zahn 23



Abb.6: generalisierter Attachmentverlust



Abb.7: Erosion an 47 mesiobukkal



Abb.8: Attrition inzisal der UK-Frontzähne

Die Ursache einer Erosion liegt in den häufigen Säureeinwirkungen auf plaquefreie Zahnhartsubstanzen. Die dauerhafte Säureexposition führt zu chemischen Auflösungen

insbesondere der zervikalen Glattflächen der Zähne. Die unphysiologischen Säureapplikationen können als Folge extrinsischer oder intrinsischer Faktoren entstehen. Zu nennen sind dabei der gesteigerte Konsum säurehaltiger Fruchtsäfte oder Limonaden (extrinsisch) und die dauerhafte Kontamination mit Magensäure durch Erbrechen bei Bulimie, Refluxerkrankungen und Schwangeren (intrinsisch). Je nach Expositionsort entstehen nicht scharfbegrenzte Defekte der angelösten Zahnhartsubstanz durch mechanische Einwirkungen der Zahnbürste oder der oralen Weichteile (Lehmann et al., 2012).

Attritionen hingegen sind auf okklusale, inzisale und proximale Bereiche begrenzt und entstehen durch antagonistischen Zahnkontakt z.B. bei Bruxismus (Gernhardt, 2009).

Freiliegender Dentinoberflächen im okklusalen und zervikalen Bereich resultieren oft durch Abrasionen. Diese sind Ausdruck eines Fremdkörperabriebs durch den Verzehr abrasiver Nahrungsmittel oder den Gebrauch abrasiver Hygieneartikel. Ein mechanisch-abrasiver Prozess am Zahnhals kann einen keilförmigen Defekt durch falsche Zahnputztechnik (horizontales Bürsten, zu hoher Anpressdruck) und der Anwendung von hochabrasiven Zahncremes verursachen. Diese Abfraktionen der dentinbedeckenden Schichten werden durch myofunktionelle Störungen wie Pressen oder Knirschen verstärkt. Hierbei werden Schmelz- oder Zementanteile aufgrund hoher Biegebelastungen im zervikalen Bereich herausgesprengt (Lehmann et al., 2012).

Ein Attachmentverlust und die daraus resultierende Dentinexposition begünstigen die Entstehung einer Dentinhypersensibilität am Zahnhals. Ein intaktes Parodont ist durch eine Ummantelung der Zahnhäule bis zur Schmelz-Zement-Grenze mit gesundem Gingivagewebe charakterisiert. Ein geschädigtes Parodontalgewebe zeigt Parodontopathien als Ausdruck akuter oder chronischer Entzündungsprozesse oder Rezessionen infolge unverhältnismäßiger mechanischer Beanspruchung (Renggli, 2010). Weiterhin werden Rezessionen nach einer kieferorthopädischen Behandlung diskutiert (Antonarakis et al., 2017). Besonders körperliche Bewegungen durch Multibandapparaturen können Knochendefekte verursachen. Hierbei werden Dehiszenzen des Alveolarknochens und Fenestrationen der kortikalen Schicht beobachtet. Die Dehiszenz stellt dabei einen Knochenverlust in apikaler Richtung in Form einer Einziehung dar. Fenestrationen erscheinen als fensterartige Defekte des Alveolarknochens, die in ihrer Ausdehnung vollständig von Knochen begrenzt sind (Weigang, 2015).

Im klinischen Praxisalltag hat sich folgende Einteilung der verschiedenen ätiologischen Einflussfaktoren bewährt:

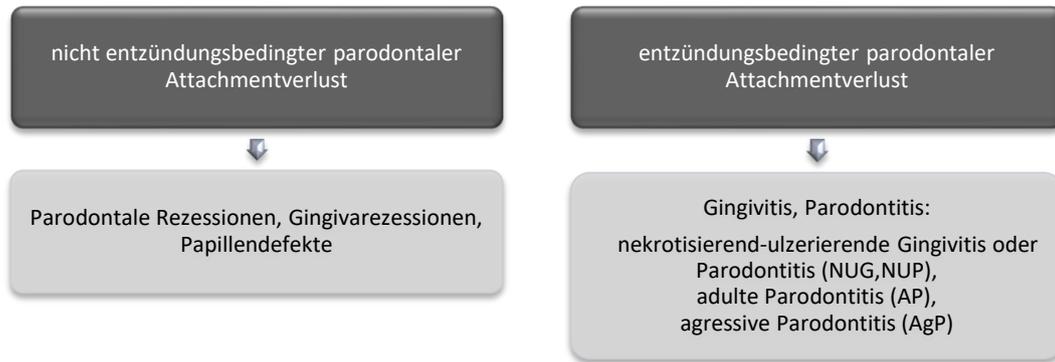


Abb.9: Einteilung eines parodontalen Attachmentverlustes in Anlehnung an Renggli, 2010

1.6.3 Therapie einer Dentinhypersensibilität

In Anbetracht der Ätiologie ist als Therapieansatz eine Obliteration der offenliegenden Dentintubuli oder die Blockade der reizleitenden Fasern anzustreben. Da prädisponierende Faktoren der DHS und deren Ausmaß jedoch eine entscheidende Rolle bei der Wahl des Behandlungskonzeptes spielen, sollte das Management der DHS stets individualisiert werden (Rosa et al., 2016). Allem voran steht eine eingehende Befundung unter Berücksichtigung der anamnestischen Angaben sowie die darauf folgende Diagnostik. Im Vorfeld jeglicher häuslichen oder zahnärztlichen Intervention stellt die Aufklärung über die Diagnose, deren Entstehung und Folgen die Grundvoraussetzung der Therapie dar. Dadurch ist der Patient selbstständig in der Lage, langfristig seine Gewohnheiten den Gegebenheiten und zahnärztlichen Empfehlungen anzupassen. Hierunter zählen hauptsächlich die Modifikation der Zahnputztechnik, die Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und gegebenenfalls die Anwendung verschiedener Mundhygieneartikel mit desensibilisierenden Inhaltsstoffen. Insbesondere bei erosiven Zahnhartsubstanzdefekten kann ein Ernährungstagebuch hilfreich sein (Schleenbecker, 2011).

Die Therapie der denudierten und hypersensiblen Dentinoberflächen lassen sich generell in nichtinvasive und invasive Maßnahmen klassifizieren. In erster Linie sollte ein minimalinvasiver Behandlungsansatz angestrebt werden. Die folgende Tabelle veranschaulicht einen Überblick der Therapiemaßnahmen, die sowohl dem Patienten als auch dem zahnärztlichen Praxisteam zur Verfügung stehen. Die Einteilung verdeutlicht den Invasivitätsgrad der verschiedenen Interventionen.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Therapieoptionen einer DHS nach Gernhardt, 2009

Nichtinvasive Therapie	Invasive Therapie
Präparate mit: Fluoride oder niedermolekularen ionischen Verbindungen,	Restaurativ
Präparate basierend auf:	Parodontalchirurgisch
Aminosäuren oder Methacrylat,	Prothetisch
Anwendung von Laserstrahlen	Endodontologisch

Im Rahmen der Applikationsmethode ist eine ergänzende Differenzierung erwähnenswert. Sogenannte OTC-(over the counter)-Artikel können in häuslicher Anwendung vom Patienten selbst aufgetragen werden. Hierzu zählen Zahncremes mit diversen chemischen Inhaltsstoffen wie Fluoride, spezifische Wirkstoffe oder Abrasivstoffe. Dabei ist die Wirkung der Fluoridverbindungen z.B. Zinn-, Amin- oder Natriumfluorid auf eine Durchmesserreduktion der Dentintubuli durch Präzipitate der Calciumfluoride zurückzuführen. Einige Zahnpasten enthalten Kaliumnitrat, ein sogenannter spezifischer Wirkstoff. Die Erhöhung der Kaliumionen im Tubulus bewirkt eine Depolarisation der Nervenfasern, die vorerst eine kurze aber starke Aktivierung und anschließend eine extensive Deaktivierung zur Folge hat. Abrasivstoffe, beispielsweise Hydrogenphosphate, Silikate, Aluminiumhydroxide und Calciumcarbonate, führen durch eine dünne Schmierschicht (smear layer) im Dentin zu einer Obliteration des freiliegenden Dentins. Im Gegensatz dazu werden die Produkte, die professionell vom Zahnarzt aufgebracht werden wie z.B. Lacke, Versiegler oder Kompositverbindungen unterschieden. Sie verursachen durch Penetration in die Kanälchen eine Obliteration der Dentinwunde (Schleenbecker, 2011). Zu den nichtinvasiven Therapiemaßnahmen zählen weiterhin Produkte basierend auf der Wirkung von Aminosäuren. Die Schmerzreduktion ist hierbei ebenfalls auf eine Obliteration der Tubuli zurückzuführen. Die Lasertechnik findet ebenso Anwendung in der Therapie einer DHS. Je nach Intensität sind „Low-Output-Laser“ (HeNe), die eine analgetische Wirksamkeit (Depolarisationsblockade der afferenten C-Fasern) entfalten, von „Middle-Output-Laser“ (NdYAG, CO₂), welche über eine thermisch bedingte Obliteration zum Verschluss der Dentintubuli führen, zu unterscheiden (Müller, 2013).

Bei persistierenden und therapieresistenten Beschwerden können invasive Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Kariöse Defekte müssten stets saniert werden. Zudem sollten Zahnhartsubstanzdefekte von großem Ausmaß oder mit ästhetisch kritischer Lokalisation restaurativ versorgt werden. Die Füllungstherapie mit Kompositmaterialien kommt im zervikalen Bereich am häufigsten zur Anwendung. Je nach Ausdehnung des Defektes sind auch Veneers oder Kronen als restaurative Versorgung denkbar. Die parodontalchirurgische Maßnahme in Form einer Rezessionsdeckung stellt eine weitere Therapie zur Linderung der

DHS dar. Mit dem höchsten Invasivitätsgrad schließt die Endodontie die Reihe der Behandlungsmöglichkeiten ab. Sie sollte jedoch nur bei extremen und persistierenden Schmerzen ohne Verbesserung durch vorhergehend genannte Therapien zum Einsatz kommen (Gernhardt, 2009).

Trotz der vielfältigen Behandlungsansätze stellt die Prävention das Mittel der Wahl dar. Diese Vorsorge könnte möglicherweise durch sorgfältige Aufklärung der Patienten eine Reduktion ätiologischer Faktoren zur Folge haben. Natürlich ist zu bedenken, dass Fehlfunktionen (z.B. Bruxismus) und Pathologien (z.B. Parodontalerkrankungen oder tief inserierende Lippenbändchen) im Allgemeinen einer Therapie bedürfen.

1.7 Die Pro-Argin™-Technologie

Hauptbestandteile dieser Technologie sind Arginin in einer Konzentration von 8% und Calciumcarbonat. Dabei liegen die schwerlöslichen Calciumcarbonatpartikel der hochlöslichen Aminosäure Arginin auf. Sie bilden gemeinsam mit Bicarbonat die Grundlage des Pro-Argins™ und können durch eine Obliteration der Dentintubuli zu einer Reduktion der DHS führen. Als Vorbild dieser Technologie dient der desensibilisierende Effekt des Arginins in Kombination mit Calcium und Phosphat in der natürlichen Umgebung des Mundmilieus (Gernhardt, 2016). Bei der Anwendung von Pro-Argin™-Präparaten entsteht eine Mischung aus Arginin, Calcium, Bicarbonat und Phosphat auf der Zahnoberfläche. Dieses Präzipitat haftet auf der exponierten Dentinoberfläche und an den Wänden der Dentintubuli. So obliteriert es zum einen die Dentinkanälchen und bildet zum anderen einen säureresistenten Schutzmantel auf der Dentinoberfläche (Pinto et al., 2014)

1.7.1 Entwicklung der Pro-Argin™-Technologie

Medizinische Wissenschaftler beschäftigten sich in den 1990er Jahren neben der Anwendung von Kaliumsalzen, Fluoriden oder Strontiumsalzen mit der Weiterentwicklung nichtinvasiver Therapiemaßnahmen auf natürlicher Basis. Mit dem Grundgedanken, ein desensibilisierendes und schmelzähnliches Agens zu entdecken, wurden bioaktive Glaskeramiken entwickelt. Dieses Silikat bildet durch den Kontakt mit Speichel aus Calcium und Phosphat Hydroxykarbonatapatit, welches zur Versiegelung der Dentinwunde dient. Diese Wirkungsweise zeigte jedoch eine mangelnde Effektivität. Der Grundgedanke einer natürlichen Basis weckte das Interesse an der Aminosäure Arginin. Diese in der Mundhöhle natürlich vorkommende Aminosäure fungiert als biologische Desensibilisierung exponierter Dentinoberflächen. Kleinberg und Kollegen bedienten sich im Jahr 2002 dieser Erkenntnis und

entwickelten eine Kombination aus Arginin und Calciumcarbonat (Selent, 2010). Diese Pro-Argin™-Technologie findet nunmehr Anwendung bei der Therapie der DHS in Form von Zahncremes, Mundspüllösungen und Prophylaxepasten. Hierbei basiert die Zahnpasta auf 8% Arginin sowie Calciumcarbonat in Kombination mit 1450 ppm Natriummonofluorophosphat (MFP). Während einer professionellen Zahnreinigung kommen Desensibilisierungspasten mit 8% Arginin und Calciumcarbonat ohne zusätzlichen Fluoridgehalt zum Einsatz (Markowitz, 2013).

1.7.2 Bestandteile des Pro-Argins™

Arginin und Calciumcarbonat bilden die Hauptbestandteile des Pro-Argins™.

Arginin

Die semiessentielle Aminosäure Arginin ist als Bestandteil des Speichels gemeinsam mit Lysin, Harnstoff, dem Bicarbonat- und Phosphatpuffer für die Neutralisation saurer pH-Werte in der Mundhöhle verantwortlich (Seemann, 2003). Die Summenformel für Arginin lautet $C_6H_{14}N_4O_2$ und zeigt folgende Strukturformel:

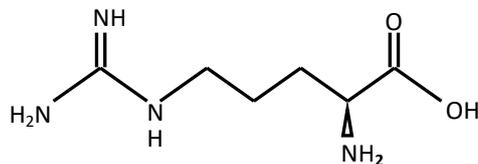


Abb.10: Strukturformel von Arginin

Calciumcarbonat

Calciumcarbonat ist ein Calciumsalz der Kohlensäure (Carbonat) mit der chemischen Summenformel $CaCO_3$ und liegt im festen Aggregatzustand im Verhältnis 1:1 in gitterförmiger Anordnung mit Ca^{2+} -Ionen und CO_3^{2-} -Ionen vor. Es ist aus den drei Elementen Kohlenstoff, Sauerstoff sowie Calcium aufgebaut.

In der Natur existieren Calciumcarbonate entweder als gesteinsbildende Carbonatminerale oder als Bestandteile der Kalkgesteine. Zu den Carbonatmineralen zählen Calcit, Aragonit, Vaterit und Dolomit. Vertreter der Kalkgesteine sind Kalkstein, Kreide oder Marmor (Neumann, 2008). Darüber hinaus ist Calciumcarbonat in der Natur im Außenskelett von Krebstieren, Muscheln, Schnecken, Korallen oder Einzellern zu finden (Julyan et al., 2012).

2 Zielstellung

Ziel dieser klinischen Multicenter-Studie war es, den Einfluss der Pro-Argin™-Technologie auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (MLQ) im Vergleich zu einer Negativkontrolle bei Patienten mit etablierten Dentinhypersensibilitäten (DHS) über einen Zeitraum von 24 Wochen zu analysieren. Die Durchführung fand unter Einhaltung der DIN EN ISO 14155:2011, der ICH-Grundsätze der Guten Klinischen Praxis (CPMP/ICH/135/95 Step5) sowie der revidierten Deklaration von Helsinki statt. Folgende Parameter wurden formuliert:

2.1 Primäre Studienparameter

Die Veränderung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität, analysiert durch den OHIP-49-Fragebogen (Oral Health Impact Profile), stellt den primären Fokus dieser klinischen Untersuchung dar.

2.2 Sekundäre Studienparameter

Die Änderungen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Dentinhypersensibilität definieren die sekundären Parameter der Studie. Dabei wird die MLQ basierend auf dem GOHAI-Fragebogen (General Oral Health Assessment Index) ermittelt. Die DHS wurde entsprechend der Schiff-Skala (Schiff Cold Air Sensitivity Scale) als Reaktion auf einen Luftstoß sowie der VAS-Skala (Visual Analog Scale) nach taktiler Provokation evaluiert.

Es wurde folgende Nullhypothese (H_0) formuliert:

„Der Einfluss der Pro-Argin™-Technologie auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität und die Dentinhypersensibilität im Vergleich zu einer Negativkontrolle über einen Zeitraum von 24 Wochen ist statistisch nicht signifikant.“

Die Alternativhypothese (H_1) dazu lautet:

„Der Einfluss der Pro-Argin™-Technologie auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität und die Dentinhypersensibilität zeigt im Vergleich zu einer Negativkontrolle nach 6 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung beider Parameter.“

3 Material und Methodik

3.1 Studienmaterialien

In der klinischen Untersuchung fanden ausschließlich Materialien Verwendung, welche für diesen Zweck im Prüfplan vorgesehen waren. CP GABA International übersandte den Prüfzentren die gesamten Studienprodukte vor Beginn der klinischen Untersuchung. Jeder Standort erhielt im Zuge der Materialversorgung 106 Boxen gefüllt mit Prüf- oder Placeboprodukten. Die Abbildungen 11 und 12 zeigen den Inhalt der kleinformatischen Boxen, vorgesehen für jeden Teilnehmer, und dessen Anwendungsbestimmung.

2 Cups Prophylaxepaste (Nupro®-Cups oder Elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™-Desensibilisierungspasten) zur In-office-Applikation der Baselinevisite	8 Tuben Zahncreme (eigens für die Studie hergestelltes Placebo oder Elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™-Zahnpasta) für häusliche Anwendung, 2-mal täglich
Inhalt jeder Box	
1 digitaler Timer zur Kontrolle der Putzdauer von mind. 2 Minuten	7 Zahnbüsten (Elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™) zum Zähneputzen nach Stillmann-Putztechnik

Abb.11: Studienprodukte aller Teilnehmer (Inhalt der Boxen) und deren Anwendungszweck

Die folgende Fotografie stellt diese Studienprodukte bildlich dar. Zu erkennen sind unter anderem die separat verschlossenen Prophylaxepasten für die Anwendung in der Baselineuntersuchung.



Abb.12: Studienprodukte einer Box am Bsp. der Randomisierungsnummer 01-161

Die einzelnen Studienteilnehmer wurden infolge der Randomisierung der Behandlungs- oder Kontrollgruppe zugewiesen. Die initiale Therapie erfolgte in der Baselineuntersuchung durch eine Applikation der In-office-Paste. Entsprechend der Randomisierungsgruppen fungierten

dafür eine auf der Pro-Argin™-Technologie basierende Desensibilisierungspaste oder eine fluoridfreie Prophylaxepaste namens Nupro®. Im Gegensatz zur neutralen Etikettierung der Zahnpasten lagen die Elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™-Desensibilisierungspasten und die Nupro®-Cups in der Originalverpackung vor. Die Verblindung wurde durch die Aufbewahrung der Prophylaxepasten in einer separaten Schachtel gewährleistet. Für die tägliche Mundhygiene der Probanden standen Studienzahncremes für einen Zeitraum von 24 Wochen zur Verfügung. Die Zahnpasten beinhalteten als Wirkstoff entweder 8% Arginin und Calciumcarbonat oder 1400 ppm Natriummonofluorophosphat (NaMFP). Die weißen Tuben der Studienzahncreme ließen aufgrund der neutralen Etikettierung keine Rückschlüsse auf deren Inhalt zu. Auf jedem Etikett waren folgende Angaben dokumentiert:

- Tubeninhalt (GASAS-1105X Zahnpasta 75 ml)
- allgemeine Studien- und Warnhinweise (zur äußeren Anwendung der Zähne, 2x täglich für 2 Min. bürsten, außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren)
- Mindesthaltbarkeitsdatum (12 Monate nach Freigabe)
- Randomisierungs- und Tubennummer
- Bestimmungszweck (klinische Prüfung)
- Informationen über Hersteller und Sponsor
- Details bezüglich des Prüfzentrums inkl. Telefonnummer
- Studiencode (Ch.-B. GASAS-1105X)

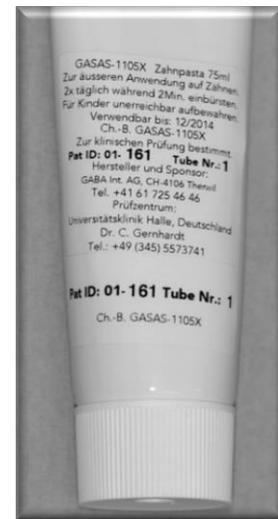


Abb.13: Bsp. einer Studienzahncreme

Im Zuge der initialen Therapie erfolgte die Applikation der Prophylaxepaste mit Hilfe eines weißen Gummi-Polierkelchs der Firma KerrHawe. Durch die Konstruktion der innenliegenden Stege konnte die Paste gezielt in die Dentinwunde eingearbeitet werden.



Abb.14: Polierkelch der Firma KerrHawe

Die folgenden Tabellen zeigen eine spezifizierte Übersicht der verwendeten In-office-Paste sowie der Studienzahncreme beider Randomisierungsgruppen.

Tabelle 4: Spezifikation der Testprodukte (Desensibilisierungspaste und Zahncreme)

<u>Testprodukte 1</u>	
Produktname	Elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™ Desensibilisierungspaste
GABA Artikelnummer	156/027
PDM-Nummer	300000019614

Name des Herstellers	Colgate Oral Pharmaceuticals Dallas TX, USA
Name des Wirkstoffs	8% Arginin und Calciumcarbonat
Andere Inhaltsstoffe	hydratisiertes Siliciumdioxid, Glycerin, Wasser, Bicarbonat, Aroma, Cellulose Gum, Natriumsaccharin, Farbstoffe: FD&C blue 1
Anwendungsgebiet	topisch intraoral
Chargennummer	fiktive Chargennummer im Falle einer Doppelblindstudie
Haltbarkeit	24 Monate
Behältnis	2g Cup
Lagerbedingungen	15-25 ° C
Testprodukte 2	
Produktname	Elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™ Zahnpasta
GABA Artikelnummer	156/012
PDM-Nummer	300000017684
Name des Herstellers	GABA GmbH Lörrach, Deutschland
Name des Wirkstoffs	8% Arginin und Calciumcarbonat, 1450 ppm Fluorid
Andere Inhaltsstoffe	Wasser, Sorbitol, Bicarbonat, Natriumlaurylsulfat, Aroma, Natriumsilicat, Cellulose Gum, Natriumbicarbonat, Titandioxid, Kaliumazidsulfat, Xanthan Gum und Sucralose
Anwendungsgebiet	topisch intraoral
Chargennummer	fiktive Chargennummer im Falle dieser Doppelblindstudie
Haltbarkeit	24 Monate (angepasst an NaMFP Zahnpasta zwecks Verblindung)
Behältnis	Tube mit 75 ml
Lagerbedingungen	15-25 ° C

Tabelle 5: Spezifikation der Kontrollprodukte (Prophylaxe- und Zahncreme)

Kontrollprodukt 1	
Produktname	Nupro® Cups ohne Fluorid-Medium
GABA Artikelnummer	-
PDM-Nummer	300000000979
Name des Herstellers	DENTSPRAY DeTrey GmbH
Name des Wirkstoffs	-
Andere Inhaltsstoffe	Bimsstein, Glycerin, Diatomit, Natriumsilikat, Methylsalicylat, Natriumphosphat, Natriumcarboxymethylcellulose, Saccharin-Natrium, Farbstoffe (FD&C yellow 6, FD&C blue 1, FD&C red 40, FD&C yellow 10 und green 5), Aromen, Wasser
Anwendungsgebiet	topisch intraoral
Chargennummer	fiktive Chargennummer im Falle dieser Doppelblindstudie
Haltbarkeit	>12 Monate
Behältnis	2g Cup
Lagerbedingungen	≤25°C
Kontrollprodukt 2	
Produktname	NaMFP-Zahnpasta (eigens für Studie hergestellt)
GABA Artikelnummer	575/351
PDM-Nummer	100000028663
Name des Herstellers	GABA International AG
Name des Wirkstoffs	1400 ppm Fluorid aus NaMFP
Andere Inhaltsstoffe	Wasser, Sorbit, hydratisiertes Siliciumdioxid, Silicadimethylsilat, Hydroxyethylcellulose, PEG-40-hydriertes Rizinusöl, Aroma, Titandioxid, Saccharin, Methylparaben, Natriumhydroxid und Propylparaben
Anwendungsgebiet	topisch intraoral
Chargennummer	fiktive Chargennummer im Falle dieser Doppelblindstudie
Haltbarkeit	12 Monate
Behältnis	75 ml Tube
Lagerbedingungen	8-30°C

Bei der verwendeten Studienzahnbürste handelte es sich um die Elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™-Handzahnbürste (extra weich), da sie speziell für die Reinigung empfindlicher Zahnhälse entwickelt wurde. Die extra weichen und konisch zugespitzten Filamente dienen zur schonenden und dennoch gründlichen Reinigung der Zahnoberflächen. Aufgrund der zwei Borstenfelder mit x-förmig angeordneten und längeren Borsten entfernt sie Plaque bis in die Interdentalräume (Yankell et al., 2007). Für die korrekte und möglichst standardisierte Anwendung der Zahnbürste erfolgte die Aushändigung einer piktografischen Anleitung der Putztechnik nach Stillmann.

