

## ABSTRACT

Histopatologien har givet klinikerne en forståelse af, hvordan carieslæsionen spreder sig i emaljen langs med emalje-dentin-grænsen og videre ind i pulpa-dentinorganet, hvilket har dannet teoretisk grundlag for valg af behandlingstype (nonoperativ eller operativ). Særligt er viden om det dybe caries-angreb blevet yderst relevant, idet der er en øget international interesse for brugen af pulpabevarende behandlinger som fx den selektive og den gradvise ekskaveringsmetode som et alternativ til rodbehandling ved meget fremskredne cariesangreb. I en nylig forsvaret ph.d.-afhandling blev der gjort nogle opsigtsvækkende basalbiologiske fund ved en nærmere undersøgelse af ubehandlede ekstremt dybe carieslæsioner; udover tilstedeværelsen af brus og pulpapolypper blev der fremsat den hypotese, at det måske ville være muligt at benytte forekomsten af radiologisk synlig intrapulpal mineralisering som en indikator for pulpaskade. Kunstig intelligens (AI) inden for cariesforskning har særligt omhandlet diagnostik og behandlingsvalg. Som bruger er det dog vigtigt at være bevidst om begrænsninger i AI-teknologien, og at algoritmerne inden for AI hele tiden skal underlægges ”træning”, hvorved den nyeste forskning kan inddrages. Der er eksempler på, at AI både kan foreslå overbehandling, men også anbefale forebyggende koncepter som fx undgåelse af pulpaperforation.

**EMNEORD** Artificial Intelligence | dental caries | dental pulp | dental pulp stone | supervised machine learning



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:  
**LARS BJØRNDAL**  
labj@sund.ku.dk

## Histopatologi giver viden om caries – kan kunstig intelligens bidrage?

**LARS BJØRNDAL**, lektor, dr.odont., ph.d., Cariologi og Endodonti, Sektion for Klinisk Oral Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

**SUNE DEMANT**, gæsteforsker, tandlæge, ph.d., Cariologi og Endodonti, Sektion for Klinisk Oral Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

**SHAQAYEQ RAMEZANZADE**, tandlæge, ph.d.-studerende, Cariologi og Endodonti, Sektion for Klinisk Oral Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

**SAAD AZZO**, tandlæge, privat praksis, Lyngby

**TUDOR DASCALU**, ph.d.-studerende, Institut for Computer Sciences, Københavns Universitet

**BULAT IBRAGIMOV**, lektor, Institut for Computer Sciences, Københavns Universitet

► Accepteret til publikation den 10. oktober 2023

[Online før print]

**C**ARIES BESKRIVES KLASSISK SOM ET SAMMENSPIL IMELLEM: i) tilstedeværelse af fermenterbare kulhydrater, ii) tilstedeværelse af cariogene bakterier og (iii) værts-relaterede faktorer, herunder en tidsfaktor. Disse faktorer interagerer dynamisk med hinanden, og samlet beskrives denne sammenhæng som den økologiske plakhypotese (1). Fra et histopatologisk synspunkt udgøres den ”værtsrelaterede faktor” det lokale, cariogene læsionsmiljø. En vigtig forudsætning indenfor forskningen i carieshistopatologi i nyere tid har været at beskrive carieslæsionen klinisk, makroskopisk samt at få et estimat for, om carieslæsionen er aktivt progredierende eller ej, inden tanden undergår histologisk (mikroskopisk) undersøgelse i laboratoriet.

En lang række histopatologiske studier har beskrevet vævsforandringerne forårsaget af carieslæsionen fra den initiale okklusale emaljedemineralisering til akkumulering af inflammatoriske celler i pulpa (2-9). Denne viden danner teoretisk baggrund for en lang række af vores nonoperative såvel som

operative cariesbehandlinger. Selvom sådanne histologiske undersøgelser ikke er direkte tilgængelige i behandlingsøjeblikket, som det fx er tilfældet ved cancerbehandling (10,11), danner disse histopatologiske undersøgelser baggrunden for den viden, som bl.a. "International Caries Detection and Assessments System" (ICDAS) II bidrager med (12). ICDAS er velkendt som et informativt detektions- og vurderingssystem, og systemet har øget vores diagnostiske forståelse af forskelle og ligheder imellem kliniske og histologiske tegn på caries, samt hvorledes læsionsaktivitet kan vurderes selv ved simpel visuel undersøgelse (12). Kort sagt, histopatologien har givet klinikerne en forståelse af, hvordan carieslæsionen spreder sig i emaljen langs med emalje-dentin-grænsen og videre ind i pulpa-dentinorganet. Imidlertid har informationer om de dybere stadier af caries ikke været detaljeret beskrevet før for ganske

nylig. Viden om det dybe cariesangreb er blevet yderst relevant (13), idet der er en øget international interesse for brugen af pulpabevarende behandlinger såsom den selektive og den gradvise ekskaveringsmetode som et alternativ til rodbehandling ved meget fremskredne cariesangreb (14-16).

#### AI OG "BIG DATA" INDEN FOR TANDPLEJE

AI også kaldet "machine learning" har åbnet nye muligheder for automatiseret behandling af diagnostiske data såsom scanninger, radiologiske optagelser og/eller histologiske vævsprøver (11). Indenfor odontologien kan AI bruges til at optimere diagnostikken af sygdom i det maksillofaciale område (17). AI kan beskrives som maskinernes intelligens. Der er tale om statistiske modeller – også kaldet algoritmer, der udviser kognitive færdigheder, og som selv kan lære, forstået på den ▶

### Aktiv carieslæsion



**Fig. 1.** To røntgenoptagelser, der viser progression af carieslæsion -54 med 3½ år imellem (A og B), hvor der ses øget penetration af den translucente zone i dentin. Under ekskavering ses kavitet i emaljen samt frakturlinje (C og D, pil sort) svarende til emaljelæsionens ældste og dybeste område (E, sort pil). (©Lars Bjørndal 2023).  
**Fig. 1.** Two radiographs demonstrating an active carious lesion -54 with the two exposures (A and B) being taken with a 3½ year interval. Increased penetration of the translucent zone into the dentine is observed. During excavation, a cavity within the enamel appears, as well as a fracture line (C and D, black arrow) corresponding to the oldest and deepest area of the enamel lesion (E, black arrow). ©Lars Bjørndal 2023.

måde at algoritmen ved tilførsel af data kan "trænes" og her ved optimerer sig selv.