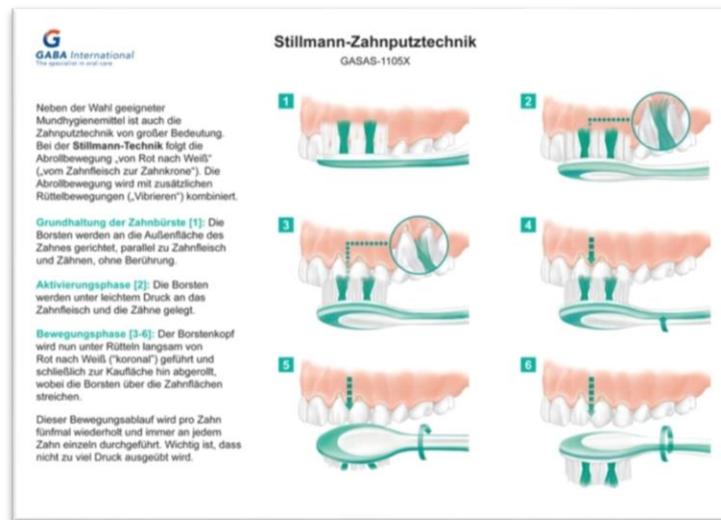


Abb.15: Patienteninstruktion zur Umsetzung der Zahnputztechnik nach Stillmann

Eine Parodontalsonde mit druckkalibriertem Arbeitsende (Aesculap DB764R des Herstellers Braun) fungierte bei der Messung der DHS zur Applikation des taktilen Reizes. Dieses Parodontometer ermöglicht eine standardisierte Sondierung der Dentinwunde mit einem definierten Federdruck von 0,2-0,25 N (20-25 g).



Abb.16: Druckkalibrierte Parodontalsonde

Mit dem Ziel, die offenliegenden Dentinkanälchen im Rasterelektronenmikroskop darzustellen, fand in der Schweiz und in Deutschland eine Zusatzuntersuchung statt. Dafür wurden in der zweiten und fünften Studienuntersuchung unter Zuhilfenahme zweier additionsvernetzender Silikone namens President heavy body und President light body der Firma Coltène Abformungen erstellt. Insgesamt wurden pro Teilnehmer drei Minitrayabformungen der Zahnhälse beider Studienzähne angefertigt. Zur Herstellung der Duplikate diente ein farbloses Zweikomponentenepoxidharz, Loctite Stycast 1266, des Herstellers Henkel. Das verwendete

Epoxidharz ist unter andern für die Verarbeitung in der Kryotechnik bestimmt und findet aufgrund seiner exakten Detailwiedergabe Anwendung in der Zahnmedizin (Stoll, 2001).



Abb.17: Zweikomponenten Epoxidharz (Loctite Sycast 1266) und dessen Etikettierung

3.2 Studienmethodik

3.2.1 Studiendesign

Die prospektive klinische Studie wurde im placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Paralleldesign durchgeführt. Ziel dieser multizentrischen Untersuchung war es, an insgesamt 300 Probanden der Schweiz, Frankreichs und Deutschlands die Entwicklung der MLQ und der DHS nach Anwendung der Pro-Argin™-Technologie zu analysieren.

3.2.2 Auswahlkriterien der Probandenpopulation

Die Fallzahl wurde unter der Annahme berechnet, dass die Ergebnisse nach 6 Monaten einen klinisch relevanten Unterschied von mindestens 6 Punkten (Differenz OHIP beider Gruppen) zeigen. Anhand von Probandenzahlen vorangegangener Studien sollte diese Differenz bei einer Power von 80% und einem Signifikanzlevel von 5% ($p \leq 0,05$) mit einer Stichprobengröße von 286 (143 pro Gruppe) erreicht werden. Dabei wurde eine Standardabweichung von 18 Punkten berücksichtigt. Hinsichtlich einer moderaten Abbruchrate von 5% sollten 300 Teilnehmer eingeschlossen werden.

Für die Rekrutierung der Probanden war eine manifeste DHS an mindestens 2 Zähnen mit einer signifikanten Reizantwort mittels Schiff Skala im Wert von 2 bis 3 nach einem einsekündigen Luftstoß auf den Zahnhals erforderlich. Die volljährigen männlichen und weiblichen Patienten wurden durch die in Tabelle 6 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Tabelle 6: Darstellung der Auswahlkriterien des Studien Klientels zur Aufnahme in die Studie GASAS-1105X

Einschluss		Ausschluss	
✓	Altersbegrenzung: 18 - 70 Jahre	×	schwerwiegende oder chronische orale Erkrankungen
✓	Vorlage signierter Einwilligungsklärung	×	Allergien auf Inhaltsstoffe der Testprodukte
✓	manifeste DHS an mind. 2 Zähnen mit Lokalisation anterior der Molaren, bedingt durch zervikale Erosionen/Abrasionen oder gingivale Rezessionen	×	schwere Parodontopathien und deren Behandlung (einschließlich Parodontalchirurgie) in den letzten 12 Monaten
✓	signifikante Reizantwort mit einem Wert von 2 bis 3 (bezogen auf Schiff Score) nach einsekündigen Luftstoß auf den Zahnhals	×	Zähne mit Überempfindlichkeiten anderer Ätiologie, wie z. Bsp.: tiefe, insuffiziente Restaurationen; fortgeschrittene Erosionen; prothetische Versorgung (festsitzend oder herausnehmbar), Einzelkronen; Verdacht auf Pulpitis; kieferorthopädische Multibandapparatur; ausgedehnte kariöse Läsionen oder Schmelzrisse; abnorme okklusale Belastung; Lockerungsgrad > 1
✓	guter Allgemein- und Gesundheitszustand	×	Einnahme aktuell, einen Monat vor Studienbeginn oder während der Studie von Antiepileptika, Antihistaminika, Antidepressiva, Sedativa, Beruhigungsmittel, Entzündungshemmer oder Analgetika
✓	keine bekannten Allergien auf die Studienprodukte	×	Benutzung von Desensibilisierungspräparaten in den letzten 3 Monaten, einschließlich Applikation hochkonzentrierter Fluoride, wie Gelees, Tabletten, Lacke, etc.
✓	Karenz von Kaugummigenuss und Mundhygiene 8 Stunden, sowie Nahrungsaufnahme 4 Stunden vor jeder Studienvisite	×	aktuelle Teilnahme an anderen klinischen Studien
✓	Gewährleistung der Verfügbarkeit bzw. Erreichbarkeit der Patienten über gesamte Studiendauer	×	Teilnahme an Studien für Desensibilisierungspräparate der Zähne in den letzten 12 Monaten
		×	Schwangere oder stillende Mütter
		×	bekannte Allergien auf Arginin, Mundhygieneprodukte, Körperpflegeprodukte oder deren Inhaltsstoffe
		×	Erkrankungen, welche eine Nahrungskarenz von 4 Stunden vor und während jedes Studientermins verbieten

Darüber hinaus wurden folgende Abbruchkriterien formuliert:

- Auftreten von Begleiterkrankungen oder Ausschlusskriterien
- Intolerables unerwünschtes Ereignis oder schwere Abweichung vom Studienplan
- Widerruf der Einwilligung oder persönliche Gründe des Studienteilnehmers
- Nichtbeachtung der Anweisungen des Prüfarztes
- Negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis

Ein unerwünschtes Ereignis (AE, Adverse Event) lag vor, wenn ein unerwünschter medizinischer Vorfall mit zeitlichem Zusammenhang auftrat. Eine kausale Verbindung war fakultativ. Diese Ereignisse wurden bezogen auf die Intensität wie folgt klassifiziert:

- „mild“: tolerierbare Symptome
- „moderat“: Symptome stören übliche Aktivitäten/ Tätigkeiten
- „schwerwiegend“: Symptome führen zur Unfähigkeit, übliche Aktivitäten auszuüben

Im Gegensatz dazu war ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE, Serious Adverse Event) ein lebensbedrohlicher Zustand, der zum Krankenhausaufenthalt oder zum Tod führte.

3.2.3 Studienparameter

In Anlehnung an die Definition der Studienparameter war es von Interesse, die Veränderung der Dentinhypersensibilität und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zu eruieren.

Die Veränderung der MLQ, analysiert durch den OHIP-49, wurde zum primären Studienparameter deklariert. Die Entwicklung der MLQ mittels GOHAI sowie der DHS entsprechend der Schiff Skala und der VAS wurden als sekundäre Studienparameter definiert.

3.2.4 OHIP-Fragebogen (Oral Health Impact Profile)

Ab der zweiten Visite war der OHIP-Fragebogen zur Beantwortung im elektronischen Prüfbogen abrufbar. Die Wortfügung „seit der letzten Visite“, als Referenz der Zeitspanne zwischen den einzelnen Untersuchungen, charakterisiert die in der Studie verwendete Version des OHIP. Der folgende Auszug bildet einen Ausschnitt des deutschsprachigen OHIP dieser Arbeit ab und zeigt das originale Fragebogenformat.

Hatten Sie seit der letzten Visite <u>aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz...</u>						
	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie	
Schwierigkeiten beim Kauen von Nahrungsmitteln?	<input type="radio"/>	*				
Schwierigkeiten bestimmte Worte auszusprechen?	<input type="radio"/>	*				
das Gefühl, dass Ihr Aussehen beeinträchtigt wurde?	<input type="radio"/>	*				
den Eindruck, Sie hätten Mundgeruch?	<input type="radio"/>	*				
das Gefühl, Ihr Geruchssinn war beeinträchtigt?	<input type="radio"/>	*				
das Gefühl, Ihre Verdauung war gestört?	<input type="radio"/>	*				

Abb.18: Auszug des verwendeten OHIP der Schweiz und Deutschlands zur Ermittlung der MLQ

Im deutschsprachigen Raum kam der OHIP-G53 und in Frankreich der OHIP-F49 zum Einsatz. Hinsichtlich der analytischen Statistik und deren adäquate Vergleichbarkeit wurden ausschließlich die 49 Originalfragen herangezogen. Die fünf Antworten standen in Form einer Likert-Skala zur Verfügung. Das heißt den vorgegebenen Möglichkeiten einer Mehrstufenskala konnte mehr oder weniger zugestimmt werden (Dholam et al., 2016).

Tabelle 7: Antwortoptionen des OHIP inkl. Punktwert

Antwort	Sehr oft	Oft	Ab und zu	Kaum	Nie
Punktwert	4	3	2	1	0

Irritationen durch Maßzahlen wurden vermieden, indem der Punktwert nur im Zuge der Auswertung visualisiert wurde. Die Zahlenwerte der einzelnen Items wurden addiert und erreichten einen Summenwert zwischen 0 und 196. Der Anstieg des Scorings war kongruent zur Zunahme der Beschwerden. Messfehler aufgrund unbeantworteter Fragen wurden

eliminiert, da die Beantwortung online erfolgte und ausschließlich vollständig ausgefüllte Fragebögen gespeichert wurden. Unbeantwortete Items wurden mittels Fehlermeldung angezeigt. Nach der Eingabe standen die Ergebnisse dem betreffenden Studienzentrum, dem Monitor und dem Sponsor im elektronischen Prüfbogen zur Verfügung. Zur Interpretation der numerischen Ergebnisse konnten Vergleichswerte herangezogen werden (John et al., 2003). Bezogen auf den Beschwerdeverlauf der einzelnen Patienten wurden darüber hinaus Veränderungen der MLQ durch die Differenz der Summenwerte angezeigt. Beispielsweise Ergebniswert der Termination minus Summenergebnis der Baseline. Diesbezüglich wurde eine Minimal Important Difference (MID) von 6 Punkten definiert (John et al., 2009). So konnten die individuellen Veränderungen dargestellt und zwischen beiden Gruppen verglichen werden. Die selbstständige Eingabe der Antworten in den elektronischen Prüfbogen erfolgte entweder mittels iPad® oder einem stationären PC. Für den Notfall in Form von technischen Störungen des Inter- oder Stromnetzes waren Vordrucke der Formulare vorgesehen. In Ausnahmefällen wie Unsicherheiten im Umgang mit einem Computer oder vergessene Sehhilfen nutzen die Probanden die Option des Interviews. In diesem Fall las der Prüfarzt die Fragen vor und protokollierte online die Antworten der Studienteilnehmer.

3.2.5 GOHAI-Fragebogen (General Oral Health Assessment Index)

Ein zweiter Fragebogen, der GOHAI, war dem OHIP beigefügt. Die Beantwortung der 12 Fragen erfolgte im gleichen Procedere. Das Design des GOHAI ist dem des OHIP ähnlich und stellt den Probanden ebenfalls fünf Antwortalternativen zur Auswahl. Nachstehend werden die ersten zwei Fragen des GOHAI als Bestandteil des Fragebogens dargestellt.

Seit der letzten Visite...		sehr oft	oft	ab und zu	selten	nie
1. Wie oft haben Sie den Genuss in Art und Menge von Nahrungsmitteln eingeschränkt aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen oder Ihrer Zahnprothese?		<input type="radio"/>				
2. Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten beim Beißen oder Kauen von Nahrungsmitteln, wie zum Beispiel festem Fleisch oder Äpfeln?		<input type="radio"/>				

Abb.19: Erste Passage des deutschsprachigen GOHAI-Fragebogens der Studie GASAS-1105X

Die Ergebnisse können einen Summenwert von 12 bis 60 erreichen (Tabelle 8) und zur Analyse herangezogen werden. Hierbei stehen hohe Werte für eine gute mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (Hassel et al., 2008).

Tabelle 8: Antwortmöglichkeiten des GOHAI und deren Punktwerte

Antwort	Sehr oft	Oft	Ab und zu	Selten	Nie
Punktwert	1	2	3	4	5

Die Datei der beiden Bögen wurde unmittelbar nach Beendigung der Eintragung geschlossen und ins Datenbanksystem eingepflegt.

3.2.6 Schiff Score (Schiff Cold Air Sensitivity Scale)

Der Schiff Score fungiert als Messinstrument der zervikalen Überempfindlichkeit auf einen evaporativen Reiz. Zur Erhebung des Schiff Scores war ein einsekündiger Luftstoß mit einem durchschnittlichen Druck von 60 ± 5 psi und einer Temperatur von $21,1 \pm 3^\circ\text{C}$ erforderlich. Die evaporative Reizung der freiliegenden Zahnhälse wurde mit einer standardisierten zahnärztlichen Multifunktionsspritze durchgeführt. Im Studienzentrum Halle wurde der Reiz mit einer MF 3F (Multifunktionsspritze, 3 Funktionen) 7730000 der Firma KaVo Dental appliziert. Um die Messungen und deren Ergebnisse zu kalibrieren, wurde die Datenerhebung wie folgt definiert: Die Isolation der Studienzähne nach mesial und distal erfolgte mit den Fingern des Prüfers durch Abdecken der Nachbarzähne, so dass der Reiz ausschließlich den Zahnhals des zu untersuchenden Zahnes provozieren konnte. Hierfür wurde ein einsekündiger Luftstoß einer standardisierten zahnärztlichen Multifunktionsspritze im Abstand von einem Zentimeter auf die zervikale Zahnoberfläche appliziert. Basierend auf der Reaktion des Probanden wurde der Schiff Score folgendermaßen erhoben und dokumentiert:

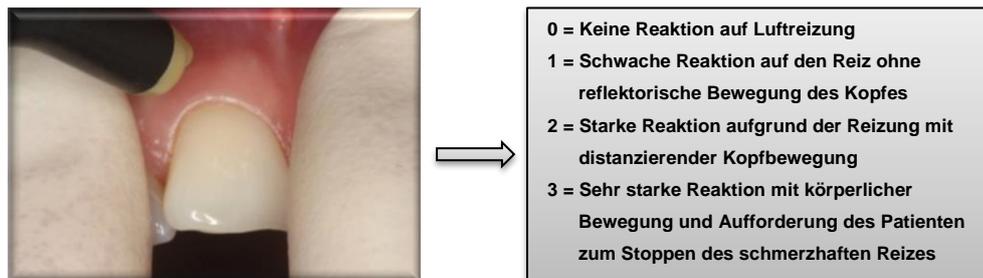


Abb.20: Applikation des Luftstoßes zur Erhebung des Schiff Scores und Interpretation der Patientenreaktion

3.2.7 VAS (Visual Analog Scale)

Zur Messung der DHS nach einer taktilen Provokation wurde die visuelle Analogskala herangezogen. Die VAS stellt ein Messinstrument in Form einer Strecke von 10 cm Länge dar. Sie wird durch zwei Markierungen, Start (kein Schmerz)- und Endpunkt (stärkster vorstellbarer Schmerz), charakterisiert. Die nachstehende Abbildung zeigt die VAS und deren Endpunkte bei 0 und 100 mm in Originalgröße.



Abb.21: Visual Analog Scale, Erhebungsinstrument der DHS nach taktiler Provokation der Dentinwunde

Zur Erhebung der taktilen Überempfindlichkeit wurde eine druckkalibrierte Parodontalsonde (Aesculap DB764R des Herstellers Braun, Abb. 16) senkrecht auf die freiliegende Dentinoberfläche ausgerichtet, um den Zahnhals ca. 1-2 mm unterhalb der Schmelz-Dentingrenze zu sondieren. Die nebenstehende Abbildung zeigt die Parodontalsonde und deren Anwendung am Zahnhals zur Ermittlung der DHS.



Abb.22: Taktile Reizung am Zahnhals

Nach dieser taktilen Provokation markierten die Studienteilnehmer entlang der visuellen Analogskala den von ihnen wahrgenommenen Schmerz. Dem Patienten steht neben Start- und Endpunkt keine weitere Skalierung zur Verfügung. Zur exakten Abmessung der Distanz wurde eine vertikale Markierung empfohlen. Folgende Einteilung kann zur Interpretation der VAS-Werte herangezogen werden (Jensen et al., 2003): Keine Schmerzen (0-4 mm), dezente Schmerzen (5-44 mm), mäßige Schmerzen (45-74 mm) und starke Schmerzen (75- 100 mm).

3.2.8 Datenbanksystem (SecuTrial®)

Im Allgemeinen bedarf es einiger Hilfsmittel, solche umfassenden Untersuchungen zu realisieren und zu dokumentieren. Zu diesem Zweck stellte das Universitätsklinikum Zürich ein Datenbanksystem klinischer Studien namens SecuTrial® zur Verfügung. Im SecuTrial® wurde für jeden Teilnehmer ein elektronischer Prüfbogen (eCRF) angelegt. Alle erhobenen Daten, Befunde und Antworten der Fragebögen wurden in das System eingepflegt.

Unter der Leitung von Frau Dr. Monika Poppe-Wagner, klinische Datenmanagerin der Studie, fand die umfangreiche Programmierung der elektronischen Prüfbögen statt. Die Verfassung der elektronischen Formulare erfolgte in englischer Sprache mit der Ausnahme der patientenbezogenen Fragebögen, die in der jeweiligen Muttersprache vorlagen.

Die nachstehende Abbildung zeigt das Eingangsformular des elektronischen Erhebungsbogens zur Studienaufnahme.

Abb.23: Eingangsformular des Prüfplans zur Studienaufnahme

Die folgende Übersicht verdeutlicht die zeitliche Abfolge der Eingaben in die elektronischen Prüfbögen.

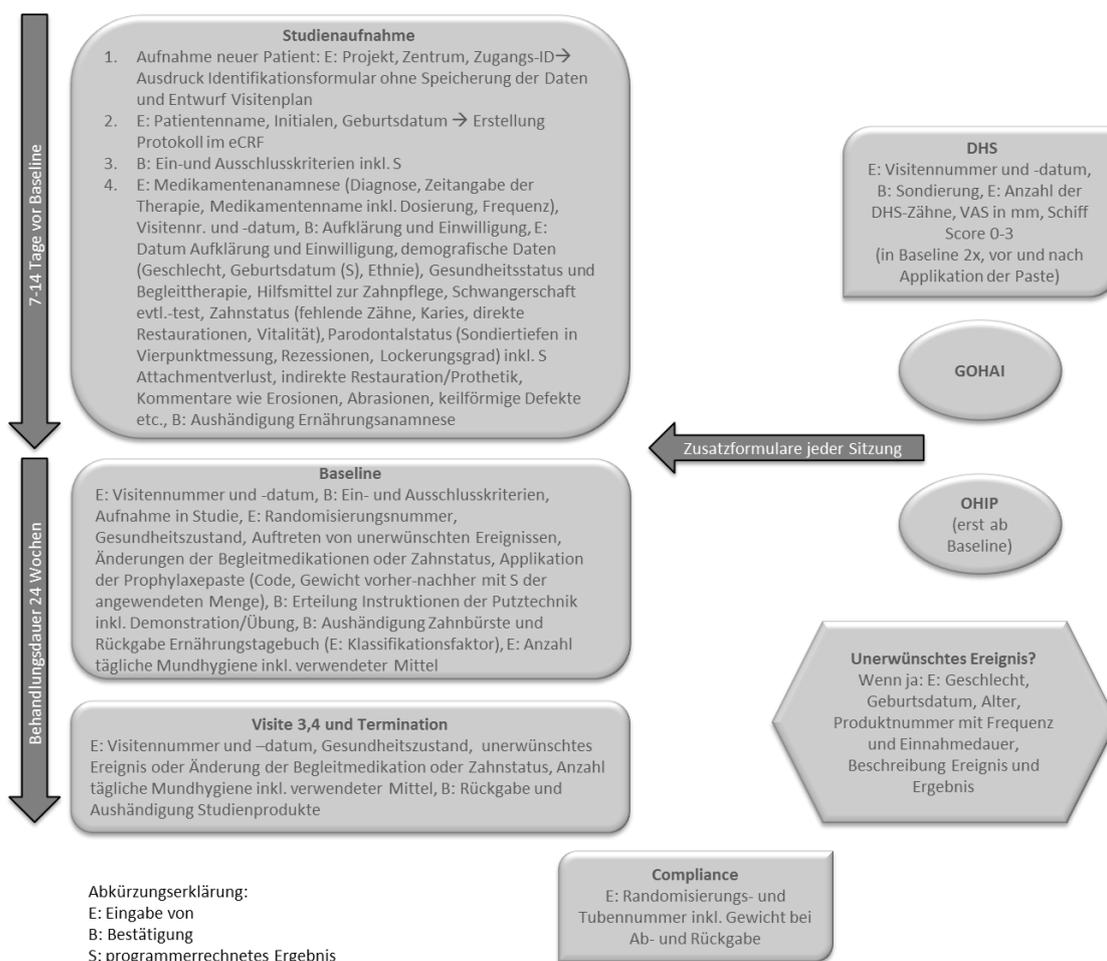


Abb.24: Grafische Darstellung über Eingaben der elektronischen Prüfbögen im zeitlichen Zusammenhang

Jedes Formular wurde mit der Signatur des Prüfarztes erfasst. Für die Eingabe der Daten stellte CP GABA International jedem Standort ein iPad® bereit. Es trug zur Flexibilität hinsichtlich des Eingabestandortes bei. Alternativ konnte das Datenbanksystem mit jedem internetfähigen PC bedient werden.