Big Data henviser til datasæt, som er enorme og eventuelt voksende, og hvis data er så komplekse, at det er vanskeligt eller umuligt at håndtere ved hjælp af traditionelle databehandlingsmetoder (18). AI er derfor relevant for analysen af Big Data, idet store mængder data kan analyseres på meget kort tid. Teknologien er fx i stand til at analysere millioner af billeder på minutter/timer, hvor fx en radiolog måske på et helt liv kun vil overkomme tusinder af billeder. AI-baserede modeller kan tillige kigge efter flere sygdomme på en gang og endelig vejlede behandleren i den videre planlægning og sygdomsovervågning.

Brugen af AI kan derfor tænkes at kunne hjælpe det sundhedsfaglige team til at mindske mulig behandlervariation og dermed forbedre nøjagtigheden af konkrete behandlinger såsom eksempelvis nonoperative samt operative cariesbehandlinger i rutinemæssig praksis. AI kan især bruges til at analysere datasæt bestående af tidligere behandlinger og søge efter tendenser og på baggrund heraf give forslag til valg af relevant behandlingsmetode i et specifikt patienttilfælde. Brugen af sådanne datasæt stiller naturligvis krav til den pågældende database samt herunder persondataforordningen ("General

Data Protection Regulation" (GDPR)-lovgivningen) i al almindelighed.

Med hensyn til anvendelser af AI inden for odontologi er neurale netværk (NN) blandt de mest almindelige algoritmer. Neurale netværk er statistiske modeller, hvis design er inspireret af den menneskelige hjernes struktur og funktion. Et neuralt netværk består af forbundne kontakter, som via matematiske formler kan sende data videre (kaldet neuroner), som er designet til at processere og lære fra datasæt. Neurale netværk kan udføre opgaver indenfor mønstergenkendelse, klassifikation og prædiktation (19).

### DEN NYESTE FORSTÅELSE AF DEN EKSTENSIVE CARIESLÆSION

Inden AI, Big Data og caries kobles sammen, omtales i det følgende en række undersøgelser, som har bidraget til en bedre kobling imellem teori og klinik i forbindelse med behandlingen af komplicerede ekstensive carieslæsioner (20).

En carieslæsion opstår på de områder af tandoverfladen, hvor en cariogen biofilm kan få lov til at akkumuleres uforstyrret (21). Biofilmens forgæring af kulhydrater i det orale miljø, som fører til en selektering af acidogene bakterier i bio-

## Carieslæsionens topologi



**Fig. 2.** Med udgangspunkt i tænder med stigende sammenbrud af en dentineeksponeret carieslæsion kan et forventeligt billede af et fremadskridende mønster af ubehandlet caries fremstilles. Jo flere sammenbrudte dentinflader, desto mere åbenlæsions-topologi (A-E). I forhold til radiologisk penetrationsdybde tæt på pulpa vil dybdelæsioner med synlig radioopak zone mellem læsion og pulpa have lav risiko for bakterier i pulpa (F) overfor ekstremt dybe læsioner, der har radiologisk kontakt til pulpa (G). Læsionens topologi har konsekvenser for vækstbetingelserne af en biofilm. "Lukkede" dentin-caries-læsioner har tydelig biofilmakkumulering, blød gullig/lysbrown dentinoverflade og med et underminerende spredningsmønster langs med emalje-dentin-grænsen (H). I modsætning til "åbne" læsioner, der er mere mørkfarvede uden nævneværdig akkumulering af biofilm (I). (Med tilladelse fra (16) og Wiley).

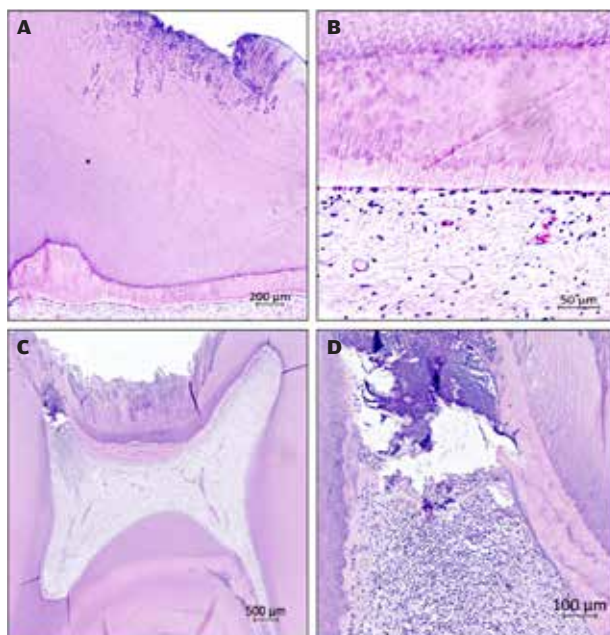
**Fig. 2.** A picture of a progressing pattern of one untreated caries lesion is expected based on teeth with increasing break-down of a dentine-exposed carious lesion, and this is confirmed in this figure. The more surfaces that are involved in a cavity the more "open" topology (A-E). In relation to the radiological penetration depth close to the pulp, deep lesions with a visible radiopaque zone between the lesion and the pulp will have a low risk of bacteria in the pulp (F) compared to extremely deep lesions that have radiological contact with the pulp (G). The topology of the lesion has consequences for the growth conditions of a biofilm. "Closed" dentin caries lesions have clear signs of biofilm accumulation, a soft yellowish/light brown dentin surface and with an undermining spreading pattern along the enamel-dentine border (H). In contrast to "open" lesions that are darker in colour without appreciable accumulation of biofilm (I). (With permission from (16) and Wiley).