3.2.9 Ethische Grundlagen

Jedem Studienzentrum liegt ein eigenes Ethikvotum vor. Für diese Zustimmung wurden die Kantonale Ethikkommission (KEK) des Universitätsspitals Zürich, die Administrationszentrale (CPP) des Universitätsklinikums Clermont-Ferrand und die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg konsultiert. Die Ethik-Kommission in Halle hat über das Untersuchungsvorhaben mit der Studiennummer GASAS-1105X/KKS-101 in der Sitzung vom 22.02.2012 beraten und das Votum zur Genehmigung der Analyse patientenbezogener Daten für das deutsche Studienzentrum am 28.02.2012 erteilt. Die Durchführung fand daraufhin unter Einhaltung der DIN EN ISO 14155:2011, der ICH-Grundsätze der Guten Klinischen Praxis (CPMP/ICH/135/95 Step 5) sowie der revidierten Deklaration von Helsinki statt. Im Zuge der Qualitätssicherung wurden diese internationalen Standards der Ethik und Wissenschaft gewährleistet.

3.2.10 Monitoring

Das Qualitätsmanagement der klinischen Untersuchungen wurde durch drei lokale Koordinierungszentren sichergestellt. Die Überwachung erfolgte in der Schweiz durch das Clinical Trials Center (CTC) des Universitätsklinikums in Zürich und in Frankreich durch das Unternehmen Medibridge in Vélizy Villacoublay. Das Koordinierungszentrum klinischer Studien (KKS) der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurde für das Monitoring in Deutschland und die Randomisierung der gesamten Patienten beauftragt. Die Monitore überwachten den Verlauf und die Durchführung der klinischen Untersuchung entsprechend dem Prüfplan, der Leitlinien der GCP (Good Clinical Practice) und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen. Des Weiteren stellten sie die Dokumentation und Berichterstattung gemäß dieser Qualitätsanforderung sicher. Der Sponsor erhielt nach jedem Kontakt mit dem Prüfzentrum einen schriftlichen Monitorbericht.

3.2.11 Visitenplan der klinischen Untersuchungen

Um einen adäquaten Ablauf der sechsmonatigen Studiendauer zu gewährleisten, wurden im Vorfeld die gesamten Termine eines Teilnehmers kalkuliert und determiniert. Der Toleranzbereich lag hierbei im Minimum bei 6 Tagen.

Tabelle 9: Tabellenkopf der „Study Flow Chart“ formuliert im Studienprotokoll

Study Week	-7/-14	0	4 (±3 days)	8 (±3 days)	24 (±14 days)
Study Visit	V1	V2	V3	V4	V5
Study Phase	Enrolment	Baseline	Home-use treatment		Termination

Im Screening wurde das Probandenklientel anhand der Auswahlkriterien selektiert. Die Studienaufnahme der rekrutierten Patienten fand daraufhin in der ersten Visite statt.

Visite 1, Enrolment (Aufnahme)

Die Aufnahme der Teilnehmer in die Studie erfolgte 7-14 Tage vor der Baselineuntersuchung. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch erteilten die Patienten durch ihre Unterschrift die Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Untersuchung. Hierfür wurde ein Einwilligungsbogen erstellt. Dieser beinhaltete Angaben zur Studie, Sponsor und Studienzentrum sowie eine kurze Zusammenfassung der Patienteninformation, welche in Form eines weiteren Formulars angefertigt wurde. Mittels ausgehändigter Patienteninformation wurden die Probanden über folgende Studiendetails aufgeklärt:

- ✓ Studienname, -ziel und Sponsor
- ✓ allgemeine Information der Untersuchung inkl. Ablauf der Studie
- ✓ Pflichten, Nutzen und Entschädigung der Teilnehmer
- ✓ alternative Behandlungsmethoden
- ✓ mögliche Risiken und Unannehmlichkeiten
- ✓ Ausschluss bei Schwangerschaft und unfreiwilliger Studienabbruch
- ✓ Vertraulichkeit der Daten sowie Freiwilligkeit der Teilnahme über gesamte Studiendauer
- ✓ Kosten und Deckung von Schäden
- ✓ Kontaktdaten, inkl. Notfallkontakt

Nach der Einwilligung konnte ein elektronischer Prüfbogen für jeden Teilnehmer im verwendeten Datenbanksystem erstellt werden. Eine initiale Zugangs-ID fungierte vorerst zur Identifizierung der Patienten und wurde für das Quelldatenmanagement dokumentiert. Unmittelbar nach dieser Authentifizierung und der Prüfung der Aufnahmekriterien stand dem

Teilnehmer der GOHAI-Fragebogen online zur Verfügung. Die erste klinische Visite hatte zudem die Aufnahme der nachstehenden Befunde zum Inhalt:

- ✓ demografische Daten wie Alter, Geschlecht, Geburtsdatum und ethnische Herkunft
- ✓ genereller Gesundheitsstatus und dessen Begleitmedikation
- ✓ Gewohnheiten der Mundhygiene (z.B. Anwendung von Hilfsmittel)
- ✓ kompletter Zahn- und Parodontalstatus inkl. Erosionen, Abrasionen etc.
- ✓ Schiff Score und VAS der Studienzähne, sowie Anzahl der Zähne mit DHS

Mit Hilfe eines Ernährungstagebuches wurden die Auswirkungen der Ess- und Trinkgewohnheiten auf das orale Säuremilieu und die Zahnoberfläche analysiert. Die Patienten wurden aufgefordert den Nahrungs- und Medikamentenkonsum, den Kaugummigenuss und das Mundhygieneprozedere fünf aufeinanderfolgender Tage (inkl. Wochenende) zu dokumentieren. Die Frequenz der Säureexpositionen ermöglichte eine Klassifizierung der Säureeinwirkung in „gering“, „mittel“ und „hoch“. Hierbei wurde eine tägliche Häufigkeit bis zwei als gering, von drei bis fünf als mittel und ab fünf als hoch eingestuft.

Die Ausgabebestätigung der Ernährungsanamnese wurde neben allen Befunden und Angaben im Prüfbogen hinterlegt. Am Schluss erfolgte die Aushändigung einer piktografischen Anleitung der Zahnputztechnik nach Stillmann.

Randomisierung

Darunter wird die Zuweisung der Patienten zu einer Therapiegruppe verstanden. Die Patientenrandomisation fand nach Übermittlung der Stratifizierungsmerkmale an das KKS in Halle/Saale statt. Die Übersendung der Daten erfolgte schnellstmöglich mit Hilfe eines Randomisierungsfaxes. Auf diesem Formular waren Alter und Geschlecht des Patienten, Schiff Score der Studienzähne (Maximalwert) sowie das betreffende Studieninstitut vermerkt. Alle Patienten wurden zufällig der Test- oder Kontrollgruppe und somit einer Randomisierungsnummer zugeordnet. Jedem Randomisierungscode konnte eine Box, befüllt mit entsprechenden Studienprodukten, zugewiesen werden. Diese Codierung erfolgte durch die Anordnung zweier Zahlen. Beginnend mit der Identifikation des Studienzentrums (01 Deutschland, 02 Schweiz, 03 Frankreich) wurden durch einen Mittestrich verbunden, die letzten drei Endziffern zwischen 001 und 330 unsystematisch angeordnet. Als Stratifizierungsmerkmale wurden der Schiff Score (2 oder 3) und das Studienzentrum (01, 02, 03) eingesetzt. Die Stratifizierung erfolgte nach der Methode der Blockrandomisierung unter Zuhilfenahme von Randomisationslisten.

Visite 2, Baseline

In allen Sitzungen fand eine Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, des generellen und oralen Gesundheitszustandes, der Einnahme von Begleitmedikationen und des Zahnstatus statt. In der Baseline erfolgte erstmalig die Erfassung des OHIP-Fragebogens parallel zum GOHAI. Das Ernährungstagebuch wurde ausgefüllt zurückgenommen.

Die Realisierung der zweiten klinischen Untersuchung wurde in drei Abschnitten strukturiert. Hierfür war die Intervention des Prüfarztes selbst und einer Assistenz notwendig. Eingangs standen die Ermittlung der Ausgangswerte des Schiff Scores sowie der taktilen Überempfindlichkeit anhand der VAS im Fokus. Anschließend kam die In-office-Paste zum Einsatz. Die Lagerung der Paste erfolgte in einer separat verschlossenen Schachtel, da das Präparat nicht eindeutig verblindet werden konnte. Daher übernahm die Pastenapplikation eine Assistenz unter angemessener Diskretion. Zur Therapie der Testgruppe fanden ESP-Desensibilisierungspasten Verwendung. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden mit Nupro®-Prophylaxepasten behandelt. Die Pasten wurden mit Hilfe eines weißen Polierkelchs der Firma KerrHawe auf beide Studienzähne aufgetragen (Abb.25). Hierfür wurden die freiliegenden Zahnhälse zweimal für drei Sekunden mit einer moderaten Geschwindigkeit (≤ 3000 rpm, grünes Winkelstück) bearbeitet. Die folgenden Abbildungen veranschaulichen diesen Applikationsprozess:



Abb.25: Desensibilisierungspaste und deren Applikation auf die Dentinwunde in der Baselineuntersuchung

Zur Wahrung der Verblindung versiegelte die Assistenz nach der Anwendung der Paste die Schachtel gleichermaßen. Anschließend wurden Schiff Score und VAS vom Prüfarzt erhoben und dokumentiert. Zudem wurde jeweils vor und nach Pastenapplikation eine Abformung der freiliegenden Zahnhälse der Studienzähne angefertigt. Hierfür kamen zwei A-Silikone namens President heavy body und President light body der Firma Coltène in Form einer Minitrayabformung zum Einsatz. Diese Replikationen fanden im Rahmen einer Zusatzuntersuchung nur in den Studieninstitutionen Zürich und Halle/Saale statt. Sie dienten zur Darstellung der Dentintubuli im Rasterelektronenmikroskop. Nach Demonstration und

Schulung der Stillmann-Putztechnik erfolgte die Aushändigung der Studienmaterialien für vier Wochen (eine Tube Zahncreme, eine Zahnbürste, digitaler Timer).

Visite 3 und Visite 4, Home-use treatment

Der 3.Studientermin fand nach vier Wochen häuslicher Prophylaxe, welche ausschließlich die Anwendung der Studienprodukte zur täglichen Mundhygiene vorsah, statt. In dieser Untersuchung beantworteten die Probanden analog zur Baseline den OHIP- sowie den GOHAI-Fragebogen. Eine Messung der Dentinüberempfindlichkeit erfolgte entsprechend der Schiff Skala sowie der VAS. Die Werte der DHS beider Studienzähne wurden exakt dokumentiert. Für das Restgebiss wurde ausschließlich die Anzahl der überempfindlichen Zähne notiert. Die Teilnehmer erhielten für die nächsten vier Wochen neue Zahnpflegeprodukte für den heimischen Gebrauch.

Nach einem Monat wiederholte sich die Prozedur in der 4.Studienvisite. Am Ende dieser wurden die Patienten mit Zahncreme sowie Zahnbürsten für die letzten 16 Wochen versorgt. Planmäßig erfolgte die Rückgabe der benutzten Mundhygieneartikel nach jeder Visitedauer. Die Tuben wurden vor und nach Benutzung auf zwei Dezimalstellen nach dem Komma abgewogen. Diese Gewichtsangaben in Gramm wurden in erster Linie zur Kontrolle der Verbrauchsmenge herangezogen. Zudem standen dem Sponsor diese Informationen beispielsweise zur Optimierung der Tubengrößen zur Verfügung.

Visite 5, Termination

Die Termination fand nach einer Anwendungsdauer der Studienprodukte von insgesamt 24 Wochen statt. Nach Beantwortung der OHIP- und GOHAI-Formulare erfolgte die Untersuchung der Zähne im konventionellen Procedere. Fehlende Studienmaterialien wurden zurückgeführt. Eine letzte Minitrayabformung der beiden Studienzähne konnten in der Schweiz und in Deutschland äquivalent zur Baselineuntersuchung erstellt werden. Den Probanden wurde als Dankeschön für die Teilnahme eine Elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™-Zahncreme und eine Elmex® SENSITIVE PROFESSIONAL™-Handzahnbürste ausgehändigt.

Die Untersuchung der gesamten klinischen Prüfung belief sich auf einen Zeitraum zwischen April 2012 und Dezember 2014. Der nachstehende Zeitstrahl visualisiert zusammenfassend die chronologische Studienabfolge für jeden einzelnen Studienteilnehmer.

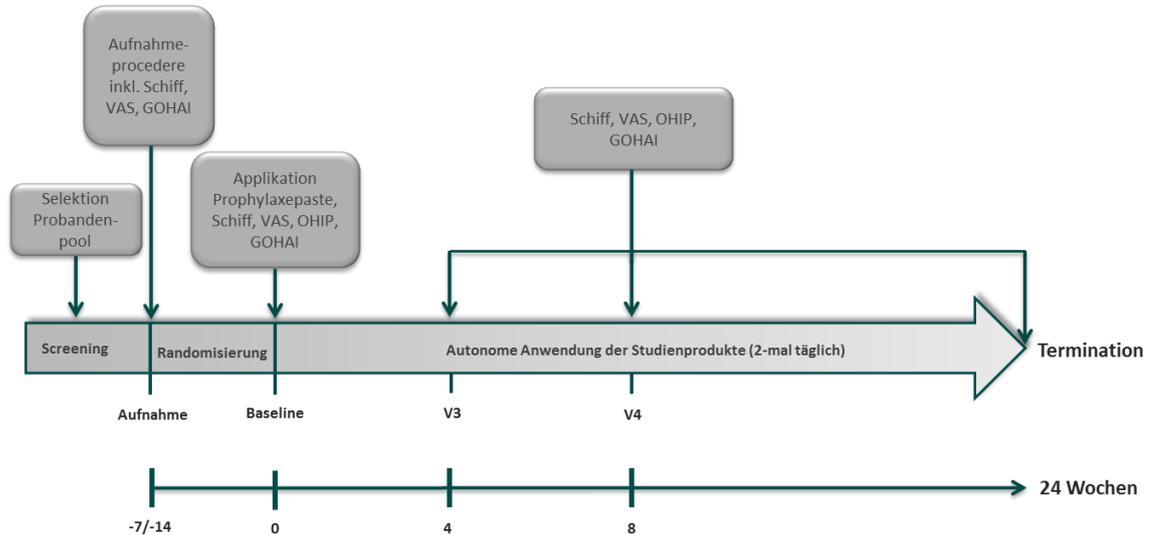


Abb.26: Studienablauf in schematischer Darstellung (Zeitstrahl)

3.2.12 Statistische Auswertung

Prof. Dr. Christian Heumann des Departments für Statistik der LMU München wurde als Statistiker für das Datenmanagement eingesetzt. Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mittels SPSS Statistics 23.0 (Superior Performing Software System der International Business Machines Corporation (IBM), USA).

Auf Basis des entstandenen Datenkonvoluts wurden in der statistischen Auswertung dieser Dissertation qualitative Merkmale (Geschlecht und Ethnie), quantitative Merkmale (Alter) und scheinbar quantitative (ordinale) Merkmale (Scoring der Fragebögen) analysiert. Die grafische Darstellung der Nominalskalen (qualitativ) erfolgte durch Säulen- und Kreisdiagramme. Die deskriptive Statistik der Ordinalskalen wurde durch Tabellen und Fehlerbalkendiagramme des 95%-Konfidenzintervalls der Mittelwerte dargestellt. Die Grafiken wurden mit Microsoft Excel Version 2010 erstellt. Auf eine visuelle Ansicht der metrischen Skala wurde verzichtet, da hierfür ausschließlich die Angaben der Lebensjahre vorlagen. Bei allen statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angenommen. Die mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) ermittelten Werte hinsichtlich der statistischen Vergleichsanalysen der Fragebögen (OHIP, GOHAI) wurden mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Als Signifikanztest auf Unabhängigkeit der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen kam der exakte Fisher-Test zum Einsatz. Für den statistischen Vergleich der quantitativen Merkmale wurde der t-Test verwendet.

4 Ergebnisse

Die Patienten der klinischen Untersuchung wurden randomisiert mit 8% Arginin und Calciumcarbonat oder einem Vergleichspräparat ohne desensibilisierende Inhaltsstoffe für einen Zeitraum von 6 Monaten therapiert. Gegenstand dieser Dissertation ist die Auswirkung der Pro-Argin™-Technologie auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den OHIP- und den GOHAI-Ergebnissen.

4.1 Probandenpool

Die Studienzentren Clermont-Ferrand, Zürich und Halle/Saale schlossen insgesamt 298 Probanden (Schweiz n=103, Deutschland n=101, Frankreich n=94) in die Studie ein. Nach Abschluss der klinischen Prüfung resultiert eine Abbruchrate von 8,4%. Diese ergibt sich aus den folgenden Drop-outs der einzelnen Zentren: Schweiz n=16, Frankreich n=6 und Deutschland n=3. Das nachstehende Säulendiagramm fasst die Verteilung der Studienteilnehmer und deren Drop-out-Rate zusammen.

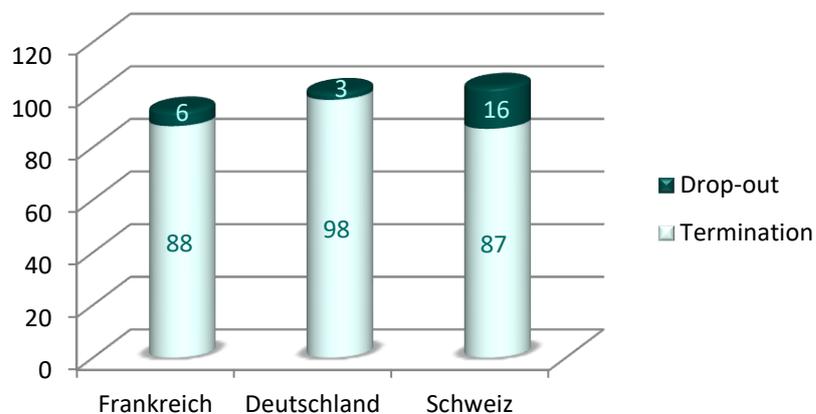


Abb.27: Grafische Darstellung der Probandenpopulation inkl. Drop-out der drei Studienzentren

Nach einer 24-wöchigen Studiendauer standen für die Intention-to-Treat (ITT) Analyse 59 männliche (21,61%) und 214 weibliche (78,39%), insgesamt 273 Patienten, zur Verfügung. Das entspricht einer Recallrate von 91,6%. Trotz großer genderspezifischer Unterschiede zeigt die Verteilung der Untersuchungsgruppen 136 Probanden in der Kontrolle und 137 Teilnehmer in der Testgruppe. Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Therapiegruppen (p-Wert 0,769; exakte Fisher-Test). Im folgenden Kreisdiagramm wird die Geschlechterverteilung bezogen auf die Behandlungsgruppen deutlich.

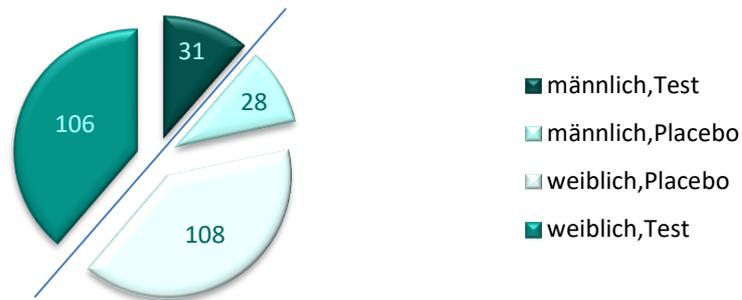


Abb.28: Genderspezifische Verteilung der randomisierten Probanden

Des Weiteren erfolgte die Randomisierung der deutschsprachigen Patienten unter Berücksichtigung der ethnischen Herkunft. Es wurden Probanden mit orientaler, kaukasischer oder anderer Volkszugehörigkeit erfasst. Terminal stellen die Orientalen mit n=3 die kleinste und die Kaukasier mit n=179 die größte ethnische Gruppe dar. Die restlichen 91 Studienteilnehmer, darunter 88 ohne Zuordnung aus Frankreich, gehören einer nicht näher bestimmten Abstammung an. Das anschließende Säulendiagramm spiegelt die Gruppenverteilung bezüglich der ethnischen Herkunft wider.

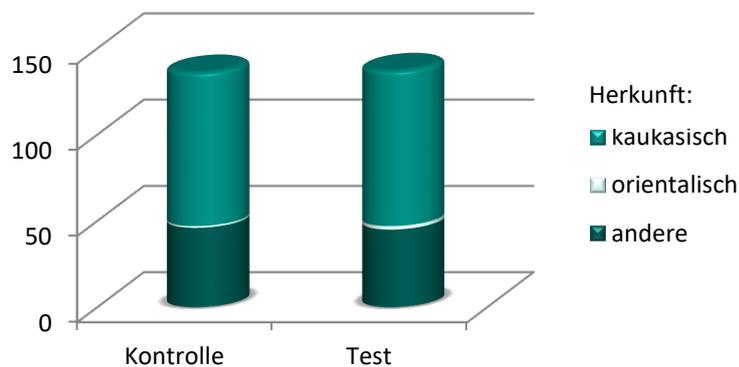


Abb.29: Zusammenhang Ethnie der Probanden und Randomisierungsverteilung

Der Altersdurchschnitt der Teilnehmer betrug 41 (Placebo) und 43 (Verum) Jahre. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p-Wert 0,272; t-Test). Der jüngste Patient wurde im Alter von 18 Jahren (Kontrollgruppe) und der Älteste mit 70 Jahren (Testgruppe) eingeschlossen.

4.2 Studienprodukte und unerwünschte Ereignisse (AE, SAE) der Probanden

Die Gewichtsabmessung vor und nach Gebrauch der Produkte ergab einen durchschnittlichen Verbrauch von 0,5g Zahncreme und 1g Prophylaxepaste pro Anwendung. Die Studienprodukte zeigten in beiden Gruppen eine gute Verträglichkeit über die gesamte Studiendauer. Für 59

Patienten wurden 61 unerwünschte Ereignisse (Kontrolle n=29, Test n=32) dokumentiert. Das entspricht einer Adverse-event-Rate von 19,8%. Häufigkeit und Frequenz dieser Ereignisse waren für beide Gruppen vergleichbar. In einem Fall (Kontrolle) kann ein Zusammenhang mit den Studienprodukten nicht ausgeschlossen werden. Die Symptome beliefen sich auf eine brennende, entzündete Mund- und Zungenschleimhaut. Die restlichen Vorkommnisse waren hauptsächlich auf grippale Infekte, Influenza oder Gastroenteritis und deren Folgen zurückzuführen. Zudem wurden vier (Test n=3, Kontrolle n=1) ernstzunehmende unerwünschte Ereignisse (SAE) in Zürich beobachtet. Ein Zusammenhang mit den Produkten der Studie besteht nicht. Die folgende Tabelle zeigt eine kurze Zusammenfassung der SAE:

Tabelle 10: Erkrankungsbilder der SAE inkl. Gruppenzugehörigkeit und demografische Angaben der Patienten

SAE	Gruppe	Alter	Geschlecht
Kolonkarzinom	Test	62	weiblich
Operativer Eingriff am Fuß	Test	38	weiblich
Ovarialzyste	Test	49	weiblich
Mammakarzinom	Kontrolle	59	weiblich

4.3 Statistik

Für alle statistischen Tests wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angenommen. Bei der Intention-to-treat-Analyse (ITT) wurden 273 Probanden berücksichtigt.