filmen, og deres produktion af organiske syrer fører til demineralisering af de hårde tandvæv (emalje, dentin og cement). I begyndelsen vil demineraliseringen ikke føre til en egentlig kavitetdannelse på tandoverfladen til trods for, at der både er mineraltab i emalje og dentin, men den gradvise demineralisering over tid vil ubehandlet kunne svække emaljelæsionens centrale dele. De mastikatoriske kræfter vil føre til dannelse af mikrokaviteter efterfulgt af egentlige kliniske kaviteter (Fig. 1). På sigt fører dette til, at den demineraliserede emaljelæsion bryder sammen og eksponerer den underliggende demineraliserede dentin. På dette tidspunkt siges læsionen at være kaviteret eller klinisk dentin-eksponeret. Hvorvidt en carieslæsion progredierer eller ej, beskrives konceptuelt med begrebet "cariesaktivitet" eller "læsionsaktivitet". Begrebet dækker både over, hvorvidt der ses akkumulering af biofilm på overfladen af carieslæsionen, samt hvorvidt man klinisk kan se tegn på aktiv produktion af syre i den akkumulerede biofilm. Cariesaktivitet kan tillige bekræftes radiologisk (Fig. 1A og B). En aktiv carieslæsion er kort sagt dækket af en cariogen biofilm og vil derfor progrediere med øget penetrationsdybde af læsionen til følge, hvorimod en inaktiv carieslæsion ikke på samme måde har en overfladebiofilm og heller ikke vil udvikle sig med særlig stor hastighed (1). Om end inaktive carieslæsioner vil kunne aktiveres på ny, er den nuværende kliniske forståelse, at intervention ikke umiddelbart er nødvendigt eller i det mindste kan begrænses kraftigt i tilfælde af inaktive læsioner. Muligheden for akkumulering af biofilm, selv i en kaviteret carieslæsion, afhænger til en vis grad af, hvorvidt carieslæsionen kan beskrives som værende "lukket" eller "åben" (16). Jo færre tandflader der er involveret i en kaviteret carieslæsion, jo mere "lukket" eller "skålførm" vil læsionens topologi være (Fig. 2A-E), hvilket tillader akkumulering af biofilm i læsionsmiljøet. En carieslæsion med et lukket læsionsmiljø vil derfor som oftest være en aktiv læsion, hvorimod åbne carieslæsioner ikke vil kunne akkumulere biofilm i samme omfang og derfor vil forventes at have en tilsvarende lavere progressionshastighed til trods for et ellers fremskredet stadie. Aktive dentin-caries-læsioner dækket af biofilm vil klinisk kunne beskrives som værende hvidlige/gullige/lysbrune (Fig. 2H-I), og den carierede dentin vil være blød og ikke mindst fugtig eller våd. I modsætning hertil fremstår inaktive læsioner mørkfarvede, læderagtige og uden nævneværdig akkumulering af biofilm (Fig. 2I). Desuden udviser inaktive carieslæsioner ikke samme grad af fugtighed (22). Progression og spredning af en aktiv carieslæsion vil ikke blot føre til øget penetrationsdybde, men også lede til underminering af emaljen. Dette kan ses som retrograd demineralisering (Fig. 2H). I takt med at carieslæsionen gradvist underminerer emaljen, vil emaljen på et tidspunkt være så u-understøttet, at den almindelige tyggefunktion vil føre til, at emaljen knækker af. Et resultat af dette er, at carieslæsionen bliver mere "åben". I den nu relativt mere åbne carieslæsion vil akkumulering af biofilm ikke kunne finde sted i samme omfang som før (Fig. 2I), og carieslæsionens progressionshastighed eller aktivitet vil mindskes eller stoppe fuldstændigt (16,23). Dette dynamiske skift imellem aktivitet og inaktivitet kan ses ved både dybe og mindre dybe carieslæsioner og danner fra et klinisk perspektiv

## Klinisk relevans

Det er med baggrund i ny viden om cariessygdommen, at vi kan modificere vores behandlinger. Et godt eksempel er den ekstensive carieslæsion, hvor vi i dag mere præcist kan definere, hvornår noninvasive pulpabehandlinger har deres indikationsområde. Senstadier af inflammation såsom intrapulpal forkalkning er formodentlig tydelige tegn på irreversibel beskadigelse af det pulpale væv, og endelig er fundet af bakterier i pulpa foreneligt med såkaldt ekstremt dyb caries, hvor carieslæsionen radiologisk har kontakt til pulpa og endodontisk behandling er nødvendig. AI er en hurtigt udviklende teknologi, der kan bistå diagnostik og behandlingsvalg. Den kan vejlede, men også mislede og bør aldrig alene erstatte tandlægens beslutningsproces.

## Pulpa bakteriepenetration hvornår?



**Fig. 3.** (A). Histologiske træk ved en veldefineret dyb læsion. (B). Detaljer viser, at bakterierne ikke har nået pulpa. Den tertiære dentin er delvist atubulært, og pulpa har intet inflammatorisk infiltrat. (C). Bakterierne har nået tertiær dentin i den ekstremt dybe carieslæsion. (D). Detalje, der viser, at regionen er delvist nekrotisk og med et underliggende inflammatorisk infiltrat. Hæmatoxylin-eosin-farvning. (Med tilladelse fra (16) og Wiley).

**Fig. 3.** (A). Histological features of a well-defined deep lesion. (B). Detail shows that the bacteria have not reached the pulp. The tertiary dentine is partly atubular and the pulp has no inflammatory infiltrate. (C). The bacteria have reached tertiary dentine in the extremely deep carious lesion. (D). Detail showing the region to be partly necrotic and with a subjacent inflammatory infiltrate. Hematoxylin-eosin stain. (With permission from (16) and Wiley).

baggrund for henholdsvis den selektive og den gradvise ekskavering (24,25). Forstået på den måde at man på ubehandlede ►