4.3.1 OHIP-Scoring

Der OHIP-Score wurde zur Baseline, nach 4, 8 und 24 Wochen ermittelt und analysiert. Die empfundene Quantität der oralen Beschwerden und Missempfindungen wurden mittels einer Mehrstufenskala bewertet. Im Allgemeinen gilt, dass niedrigere Zahlenwerte eine bessere mundgesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen.

In der deskriptiven Statistik zeigt der OHIP-Score zur Baseline für die Testgruppe einen Mittelwert von 27,31 ($\pm 1,58$) und für die Kontrollgruppe 24,93 ($\pm 1,66$). Bei beiden Ergebnissen erfolgt zunächst eine Reduktion der Werte. In der 8. Woche beträgt der Mittelwert der Placebogruppe einen Minimalwert von 19,41 ($\pm 1,66$) und steigt bis zur Termination auf 19,81 ($\pm 1,74$) an. Das ist Ausdruck eines Placeboeffekts, der nach 8 Wochen eine rückläufige Tendenz aufweist. Im Gegensatz dazu fällt der Mittelwert der Testgruppe bis zur Termination stetig auf einen Minimalwert von 16,01 ($\pm 1,31$) ab. Ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ($p=0,030$; ANCOVA) konnte nach 8 Wochen nachgewiesen werden. Die Werte

Ergebnisse

der deskriptiven Statistik für den OHIP-Score der Test- und Kontrollgruppe ab der 2. Visite (Baseline) sind in der folgenden Tabelle verzeichnet.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der OHIP-Ergebnisse von V2-V5 beider Gruppen

Deskriptive Statistik	OHIP Baseline		OHIP 4 Wochen		OHIP 8 Wochen		OHIP 24 Wochen		
	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test	
Mittelwert \bar{x}	24,9265	27,3066	19,9706	21,5620	19,4074	17,4818	19,8088	16,0146	
Standardfehler	1,65978	1,58140	1,61619	1,58259	1,65653	1,33355	1,73631	1,31126	
95%-Konfidenzintervall	Untere Grenze	21,6439	24,1793	16,7743	18,4324	16,1311	14,8446	16,3749	13,4215
	Obere Grenze	28,2090	30,4339	23,1669	24,6917	22,6837	20,1189	23,2427	18,6077
Medianwert \hat{X}	21,0000	21,0000	13,5000	16,0000	14,0000	13,0000	13,0000	11,0000	
Varianz	374,661	342,611	355,244	343,130	370,452	243,634	410,008	235,559	
Standardabweichung	19,35617	18,50976	18,84791	18,52378	19,24713	15,60877	20,24865	15,34792	
Minimum	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Maximum	111,00	96,00	108,00	87,00	114,00	74,00	107,00	69,00	

Die primäre Forschungshypothese (H_1) konnte bestätigt werden. Der OHIP-Mittelwert der Testgruppe (adjustiert auf die Baseline-Werte) war nach 24 Wochen statistisch signifikant niedriger als der Mittelwert in der Kontrollgruppe (p-Wert 0,005; ANCOVA).

Das nachfolgende Fehlerbalkendiagramm veranschaulicht die Werte des 95%-Konfidenzintervalls der OHIP-Ergebnisse.

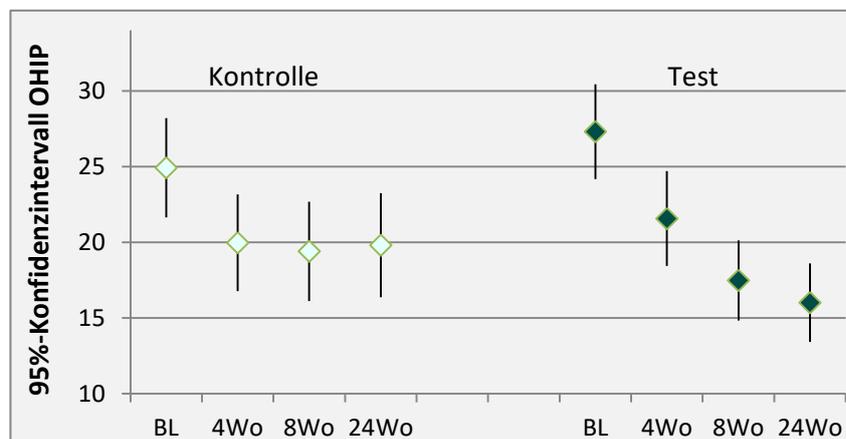


Abb.30: Grafische Darstellung des 95%-Konfidenzintervalls der OHIP-Score beider Gruppen

4.3.2 Differenzen der OHIP-Ergebnisse

Die Differenz des OHIP-Scores stellt einen Index des Beschwerdeverlaufs der MLQ einzelner Patienten über den gesamten Studienzeitraum dar. Zur Berechnung der Differenz wird die Subtraktion der Werte des Endbefundes minus der des Ausgangsbefundes herangezogen. Negative Differenzen sind denkbar und reflektieren eine Verbesserung der Beschwerden. D.h.

Ergebnisse

je negativer ein Wert, desto besser die MLQ. Folgende Tabelle fasst die deskriptive Statistik der OHIP-Differenzen für beide Gruppen zusammen.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der OHIP-Differenzen beider Gruppen

Deskriptive Statistik Differenz OHIP	Termination-Baseline	
	Kontrolle	Test
Mittelwert \bar{x}	-5,1176	-11,292
Standardfehler	1,43778	1,51719
95%-Konfidenzintervall		
Untere Grenze	-7,9611	-14,2923
Obere Grenze	-2,2742	-8,2916
Medianwert \tilde{X}	-5,0000	-9,0000
Varianz	281,142	315,355
Standardabweichung σ	16,76728	17,75825
Minimum	-50,00	-96,00
Maximum	48,00	43,00

Die deskriptive Statistik der OHIP-Differenzen zeigt einen Mittelwert von -11,29 ($\pm 1,52$) für die Testgruppe und -5,12 ($\pm 1,44$) für die Kontrolle. Die Differenz beider Mittelwerte beträgt 6,17 und erreicht somit die Minimal Important Difference (MID) von 6 Punkten.

Der statistisch signifikante Unterschied der Differenzen beider Gruppen wird im folgenden Fehlerbalkendiagramm des 95%-Konfidenzintervalls der Mittelwerte deutlich.

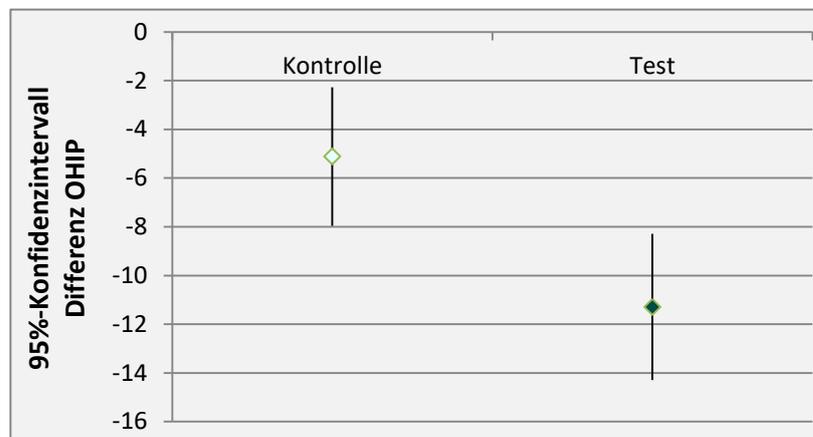


Abb.31: Grafische Darstellung des 95%-Konfidenzintervalls der OHIP-Differenzen

Nach 8 ($p=0,040$; Mann-Whitney-U-Test) sowie 24 Wochen ($p=0,020$; Mann-Whitney-U-Test) konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant niedrigere OHIP-Differenzen in der Testgruppe beobachtet werden.

4.3.3 OHIP (Schmerz adjustiert)

Aus dem Pool der 49 Originalfragen des OHIP generieren 9 Items das Spektrum Schmerz. Der Term „Schmerz adjustiert“ fasst isoliert betrachtet die Fragen zusammen, die sich auf schmerzhafte Symptome beziehen. Zur Beschreibung dieser Domäne wurden die Probanden befragt:

- Ob sie seit der letzten Visite an Schmerzen im Mundbereich, am Zahnfleisch, der Zähne oder des Kopfes litten?
- Ob sie seit der letzten Visite wunde Stellen im Mund, Entzündungen im Kiefer, überempfindliche Zähne oder unangenehm drückenden Zahnersatz bemerkt haben?
- Ob es ihnen seit der letzten Visite unangenehm war, bestimmte Nahrungsmittel zu essen?

Diese Fragen zeigen einen niedrigeren Gesamtausgangswert bezogen auf den vollständigen OHIP und eine kleinere Differenz im Gruppenvergleich. Beide Gruppen lassen eine fortlaufende Dezimierung der Werte erkennen. Für die Kontrollgruppe wurde eine Reduktion des Mittelwerts von 8,56 (\pm 0,49) (Baseline) auf 6,59 (\pm 0,46) (Termination) ermittelt. In der Testgruppe resultiert ein Mittelwert von 9,85 (\pm 0,48) zum Ausgangsbefund und 5,95 (\pm 0,43) am Endpunkt. Nach 8 ($p=0,037$; ANCOVA) und nach 24 Wochen ($p=0,025$, ANCOVA) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich nachgewiesen werden.

Die Werte der deskriptiven Statistik bezogen auf die Schmerz adjustierten OHIP-Fragen werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der OHIP-Summenwerte (Schmerz adjustiert) beider Gruppen

Deskriptive Statistik OHIP (Schmerz adjustiert)	OHIP Baseline		OHIP 4 Wochen		OHIP 8 Wochen		OHIP 24 Wochen	
	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test
Mittelwert \bar{x}	8,5588	9,8540	7,3603	8,0949	6,9556	6,6642	6,5882	5,9489
Standardfehler	0,48974	0,47867	0,45346	0,52215	0,47803	0,42746	0,46047	0,42747
95%-Konfidenzintervall								
Untere Grenze	7,5903	8,9074	6,4635	7,0623	6,0101	5,8189	5,6776	5,1036
Obere Grenze	9,5274	10,8006	8,2571	9,1275	7,901	7,5096	7,4989	6,7943
Medianwert \hat{X}	8,0000	8,0000	6,0000	6,0000	6,0000	6,0000	5,0000	4,0000
Varianz	32,619	31,390	27,966	37,351	30,849	25,033	28,837	25,034
Standardabweichung	5,71128	5,6027	5,28824	6,11156	5,55417	5,00335	5,36997	5,00341
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	28,00	25,00	26,00	28,00	27,00	23,00	26,00	22,00

Die graphische Darstellung des 95%-Konfidenzintervalls dieser Werte verdeutlicht die höheren Werte der beiden Behandlungsgruppen zum Studienbeginn. Eine stetige Reduzierung der

Ergebnisse der Testgruppe ergab einen niedrigeren Mittelwert nach 24 Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

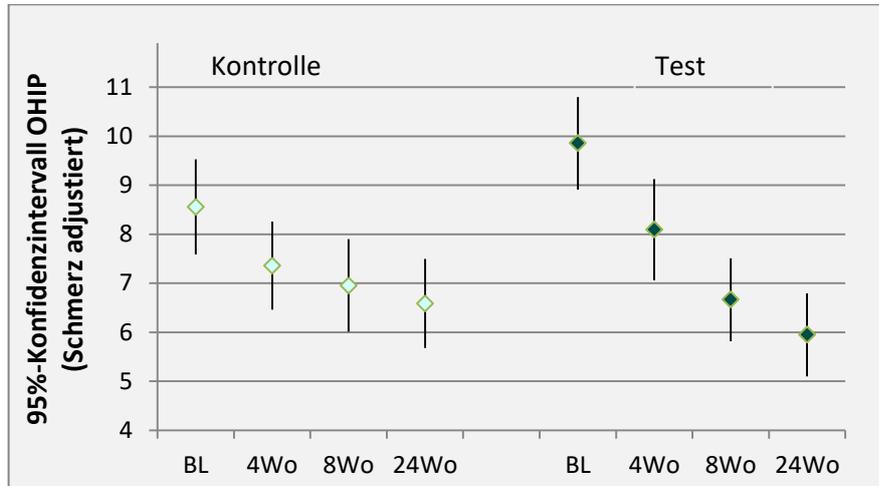


Abb.32: Fehlerbalkendiagramm zur Darstellung des 95%-Konfidenzintervalls des OHIP (Schmerz adjustiert)

4.3.4 Differenzen der Schmerz adjustierten OHIP-Items

Die Differenzen des Schmerz adjustierten OHIP-Scores zeigen einen unterschiedlichen Verlauf beider Gruppen hinsichtlich der schmerzhaften Missempfindungen über die gesamte Studiendauer.

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Diff. der Schmerz adjustierten OHIP -Werte

Deskriptive Statistik Diff. OHIP (Schmerz adjustiert)	Termination-Baseline	
	Kontrolle	Test
Mittelwert \bar{x}	-1,9706	-3,9051
Standardfehler	0,4466	0,48262
95%-Konfidenzintervall		
	Untere Grenze	-2,8538
Obere Grenze	-1,0874	-2,9507
Medianwert \tilde{X}	-2,0000	-3,0000
Varianz	27,125	31,910
Standardabweichung σ	5,20817	5,6489
Minimum	-15,00	-21,00
Maximum	12,00	10,00

Die deskriptive Statistik der Differenzen des Schmerz adjustierten OHIP ergab für die Testgruppe einen Mittelwert von -3,91 (\pm 0,48) und der Vergleichsgruppe von -1,97 (\pm 0,45). Die 95%-Konfidenzintervalle beider Gruppen stellen sich im Fehlerbalkendiagramm folgendermaßen dar:

Ergebnisse

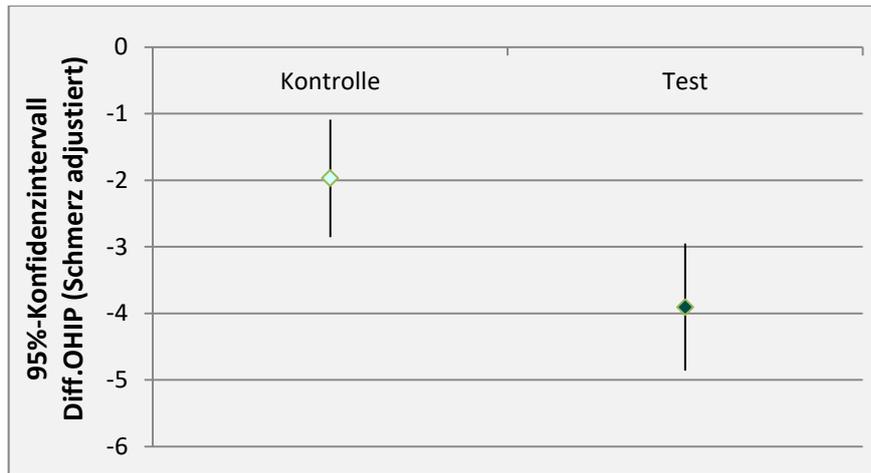


Abb.33: 95%-Konfidenzintervall der Diff. des OHIP (Schmerz adjustiert) beider Gruppen mittels Fehlerbalken

Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die Testgruppe statistisch signifikant reduziert. Für die Überprüfung der ermittelten Ergebnisse wurde der Mann-Whitney-U-Test ($p=0,009$) eingesetzt.

4.3.5 Vergleich Differenz OHIP mit Differenz OHIP (Schmerz adjustiert)

Im folgenden Fehlerbalkendiagramm werden die Differenzen des OHIP und des OHIP (Schmerz adjustiert) als Ausdruck der unterschiedlichen Verlaufsänderungen über die gesamte Studiendauer dargestellt.

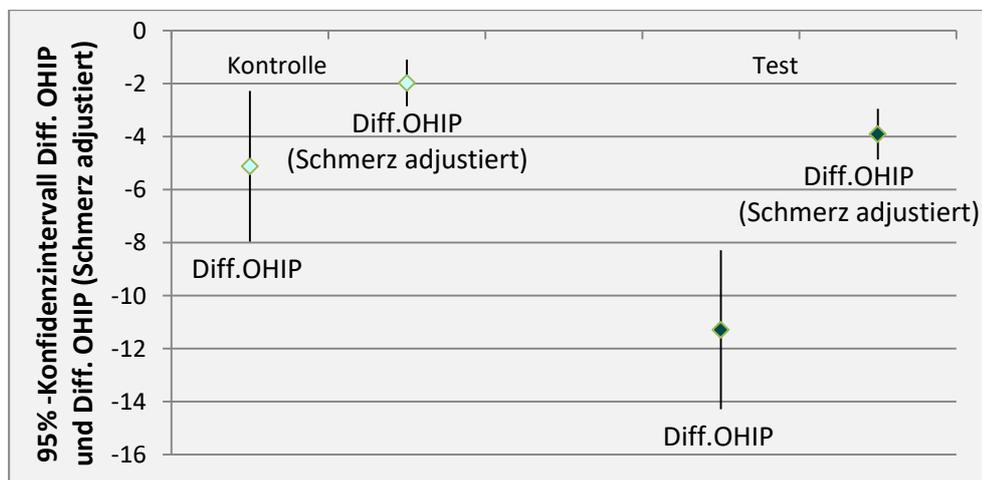


Abb.34: Fehlerbalkendiagramm des 95%-Konfidenzintervalls der verschiedenen OHIP-Differenzen

Die Mittelwerte beider OHIP-Differenzen (Test, Placebo) sind niedriger als die der „Schmerz adjustierten“-Fragen. Das impliziert, dass die Differenzen des vollständigen OHIP eine höhere Lebensqualität anzeigen. Zudem lassen die „Schmerz adjustierten“-Fragen ein kleineres Konfidenzintervall erkennen, d.h. deren Grenzen nähern sich dem Mittelwert an. Diese höhere

Sicherheit der Mittelwertschätzung ist auf eine kleinere Streuung der Antworten zurückzuführen.

4.3.6 Items mit den Antworten „sehr oft“ und „oft“

Mittels Analyse der Antworten „sehr oft“ und „oft“ erfolgt die Bewertung der Items „schlechter“ Antworten. Eine hohe Frequenz dieser Antworten steht für eine geringe mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. Bei der Auswertung wird deutlich, dass relativ wenig Probanden eine geringe Anzahl der Fragen in diese „schlechte“ Kategorie einordnen. Die folgende Tabelle fasst die Items der Kategorie dieser Antworten beider Gruppen und deren Ergebnisse ab einer Anzahl von 5 Antworten zusammen. Aufgrund abweichender Nummerierungen der einzelnen Items wurden die französischen und deutschsprachigen Ergebnisse nebeneinander aufgelistet.

Tabelle 15: Items der Antworten „sehr oft“ und „oft“ (mit einer Häufigkeit ab 5)

OHIP-Nr. D-CH/F	Item	Kontrolle BL	Kontrolle 24W	Test BL	Test 24W
1/1	Schwierigkeiten beim Kauen von Nahrungsmitteln?	7/6	6/3	6/3	3/2
3/4	das Gefühl, dass Ihr Aussehen beeinträchtigt wurde?	2/4	0/1	0/6	2/0
4/5	den Eindruck, Sie hätten Mundgeruch?	6/6	3/2	6/6	3/4
13/23	dass Sie sich angespannt gefühlt haben?	1/5	6/1	2/1	3/1
17/27	dass Sie Ihre Zähne nicht richtig putzen konnten?	6/2	3/0	5/6	1/3
25/16	dass es Ihnen unangenehm war, bestimmte Nahrungsmittel zu essen?	12/12	6/4	15/12	7/5
26/36	dass Sie sich bedrückt/depressiv gefühlt haben?	0/5	0/0	0/0	0/1
33/28	dass Sie darauf verzichten mussten, bestimmte Speisen zu essen?	7/7	9/2	8/9	5/5
34/21	dass Sie sehr verärgert waren?	0/4	1/3	5/3	0/2
37/10	Schmerzen im Mundbereich?	2/7	4/3	4/9	1/5
38/11	einen wunden, entzündeten Kiefer bzw. Mund?	0/7	0/4	2/2	2/1
39/13	empfindliche Zähne, z. B. bei heißen oder kalten Speisen bzw. Getränken?	35/26	22/12	51/36	18/13
40/14	Zahnschmerzen?	2/7	2/1	6/5	0/2
41/15	Schmerzen am Zahnfleisch?	4/15	1/5	8/21	2/7
42/17	wunde Stellen in Ihrem Mund?	4/16	2/5	4/16	0/9
44/19	das Gefühl, dass es Ihnen ganz schlecht geht aufgrund von Zahn- bzw. Mundproblemen?	0/11	1/3	0/9	0/1
47/3	Haben Sie im vergangenen Monat bemerkt, dass ein Zahn nicht gesund aussieht?	4/3	3/2	6/5	0/3
48/7	Haben sich im vergangenen Monat Speisereste in Ihren Zähnen oder am Zahnersatz festgesetzt?	26/13	20/7	14/19	9/5
49/22	Haben Sie sich im vergangenen Monat wegen des Aussehens Ihrer Zähne oder Ihres Zahnersatzes unwohl/unbehaglich gefühlt?	2/6	1/2	2/5	0/1
50/-	Haben Sie sich im vergangenen Monat Sorgen gemacht aufgrund von Zahn- bzw. Mundproblemen?	10	1	11	3

52,2% aller Patienten, insgesamt 148 (Kontrolle: n=61, Test: n=87), beantworteten die Frage nach empfindlichen Zähnen, z.B. bei heißen oder kalten Speisen bzw. Getränken, mit „oft“ oder „sehr oft“. Somit konnte eine Korrelation zwischen der DHS und der Kategorie der

„schlechten“ Antworten beobachtet werden. Als Ausdruck eines hohen Placeboeffekts zeigt die Kontrolle eine Dezimierung dieser Antworten von 61 zur Baseline auf 34 nach 6 Monaten. Die Ergebnisse der Testgruppe deuten mit einer Reduzierung von 87 auf 31 Antworten auf einen stärkeren Therapieeffekt hin. Bezogen auf die Ausgangswerte (Kontrolle: n=61, Test: n=87) hatten demzufolge am Studienende noch 55,7% der Vergleichs- und nur noch 35,6% der Testgruppe relativ starke Beschwerden bei dem Genuss heißer oder kalter Nahrungsmittel. Die Frage nach Retentionen von Speiseresten zwischen den Zähnen konnte als Item mit den zweithäufigsten „sehr oft“- und „oft“-Antworten identifiziert werden. Insgesamt hatten eingangs 72 Studienteilnehmer (Kontrolle: n=39, Test: n=33) oft oder sehr oft Speisereste zwischen den Zähnen oder am Zahnersatz. Das entspricht 26,4% der totalen Probandenanzahl. Die Anzahl dieser Antworten verringert sich gleichermaßen für beide Gruppen (Kontrolle: n=27, Test: n=14). Zurückzuführen lässt sich diese Verbesserung wahrscheinlich auf das gesteigerte Hygienebewusstsein, einerseits durch den engmaschigen Recall und andererseits durch die Einhaltung der Studienanweisungen.

4.3.7 GOHAI-Score

Der GOHAI-Score wurde zur Studienaufnahme, zur Baseline, nach 4, 8 und 24 Wochen ermittelt. Die Quantität der oralen Beschwerden wurde durch eine Mehrstufenskala eruiert, welche durch Punktwerte zwischen 12 und 60 interpretiert werden kann. Dabei gilt, dass im Gegensatz zum OHIP hohe Zahlenwerte eine gute mundgesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Da die Intervention des Therapeutikums oder des Kontrollpräparates erst zur Baselineuntersuchung erfolgte, werden nachfolgend die Ergebnisse zwischen Baseline und Termination analysiert.

In der deskriptiven Statistik zeigt der GOHAI-Score zur Baseline für die Testgruppe einen Mittelwert von 48,4891 ($\pm 0,42163$) und für die Kontrollgruppe von 49,4632 ($\pm 0,47714$). Beide Werte weisen eine kontinuierliche Erhöhung bis zum Studienende auf. Für die Testgruppe konnte nach 24 Wochen ein Wert von 53,4088 ($\pm 0,43348$) und für die Kontrolle von 52,2647 ($\pm 0,54665$) ermittelt werden. Trotz Wachstum beider Werte wurde eine statistisch signifikante Steigerung der Ergebnisse in der Testgruppe verglichen zur Kontrolle festgestellt ($p=0,004$; ANCOVA). Die folgende Tabelle führt einen Überblick der deskriptiven Statistik der GOHAI-Werte von der Baseline bis zum Studienende auf.

Ergebnisse

Tabelle 16: Deskriptive Statistik der GOHAI-Werte beider Gruppen für V2 bis V5

Deskriptive Statistik GOHAI-Score	GOHAI Baseline		GOHAI 4 Wochen		GOHAI 8 Wochen		GOHAI 24 Wochen	
	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test
Mittelwert \bar{x}	49,4632	48,4891	51,6176	51,0876	51,9630	52,3066	52,2647	53,4088
Standardfehler	0,47714	0,42163	0,49475	0,49400	0,51408	0,43497	0,54665	0,43348
95%-Konfidenzintervall								
Untere Grenze	48,5196	47,6553	50,6392	50,1107	50,9462	51,4464	51,1836	52,5515
Obere Grenze	50,4069	49,3228	52,5961	52,0645	52,9797	53,1667	53,3458	54,2660
Medianwert \hat{X}	50,0000	48,0000	53,0000	52,0000	53,0000	53,0000	54,0000	55,0000
Varianz	30,962	24,355	33,290	33,433	35,678	25,920	40,641	25,743
Standardabweichung	5,56431	4,93504	5,76973	5,78217	5,97308	5,09117	6,37499	5,07380
Minimum	31,00	35,00	33,00	33,00	29,00	39,00	28,00	38,00
Maximum	59,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00

Die nachstehende Abbildung stellt die 95%-Konfidenzintervalle der GOHAI-Werte beider Gruppen mittels Fehlerbalkendiagramm dar.

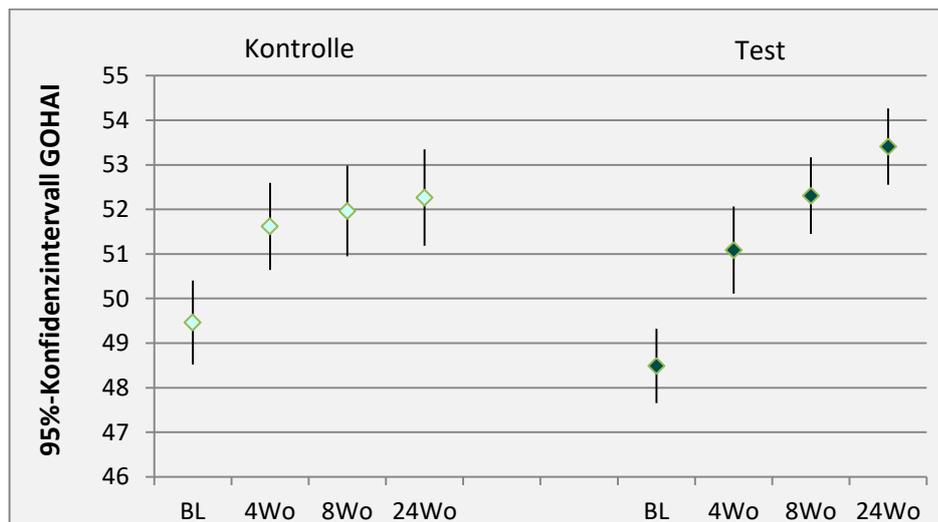


Abb.35: Fehlerbalkendiagramm zur Darstellung der 95%-Konfidenzintervalle der GOHAI-Scores

Die Differenzen (Termination minus Baseline) beider Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen ($p=0,001$) und der oben erwähnte statistisch signifikante Unterschied damit bestätigt.

Im Vergleich zum OHIP-Score konnte hier ein stetiger Placeboeffekt beobachtet werden. Das heißt, bei der Betrachtung der GOHAI-Ergebnisse, kann eine kontinuierliche Zunahme der Werte in der Kontrollgruppe festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Kritische Wertungen der Methodik

5.1.1 Studiendesign

Zur Analyse von Wirksamkeiten z. B. verschiedener medizinischer Therapien stellt in der evidenzbasierten Medizin ein randomisiertes und kontrolliertes Studiendesign den Goldstandard dar. Die prospektive klinische Studie wurde im placebokontrollierten, doppelblinden und randomisierten Paralleldesign durchgeführt. Mit Hilfe der Randomisierung wird eine zufällige Verteilung der Probanden auf die Untersuchungsgruppen gewährleistet, um potentielle Störgrößen zu eliminieren. Diese auch als Confounder bezeichneten Störfaktoren beispielsweise Alter und Körpergewicht der Probanden üben unter Umständen eine positive oder negative Auswirkung auf den Therapieeffekt aus. Beim Vorliegen einer sogenannten Strukturgleichheit kann eine therapeutische Wirksamkeit durch die alleinige Auswirkung der Intervention ermittelt werden (Kabisch et al., 2011). Das Verfahren der Randomisation sollte zahlreiche Zufallselemente besitzen, um prognostische Faktoren ohne vorhersehbare systematische Fehler auf die Gruppenarme zu verteilen. Die Randomisierung aller Probanden dieser Studie erfolgte zentral im Koordinierungszentrum klinischer Studien in Halle/Saale. Sie wurde mittels Blockrandomisierung umgesetzt. Die stratifizierte Randomisation war für insgesamt 300 Patienten (150 je Behandlungsarm) vorgesehen. Dabei wurde der Schiff Score (2/3) und das Studienzentrum (01/02/03) als Stratifizierungsmerkmal eingesetzt. Für jede der daraus resultierenden sechs Schichten wurde mit Hilfe von SAS 9.1.3 (Statistical Analysis System) eine Randomisierungsliste erstellt. Durch den Randomisationsalgorithmus erfolgte die Zuweisung der Patienten zu den Therapiearmen blockweise. Dabei wurden variable Blocklängen von 6 oder 10 in zufälliger Reihenfolge verwendet. Die Sequenz für die Armzuweisungen wird bei einer Listen-Randomisation vor Studienbeginn festgelegt und in Randomisationslisten festgehalten. Die Randomisierungslisten der vorliegenden Untersuchung verblieben bis zum Studienende im KKS. Die Verblindung wurde somit über die gesamte Studiendauer sichergestellt. Mit Hilfe dieser Randomisierungsmethode erfolgte die Zuweisung der Teilnehmer auf die Untersuchungsarme in einem Verhältnis von 1:1. In Anbetracht der ungeraden Teilnehmerzahl von 273 lag eine Gruppenverteilung von 136 (Kontrolle) zu 137 (Test) vor.

Durch die Verblindung einer wissenschaftlichen Untersuchung sollen systematische Fehler (Bias) vermieden werden (Kleist, 2006). Die vorliegende klinische Untersuchung wurde zu

diesem Zweck doppelt verblindet. Das bedeutet weder Prüfarzt noch Patient waren bezüglich der Gruppenverteilung involviert. Bis zum Ende der Therapie wurden zudem der Statistiker, der Sponsor und der Monitor in Unkenntnis gehalten. Zur Wahrung der Verblindung während der gesamten Studiendauer wurde jedem Probanden eine Randomisierungsnummer zugewiesen und dementsprechend verblindete Studienprodukte ausgehändigt. Einen methodischen Schwachpunkt stellt dabei das identische Design der Aufnahme- und Verblindungsnummer (beispielsweise 01-002) dar. In beiden Fällen erlauben die ersten zwei Zahlen Rückschlüsse auf den Standort (01: Halle, 02: Zürich, 03: Clermont-Ferrand). Die Anordnung der drei nachstehenden Ziffern erfolgte bei der Aufnahme konsekutiv und im Gegensatz dazu bei der Randomisierung zufällig. Die initiale Zugangsnummer diente zur Patientenidentifizierung und wurde z.B. im Falle einer ernstzunehmenden Nebenwirkung herangezogen. Nach der Randomisierung wurde dieser Nummer keine weitere Bedeutung beigemessen. Die Ausführung der therapeutischen Intervention erfolgte ausschließlich über die Verblindungsnummer. Bei der Wahl solcher identischen Mittel bedarf es einer hohen Konzentration, um Verwechslungen auszuschließen. Empfehlenswert sind daher Zahlenfolgen oder Codierungen unterschiedlicher Gestaltungen.

Die doppelte Verblindung der Studie entspricht dem üblichen Design placebokontrollierter Untersuchungen (Mailänder, 2010). Konventionell fand für die statistische Auswertung nach Abschluss der Therapie die Entblindung der Patientenzuteilung statt. Der Zeitpunkt könnte zu Diskussionen bezüglich der Unvoreingenommenheit des Statistikers führen. Eine verblindete analytische Auswertung (Dreifachverblindung) wäre daher denkbar. In diversen Publikationen wird eine Inanspruchnahme der Dreifachverblindung klinischer Studien beschrieben (Grewal et al., 2016; Favetti et al., 2017). Um dieser Kontroversen entgegenzuwirken, kam für die statistische Analyse der vorliegenden Ergebnisse ein unabhängiger Statistiker, Prof. Dr. Heumann des Departments für Statistik der LMU München, zum Einsatz.

Einen weiteren methodischen Schwachpunkt stellt die Applikation der Prophylaxepasten in der Baselineuntersuchung, mit dem Ziel die sofortige Wirkung argininhaltiger Desensibilisierungspasten zu belegen (Bekes et al., 2016), dar. Dafür erfolgte zu Beginn der zweiten Visite die Ermittlung des Schiff Scores und der VAS durch den Prüfarzt. Der zweite Arbeitsschritt beinhaltete die Applikation der Paste durch eine Assistenz (zweimal für eine Dauer von drei Sekunden) auf die Studienzähne. Im dritten Abschnitt dieser Untersuchung wurde der Prüfer erneut hinzugezogen, um die DHS zu eruieren. Der potenzierte Aufwand war den nicht verblindeten Prophylaxepasten geschuldet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden die einzelnen Prophylaxepasten in separaten Boxen aufbewahrt. Die Assistenz

versiegelte nach Beendigung der Applikation diese Behältnisse erneut. Nur die Cups selbst ließen anhand der originalen Etikettierung Rückschlüsse auf deren Inhalt zu. Um den personellen und zeitlichen Aufwand zu minimieren, hätten adäquat zur Zahncreme eigens für Studienzwecke hergestellte und neutral etikettierte Prophylaxepasten produziert werden können. Die Studienzahncremes waren bezüglich Verpackung, Farbe und Konsistenz identisch. Laut Literatur findet das Verfahren, eine zweite Person für die Applikation der Studienprodukte zu involvieren, jedoch mannigfach Verwendung (Madruza et al., 2017). Zum Beispiel wurden in der Arbeitsgruppe um Samuel im Jahr 2014 die argininhaltige (8%) Desensibilisierungspaste durch den Patienten selbst und der Desensitizer Gluma® durch einen zweiten Prüfarzt aufgetragen. Um die Verblindung beider Präparate zu gewährleisten, kam in den Folgeuntersuchungen ein weiterer Zahnarzt für die Ermittlung der DHS zum Einsatz. Diese Prozedur stellt hinsichtlich des Herstellungsaufwandes eines prüfproduktgleichen Placebos eine respektable Alternative dar. Die In-office- Präparate müssten Farbe, Geruch, Geschmack und Konsistenz betreffend angepasst werden.

5.1.2 Auswahl der Studienpopulation

Die Eignung der Probanden für diese Studie wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien sichergestellt. Die Zielstellung eines wissenschaftlichen Forschungsprojektes impliziert prinzipiell die Auswahl der Studienpopulation. Das Hauptaugenmerk richtet sich dabei nicht auf das anwendungsbezogene Ergebnis, sondern liegt auf der Übertragbarkeit (externe Validität) der Untersuchungsergebnisse (Röhrig et al., 2009).

Bei der vorliegenden Studie sollte die Wirkung der Pro-Argin™-Technologie auf die MLQ und die DHS analysiert werden. Auf dieser Zielvorgabe basierend charakterisiert die manifeste Dentinhypersensibilität das substanzielle Kriterium zur Inklusion der Probanden. Epidemiologische Erkenntnisse der Häufigkeit einer Dentinhypersensibilität betreffend konnten daher nicht erwartet werden. Die Patienten mussten an mindestens 2 Zähnen eine signifikante Reizantwort mittels Schiff Skala im Wert von 2 oder 3 nach einem einsekündigen Luftstoß auf den Zahnhals aufweisen. Basierend auf der Hydrodynamischen Theorie stellen offenliegende Dentintubuli die Grundvoraussetzung einer Überempfindlichkeit des Dentins dar (Brännström, 1966). Zudem ist laut Definition ein mechanischer, thermischer, osmotischer, chemischer oder evaporativer Reiz auf dieser exponierten Dentinoberfläche für die Schmerzentstehung maßgebend. Diese Schmerz sensation darf aus keiner anderen Pathogenese des Zahnes oder dessen Parodontiums resultieren (Al-Sabbagh et al., 2004; Porto et al., 2009). Zur Diskussion ätiologischer Faktoren eines nicht kariesbedingten

Zahnhartsubstanzdefektes stehen Attritionen, Abrasionen, Abfraktionen, Erosionen und die Folgen eines Attachmentverlustes parodontaler oder kieferorthopädischer Ursachen (Beier et al., 2011). Attritionen konnten als Ursache ausgeschlossen werden, da sie auf okklusale, inzisale und approximale Bereiche begrenzt sind (Gernhardt, 2009). Erosionen aufgrund unphysiologischer Säureapplikationen wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht beobachtet. Bei den exponierten Dentinoberflächen im zervikalen Bereich der Studienpatienten handelte es sich um Abrasionen, Abfraktionen oder Folgen eines Attachmentverlustes. Zudem wurden Kombinationen dieser ätiologischen Faktoren verzeichnet (Shellis und Addy, 2014). Überempfindlichkeiten einer anderen Ätiologie wurden durch eine eingehende Befundung eliminiert. Insbesondere waren Molaren, schwere Parodontopathien und deren Behandlung der letzten 12 Monaten, Zähne mit tiefen oder insuffizienten Restaurationen sowie prothetischen Versorgungen (festsitzend oder herausnehmbar) und Zähne mit Verdacht auf Pulpitiden ausgeschlossen. Die weiteren Ausschluss- (Konsum diverser Medikamente) und Einschlusskriterien (Alter, gute Allgemein- und Mundgesundheit) zeigen eine große Ähnlichkeit zu Auswahlkriterien anderer wissenschaftlichen Arbeiten (Patil et al., 2015; Bal et al., 2015).

Ohne die Notwendigkeit einer Restauration des zervikalen Zahnhartsubstanzdefektes zeigten alle Teilnehmer bei der Studienaufnahme hinsichtlich der DHS einen Behandlungswunsch und Therapiebedarf. Dieser Aspekt lässt auf eine initial reduzierte mundgesundheitsbezogene Lebensqualität schließen (erhöhte OHIP-, geringe GOHAI-Werte). Daher ist das Patientenlientel der Studie als Vergleichsgruppe zur Allgemeinbevölkerung kritisch zu betrachten (Mathé, 2014).

Die Probandenrekrutierung des Halleschen Studienzentrums erfolgte vorwiegend aus dem Patientenpool des Departments für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie. Die Teilnahme an der klinischen Studie war im deutschen Studienzentrum durch einen karitativen Charakter geprägt. Aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten sah sich die Institution in Frankreich dazu gezwungen von diesem Grundprinzip abzuweichen. Die Probanden der Schweiz und später in Frankreich erhielten nach Abschluss der Studie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 150€. Eine finanzielle Diskrepanz der einzelnen Studienteilnehmer kann die Frage nach deren Motivation zur Debatte stellen.

Die klinischen Untersuchungen eines Standortes wurden weitestgehend von einem Prüfarzt durchgeführt. Daraus resultiert eine verstärkte Objektivität gewonnener Daten, da neben

Validität und Reliabilität die Objektivität eines der drei Hauptgütekriterien wissenschaftlicher Untersuchung bzw. deren Methoden darstellt. Dabei bestimmt die Objektivität den Unabhängigkeitsgrad der Ergebnisse bezogen auf den Prüfer (Scheffer, 2009). Für die Standardisierung der Messmethoden dieser Studie wurde ein Kalibrierungsvideo erstellt. Anhand dieser Vorgabe konnte das zahnärztliche und wissenschaftliche Personal hinsichtlich der Messmethoden geschult werden. Weiterhin wurden zur Vermeidung methodischer Fehlerquellen druckkalibrierte Parodontalsonden (taktile Reizung) und standardisierte Multifunktionsspritzen (evaporativer Reiz) eingesetzt. Die Anwendung der Instrumente erfolgte laut Definition im Prüfplan.

Für die Bestimmung der Fallzahl wurden eine Teststärke (Power) von 80%, ein Signifikanzniveau von 0,05 und eine Drop-out-Rate von 5% angenommen. Die Power charakterisiert die Wahrscheinlichkeit, einen realen Unterschied mittels statistischer Analysen zu identifizieren. In der Literatur gilt eine Power für klinische Studien von 80-90% (Röhrig et al., 2010) wie auch ein Signifikanzniveau von 0,05 als empfehlenswert (du Prel et al., 2009). Um die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Unterschieds zu minimieren, sollte der p-Wert nach Möglichkeit klein gehalten werden. Die Stichprobengröße der vorliegenden Arbeit wurde basierend auf vorangegangenen Studien unter der Annahme berechnet, dass die Ergebnisse nach 6 Monaten (OHIP zur Termination) der Testgruppe 15 und der Kontrollgruppe 21 Punkte betragen sollten. Es wurde eine Standardabweichung von 18 Punkten beider Gruppen angenommen. Unter Berücksichtigung einer moderaten Abbruchrate von 5% waren daher 300 Probanden für die Studienaufnahme vorgesehen. Die tatsächliche Teilnehmerzahl zum Studieneinschluss betrug 298. Am 30.06.2014 wurde die Rekrutierung beendet, um die Ablauffrist des Mindesthaltbarkeitsdatums (12/2014) gewährleisten zu können. Nach der Studiendauer von 24 Wochen standen Ergebnisse von 273 Probanden für die statistische Auswertung zur Verfügung. Daraus resultiert eine Studienabbruchrate von insgesamt 8,4%. Dieser Wert ist der Durchschnitt der Drop-out-Raten der einzelnen Zentren: Schweiz: 15,5%; Frankreich: 6,4% und Deutschland: 3%.

5.1.3 Fragebögen und Screeninginstrumente

Zur Erhebung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Einsatz adäquater Messinstrumente maßgebend, da bei klinischen Parametern wie die Bestimmung eines Therapiebedarfs (z.B. Karies) die psychosoziale Komponente keine Berücksichtigung findet (Zyriax, 2014).

Bei der Wahl der Messinstrumente in Form von Fragebögen unterliegen die subjektiven Faktoren stets einer besonderen Bedeutung (John und Micheelis, 2003). Die Ergebnisse erfordern das aufrichtige Beantworten der Fragen und sind an das Erinnerungsvermögen der Teilnehmer gebunden. Die Güte eines Messinstrumentes wird gleichermaßen durch Reliabilität und Validität bestimmt. Die Reliabilität findet dabei Ausdruck in Präzision, Zuverlässigkeit und Wiederholbarkeit eines Messverfahrens, während die Validität die Richtigkeit und Gültigkeit beschreibt (Röhrig et al., 2009). Sowohl dem deutschsprachigen OHIP dieser Studie, als auch dem anderer Nationen wird ein hoher Gütegrad beider Kriterien zugesprochen (John et al., 2002; Motalebnejad et al., 2011; Lopez und Baelum, 2006). Der validierte OHIP-Fragebogen liegt weltweit in verkürzten Versionen (OHIP-21, OHIP-14, OHIP-5) und verschiedenen Sprachen vor (John et al., 2006).

Die 12 Items des GOHAI-Fragebogens waren ursprünglich für ein älteres Patientenlientel vorgesehen. Nach der Validierung in andere Altersgruppen wurde seine Nutzung auf alle Altersstufen ausgedehnt (Locker et al., 2001). Er ist ebenfalls in verschiedenen Sprachversionen erhältlich und zeigt gute psychometrische Eigenschaften (Atchison et al., 1990). Im Vergleich zum OHIP wird der GOHAI mehr durch funktionelle Aspekte wie beispielsweise Abbeißen, Schlucken und Kauen charakterisiert (Jones et al., 2003). Allerdings erlaubt die Vollversion des OHIP die Beurteilung eines breiteren Spektrums oraler Probleme (Locker et al., 2001).

Generell stehen dem Patienten mehrere Beantwortungsmodalitäten der Untersuchungsbögen zur Verfügung. Locker erläuterte im Jahr 2000 die Variante des Interviews im Gegensatz zur postalischen Befragung. Vorteilhaft erwies sich das persönliche Interview hinsichtlich der Datenmenge, da weniger fehlende Antworten aufgrund unbeantworteter Fragen erfasst wurden. Als nachteilig wurde der personelle Aufwand und die Skepsis der Befragten bezüglich der fehlenden Anonymität betrachtet (Woelk, 2007). Ein faktischer Unterschied auf das Ergebnis aufgrund der verschiedenen Beantwortungsalternativen war nicht nachzuweisen.

In der vorliegenden Untersuchung beantwortete die Mehrzahl der Patienten die Fragebögen selbstständig am PC. Aufgrund von Unsicherheiten im Umgang mit dem Computer oder vergessener Sehhilfen nahmen lediglich ältere Probanden die Option eines Interviews in Anspruch. Das eigenständige Ausfüllen der Bögen online erwies sich als vorteilhaft, da im elektronischen Prüfbogen ausschließlich lückenlose Fragebögen zur Speicherung autorisiert waren. Fehlerquellen aufgrund ignoriertes Fragen wurden dadurch ausgeschlossen. Zudem war der Teilnehmer in der Lage ungehemmt und wahrheitsgemäß zu antworten. Jedoch konnte dessen Konzentration nicht kontrolliert werden. Zur Interpretation der Fragen stand der Prüfarzt beratend zur Seite.

5.1.4 Monitoring und Ethik

In der Deklaration nach Helsinki 1964 bzw. der aktuellen Version von 2013 der WMA (World Medical Association) wurde der Schutz des Probanden, dessen Wohlergehen und Privatsphäre zum obersten Gebot klinischer Studien determiniert. In Anbetracht dieser Aspekte definieren die Leitlinien der Guten Klinischen Praxis die Obliegenheiten aller Verantwortlichen sowie die Dokumentation und Qualifikation der Prüfung (Arnold, 1996).

Die vorliegende Studie wurde daraufhin unter Einhaltung der DIN EN ISO 14155:2011, der ICH-Grundsätze einer Guten Klinischen Praxis (CPMP/ICH/135/95 Step5) und der revidierten Deklaration von Helsinki durchgeführt. Diese wissenschaftlichen und ethischen Grundprinzipien bilden ein international anerkanntes Konstrukt, welches den Schutz der Patienten sowie eine unbedenkliche Anwendung der Studienprodukte sicherstellt. Die Überwachung erfolgte diesbezüglich durch drei lokale Koordinierungszentren. Somit erfüllt die vorliegende Arbeit die internationalen Standards der Reglementierung für Studien mit Medizinprodukten, welche in erster Linie die Gesundheit der Anwender schützen.

5.1.5 Visitenplanung

Um Abweichungen vom Prüfplan zu vermeiden, erfolgte die Planung der einzelnen Visiten vor Studienbeginn. Aufgrund kurzer Zeitintervalle zwischen Baseline, der dritten und vierten Visite wurde ein Toleranzbereich von 6 Tagen festgelegt. Ausschließlich widrige Umstände z.B. Krankheitsfälle führten zu Differenzen des Zeitmanagements. Diese wurden als unerwünschte Ereignisse (AE oder SAE) im elektronischen Erhebungsbogen erfasst. Der Prüfplan wurde hinsichtlich geltender Standards (Mailänder, 2010; Kabisch et al., 2011) umgesetzt und spiegelt einen hohen Evidenzgrad wider.