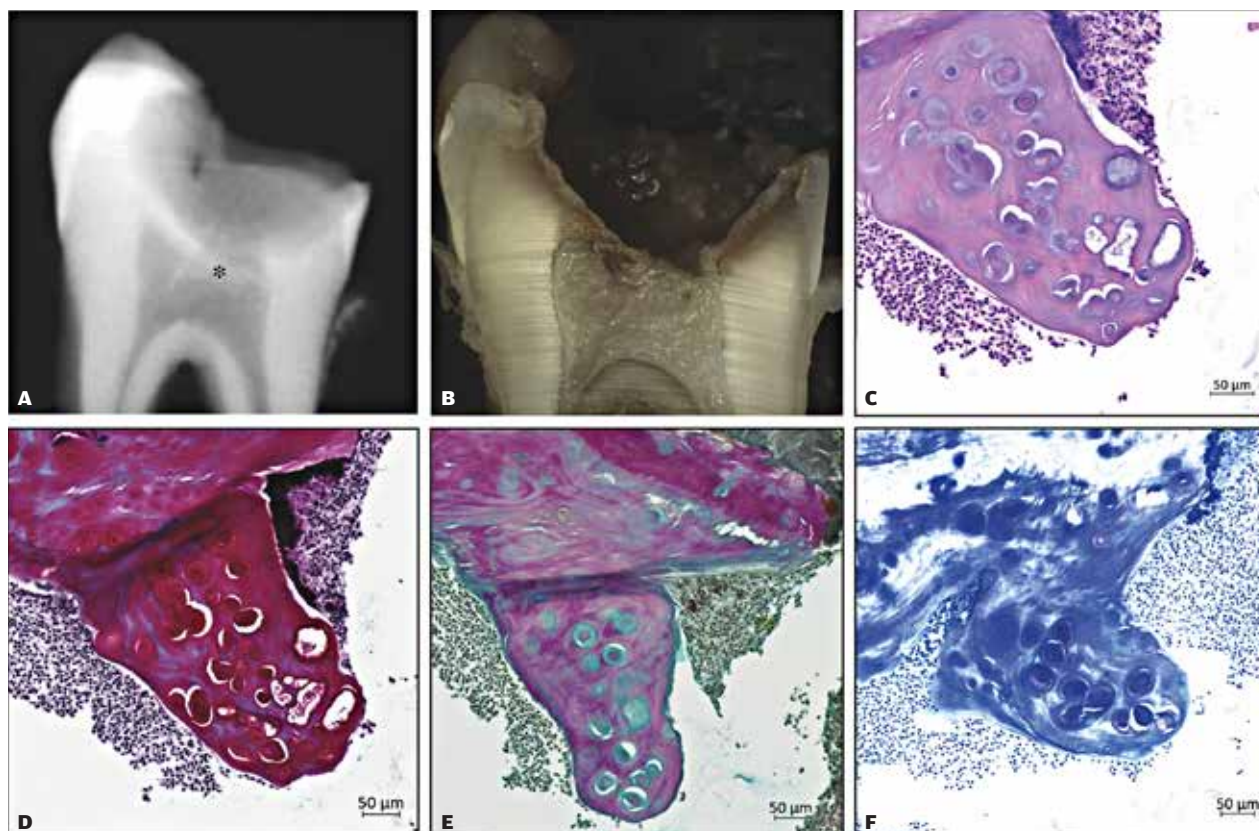
carieslæsioner, hvor undermineret emalje er fraktureret, kan se konsekvenserne af det markante miljøsifte som beskrevet ovenfor. En kaviteret standset læsion kendetegnes af en mørkere dentinfarve, fastere konsistens og lavere fugtighedsgrad. Med andre ord er det muligt at ændre markant på progressionshastigheden af en carieslæsion ved at ændre vækstbetingelserne for biofilmen ikke bare på emaljeoverfladen, men også på overfladen af en dyb kaviteret læsion (25) uden anvendelse af en konventionel færdig ekskavering – i dag kaldet nonselektiv ekskavering.

I de seneste år har der særligt været international forskningsmæssig interesse for brugen af mindre invasive behandlingsmetoder af profunde carieslæsioner som et alternativ til pulpektomi. Imidlertid har dette forskningsområde været præget af en manglende definition af, hvad profund caries egentlig er. På denne baggrund blev der i en konsensusartikel fra "European Society of Endodontology" (26) opstillet nogle kliniske retningslinjer for behandlingen af profunde carieslæsioner baseret på tilgængelig evidens. En oversigtsartikel (27) foreslog at

inddele profund caries i to radiologisk veldefinerede kategorier af cariespenetrationsdybde. Forfatterne definerede "dyb" caries som carieslæsioner, der radiologisk involverer  $\geq 3/4$  af den totale tykkelse af dentin, men med et radioopakt lag af dentin mod pulpa (Fig. 2F) samt "ekstremt dyb" caries som læsioner, hvor carieslæsionen strækker sig igennem hele dentintykkelsen vurderet ud fra et røntgenbillede og uden et radioopakt lag af dentin imellem læsionsfronten og pulpa (Fig. 2G).

Et relativt nyt studie (16) har sammenholdt disse radiologiske veldefinerede stadier af penetrationsdybde med det pulpale respons vurderet histologisk og har vist, at ved "dybe" carieslæsioner har bakterierne ikke penetreret til pulpa endnu, den tertiære dentin er delvist atubulær, og der ses endnu ikke et inflammatorisk infiltrat i pulpa (Fig. 3A og B). Hvorimod "ekstremt" dybe carieslæsioner typisk har bakterier, der har nået den tertiære dentin eller er i direkte kontakt til pulpa (Fig. 3C, D). På dette tidspunkt vil et inflammatorisk infiltrat kunne ses i pulpa, og pulpal skade er tydelig i form af nekrotiske områder (Fig. 3D). Disse fund er i overensstemmelse med et

## Brusk i pulpa



**Fig. 4.** Histologiske eksempler på ectopisk bindevævsdannelse (brusk). Ectopisk bindevæv er synligt radiografisk (A) såvel som makroskopisk (B). Det ectopiske bindevæv har brusk lignende celler arrangeret i lakuner (C). Farvning med Safranin O (D), Alcian Blue van Gieson (E) og Toluidine blå (F) bekræftede tilstedeværelsen af en glycosaminoglycan-rig matrix. (Med tilladelse fra (29)).

**Fig. 4.** Histological examples of ectopic connective tissue formation (cartilage). Ectopic connective tissue is visible radiographically (A) as well as macroscopically (B). The ectopic connective tissue appears cartilage-like with cells arranged in lacunae (C). Staining with Safranin O (D), Alcian blue van Gieson (E) and Toluidine Blue (F) confirmed the presence of a glycosaminoglycan rich matrix. (With permission from (29)).

klassisk histologisk studie, der har vist, at egentlig pulpaskade (direkte bakteriel penetration) ikke finder sted, før en carieslæsion er meget tæt på pulpa (28). I det nævnte studie var penetrationsdybden imidlertid alene defineret histologisk uden radiologisk information, hvilket begrænser studiets kliniske betydning. Ved at benytte veldefinerede radiologiske stadier i diagnostikken af det fremskredne cariesangreb er det således muligt at differentiere imellem lav og høj risiko for bakteriepenetration af pulpa. Den tilgængelige viden antyder, at dyb caries kan behandles med noninvasive pulpabehandlinger såsom gradvis eller selektiv ekskavering, hvorimod ekstremt dyb caries altid bør behandles mere invasivt indledende med nonselektiv ekskavering efterfulgt af fx delvis eller total fjernelse af det pulpale væv.

### ØVRIGE BASALBIOLOGISKE FUND VED EKSTENSIV CARIES

I en nylig forsvaret ph.d.-afhandling blev der gjort nogle basalbiologiske opsigtsvækkende fund ved en nærmere undersøgelse af ubehandlede ekstremt dybe carieslæsioner (29). I et stort antal af de undersøgte carieslæsioner sås brusklignende forandringer i det pulpale stroma direkte under carieslæsionen. Disse brusktagtige dannelser var distinkt anderledes end klassiske pulpasten og var signifikant associeret med inflammation i pulpa samt med øget intrapulpal mineralisering vurderet radiologisk (Fig. 4). Studiet fremsatte den hypotese, at det måske ville være muligt at benytte forekomsten af radiologisk synlig intrapulpal mineralisering som en noninvasiv indikator for pulpalskade. I studiet sås desuden en høj forekomst af pulpapolypper, hvilket viser, at det inflammerede pulpale væv har tendens til at undergå hyperplastiske forandringer (Fig. 5).