5.2 Kritische Wertungen der Ergebnisse

5.2.1 Auswirkungen auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität

Der OHIP-F49 (Frankreich) und der OHIP-G53 (Schweiz, Deutschland) bilden die Grundlage der MLQ-Bewertung dieser klinischen Untersuchung. Zur statistischen Auswertung wurden ausschließlich die 49 Originalfragen herangezogen. Damit konnte die statistische Analyse der Nullhypothese: „Der Einfluss der Pro-Argin™-Technologie auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität und die Dentinhypersensibilität im Vergleich zu einer Negativkontrolle über einen Zeitraum von 24 Wochen ist statistisch nicht signifikant“, widerlegt werden. Der OHIP-

Mittelwert der Testgruppe zeigt nach 6 Monaten (adjustiert auf die Baseline) eine statistisch signifikante Reduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,005$; ANCOVA). Die Ergebnisse des GOHAI-Fragebogens zur Termination ($p=0,001$; Mann-Whitney-U-Test) bestätigen diese Aussage.

Unabhängig davon ob der vollständige OHIP, dessen schmerzrelevanten Fragen oder der GOHAI betrachtet werden, brachten die Therapien beider Randomisierungsgruppen eine Verbesserung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität hervor. Das schließt auf einen omnipräsenten Placeboeffekt. Die Placeboantwort in klinischen Untersuchungen wird durch psychosoziale Faktoren und individuelle Reaktionen einer Therapie definiert. Das heißt, der Patient suggeriert eine gewisse Erwartungshaltung an den Behandlungserfolg (Enck et al., 2009). Dem Placeboeffekt liegen zwei Mechanismen zu Grunde: Erwartung und Konditionierung (Ader und Cohen, 1975). Dabei knüpft die Erwartungshaltung an die Erfahrungswerte vorheriger Arztbesuche an. Die Konditionierung wird durch die Behandlung selbst bestimmt. In der vorliegenden Untersuchung erfolgte dies durch die Applikation der Prophylaxe- und Zahnpasten. In beiden Fällen erinnern sich die Probanden an eine Verbesserung der Symptome nach der Konsultation eines Arztes bzw. dessen Intervention (Addy et al., 2007). Beecher quantifizierte 1955 erstmals in der Literatur die Placeboantwort auf 30-35%. Der Placeboeffekt des primären Studienparameters (OHIP-Score) der vorliegenden Untersuchung liegt bei 45% und überschreitet den von Beecher angenommenen Wert. Kirsch und Sapirstein beschreiben dagegen unspezifische Effekte klinischer Studien bis zu 75% (Kirsch und Sapirstein, 1999). Unter diesen positiven Effekten wird dem Hawthorne-Effekt eine große Bedeutung beigemessen (Neaton, 2000). Dieses Phänomen geht auf Untersuchungen der 20er Jahre des 19. Jahrhunderts zurück. Dabei änderten die Probanden ihr natürliches Verhalten mit dem Bewusstsein, dass sie unter Beobachtung stehen (Leurent et al., 2016). Die engmaschigen Recalltermine sowie die zahnmedizinische Betreuung tragen in der vorliegenden Studie zu diesen positiven Effekten bei und führen zu einem in der Folge sich selbst verstärkenden Prozess. Die Verwendung einer weichen Zahnbüste und die Instruktion einer adäquaten Putztechnik (Stillmann) sowie der Empfehlung eines moderaten Bürstenanpressdruckes (Sehmi und Olley, 2015) erzielen eine weitere positive Auswirkung auf die Dentinüberempfindlichkeit und dementsprechend auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. Kontrovers zu den positiven Reaktionen wird der Noceboeffekt diskutiert. Er ruft eine Verschlechterung der Symptomatik beispielsweise nach Erörterung der Nebenwirkungen des Therapeutikums oder durch negative Erfahrungen der Intervention hervor (Kaptchuk et al. 2006). Trotz der geringen zu erwartenden Nebenwirkungen der Studienprodukte kann dieser Effekt in Einzelfällen der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden.

Neben den positiven Effekten wird bei der Betrachtung der Schmerz adjustierten OHIP-Fragen ein weiteres Phänomen deutlich. Im Vergleich zum Gesamt-OHIP zeigen diese neun Items einen niedrigen Gesamtausgangswert (Test: 9,854; Kontrolle: 8,5588). Das bedeutet, die schmerzrelevanten Punkte weisen im Vergleich zum vollständigen Fragebogen (Test: 27,3066; Kontrolle: 24,9265) eine bessere MLQ im Ausgangsbefund auf. Das spiegelt den Einfluss der subjektiven Aspekte auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (John und Micheelis, 2003) und die Bedeutung der anderen Domänen (funktionelle Einschränkungen des Kausystems, Ästhetik, psychosozialer Einfluss) wider (Mathé, 2014).

Bei der Analyse der Items mit den Antworten „sehr oft“ und „oft“ ist es wenig überraschend, dass die Frage nach Dentinhypersensibilitäten den höchsten Anteil aufweist. 52,2% aller Probanden gaben demnach oft oder sehr oft empfindliche Zähne beim Verzehr heißer und kalter Nahrungsmittel an. Diese Intensität der DHS zum Studienbeginn veranschaulicht als logische Konsequenz das primäre Einschlusskriterium.

5.2.2 Die Ergebnisse in Bezug zur aktuellen Literatur der Pro-Argin™-Technologie

Wissenschaftliche Ergebnisse zur Pro-Argin™-Technologie können in der Literatur anhand zahlreicher In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen eruiert werden.

Laut aktuellen Publikationen ist die Pro-Argin™-Technologie im Stande, nach einmaliger Applikation eine Reduzierung der DHS bis zu sechs Wochen zu erzielen (Pepelassi et al., 2015). Das Studienprotokoll der vorliegenden Untersuchung sah eine initiale Applikation der argininhaltigen Prophylaxepaste vor, um die sofortige Wirkung des Pro-Argins™ nach einmaliger Anwendung zu belegen (Bekes et al., 2016). Das Auftragen der Paste auf die denudierten Dentinoberflächen der zwei Studienzähne erfolgte zweimal für drei Sekunden. Dabei wurde das Pro-Argin™ mit Hilfe eines Polierkelches in die Dentintubuli gepresst. Das entstandene Präzipitat bildet eine Schutzschicht und ragt zur Okklusion der Tubuli in diese hinein. Hinsichtlich der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität könnte die Wirkung der einmaligen Anwendung erst als Verlaufskontrolle in der nächsten Sitzung ermittelt werden, da für eine Veränderung der MLQ eine längere Zeitspanne notwendig ist. Die Patienten wendeten unmittelbar nach der Baselineuntersuchung die Zahncreme an. Eine Trennung der Wirkung von Prophylaxepaste und Zahncreme ist somit schlecht zu identifizieren. Um die Wirkung der Desensibilisierungspaste zu analysieren wurden daher die Schiff- und VAS-Werte herangezogen. Die Messung dieser Werte erfolgte vor und nach Applikation der Paste in der 2.

Visite. Die Auswertungen dieser klinischen Parameter sind nicht Bestandteil dieser Dissertation. Der Vollständigkeit halber werden nachstehend die Ergebnisse kurz angeführt: Der Schiff Score zeigte nach einmaliger Applikation der Prophylaxepaste eine statistisch signifikante Reduktion der DHS ($p < 0,000$; Chi-Quadrat-Test) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten bekannter Publikationen. Beispielsweise analysierte eine Studie aus Griechenland die Wirkung des Pro-Argins™ an Patienten mit chronischer Parodontitis in einer Untersuchung von 17 Wochen. Analog zu den vorliegenden Ergebnissen erfolgte eine initiale Applikation einer Prophylaxepaste (Test, Placebo). Im Anschluss nutzten die Probanden pseudonymisierte Zahncremes für die tägliche Mundhygiene. Dabei standen Produkte mit 8% Arginin und Calciumcarbonat (Verum), fluoridfreie In-office-Pasten und fluoridhaltige Zahncremes zur Verfügung. Ausschließlich die Testgruppe konnte eine signifikante Verbesserung der DHS mittels Schiff Score ($p \leq 0,014$) und VAS ($p \leq 0,003$) aufweisen. Die Produkte der Kontrollgruppe bewirkten das Gegenteil (Giassin et al., 2016).

Untersuchungen, die Produkte ohne desensibilisierende Inhaltsstoffe als Kontrollgruppe einsetzen, spiegeln entsprechend der vorliegenden Ergebnisse eine geringere Aussagekraft wider. Daher werden in der Literatur Vergleichsergebnisse verschiedener Desensitizer diskutiert. Die Arbeitsgruppe um Samuel stellte die Wirkung von Pro-Argin™, Gluma® (2-Hydroxyethylmethacrylat, Glutardialdehyd) und NovaMin® (5% Calcium-Natrium-Phosphosilikat) nach einmaliger Anwendung sowie deren Nachwirkung 30 Tage später gegenüber. Alle drei Fabrikate führten zu einer Verringerung der DHS, wobei die Pro-Argin™-Werte statistisch signifikant ($p < 0,016$) reduziert waren (Samuel et al., 2015). Eine weitere Studie zeigt Ergebnisse mit Verbesserungen beider Gruppen (Kontrolle: Kaliumnitrat-Zahnpasta) nach 8 Wochen ohne deutlichen Unterschied zueinander. Jedoch konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Dentinhypersensibilität ($p < 0,05$) nach einmaliger Applikation des argininhaltigen Präparats im Vergleich zur Kontrolle festgestellt werden (França et al., 2015).

Systematische Übersichtsarbeiten, sogenannte Reviews, bieten dem Forschenden die Möglichkeit sich an einer Zusammenfassung zahlreicher Primäruntersuchungen mit Hilfe von Metaanalysen zu bedienen. Ein Beispiel präsentieren Magno und Kollegen aus dem Jahr 2015, indem 3.883 Studienergebnisse zum Thema Arginin-Calciumcarbonat-basierte Zahnpasten geprüft wurden. Das Resultat bestätigt dem Pro-Argin™ eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu Strontium.

Die Literatur belegt der Pro-Argin™-Technologie einen desensibilisierenden Effekt hinsichtlich der Dentinüberempfindlichkeit. Die Mehrzahl darunter weist einen statistisch signifikanten Unterschied zu anderen Präparaten auf. Analog zu der vorliegenden Studie fungieren dabei unentwegt der Schiff Score und/oder die VAS als Messinstrumente (Giassin et al., 2016; França et al., 2015; Samuel et al., 2015). Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität findet hierbei jedoch keine Berücksichtigung. Da die MLQ die Grundlage dieser Arbeit darstellt, können daher keine Parallelen der einzelnen Ergebnisse gezogen werden, um einen direkten Vergleich zu ziehen.

5.2.3 Die Ergebnisse hinsichtlich aktueller Publikationen der MLQ

Das kumulative Interesse an der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität findet Ausdruck in der Vielfältigkeit wissenschaftlicher Publikationen. Beispielsweise wurde der Einfluss von gingivalen Rezessionen und Dentinhypersensibilitäten auf die MLQ parodontal behandelter Patienten nachgewiesen (Wagner et al., 2016; Goh et al., 2016). Zudem stehen dem Leser Schlussfolgerungen über die Auswirkung auf die MLQ bezüglich der dentalen Ästhetik, vor allem der Zahnfarbe, zur Verfügung (Majeed et al., 2015). Des Weiteren wurde der Zusammenhang von Karies und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern analysiert (Freitas et al., 2014; Arrow, 2017). Der Facettenreichtum dieser Resultate umfasst ein breites Spektrum heterogener Patientengruppen. So wurden neben Erwachsenen und Kindern, auch werdende Mütter hinsichtlich ihrer oralen Situation und die Auswirkung auf die MLQ beobachtet (Acharya et al., 2009).

Eine weitere klinische Studie aus Brasilien untersuchte die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität vor und nach der Behandlung der DHS mit Laser und Cyanoacrylate. Dieser Therapieeffekt wurde mit dem Ausgangsbefund verglichen und zeigte eine Verbesserung ($p < 0,001$) der MLQ (Lima et al., 2017). Im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen ($p = 0,005$; ANCOVA) konnten ähnliche Werte beobachtet werden. Eine direkte Gegenüberstellung beider Studien ist jedoch limitiert, da sich der Arbeitskreis um Lima auf den Ausgangszustand und nicht auf eine Negativkontrolle bezieht. Diesbezüglich scheinen wissenschaftliche Untersuchungen eines Calcium-Natrium-Phosphosilikats (5%) im Vergleich zu einem Placebo und zwei weiteren kommerziellen Produkten besser geeignet. Neben der VAS und dem Schiff Score wurde die MLQ in Beziehung zur DHS mit Hilfe des DHEQ (Dentine Hypersensitivity Experience Questionnaire) analysiert (Sufi et al., 2016). Trotz der signifikanten Reduktion ($p < 0,01$) der DHS zur Baseline und im Vergleich zur Kontrolle, zeigte die Auswertung des Fragebogens keine signifikanten Ergebnisse. Analog zur vorliegenden Studie bürsteten die 137

Probanden für 8 Wochen 2-mal täglich die Zähne mit den Studienprodukten. Warum repräsentieren beide Experimente trotz ähnlichen Studienaufbaus und entsprechender Reduktion der DHS divergierende Bilanzen hinsichtlich der MLQ? Der DHEQ wurde eigens zur Erhebung der MLQ in Bezug auf Dentinüberempfindlichkeiten entwickelt (Boiko et al., 2015) und sollte somit ein ideales Messinstrument darstellen. Demzufolge könnte Calcium-Natrium-Phosphosilikat einen geringeren Einfluss auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Pro-Argin™ aufweisen, welches hier eine Verbesserung der MLQ zu den Ausgangswerten und zur Kontrollgruppe ($p=0,005$; ANCOVA) zeigt. Ebenfalls denkbar ist, dass die Spezifizierung des DHEQ-Fragebogens einen größeren Unterschied der DHS-Reduktion voraussetzt, um Veränderungen der MLQ anzuzeigen. Zur Erörterung dieser Thematik wäre ein direkter Vergleich des DHEQ und des OHIP anhand eines Probandenpools während einer desensibilisierenden Therapie sinnvoll.

Für einen adäquaten Vergleich der Studienergebnisse stehen in der Literatur kaum Schlussfolgerungen hinsichtlich der MLQ nach Interventionen mit 8% Arginin und Calciumcarbonat zur Verfügung. Die vorliegende Studie repräsentiert daher erstmalig Ergebnisse dieser Art.

5.3 Vergleich der Wirkungsweise von Pro-Argin™ mit anderen Therapeutika

Die Pro-Argin™-Technologie basiert auf einer Obliteration der Dentintubuli und gehört somit zur Klasse der nichtinvasiven Therapieformen einer DHS. Das wirksame Pro-Argin™ liegt in einer Kombination aus Arginin (8%), Bicarbonat und einer unlöslichen Calciumverbindung in Form von Calciumcarbonat vor. Das Biomolekül Arginin imitiert die natürliche Okklusion der Dentintubuli, wobei es sich mit seiner positiven Ladung dem negativ geladenen Dentin auflagert. Calcium und Phosphat gehen folglich mit der semiessenziellen Aminosäure eine Verbindung ein, welche die Dentinkanälchen obliteriert. Die Folge ist eine Blockade des Liquorstromes (Wicht und Noak, 2014). Zudem weist die calciumreiche Schicht eine Resistenz gegen Säureangriffe auf (Pinto et al., 2014). Die Pro-Argin™-Technologie ahmt dieses natürliche Phänomen nach und steht dem Anwender in einer Konzentration von 8% als Desensibilisierungspaste für die zahnärztliche Praxis und mit einem zusätzlichen Fluoridgehalt von 1450 ppm als Mundspüllösung oder Zahncreme zur Verfügung.

Entsprechend dem Pro-Argin™ basieren die Wirkungsweisen der meisten non-invasiven Desensitizer auf eine Durchmesserreduktion der Dentintubuli. Infolge dieser Obliteration

resultiert eine Barriere der Reizleitung gemäß der Hydrodynamischen Theorie nach Brännström (Brännström, 1966).

Produkte mit Fluoridverbindungen zählen zu den häufigsten Vertretern dieser Art, da sie auch zum Kariesschutz in Zahnpflegeprodukten enthalten sind. Natriumfluorid stellt in der Geschichte den ersten Vertreter der kariesprotektiven Fluoridverbindungen dar. Es entfaltet in Abhängigkeit von der Konzentration eine bakteriostatische oder bakterizide Wirkung (Gehring, 1983). Weiterhin kommt analog der vorliegenden Studie Natriummonofluorophosphat (NaMFP) als Kariesprophylaxe zum Einsatz. Vor allem den Zinnfluoriden kann neben der antimikrobiellen Wirkung ein guter desensibilisierender Effekt nachgewiesen werden (Addy and Mostafa, 1988). Zudem werden in Mundhygieneprodukten Aminfluoride zur Remineralisierung der Zahnoberfläche herangezogen. In der aktuellen Literatur wird die Kariesprävention durch Silberdiaminfluoride diskutiert (Contreras et al., 2017; Zhao et al., 2017). Da diese jedoch meist lokal auf die Okklusal- oder Approximalflächen appliziert werden, tragen sie nicht zur Schmerzlinderung am Zahnhals bei. Die desensibilisierende Wirkung der Zinn-, Amin- und Natriumfluoride ist auf eine Durchmesserreduktion der Dentinkanälchen durch die Ausfällung schwerlöslicher Fluoridkristalle aufgrund der verstärkten Remineralisation zurückzuführen (Gernhardt, 2009). Agenzien ausschließlich auf fluoridhaltiger Basis dienen hauptsächlich der Kariesprophylaxe und Plaqueprävention. Um eine effektive und langfristige Reduktion einer Dentinhypersensibilität zu erzielen, sind entweder hohe Konzentrationen (Lacke mit 5000 ppm Fluorid) oder Kombinationen mit anderen desensibilisierenden Stoffen notwendig. Vielzählige Zusammenstellungen sind möglich, beispielsweise mit Arginin, organischen und anorganischen Salzen oder Laseranwendungen (Petersson, 2013). Resultierend aus diesen Erkenntnissen eignen sich Präparate mit einer moderaten Dosierung von beispielsweise 1400 ppm Fluorid als Kontrollprodukt klinischer Desensitizerstudien. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher ein Placebo aus 1400 ppm NaMFP und ein Verum aus der Kombination von Pro-Argin™ und einem Fluoridgehalt von 1450 ppm verwendet.

Als weitere nichtinvasive Therapeutika einer DHS existieren Präparate mit niedermolekularen ionischen Verbindungen. Die organischen und anorganischen Salze stehen als Chloride, Nitrate, Citrate und Oxalate beispielsweise strontiumchlorid-, eisen- oder aluminiumoxalat-, kaliumnitrat- und natriumcitrat-haltigen Substanzen zur Verfügung (Orchardson und Gillam, 2000). Deren Wirkungsweise liegen zwei Mechanismen zu Grunde. Entsprechend der Pro-Argin™-Technologie führen die Ausfällungen der schwerlöslichen Salzkristalle zu einer artifiziellen Dentinkanalobturation gemäß der Hydrodynamischen Theorie. Zudem verursachen die Kationen eine Störung der Schmerzleitung in der Nervenmembran. Hierbei wird die

Reizleitung durch einen erhöhten Schwellenwert des Membranpotentials der sensiblen A-Delta-Fasern gehemmt (Gernhardt, 2010).

Des Weiteren dienen Lacke und Versiegler auf Kompositbasis zur Obliteration der Dentinkanälchen. Durch den Einsatz von hydrophilen Monomeren (z.B. HEMA) können gute Penetrationseigenschaften erzielt werden. Dabei koagulieren durch Glutaraldehyde die Proteine im Dentinliquor. Diese Koagulation führt zu einem Verschluss der Dentintubuli und kann für eine Dauer von etwa 6 bis 9 Monaten die Symptome einer DHS reduzieren. Gluma® ist das wohl etablierteste Produkt auf dem Markt und beinhaltet 35% Hydroxyethylmethacrylat und 5% Glutaraldehyde (Joshi et al., 2013).

In-Vitro-Auswertungen mit dem Rasterelektronenmikroskop des Arbeitskreises um Camacho im Jahr 2015 stellten die Effektivität drei verschiedener Desensitizer (GH: 5,1%-Glutaraldehyd, 36,1%-HEMA, Natriumfluorid; NP: Calciumphosphat, nanostrukturierte Hydroxylapatitkristalle, Natriumfluorid; ARG: 8%-Arginin, CaCO₃) und einer Kontrollgruppe gegenüber. Alle drei Gruppen repräsentierten mikroskopisch eine sofortige Obliteration der Dentintubuli im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Dabei waren die NP- und ARG-Gruppen der GH-Gruppe überlegen ($p < 0,05$).

Darüber hinaus zählt die Laseranwendung zu den nichtinvasiven Möglichkeiten eine DHS zu therapieren. Je nach Intensität sind „Low-Output-Laser“ (HeNe), die eine analgetische Wirksamkeit (Depolarisationsblockade der afferenten C-Fasern) entfalten, von „Middle-Output-Laser“ (NdYAG, CO₂), welche über eine thermisch bedingten Obliteration zum Verschluss der Dentintubuli führen, zu unterscheiden (Müller, 2013). Das energiereiche Laserlicht führt zur Schmelzung des Smear layers und die hohe Temperaturentwicklung begünstigt eine Denaturierung der organischen Anteile im Dentin sowie dem Dentinliquor (Gernhardt et al., 2011).

2014 beleuchteten Tunar und Kollegen anhand von In-Vitro-Untersuchungen die Wirksamkeit einer Laseranwendung im Gegensatz zur Pro-Argin™-Technologie sowie deren Kombination. Hier stellt die kombinierte Applikation eines Erbium:YAG-Laserstrahles (30 Hz, 60 mJ/Pulse, 10 sec) mit der Pro-Argin™-Paste eine erhebliche Begünstigung hinsichtlich Anzahl und Durchmesser der Dentintubuli pro 100 µm² dar ($p < 0,05$).

Durch die Veränderung des Smear layers, d.h. über eine modifizierte Schmierschicht, wirken Präparate mit sogenannten Abrasivstoffen beispielsweise Hydrogenphosphate, Silikate, Aluminiumhydroxide und Calciumcarbonate. Diese nichtinvasiven Agenzien führen ebenfalls zu

einer Obliteration der Dentintubuli und somit zur Schmerzreduktion gemäß der Hydrodynamischen Theorie.

In einer aktuellen klinischen Untersuchung aus England wurde über 11 Wochen ein 5%-Calcium-Natrium-Phosphosilikat (CSPS) mit einer 8%-Arginin-Calciumcarbonat-Zahncreme verglichen. Dabei wurde die Auswirkung auf die DHS analysiert und einer Negativkontrolle gegenübergestellt. Die Ermittlung der DHS erfolgte entsprechend der Schiff Skala, der VAS und einer weiteren taktilen Reizung mittels Yeaple-Sonde. Beide Präparate zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung ($p < 0,05$) bezogen auf die Baselinebefunde und auf die Kontrollgruppe. Nennenswerte Unterschiede zwischen beiden konnten nicht verzeichnet werden (Hall et al., 2017). Bei der Betrachtung der Ergebnisse werden die identischen Werte bis auf eine Ausnahme deutlich. Nach einer Woche wurden Veränderungen der DHS mittels Yeaple-Sonde für das Pro-Argin™ ($p = 0,0066$) im Vergleich zum CSPS ($p < 0,0001$) ermittelt.

Beide Therapeutika entfalten ihre Wirksamkeit über eine Obliteration der Dentintubuli. Wahrscheinlich können die konvergierenden Ergebnisse daher erklärt werden.

Eine Vielzahl von Publikationen untermauert die Effizienz der konventionellen Desensitizer ohne Notwendigkeit invasiver Interventionen und bestätigt der Pro-Argin™-Technologie eine zielführende und nachhaltige Wirkung.