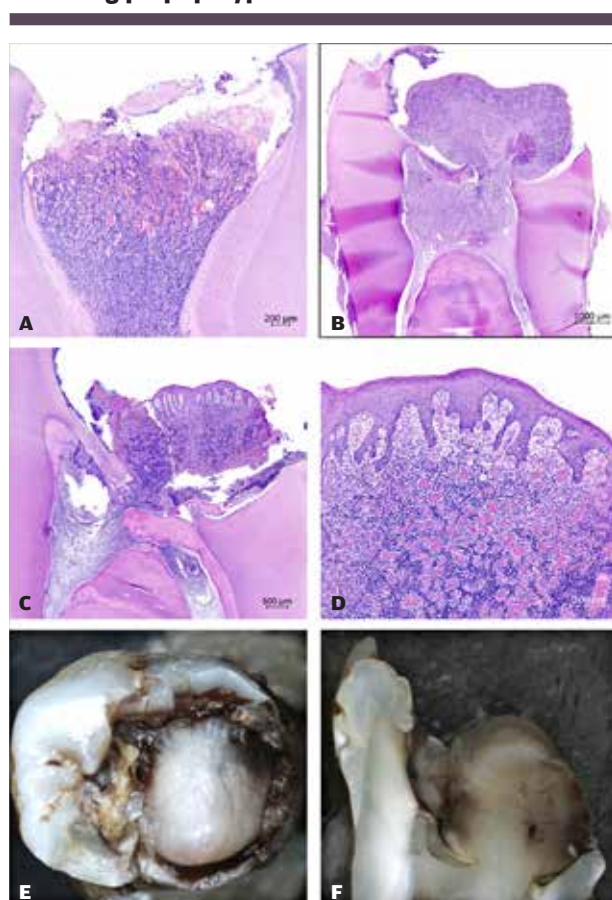
### STATUS VEDRØRENDE AI OG CARIES

Histopatologiske vurderinger kan betragtes som guldstandard for medicinsk diagnostik. Den konventionelle histopatologiske diagnosticering er imidlertid en arbejdstung proces, hvor højt specialiseret personale foretager gentagne og ressourcekrævende diagnostiske og prognostiske vurderinger af histologiske vævsprøver. De seneste fremskridt inden for AI såsom koblingen med Big Data øger muligheden for potentielt at kunne øge nøjagtigheden og hastigheden af sådanne diagnostiske undersøgelser, som det fx foregår ved evalueringen af kræftsygdomme (10,11). Særligt er det de lovende mønstergenkendelseskapaciteter i AI-baserede modeller (Fig. 6), der, når koblet med patientens øvrige digitale sundhedsdatabaser, kan tænkes at fremme den diagnostiske proces (11).

I et igangværende samarbejde mellem Odontologisk Institut samt Institut for Computer Science, Københavns Universitet, indgår AI bl.a. i et projekt (30) til at bistå vurderingen af det forventede resultat efter ekskavering af et dybt cariesangreb. Vil der komme pulpaperforation eller ej? Den aktuelle algoritme er ”oplært” på baggrund af et datasæt bestående af faktiske behandlinger udført i Skandinavien. I korte træk kan algoritmen efter at have analyseret et aktuelt røntgenbillede på computerskærmen med en operativ krævende carieslæsion kunne foreslå det forventede resultat, såfremt der udføres fx en gradvis

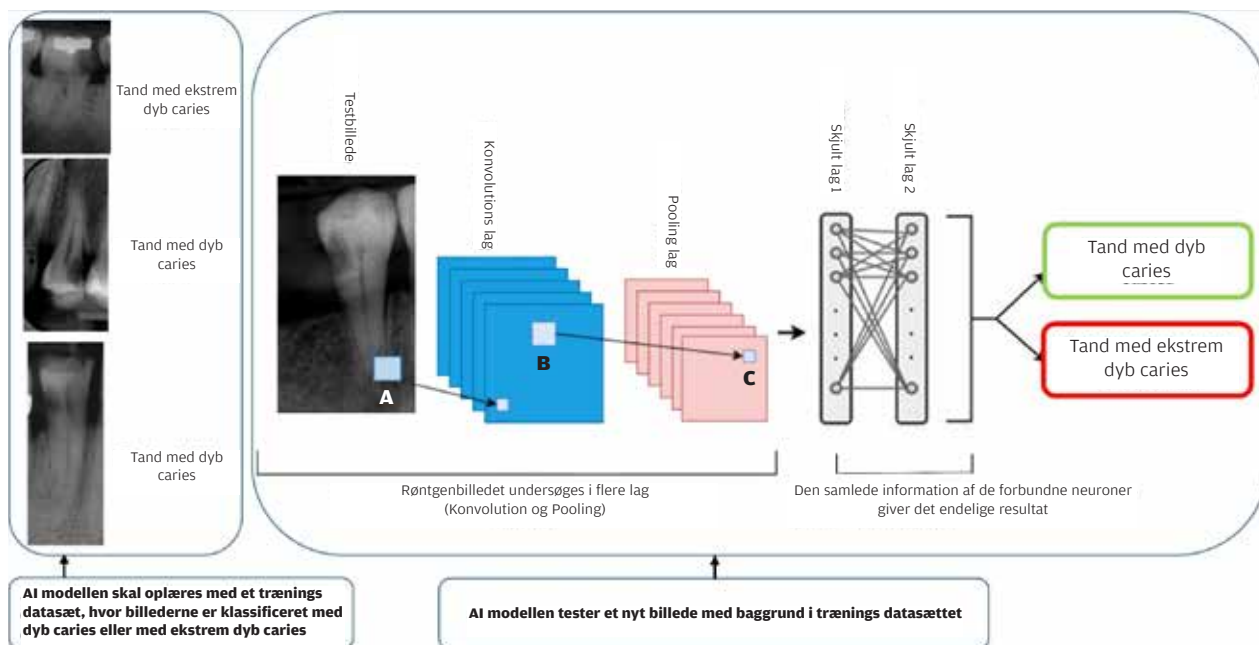
ekskavering (Fig. 7). Præliminære resultater viser, at metoden endnu er for usikker, til trods for at den pågældende algoritme er forholdsvis god til at forudsige, om der rent faktisk kom perforation til pulpa eller ej ved en specifik ekskaveringsmetode. Det er derfor nødvendigt at ”træne” algoritmen yderligere, hvis den fulde effekt af AI skal have sin indflydelse i denne sammenhæng. Et andet interessant aspekt i undersøgelsen var, at i de tilfælde, hvor algoritmens forslag til behandlingsresultatet ikke blev fulgt, var den vurdering, der blev valgt, ofte mere invasiv end den egentlige behandling viste. Med andre ord forsøgte algoritmen at forebygge overbehandling. Endelig er det vigtigt at bemærke, at AI ikke af sig selv opdateres på baggrund af relevante nye forskningsresultater, medmindre algorit-

## Caries og pulpapolypp



**Fig. 5.** (A). De indledende stadier af pulpapolypper har udtalt vaskulært og betændt væv, der svarer til det mest koronale pulpavæv (B) udviklende til store polypper (C) lejlighedsvis dækket af flerlaget pladeepitel (detaljeret i D). (E). Stereomakroskopisk billede af en stor polyp, der penetrerer ud gennem kronen. (F). Det makroskopiske præparat viser polyppen, der trænger op gennem pulpakammerets loft. Hæmatoxylin-eosin-farvning. (Med tilladelse fra (16) og Wiley). **Fig. 5.** (A). Initial stages of pulp polyps have highly vascular and inflamed tissue that barely protrudes from the pulp chamber (B) to large polyyps (C) occasionally covered by a stratified squamous epithelium (detailed in D). (E). Stereomacroscopic view of a large polyp protruding through the crown. (F). The macroscopic specimen shows the polyp penetrating the roof of the pulp chamber. Hematoxylin-eosin stain. (With permission from (16) and Wiley).

## AI røntgenbilledegenkendelse



**Fig. 6.** En AI algoritme "trænes" og deler informationerne op i lag. Den begynder med at identificere pixels i røntgenbillede (A) og overfører disse til et computerdatalag kaldet "konvolution" (blå lag, B), og som herefter gøres mere kompakt "pooling" (røde lag, C). AI data samles i såkaldte "skjulte" lag, der består af kontakter, som via matematiske formler kan sende data videre (neuroner). Her i eksemplet er neuroner fra lag 1 fuldt forbundet med lag 2, og denne samlede information giver det endelige resultat: Tand med dyb caries.

**Fig. 6.** An AI algorithm is "trained" and divides the information into layers. It begins by identifying pixels within the test image (the radiograph) (A) and this information is transferred to a computer data layer, convolution (blue layer, B) and then makes it more compact, pooling (red layers, C). All data is collected in so-called "hidden" layers, consisting of contacts (neurons) that can pass on data via mathematical formulas. Here, neurons from layer 1 are fully connected to layer 2 and their aggregate information gives the final result: Deep carious lesion.

men ikke tilsvarende "trænes" heri; et eksempel kunne være at skelne mellem dyb og ekstremt dyb caries.

Ved et diagnostisk AI-værktøj er det væsentligt, at indikationerne for eksempelvis et operativt indgreb er nøje defineret, idet dette typisk varierer blandt forskellige grupper af tandlæger med forskellig ekspertise. Hvor tandlægers evne til korrekt at identificere sunde tænder (specificitet) er nogenlunde ens på tværs af tandlæger med forskellig erfaring, varierer deres evne til nøjagtigt at identificere tilfælde af carieslæsioner (sensitivitet) (31). Studier har vist, at AI-modeller kan øge tandlægerens diagnostiske nøjagtighed, hovedsageligt ved at øge synligheden af fx emaljelæsioner, men at det sker på bekostning af mere invasive behandlingsvalg hvad angår dybere dentinlæsioner (32). Tandlæger skal være bevidste omkring dette, hvis en fremtidig AI-model anvendes, og at brugen af AI i forhold til den enkelte tandlæge bør undersøges nøje særligt med hensyn til AI-assisteret valg af cariesbehandling (32). Endelig er det afgørende at vide, hvilke data der ligger til grund for AI-algorithmens oplæring. Er der fx tale om hypotetiske vurderinger foretaget af eksperter eller faktisk behandling, hvor behandlingsresultatet er kendt.

Prædiktionsmodeller, der forsøger at inddrage det multifaktorielle aspekt bag udvikling af caries, er netop blevet analyseret (præprint), og forfatterne fandt, at evidensen var tvivlsom,

og sjældent inddrog modellernes data om emaljelæsioner (33). Alle de undersøgte modeller involverede ikke AI.

Inyere multifaktorielle cariesmodeller inddrages AI (34,35). Wu et al. (35) anvendte en multifaktoriel maskinlæringsmodel baseret på logistisk regression. Modellen kunne forebygge samt diagnosticere aktiv progredierende caries ved at detektere flere cariesassocierede bakteriearter. Metoden udviste en acceptabel nøjagtighed i forhold til de faktiske forhold med henblik på at forudsige risiko for fremtidig cariesudvikling. Et andet studie har udviklet en AI-baseret forudsigelsesmodel for caries i den tidlige barndom hos højrisikopatienter (36). Denne model blev "trænet" på baggrund af information om spyttets koncentration af cystatin S hos cariesfrie børn og børn med caries i den tidlige barndom. Desuden inkluderedes information fra den kliniske undersøgelse, herunder demografiske og socioøkonomiske faktorer samt kostvaner. Den rapporterede nøjagtighed af modellen i forbindelse med en forudsigelse af caries blev beskrevet som "optimal", baseret på studiets diagnostiske data.

De nævnte undersøgelser indikerer, at AI-modeller har stort potentiale, når det kommer til genkendelse og vurderinger af cariesrisikofaktorer og udviklingen af caries generelt. Metoderne lader til at være i stand til på sigt at kunne skelne mellem patienttilfælde, der vil udvikle caries i fremtiden, og patient-

## AI perforationsprædiktion



**Fig. 7.** Et eksempel på en test-bruger-flade, der viser et aktuelt røntgenbillede, hvor en AI model foretager en prædiktion af pulpaperforation af 7+ hvis en given behandling udføres (computersvar). Der oplyses tillige om patientens alder (46 år), samt om der har været smerter eller ej. Aktuelt forventes ikke pulpaeksposering (ingen pulpaeksposering), hvis der foretages gradvis ekskavering på 7+. Som bruger kan man så vælge, om man er enig eller ej i computerens anbefaling.