5.4 Ausblick

Um eine optimale Aussagekraft des OHIP bezüglich der einzelnen Subskalen zu erzielen, ist eine separate Auswertung aller Subskalen notwendig. Bei der Gesamtauswertung solcher Fragebögen ist die Zusammensetzung einzelner Summenwerte wenig transparent. In der vorliegenden Untersuchung wurde ausschließlich eine isolierte Analyse der Schmerzitems vorgenommen. Neben diesen wäre die Differenzierung der weiteren Subskalen empfehlenswert. So könnte der Einfluss funktioneller Einschränkungen, körperlicher Benachteiligungen bzw. Behinderungen und psychischer, physischer oder sozialer Aspekte zusätzlich betrachtet und bewertet werden. Dadurch wären detaillierte Aussagen über die Wichtung potentieller Schwerpunkte möglich. Mit Hilfe dieser Differenzierungen sind alternative Therapieansätze denkbar.

Da das wissenschaftliche Interesse bezüglich der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zunimmt, wären weitere Studienergebnisse dieser Art erstrebenswert. Als Kontrollprodukte wären jedoch Vergleichspräparate mit desensibilisierenden Inhaltsstoffen wünschenswert.

6 Zusammenfassung

Das zunehmende wissenschaftliche Interesse am Einfluss zahnmedizinischer Interventionen lenkt den Fokus klinischer Studien auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. Die multifaktorielle Auswirkung der oralen Gesundheit ist dabei integraler Bestandteil der Lebensqualität (John und Micheelis, 2000). Die Dentinhypersensibilität stellt einen Teilindikator der Mundgesundheit dar. Mit einer durchschnittlichen Prävalenz von ca. 38% ist sie zu einer ernstzunehmenden Herausforderung des zahnärztlichen Alltags geworden. Basierend auf diesen Erkenntnissen analysierte die vorliegende wissenschaftliche Untersuchung die Auswirkung der Pro-Argin™-Technologie auf die MLQ und die DHS im Vergleich zu einer Placebokontrolle über einen Zeitraum von 6 Monaten. Die Untersuchungen fanden im doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Paralleldesign statt. Die Studienstandorte Zürich, Clermont-Ferrand sowie Halle/Saale rekrutierten insgesamt 298 Patienten mit einer manifesten DHS an mindestens zwei Zähnen anterior der Molaren. Dafür war eine signifikante Reizantwort mittels Schiff Score von 2 bis 3 nach einem einsekündigen Luftstoß auf den Zahnhals erforderlich. Die stratifizierte Randomisierung erfolgte zentral durch das KKS in Halle/Saale. Die Probanden wurden im Zuge einer Blockrandomisierung der Kontroll- oder Testgruppe zugewiesen. Dementsprechend fand die zahnmedizinische Intervention entweder mit einem Placebo ohne desensibilisierende Inhaltsstoffe oder mit Produkten, die 8% Arginin und Calciumcarbonat beinhalten, statt. In der Baselineuntersuchung erfolgte die Applikation der In-office-Prophylaxepaste mit dem Ziel, die sofortige Wirkung argininhaltiger Desensibilisierungspasten zu belegen (Bekes et al., 2016). Anschließend wurden die Patienten angewiesen, ihre Zähne (zweimal täglich) für eine Dauer von 24 Wochen ausschließlich mit der Studienzahncreme zu bürsten. Die Tuben waren neutral etikettiert und somit für den Probanden und Prüfarzt verblindet. In den fünf Visiten der klinischen Prüfung fand die Evaluierung der MLQ gemäß des GOHAI und des OHIP (ab Baseline) statt. Im Gegensatz dazu wurde die DHS entsprechend der Schiff Skala und der VAS eruiert. Nach 6 Monaten konnten Ergebnisse von 273 Probanden zur ITT-Analyse herangezogen werden. Das entspricht einer Recallrate von 91,6%. Das Hauptaugenmerk dieser Dissertation lag darin, die Auswirkung des Pro-Argins™ auf die MLQ mit Hilfe des OHIP zu analysieren. Grundsätzlich ist ein kleiner OHIP-Summenwert Ausdruck einer guten mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zur Termination zeigte der OHIP-Mittelwert (adjustiert auf die Baseline) in der Testgruppe einen statistisch signifikant niedrigeren Wert als in der Kontrollgruppe (p-Wert 0,005; ANCOVA). Somit konnte die primäre

Forschungshypothese (H1) bestätigt werden. Der Verlauf der MLQ über die gesamte Studiendauer wird durch die Differenz der Summenwerte (Termination-Baseline) repräsentiert und erreicht die MID von 6 Punkten. Der statistische Unterschied der Differenzen beider Gruppen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test ($p=0,020$) geprüft. Damit konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der MLQ im Vergleich zur Kontrolle über 24 Wochen belegt werden.

Zusammenfassend spiegeln die Ergebnisse dieser klinischen Studie eine statistisch signifikante Verbesserung der MLQ bei Patienten mit einer manifesten DHS im Vergleich zur Negativkontrolle durch die Verwendung der In-office-Prophylaxepaste und der Zahncreme basierend auf der Pro-Argin™-Technologie mit 8% Arginin und Calciumcarbonat wider.

Dieses Fazit zeigt, dass die Pro-Argin™-Technologie eine adäquate zahnmedizinische Therapiemöglichkeit darstellt, die durch eine Verbesserung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität charakterisiert wird. Das Pro-Argin™ steht sowohl dem Patienten für den häuslichen Gebrauch in Form von Zahncreme oder Mundspüllösung mit einem zusätzlichen Fluoridgehalt von 1450 ppm, wie auch dem Zahnarzt als Prophylaxepaste zur Verfügung.

Literaturverzeichnis

Acharya S, Bhat PV, Acharya S (2009) Factors affecting oral health-related quality of life among pregnant women. *Int J Dent Hyg* 7(2):102-7.

Addy M, Mostafa P (1988) Dentine hypersensitivity. I. Effects produced by the uptake in vitro of metal ions, fluoride and formaldehyde onto dentine. *J Oral Rehabil* 15(6):575-585.

Addy M, West NX (2013) The role of toothpaste in the aetiology and treatment of dentine hypersensitivity. *Monogr Oral Sci* 23:75-87.

Addy M, West NX, Barlow A, Smith S (2007) Dentine hypersensitivity: is there both stimulus and placebo responses in clinical trials? *Int J Dent Hyg* 5(1):53-59.

Ader R, Cohen N (1975) Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 37(4):333-340.

Al Habashneh R, Farasin R, Khader Y (2017) The effect of a triclosan/copolymer/fluoride toothpaste on plaque formation, gingivitis, and dentin hypersensitivity: A single-blinded randomized clinical study. *Quintessence Int* 48(2):123-130.

Allen PF, McMillan AS, Walshaw D, Locker D (1999) A comparison of the validity of generic- and disease-specific measures in the assessment of oral health-related quality of life. *Community Dent Oral Epidemiol* 27(5):344-352.

Al-Sabbagh M, Andreana S, Ciancio SG (2004) Dentinal hypersensitivity: review of aetiology, differential diagnosis, prevalence, and mechanism. *J Int Acad Periodontol* 6(1):8-12.

Antonarakis GS, Joss CU, Triaca A, Kuijpers-Jagtman AM, Kiliaridis S (2017) Gingival recessions of lower incisors after proclination by orthodontics alone or in combination with anterior mandibular alveolar process distraction osteogenesis. *Clin Oral Investig* 15(5):995-1003.

Arnold R (1996) Guideline for good clinical practice, S. 1-38. Online verfügbar unter https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf, zuletzt geprüft am 13.03.2017.

Arrow P (2017) Dental enamel defects, caries experience and oral health-related quality of life: a cohort study. *Aust Dent J* 62(2):165-172.

Atchison KA, Dolan TA (1990) Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. *J Dent Educ* 54(11):680-687.

Augustin M, Amon U, Bullinger M, Gieler U (2000) Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatol Psychosom* (1):76-82.

Bal MV, Keskiner I, Sezer U, Acikel C, Saygun I (2015) Comparison of low level laser and arginine-calcium carbonate alone or combination in the treatment of dentin hypersensitivity: a randomized split-mouth clinical study. *Photomed Laser Surg* 33(4):200-205.

- Bark J. 2006. Quantifizierung der Dentin-Abrasion am menschlichen Zahn - methodische Überlegungen und experimentelle In-vitro-Studien unter Verwendung von Zahnbürsten und einer Zahnputz-Maschine [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität, Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, S. 3.
- Beecher HK (1955) The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 159(17):1602–1606.
- Beier US, Kapferer I, Dumfahrt H, Gernhardt CR (2011) Dentinhypersensibilität – eine Übersicht. *Stomatologie* 108(1-2):9–14.
- Bekes K, Heinzelmann K, Lettner S, Schaller H-G (2016) Efficacy of desensitizing products containing 8% arginine and calcium carbonate for hypersensitivity relief in MIH-affected molars: an 8-week clinical study. *Clin Oral Investig* 48(6):370-373.
- Boiko OV, Baker SR, Gibson BJ, Locker D, Sufi F, Barlow APS, Robinson PG: Construction and validation of the quality of life measure for dentine hypersensitivity (DHEQ). In: Robinson PG (Hrsg.): *Dentine Hypersensitivity-Developing a personal-centred approach to oral health*. Elsevier, London, Waltham, San Diego, Oxford, 2015, pp. 109-110.
- Brännström M (1966) Sensitivity of dentine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 21(4):517–526.
- Braun A, Roggendorf M: Grundlagen des Zahnschmerzes und klinische Aspekte pulpitischer Beschwerden. In: Staehler HJ (Hrsg.): *Deutscher Zahnärzte Kalender 2014. Das Jahrbuch der Zahnmedizin 73. Jahrgang*, Deutscher Zahnärzte-Verlag, Köln, 2013, S. 53.
- Byers MR, Dong WK (1983) Autoradiographic location of sensory nerve endings in dentin of monkey teeth. *Anat Rec* 205(4):441–454.
- Camacho RDCG, Miranda GL, Oliveira FT, Ribeiro FV, Pimentel SP, Casarin RCV (2015) Efficacy of different "in-office" desensitizing treatment methods: An in vitro SEM analysis. *Am J Dent* 28(6):342–346.
- Chabanski MB, Gillam DG, Bulman JS, Newman HN (1997) Clinical evaluation of cervical dentine sensitivity in a population of patients referred to a specialist periodontology department: a pilot study. *J Oral Rehabil* 24(9):666–672.
- Contreras V, Toro MJ, Elias-Boneta AR, Encarnacion-Burgos A (2017) Effectiveness of silver diamine fluoride in caries prevention and arrest: a systematic literature review. *Gen Dent* 65(3):22–29.
- Cunha-Cruz J, Wataha JC, Heaton LJ, Rothen M, Sobieraj M, Scott J, Berg J (2013) The prevalence of dentin hypersensitivity in general dental practices in the northwest United States. *J Am Dent Assoc* 144(3):288–296.
- Cushing AM, Sheiham A, Maizels J (1986) Developing socio-dental indicators-the social impact of dental disease. *Community Dent Health* 3(1):3–17.
- Dababneh RH, Khouri AT, Addy M (1999) Dentine hypersensitivity - an enigma? A review of terminology, mechanisms, aetiology and management. *Br Dent J* 187(11):606-11.

- Dholam KP, Chouksey GC, Dugad J (2016) Oral health-related quality of life after prosthetic rehabilitation in patients with oral cancer: A longitudinal study with the Liverpool Oral Rehabilitation Questionnaire version 3 and Oral Health Impact Profile-14 questionnaire. *Indian J Cancer* 53(2):256–260.
- Du Prel J-B, Hommel G, Rohrig B, Blettner M (2009) Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106(19):335–339.
- Enck P, Zipfel S, Klosterhalfen S (2009) Der Placeboeffekt in der Medizin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 52(6):635–642.
- Favetti M, Schroeder T, Montagner AF, Correa MB, Pereira-Cenci T, Cenci MS (2017) Effectiveness of pre-treatment with chlorhexidine in restoration retention: A 36-month follow-up randomized clinical trial. *J Dent* 60:44-49.
- FDI (2016) Mundgesundheits neu definiert. Online verfügbar unter http://www.zm-online.de/home/FDI-Mundgesundheits-neu-definiert_368243.html, zuletzt geprüft am 30.01.2017.
- Firla MT (2015) Dentinhypersensibilität und Lebensqualität (2) | Die Zahnarzt Woche | DZW. Online verfügbar unter <http://www.dzw.de/artikel/dentinhypersensibilitaet-und-lebensqualitaet-2>, zuletzt geprüft am 13.02.2017.
- França IL, Sallum EA, Do Vale HF, Casati MZ, Sallum AW, Stewart B (2015) Efficacy of a combined in-office/home-use desensitizing system containing 8% arginine and calcium carbonate in reducing dentin hypersensitivity: an 8-week randomized clinical study. *Am J Dent* 28(1):45–50.
- Frank RM, Wiedemann P, Fellingner S (1977) Ultrastructure of lymphatic capillaries in the human dental pulp. *Cell Tissue Res* 178(2):229-38.
- Freitas AR, Aznar FDC, Tinos AMFG, Yamashita JM, Sales-Peres A, Sales-Peres SHC (2014) Association between dental caries activity, quality of life and obesity in Brazilian adolescents. *Int Dent J* 64(6):318–323.
- Gehring F (1983) Wirkung von Aminfluorid und Natriumfluorid auf Keime der Plaqueflora. *Dtsch Zahnärztl Z* 38 (1):36-40.
- Gernhardt CR. 2009. Klinische, prospektiv randomisierte Multizenterstudie zu einem strontiumchloridhaltigen Desensitizer und dessen Einfluss auf kariologische und restaurative Faktoren [Habilitation]. Halle/Saale: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, S. 2-22, 84-89.
- Gernhardt CR (2010) Dentinhypersensibilität - ein bekanntes Problem mit zahlreichen Lösungsansätzen. *Prophylaxiedialog* 15:10-13.
- Gernhardt CR (2013) Das Phänomen Dentinhypersensibilität in der Praxis. Spitta Verlag GmbH & Co. KG. Online verfügbar unter <http://www.pnc-aktuell.de/parodontologie/story/das->

phaenomen-dentinhypersensibilitaet-in-der-praxis-__3461.html, zuletzt geprüft am 27.02.2017.

Gernhardt CR, Rettig C, Schaller HG, Beier US (2011) Dentinhypersensibilität (DHS) – eine Übersicht. Teil 2: Verschiedene Behandlungsmethoden der Dentinhypersensibilität – eine Literaturübersicht. *Stomatologie* 108(1,2):15-24.

Giassin NP, Apatzidou DA, Solomou K, Mateo LR, Panagakos FS, Konstantinidis A (2016) Control of dentin/root sensitivity during non-surgical and surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 43(2):138–146.

Gift HC, Atchison KA (1995) Oral health, health, and health-related quality of life. *Med Care* 33(11 Suppl):57-77.

Gillam DG, Tang JY, Mordan NJ, Newman HN (2002) The effects of a novel Bioglass dentifrice on dentine sensitivity: a scanning electron microscopy investigation. *J Oral Rehabil* 29(4):305–313.

Goh V, Corbet EF, Leung WK (2016) Impact of dentine hypersensitivity on oral health-related quality of life in individuals receiving supportive periodontal care. *J Clin Periodontol* 43(7):595–602.

Grewal N, Salhan R, Kaur N, Patel HB (2016) Comparative evaluation of calcium silicate-based dentin substitute (Biodentine(R)) and calcium hydroxide (pulpdent) in the formation of reactive dentin bridge in regenerative pulpotomy of vital primary teeth: Triple blind, randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent* 7(4):457–463.

Hall C, Mason S, Cooke J (2017) Exploratory randomised controlled clinical study to evaluate the comparative efficacy of two occluding toothpastes - a 5% calcium sodium phosphosilicate toothpaste and an 8% arginine/calcium carbonate toothpaste - for the longer-term relief of dentine hypersensitivity (Study 1). *J Dent* 60:36-43.

Haneet RK, Vandana LK (2016) Prevalence of dentinal hypersensitivity and study of associated factors: a cross-sectional study based on the general dental population of Davangere, Karnataka, India. *Int Dent J* 66(1):49-57.

Hassel AJ, Rolko C, Koke U, Leisen J, Rammelsberg P (2008) A German version of the GOHAI. *Community Dent Oral Epidemiol* 36(1):34-42.

Hellwig E, Klimek J, Attin T: Mikroskopische Anatomie der Zahnhartsubstanzen. In: Hellwig E, Klimek J, Attin T (Hrsg.): Einführung in die Zahnerhaltung. Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Paradontologie. 6.Aufl., Deutscher Zahnärzte-Verlag, Köln, 2013, S.8-11.

Hellwig E, Klimek J, Attin T: Mikroskopische Anatomie der Zahnhartsubstanzen. In: Hellwig E, Klimek J, Attin T (Hrsg.): Einführung in die Zahnerhaltung. 3.Aufl., Urban & Fischer, München-Jena, 2003, S. 7-8, 248.

Hülsmann M: Grundlagen der Endodontie-Anatomie und Physiologie des Pupla-Dentin-Systems. In: Hülsmann M (Hrsg.): Endodontie. Thiemeverlag, Stuttgart, 2008, S. 20-22.

- Jensen MP, Chen C, Brugger AM (2003) Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 4(7):407–414.
- John MT, LeResche L, Koepsell TD, Hujoel P, Miglioretti DL, Micheelis W (2003) Oral health-related quality of life in Germany. *Eur J Oral Sci* 111(6):483–491.
- John MT, Micheelis W (2000) Lebensqualitätsforschung in der Zahnmedizin: Konzepte, Erfahrungen und Perspektiven. *IDZ-Information* (4):3–22.
- John MT, Micheelis W (2003) Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität in der Bevölkerung: Grundlagen und Ergebnisse des Oral Health Impact Profile (OHIP) aus einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland. *IDZ-Information* (1):2–9.
- John MT, Micheelis W, Biffar R (2004) Reference values in oral health-related quality of life for the abbreviated version of the Oral Health Impact Profile. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 114(8):784–791.
- John MT, Miglioretti DL, LeResche L, Koepsell TD, Hujoel P, Micheelis W (2006) German short forms of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 34(4):277–288.
- John MT, Patrick DL, Slade GD (2002) The German version of the Oral Health Impact Profile - translation and psychometric properties. *Eur J Oral Sci* 110(6):425–433.
- John MT, Reissmann DR, Szentpetery A, Steele J (2009) An approach to define clinical significance in prosthodontics. *J Prosthodont* 18(5):455–460.
- John M (2005): Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. *Zahnärztliche Mitteilungen* 95: 2892- 2896.
- Jones IL, Leaver AG (1974) Studies on the minor components of the organic matrix of human dentine. *Arch Oral Biol* 19(5):371-80.
- Jones JA, Orner MB, Spiro A3, Kressin NR (2003) Tooth loss and dentures: patients' perspectives. *Int Dent J* 53(5 Suppl):327–334.
- Jordan RA, Bodechtel C, Hertrampf K, Hoffmann T, Kocher T, Nitschke I, Schiffner U, Stark H, Zimmer S, Micheelis W (2014) The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) - rationale, design, and methods. *BMC Oral Health* 14:161.
- Joshi S, Gowda AS, Joshi C (2013) Comparative evaluation of NovaMin desensitizer and Gluma desensitizer on dentinal tubule occlusion: a scanning electron microscopic study. *J Periodontal Implant Sci* 43(6):269–275.
- Julyan HE, Checa AG, Gale JD, Gebauer D, Sainz-Díaz CI (2012) Die Polyamorphie von Calciumcarbonat und ihre Bedeutung für die Biomineralisation. *Angew Chem* 124(48):12126–12137.
- Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M (2011) Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 108(39):663–668.

- Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza ART, Schnyer RN, Kerr CE, Stone DA, Nam BH, Kirsch I, Goldman RH (2006) Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ* 332(7538):391–397.
- Kirsch I, Sapirstein G (1998) Listening to Prozac but hearing placebo. *Prev Treat* 1(2):5.
- Kleist P (2006) Randomisiert. Kontrolliert. Doppelblind. Warum? *Schweiz Med Forum* (6):46-52.
- Krillke RF. 2013. Thermische Auswirkung eines neuartigen Ultrakurzpuls lasers bei der Ablation von Zahnhartgeweben [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, S. 18-19.
- Leurent B, Reyburn H, Muro F, Mbakilwa H, Schellenberg D (2016) Monitoring patient care through health facility exit interviews: an assessment of the Hawthorne effect in a trial of adherence to malaria treatment guidelines in Tanzania. *BMC Infect Dis* 16:59.
- Lehmann KM, Hellwig E, Wenz HJ: Erkrankung der Zahnhartsubstanzen. In: Lehmann KM, Hellwig E, Wenz H-J (Hrsg.): Zahnärztliche Propädeutik Einführung in die Zahnheilkunde. 12. Auflage, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, 2012, S. 115-116.
- Lima TC, Vieira-Barbosa NM, Grasielle de Sa Azevedo C, Matos FR de, Douglas de Oliveira DW, Oliveira ES de, Ramos-Jorge ML, Goncalves PF, Flecha OD (2017) Oral Health-Related Quality of Life Before and After Treatment of Dentin Hypersensitivity With Cyanoacrylate and Laser. *J Periodontol* 88(2):166–172.
- Locker D (1988) Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dent Health* 5(1):3–18.
- Locker D (2000) Response and nonresponse bias in oral health surveys. *J Public Health Dent* 60(2):72–81.
- Locker D, Matear D, Stephens M, Lawrence H, Payne B (2001) Comparison of the GOHAI and OHIP-14 as measures of the oral health-related quality of life of the elderly. *Community Dent Oral Epidemiol* 29(5):373-381.
- Lopez R, Baelum V (2006) Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-Sp). *BMC Oral Health* (6):11.
- Lutskaia IK, Zinovenko OG, Kovalenko IP (2015) Epidemiology of teeth hypersensitivity. *Stomatologiya (Mosk)* 94(3):12–15.
- Madruga MdM, Silva AFd, Rosa WLdOd, Piva E, Lund RG (2017) Evaluation of dentin hypersensitivity treatment with glass ionomer cements: A randomized clinical trial. *Braz Oral Res* 31:3.
- Magno MB, Nascimento GCR, Da Penha NKS, Pessoa OF, Loretto SC, Maia LC (2015) Difference in effectiveness between strontium acetate and arginine-based toothpastes to relieve dentin hypersensitivity. A systematic review. *Am J Dent* 28(1):40–44.