**Fig. 7.** An example of a test user-interface showing a current radiograph where an AI model makes a prediction of pulp exposure of 7+ if a given treatment is performed (computer response). Information is given about the patient's age (46 years) and whether there has been pain or not. Currently, no pulp exposure is expected if stepwise excavation is performed (7+). As a user, you can then choose whether you agree or not with the computer's recommendation.

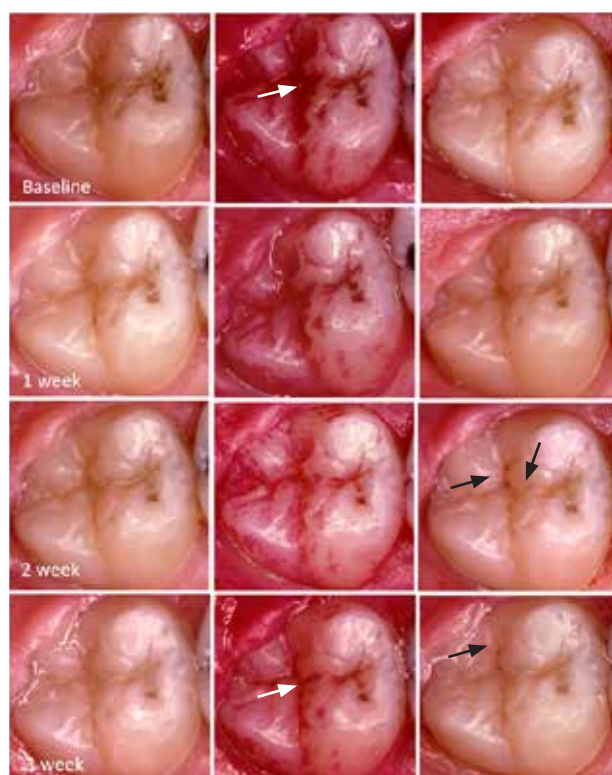
tilfælde, der ikke forventes at udvikle caries. En anden mulig anvendelse af AI-metoder er som en velkvalificeret "second opinion" i konkrete behandlinger som eksemplificeret ved vurdering af risiko ved ekskavering og forekomst af perforation.

Forudsigelser baseret på AI kan formodentlig være et supplement i en fremtidig diagnostisk værktøjskasse. Ser man som trænet kliniker en patient med et stort behandlingsbehov, kan applikation af AI måske virke "for meget" til at løse problemet. Særligt bør man ikke underkende, men fastholde, hvor langt vi er kommet i Skandinavien og især Danmark omkring tidlig diagnostik og kontrol af emaljelæsioner, som selv mange erfarne klinikere måske i første omgang ville betragte som værende ikkeeksisterende, men som ved afpudsning kan følges og behandles (Fig. 8). Ikke alle vil have behov for en AI-algoritmes forslag i en given situation.

### SAMMENFATNING OG KONKLUSION

Det er ikke sikkert, at "AI-baseret analyse" er nødvendig til vurdering og behandling af såvel tidlig som fremskreden caries, men metodens relevans bør ikke undervurderes. Det vil tillige være klinisk interessant, hvis det bliver muligt, inden der opstår synlige tegn på caries at have et teknologisk redskab, der fx kan understøtte en forebyggende behandling. Som et andet eksempel kan det tænkes, at AI kan bruges til at udføre en vurdering

## Nonoperativ cariesbehandling



**Fig. 8.** En delvist frembrudt mandibulær 3. molar, som viser et okklusalt aktivt læsionsmiljø, inden afpudsning ("baseline") samt under en 3-ugers sekvens af professionel biofilmfjernelse ("1 week", "2 week", "3 week"). Der ses status før bakteriel indfarvning (venstre kolonne), efter bakteriel indfarvning midterkolonne og efter professionel fjernelse af den farvede biofilm (højre kolonne). Aktive emaljelæsioner bemærkes koronalt på begge sider af fure-fossa-systemet. Der ses også en carieslæsion på facialfladen cervikalt. Efter både professionel fjernelse og individuel instruktion reduceres laget af biofilm (hvid pil, nederste række, "3 week") sammenlignet med "baseline" (hvid pil, øverste række). Derudover har emaljelæsionerne påbegyndt en misfarvning centralt (sorte pile, "2 week", "3 week"), hvilket fortolkes som tegn på standsede læsioner/langsomt progredierende læsioner. (©Lars Bjørndal 2022).

**Fig. 8.** A partly erupted mandibular 3rd molar indicative of an active lesion environment, shown during baseline and a 3-week sequence of professional plaque removal (1 week, 2 week, 3 week). Status is noted prior bacterial stain removal (left column), after bacterial stain (center column) and after professional removal of the stained biofilm (right column). Active "white spot" enamel lesions are noted coronal at both sides of the grooves. Also, a carious lesion is noted at the buccal surface. Following both professional removal and individual instruction, the layer of biofilm is reduced (white arrow, bottom row, "3 week") compared to baseline (white arrow, top row). In addition, the enamel lesions are starting to retain stain (black arrows, "2 week", "3 week") indicative of signs of slowly progressing lesions. (©Lars Bjørndal 2022).

af, om en given behandling kan forebygge en rodbehandling eller ej. Til trods for at AI virkelig er til debat i disse tider, hvor det måske er mest populært at være kritisk, udgør AI på den anden side nogle fantastiske muligheder for at skabe kliniske standarder, som bør komme både patienten, men også samfundet som helhed til gode, ikke mindst hvis vi er omhyggelige med at tilføre AI det mest evidente "trænings"-data. ♦ ▶



## ABSTRACT (ENGLISH)

**HISTOPATHOLOGY PROVIDES KNOWLEDGE ABOUT DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CARIES – CAN ARTIFICIAL INTELLIGENCE CONTRIBUTE?**

The histopathology has given the clinician an understanding of how the carious lesion spreads in the enamel, along the enamel-dentine junction, and further into the pulp-dentin organ. This has formed the theoretical basis for selecting type of treatment (non-operative or operative). In particular, knowledge about the deep carious lesion has become highly relevant, as there is an increased international interest in the use of pulp-preserving treatments, such as the selective and stepwise excavation approach, as an alternative to root canal treatment in advanced carious lesions. In a recently defended Ph.D. thesis, some startling basal-bio-

logical findings were made, when examining untreated extremely deep carious lesions. In addition to the presence of cartilage and pulp polyps, it was hypothesized that it might be possible to use the presence of radiologically visible intrapulpal mineralisation as an indicator of pulp damage. Artificial intelligence (AI) in caries research has particularly focused on diagnostics and treatment choices. As a user, however, it is important to be aware of the limitations of AI technology and that the algorithms within AI must be subjected to ongoing “training”, with the latest research included. There are examples where AI can both suggest overtreatment but also recommend preventive concepts such as avoidance of pulp perforation.