- Mailänder V: Medizin. In: Engelen EM, Fleischhack C, Galizia G, Landfester K (Hrsg.): Heureka - Evidenzkriterien in den Wissenschaften. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2010, S. 177.
- Majeed A, Farooq I, Grobler SR, Rossouw RJ (2015) Tooth-Bleaching: A Review of the Efficacy and Adverse Effects of Various Tooth Whitening Products. *J Coll Physicians Surg Pak* 25(12):891–896.
- Markowitz K (2013) A new treatment alternative for sensitive teeth: a desensitizing oral rinse. *J Dent* 41(1 Suppl):1-11.
- Marshall GW, JR, Marshall SJ, Kinney JH, Balooch M (1997) The dentin substrate: structure and properties related to bonding. *J Dent* 25(6):441–458.
- Mathé N. 2014. Vergleich verschiedener Zahnersatzarten im Hinblick auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität: Ergebnisse einer Nachuntersuchung [Dissertation]. Gießen: Justus-Liebig-Universität. S. 8–19, 76.
- Miglani S, Aggarwal V, Ahuja B (2010) Dentin hypersensitivity: Recent trends in management. *J Conserv Dent* 13(4):218–224.
- Motallebnejad M, Hadian H, Mehdizadeh S, Hajiahmadi (2011) Validity and reliability of the Persian version of the oral health impact profile (OHIP)-14. *Caspian J Intern Med* 2(4):314–320.
- Müller M (2013) Hypersensibilität an Zähnen. Spitta Verlag GmbH & Co. KG. Online verfügbar unter http://www.pnc-aktuell.de/parodontologie/story/hypersensibilitaet-an-zaehnen__3480.html, zuletzt geprüft am 27.02.2017.
- Neaton JD (2000) Impact of the Hawthorne effect in a longitudinal clinical study: the case of anesthesia. *Control Clin Trials* 21(4):381–382.
- Neumann M. 2008. Synthese und Charakterisierung von Calciumcarbonat-Phasen und Calciumphosphat-basierter Knochenersatzmaterialien [Dissertation]. Essen: Universität Duisburg-Essen, S. 6-17.
- Orchardson R, Gillam DG (2000) The efficacy of potassium salts as agents for treating dentin hypersensitivity. *J Orofac Pain* 14(1):9–19.
- Patil SA, Naik BD, Suma R (2015) Evaluation of three different agents for in-office treatment of dentinal hypersensitivity: a controlled clinical study. *Indian J Dent Res* 26(1):38–42.
- Pepelassi E, Rahiotis C, Peponi E, Kakaboura A, Vrotsos I (2015) Effectiveness of an in-office arginine-calcium carbonate paste on dentine hypersensitivity in periodontitis patients: a double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 42(1):37–45.
- Petersson LG (2013) The role of fluoride in the preventive management of dentin hypersensitivity and root caries. *Clin Oral Investig* 17(Suppl 1):63-71.
- Pinto SCS, Bandeca MC, Pinheiro MC, Cavassim R, Tonetto MR, Borges AH, Sampaio JEC (2014) Preventive effect of a high fluoride toothpaste and arginine-carbonate toothpaste on dentinal

- tubules exposure followed by acid challenge: a dentine permeability evaluation. *BMC Res Notes* 7:385.
- Porto ICCM, Andrade AKM, Montes MAJR (2009) Diagnosis and treatment of dentinal hypersensitivity. *J Oral Sci* 51(3):323–332.
- Rahiotis C, Polychronopoulou A, Tsiklakis K, Kakaboura A (2013) Cervical dentin hypersensitivity: a cross-sectional investigation in Athens, Greece. *J Oral Rehabil* 40(12):948–957.
- Reissmann DR, John MT, Schierz O (2011) Influence of administration method on oral health-related quality of life assessment using the Oral Health Impact Profile. *Eur J Oral Sci* 119(1):73–78.
- Renggli HH (2010) Parodontologie – State of the Art – Teil 1. Spitta Verlag GmbH & Co. KG. Online verfügbar unter http://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/parodontologie/story/parodontologie-state-of-the-art-teil-1__378.html, zuletzt geprüft am 27.02.2017.
- Rodakowska E, Mierzynska K, Baginska J, Jamiolkowski J (2014) Quality of life measured by OHIP-14 and GOHAI in elderly people from Bialystok, north-east Poland. *BMC Oral Health* (14):106.
- Röhrig B, Du Prel J-B, Blettner M (2009) Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106(11):184–189.
- Röhrig B, Du Prel J-B, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M (2010) Sample size calculation in clinical trials: part 13 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 107(31-32):552–556.
- Rosa RRM, Calazans FKS, Nogueira RD, Lancellotti ACRA, Goncalves Lds, Geraldo-Martins VR (2016) Effects of different desensitizing treatments on root dentin permeability. *Braz Oral Res* 30(1):111.
- Samuel SR, Khatri SG, Acharya S, Patil ST (2015) Evaluation of instant desensitization after a single topical application over 30 days: a randomized trial. *Aust Dent J* 60(3):336–342.
- Samuel S-R, Khatri SG, Acharya S (2014) Clinical Evaluation of self and professionally applied desensitizing agents in relieving dentin hypersensitivity after a single topical application: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Exp Dent* 6(4):339-43.
- Schäfer E: Struktur der Pulpa und ihre Erkrankungsformen. In: Heidemann D (Hrsg.): Endodontie. 4.Aufl., Urban & Fischer, München-Jena, 2001, S. 2-3.
- Scheffer S (2009): Validierung des „Berliner Global Rating“ (BGR)-ein Instrument zur Prüfung kommunikativer Kompetenzen Medizinstudierender im Rahmen klinisch-praktischer Prüfungen (OSCE) [Dissertation]. Berlin: Charité – Universitätsmedizin Berlin, S. 16-17.
- Schierz O, Hirsch C, John MT, Reissmann DR (2015) Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität - Maßstab Mensch in der Zahnmedizin. *Seniorenzahnmedizin* (3):17–22.

- Schleenbecker F (2011) Empfindliche Zahnhäule. Online verfügbar unter <http://www.dr-schleenbecker.de/downloads/DrSchleenbecker-EmpfindlicheZahnhaelse.pdf>, zuletzt geprüft am 27.02.2017.
- Schröder HE: Orale Strukturbiologie. In: Entwicklung und Struktur der Zahngewebe. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, New York, 1987, S. 111-113.
- Seekamp C, Lösche G, Ertl T, Scholz C: Theorie und Praxis der Laseranwendung in Zahn-, Mund und Kieferheilkunde – Dentinkonditionierung. In: Berlien HP, Müller G (Hrsg): Angewandte Lasermedizin: Lehr- und Handbuch für Praxis und Klinik. 7. Aufl. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg, 1993, S. 51-62.
- Seemann R: Speichel und orale Gesundheit. In: Roulet JF, Zimmer S: Prophylaxe und Präventivzahnmedizin. (Rateitschak KH, Wolf HF (Hrsg.) Farbatlanten der Zahnmedizin, 16), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003, S. 62.
- Sehmi H, Olley RC (2015) The effect of toothbrush abrasion force on dentine hypersensitivity in-vitro. J Dent 43(12):1442-1447.
- Selent B (2010) Entwicklung eines Desensibilisierungsprodukts. ZWP Spezial 10(11):3.
- Shellis RP, Addy M (2014) The interactions between attrition, abrasion and erosion in tooth wear. Monogr Oral Sci 25:32–45.
- Slade GD, Spencer AJ (1994) Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. Community Dent Health 11(1):3–11.
- Slade GD, Spencer AJ, Locker D, Hunt RJ, Strauss RP, Beck JD (1996) Variations in the social impact of oral conditions among older adults in South Australia, Ontario, and North Carolina. J Dent Res 75(7):1439–1450.
- Slade GD, Strauss RP, Atchison KA, Kressin NR, Locker D, Reisine ST (1998) Conference summary: assessing oral health outcomes--measuring health status and quality of life. Community Dent Health 15(1):3–7.
- Slade GD, Strauss RP, Atchison KA, Kressin NR, Locker D, Reisine ST (1998) Conference summary: assessing oral health outcomes-measuring health status and quality of life. Community Dent Health 15(1):3–7.
- Stoll S. 2001. Dimensionsänderung von Abformmassen auf Polyetherbasis nach Desinfektion [Dissertation]. Marburg: Philipps-Universität, S. 24.
- Sufi F, Hall C, Mason S, Shaw D, Milleman J, Milleman K (2016) Efficacy of an experimental toothpaste containing 5% calcium sodium phosphosilicate in the relief of dentin hypersensitivity: An 8-week randomized study (Study 2). Am J Dent 29(2):101-9.
- Uraz A, Erol-Simsek O, Pehlivan S, Suludere Z, Bal B (2013) The efficacy of 8% Arginine-CaCO₃ applications on dentine hypersensitivity following periodontal therapy: a clinical and scanning electron microscopic study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 18(2): 298–305.

van Rensburg BGJ: Mundbiologie. In: van Rensburg BGJ (Hrsg.): Mundbiologie. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin, 1994, S. 59-150.

Wagner TP, Costa RSA, Rios FS, Moura MS, Maltz M, Jardim JJ, Haas AN (2016) Gingival recession and oral health-related quality of life: a population-based cross-sectional study in Brazil. *Community Dent Oral Epidemiol* 44(4):390-9.

Ware JE, Kosinski M, Gandek B, Aaronson NK, Apolone G, Bech P, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Lepplège A, Prieto L, Sullivan M (1998) The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 51(11):1159-65.

Weigang J. 2015. Quantitative Untersuchungen zur Prävalenz von dentoalveolären Dehiszenzen in Abhängigkeit von Zahn- und Kieferfehlstellungen [Dissertation]. Berlin: Charité – Universitätsmedizin Berlin, S. 12.

Wenzel K. 2013. Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität, Depression und Mundhygiene – eine Längsschnittstudie mit drei Messzeitpunkten am Beispiel eines mehrmonatigen militärischen Auslandseinsatzes [Dissertation]. Erlangen-Nürnberg: Friedrich-Alexander-Universität, S. 17.

West NX, Sanz M, Lussi A, Bartlett D, Bouchard P, Bourgeois D (2013) Prevalence of dentine hypersensitivity and study of associated factors: a European population-based cross-sectional study. *J Dent* 41(10):841-51.

WHO (1946) Constitution of the World Health Organisation. S. 1. Online verfügbar unter http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf, zuletzt geprüft am 28.02.2017.

WHOQOL group (1993) Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 2(2):153-9.

WHOQOL group (1996) What quality of life? The WHOQOL Group. (World Health Organization Quality of Life Assessment). *World Health Forum* 17(4):354-6.

Wicht MJ, Noack MJ (2014) Dentinhypersensibilität Ursachen und Therapieoptionen. CME-Fortbildung, Springer Medizin, S. 2. Online verfügbar unter <http://zahnklinik.uk-koeln.de/zahnerhaltung-und-parodontologie/forschung/cme-uez.pdf>, zuletzt geprüft am 13.02.2017.

Woelk B. 2007. Lebensqualität und Zufriedenheit mit implantatgetragenen und konventionellem Zahnersatz [Dissertation]. Freiburg i. Br.: Albert-Ludwigs-Universität, Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für Zahnärztliche Prothetik, S. 73.

Wolinsky FD, Wolinsky SR (1981) Background, attitudinal and behavioural patterns of individuals occupying eight discrete health states. *Sociol Health Illn* 3(1):31-48.

World Medical Association, WMA (Weltärztebund); Bundesärztekammer (2013) WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, S. 2-6. Online verfügbar unter http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/

downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration-von-Helsinki_2013_DE.pdf, zuletzt geprüft am 13.03.2017.

Yankell SL, Shi X, Emling RC (2007) Laboratory interproximal access efficacy and gingival margin cleaning of the elmex SENSITIVE SOFT, EXTRA SOFT and ADA reference toothbrushes. *J Clin Dent* 18(1):25-8.

Zhao IS, Gao SS, Hiraishi N, Burrow MF, Duangthip D, Mei ML (2017) Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *Int Dent J* 67(3):186-193.

Zyriax R (2014): Untersuchungen zur Validität der deutschen Version des Child Perceptions Questionnaire zur Messung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen [Dissertation]. Leipzig: Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, Universitätszahnmedizin Poliklinik für Kinderzahnheilkunde und Primärprophylaxe, S.3.

Thesen

1. Die Dentinhypersensibilität (DHS) stellt mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 38% eine ernstzunehmende Herausforderung des zahnärztlichen Alltags dar und beeinflusst zudem nachhaltig die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (MLQ).
2. Zur Erhebung der MLQ ist der Einsatz adäquater Messinstrumente unter Beachtung individueller und psychosozialer Aspekte maßgebend, wobei die Güte eines Messinstrumentes gleichermaßen durch Reliabilität und Validität bestimmt wird und dadurch dem OHIP ein hoher Grad an Güte zugesprochen werden kann.
3. Ziel dieser doppelblinden, randomisierten, multizentrischen klinischen Studie im Paralleldesign war es, den Einfluss der Pro-Argin™-Technologie auf die MLQ und die DHS im Vergleich zu einer Negativkontrolle über 24 Wochen zu analysieren.
4. Zur Studienaufnahme rekrutierten die Schweiz, Frankreich und Deutschland 298 Patienten mit einer manifesten DHS an mindestens zwei Zähnen anterior der Molaren (ermittelt durch eine signifikante Reizantwort mittels Schiff Score von 2 bis 3 nach einem einsekündigen Luftstoß zervikal).
5. Nach der Randomisierung erfolgte die initiale Applikation der In-office-Pasten und dementsprechend die häusliche Anwendung der Studienzahncremes (2-mal täglich) für 6 Monate in der Testgruppe mit 8% Arginin und Calciumcarbonat sowie in der Kontrollgruppe mit Präparaten ohne desensibilisierende Inhaltsstoffe.
6. Die Ermittlung der MLQ und DHS fand in 5 Visiten (Aufnahme; Baseline; Kontrollen nach 4, 8, 24 Wochen) statt, wobei die DHS mittels Schiff Score und VAS erhoben und zudem die MLQ mit Hilfe der OHIP- (ab Baseline) und GOHAI-Fragebögen evaluiert wurde.
7. Der OHIP-Mittelwert der Testgruppe war nach 24 Wochen (adjustiert auf die Baseline-Werte) statistisch signifikant niedriger als der Mittelwert in der Kontrollgruppe (p-Wert 0,005; ANCOVA), dabei stehen geringe OHIP-Werte prinzipiell für eine gute mundgesundheitsbezogene Lebensqualität.

8. Die Differenzen der OHIP-Werte (Termination-Baseline) repräsentieren als Verlaufsindex die Veränderungen der MLQ während der gesamten Studiendauer und zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung (Reduktion der Werte) der Testgruppe im Vergleich zur Kontrolle ($p=0,020$; Mann-Whitney-U-Test).
9. Entsprechend der OHIP-Werte konnten bei den GOHAI-Ergebnissen der Testgruppe nach 6 Monaten (adjustiert auf die Baseline-Werte) statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (p -Wert $0,004$; ANCOVA) beobachtet werden, hierbei stehen konträr zum OHIP hohe GOHAI-Werte für eine gute MLQ.
10. Die Anwendung der Pro-Argin™-Technologie führt gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zu einer Verbesserung der Dentinhypersensibilität sowie der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität und steht sowohl dem Zahnarzt als Desensibilisierungspaste mit 8% Arginin und Calciumcarbonat, als auch dem Patienten für den heimischen Gebrauch in Form von Zahncreme oder Mundspüllösung mit einem zusätzlichen Fluoridgehalt von 1450 ppm zur Verfügung.

Anlagen

Als Anlage folgt der OHIP-und GOHAI-Fragebogen, äquivalent zum Studienoriginal.

Hatten Sie seit der letzten Visite aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz...

	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie	
Schwierigkeiten beim Kauen von Nahrungsmitteln?	<input type="radio"/>	*				
Schwierigkeiten bestimmte Worte auszusprechen?	<input type="radio"/>	*				
das Gefühl, dass Ihr Aussehen beeinträchtigt wurde?	<input type="radio"/>	*				
den Eindruck, Sie hätten Mundgeruch?	<input type="radio"/>	*				
das Gefühl, Ihr Geruchssinn war beeinträchtigt?	<input type="radio"/>	*				
das Gefühl, Ihre Verdauung war gestört?	<input type="radio"/>	*				
allgemein Schwierigkeiten, mit anderen Menschen zurechtzukommen?	<input type="radio"/>	*				
den Eindruck, dass sich Ihre Allgemeingesundheit verschlechtert hat?	<input type="radio"/>	*				
finanzielle Einbußen hinnehmen müssen?	<input type="radio"/>	*				
den Eindruck, dass Ihr Leben ganz allgemein weniger zufriedenstellend war?	<input type="radio"/>	*				
Schwierigkeiten, zu entspannen?	<input type="radio"/>	*				
den Eindruck, Ihr Essen war geschmacklich weniger gut?	<input type="radio"/>	*				

Ist es seit der letzten Visite aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz vorgekommen,...

	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie	
dass Sie sich angespannt gefühlt haben?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie nur undeutlich sprechen konnten?	<input type="radio"/>	*				

Anlagen

dass andere Leute bestimmte Worte von Ihnen missverstanden haben?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie die Gesellschaft anderer Menschen nicht so recht genießen konnten?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie Ihre Zähne nicht richtig putzen konnten?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie das Lächeln vermieden haben?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie Ihre Mahlzeiten unterbrechen mussten?	<input type="radio"/>	*				
dass Ihr Schlaf unterbrochen wurde?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie es vermieden haben, mit anderen Personen gemeinsam zu essen?	<input type="radio"/>	*				
dass es länger gedauert hat, eine Mahlzeit zu beenden?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie sich schlechter konzentrieren konnten?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie bei Ihrer Arbeit nicht so leistungsfähig waren wie üblich?	<input type="radio"/>	*				
dass es Ihnen unangenehm war, bestimmte Nahrungsmittel zu essen?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie sich bedrückt/depressiv gefühlt haben?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie anderen Menschen gegenüber eher reizbar gewesen sind?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie vermieden haben, außer Haus zu gehen?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie weniger nachsichtig im Umgang mit Ihrem Ehepartner oder Ihrer Familie waren?	<input type="radio"/>	*				
dass es Ihnen schwergefallen ist, Ihren alltäglichen Beschäftigungen nachzugehen?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie vollkommen unfähig waren, etwas zu tun?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie sich ein wenig verlegen gefühlt haben?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie darauf verzichten mussten, bestimmte Speisen zu essen?	<input type="radio"/>	*				
dass Sie sehr verärgert waren?	<input type="radio"/>	*				
dass Ihre Ernährung unbefriedigend gewesen ist?	<input type="radio"/>	*				

Hatten Sie seit der letzten Visite...

	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie	
Kopfschmerzen aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz?	<input type="radio"/>	*				
Schmerzen im Mundbereich?	<input type="radio"/>	*				
einen wunden, entzündeten Kiefer bzw. Mund?	<input type="radio"/>	*				
empfindliche Zähne, z.B. bei heißen oder kalten Speisen bzw. Getränken?	<input type="radio"/>	*				
Zahnschmerzen?	<input type="radio"/>	*				
Schmerzen am Zahnfleisch?	<input type="radio"/>	*				
wunde Stellen in Ihrem Mund?	<input type="radio"/>	*				
ein Gefühl der Unsicherheit in Zusammenhang mit Ihren Zähnen, Ihrem Mund oder Ihrem Zahnersatz?	<input type="radio"/>	*				
das Gefühl, dass es Ihnen ganz schlecht geht aufgrund von Zahn- bzw. Mundproblemen?	<input type="radio"/>	*				
ein störendes Geräusch im Kiefergelenk?	<input type="radio"/>	*				
einen unangenehm trockenen Mund?	<input type="radio"/>	*				

	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
Haben Sie im vergangenen Monat bemerkt, dass ein Zahn nicht gesund aussieht?	<input type="radio"/>				
Haben sich im vergangenen Monat Speisereste in Ihren Zähnen oder am Zahnersatz festgesetzt?	<input type="radio"/>				
Haben Sie sich im vergangenen Monat wegen des Aussehens Ihrer Zähne oder Ihres Zahnersatzes unwohl/unbehaglich gefühlt?	<input type="radio"/>				
Haben Sie sich im vergangenen Monat Sorgen gemacht aufgrund von Zahn- bzw. Mundproblemen?	<input type="radio"/>				

GOHAI

Seit der letzten Visite...

	sehr oft	oft	ab und zu	selten	nie
1 Wie oft haben Sie den Genuss von Art und Menge von Nahrungsmitteln eingeschränkt aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen oder Ihrer Zahnprothese?	<input type="radio"/>				
2 Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten beim Beißen oder Kauen von Nahrungsmitteln, wie zum Beispiel festem Fleisch oder Äpfeln?	<input type="radio"/>				
3 Wie oft konnten Sie problemlos schlucken?	<input type="radio"/>				
4 Wie oft konnten Sie wegen Ihrer Zähne oder Ihrer Zahnprothese nicht so sprechen wie Sie wollten?	<input type="radio"/>				
5 Wie oft konnten Sie ohne Beschwerden alles essen?	<input type="radio"/>				
6 Wie oft haben Sie den Kontakt zu anderen Personen gemieden wegen des Zustands Ihrer Zähne oder Ihrer Zahnprothese?	<input type="radio"/>				
7 Wie oft waren Sie zufrieden oder glücklich mit dem Aussehen Ihrer Zähne, des Zahnfleischs oder der Zahnprothese?	<input type="radio"/>				
8 Wie oft haben Sie Medikamente genommen, um Schmerzen oder Beschwerden im Mundbereich zu lindern?	<input type="radio"/>				
9 Wie oft haben Sie sich Sorgen um Ihre Zähne, Ihr Zahnfleisch oder Ihre Zahnprothese gemacht?	<input type="radio"/>				
10 Wie oft waren Sie nervös oder unsicher, weil Sie Probleme mit Ihren Zähnen, Ihrem Zahnfleisch oder Ihrer Zahnprothese hatten?	<input type="radio"/>				
11 Wie oft fühlten Sie sich in Gegenwart anderer Personen beim Essen unwohl aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen oder Ihrer Zahnprothese?	<input type="radio"/>				
12 Wie oft reagierten Ihre Zähne oder Ihr Zahnfleisch auf heiß, kalt oder süß empfindlich?	<input type="radio"/>				

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Mary Michaelis
Geburtsdatum	24.06.1982
Geburtsort	Wolfen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet

Schulbildung

1989 - 1993	Martha-Brautzsch-Grundschule Stumsdorf
1993 - 2002	Anne-Frank-Gymnasium Sandersdorf
06/2002	Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

2002 - 2008	Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther Universität Halle/Saale
09/2003	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
08/2005	Zahnärztliche Vorprüfung
11/2008	Staatsexamen Zahnmedizin
11/2008	Approbation als Zahnärztin

Beruflicher Werdegang

06/2009 – 03/2011	Ausbildungsassistentin in Zahnarztpraxis Dr. G. Meinke (Zahnarzt) und Dr. V. Solisch (Oralchirurg) in Beelen
04/2011 – 08/2011	Ausbildungs- und Entlastungsassistentin (Schwangerschaftsvertretung) in der Zahnarztpraxis Bernadette Göthe in Wolfen
seit 10/2011	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie des Departments für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Mary Michaelis, geboren am 24.06.1982, dass ich die vorliegende Arbeit: „Wirkung der Pro-Argin™-Technologie auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität und die Dentinüberempfindlichkeit vs. einer Negativkontrolle über 6 Monate (eine randomisierte, parallelisierte, multizentrische Studie)“ selbständig und ohne Nutzung fremder oder unerlaubter Hilfsmittel angefertigt habe. Ich habe mich dabei keiner anderen als der von mir angegebenen Quellen oder Hilfen bedient. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten.

Halle/Saale, den 06. Juli 2017

Mary Michaelis

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, Mary Michaelis, geboren am 24.06.1982, bisher an keiner anderen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um eine Zulassung zur Promotion eingereicht zu haben. Die vorliegende Arbeit als Dissertation wurde weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form veröffentlicht.

Halle/Saale, den 06. Juli 2017

Mary Michaelis

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn apl. Prof. Dr. med. dent. Christian R. Gernhardt (stellv. Direktor der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie) für seine wissenschaftliche und konstruktive Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Über die Bereitstellung des Themas bzw. die Mitarbeit an dieser wissenschaftlichen Untersuchung bin ich sehr dankbar.

Zudem danke ich herzlich Herrn Univ.- Prof. Dr. med. dent. Hans-Günter Schaller (Direktor der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie) für die Unterstützung und Zulassung der Promotion an seiner Klinik.

Den Studienteilnehmern, CP GABA International, vor allem Frau Eggar-Heigold, und allen weiteren Mitwirkenden, ohne die diese Studie nicht stattgefunden hätte, sei aufrichtig gedankt! Nicht zu vergessen ist dabei Herr Prof. Dr. Christian Heumann des Departments für Statistik der LMU München.

Ebenfalls bedanke ich mich herzlich bei meinen Kollegen der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, vor allem Frau Dr. Anja Rother und Antje Diederich, für die fortwährende Beratung, Korrektur und Motivation bezüglich dieser Arbeit.

Meiner lieben Familie, vor allem meiner Schwester Sina, und meinen guten Freunden gebührt mein herzlichster Dank für ihre wertvolle Unterstützung. Insbesondere bin ich meinem lieben Ehemann Marcus zu großem Dank verpflichtet, nicht nur für seine immerwährende Motivation und sein unendliches Engagement hinsichtlich dieser Dissertation. Danke!

In Dankbarkeit und Gedenken an meine lieben Großeltern.