## LITTERATUR

1. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res* 1994;8:263-71.
2. Silverstone LM, Hicks MJ, Featherstone MJ. Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. Part I. The dynamic nature of enamel caries. *Quintessence Int* 1988;19:683-711.
3. Brännström M, Lind PO. Pulpal response to early dental caries. *J Dent Res* 1965;44:1045-50.
4. Silverstone LM, Hicks MJ. The structure and ultrastructure of the carious lesion in human dentin. *Gerodontology* 1985;1:185-93.
5. Stanley HR, Pereira JC, Spiegler E et al. The detection and prevalence of reactive and physiologic sclerotic dentin, reparative dentin and dead tracts beneath various types of dental lesions according to tooth surface and age. *J Oral Pathol* 1983;12:257-89.
6. Bjørndal L, Thylstrup A. A structural analysis of approximal enamel caries lesions and adjacent dentin reactions. *Eur J Oral Sci* 1995;103:25-31.
7. Ekstrand KR, Kuzmina I, Bjørndal L et al. Relationship between external and histologic features of progressive stages of caries in the occlusal fossa. *Caries Res* 1995;29:243-50.
8. Bjørndal L, Darvann T, Thylstrup A. A quantitative light microscopic study of the odontoblast and subodontoblastic reactions to active and arrested enamel caries without cavitation. *Caries Res* 1998;32:59-69.
9. Ekstrand KR, Ricketts DN, Kidd EA et al. Detection, diagnosing, monitoring and logical treatment of occlusal caries in relation to lesion activity and severity: an in vivo examination with histological validation. *Caries Res* 1998;32:247-54.
10. Gurcan MN, Boucheron LE, Can A et al. Histopathological image analysis: a review. *IEEE Rev Biomed Eng* 2009;2:147-71.
11. Sultan AS, Elgharib MA, Tavares T et al. The use of artificial intelligence, machine learning and deep learning in oncologic histopathology. *J Oral Pathol Med* 2020;49:849-56.
12. Ekstrand KR, Martignon S, Ricketts DJN et al. Detection and activity assessment of primary coronal caries lesions: a methodologic study. *Oper Dent* 2007;32:225-35.
13. Massler M. Pulpal reactions to dental caries. *Int Dent J* 1967;17:441-60.
14. Langeland K. Tissue response to dental caries. *Endod Dent Traumatol* 1987;3:149-71.
15. Ricucci D, Siqueira JF, Li Y et al. Vital pulp therapy: histopathology and histobacteriology-based guidelines to treat teeth with deep caries and pulp exposure. *J Dent* 2019;86:41-52.
16. Demant S, Dabelsteen S, Bjørndal L. A macroscopic and histological analysis of radiographically well-defined deep and extremely deep carious lesions: carious lesion characteristics as indicators of the level of bacterial penetration and pulp response. *Int Endod J* 2021;54:319-30.
17. Hogan R, Goodwin M, Boothman N et al. Further opportunities for digital imaging in dental epidemiology. *J Dent* 2018;74 (Supp 1):S2-9.
18. Jain P, Wynne C. Artificial intelligence and big data in dentistry. In: Jain P, Gupta M, eds. *Digitization in dentistry: clinical applications*. Cham, Switzerland: Springer, 2021;1-28.
19. Dar-Odeh NS, Alsmadi OM, Bakri F et al. Predicting recurrent aphthous ulceration using genetic algorithms-optimized neural networks. *Adv Appl Bioinform Chem* 2010;3:7-13.
20. Bjørndal L, Ramezanzade S. Pathological features of coronal caries. In: Carvalho JC, ed. *Monographs in oral science coronal caries: evolving evidence and clinical practice*. 31st ed. Basel: Karger AG, 2023;19-36.
21. Bjørndal L, Kirkevang LL, Whitworth J, eds. *Textbook of endodontology*, 3rd ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2018.
22. Matsuda Y, Miura J, Shimizu M et al. Influence of nonenzymatic glycation in dentinal collagen on dental caries. *J Dent Res* 2016;95:1528-34.
23. Bjørndal L, Kidd EAM. The treatment of deep dentine caries lesions. *Dent Update* 2005;32:402-4, 407-10, 413.
24. Massler M. Treatment of profound caries to prevent pulpal damage. *J Pedod* 1978;2:99-105.
25. Bjørndal L, Larsen T, Thylstrup A. A clinical and microbiological study of deep carious lesions during stepwise excavation using long treatment intervals. *Caries Res* 1997;31:411-7.
26. EUROPEAN SOCIETY OF ENDO-DONTOLOGY (ESE) developed by: Duncan HF, Galler KM, Tomson PL et al. European Society of Endodontology position statement: Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J* 2019;52:923-34.
27. Bjørndal L, Simon S, Tomson PL et al. Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J* 2019;52:949-73.

- 28.** Reeves R, Stanley HR. The relationship of bacterial penetration and pulpal pathosis in carious teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;22:59-65.
- 29.** Demant S. The dynamic dental-pulp – the pulpal tissue response to advanced stages of dental caries [Internet]. Københavns Universitet, Odontologisk Institut.; Tilgængelig hos: 978-87-94336-42-0.?????
- 30.** Ramezanzade S, Laurentiu T, Ibragimov B et al. Pulp Exposure prediction before caries excavation by artificial intelligence. *J Dent* 2023 (Accepteret til publikation).
- 31.** Sato H, Da Silva JD, Lee C et al. Effects of healthcare policy and education on reading accuracy of bitewing radiographs for interproximal caries. *Dentomaxillofac Radiol* 2021;50:20200153.
- 32.** Mertens S, Krois J, Cantu AG et al. Artificial intelligence for caries detection: Randomized trial. *J Dent* 2021;115:103849.
- 33.** Havsed K, Petersson GH, Isberg P-E et al. Multivariable prediction models of caries increment: a systematic review and critical appraisal. *BMC Syst Rev* (preprint).
- 34.** Park YH, Kim SH, Choi YY. Prediction models of early childhood caries based on machine learning algorithms. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:8613.
- 35.** Wu TT, Xiao J, Sohn MB et al. Machine learning approach identified multi-platform factors for caries prediction in child-mother dyads. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:727630.
- 36.** Koopaie M, Salamati M, Montazeri R et al. Salivary cystatin S levels in children with early childhood caries in comparison with caries-free children; statistical analysis and machine learning. *BMC Oral Health* 2021;21:650.