

2. Literaturübersicht

2.1 Aufbau des Zahnschmelzes

Der koronale Anteil des Zahnes ist von einer Schmelzkappe bedeckt, deren Durchmesser stark variiert. Die Schmelzkappe ist im Zahnhalsbereich am dünnsten und weist ihre größte Dicke (ca. 2 mm) an den Höckerspitzen, Randleisten und Schneidekanten auf (Lehmann und Hellwig 1993).

Die Adamantoblasten bilden durch ekkrine Sekretion die Schmelzmatrix. Diese Matrix besteht zum größten Teil aus nichtkollagenen Proteinen sowie zu 1-2 % aus Kohlenhydraten und Lipiden. In der sezernierten Matrix entstehen sehr bald Keime von Apatitkristallen. In unmittelbarer Nähe zum Ameloblasten beginnt dabei die Mineralisation mit der Entstehung von nadelartigen Kristallkeimen und anschließendem Kristallwachstum (Schroeder 1992). Dieser Prozess der Kristallisation von Kalzium-Phosphat-Verbindungen wird als präeruptive Schmelzreifung bezeichnet. Zwischen den Kristalliten verbleiben jedoch Mikroporositäten und Ionendefekte in den Gitterstrukturen. Der Schmelz entsteht schichtweise in rhythmischen Schüben. Dies wird im ausgereiften Schmelz durch eine Linienform sichtbar (Retziusstreifen). Die Verdichtung und Erhärtung des Schmelzes verläuft zeitgleich mit der Schmelzmatrixbildung (Schroeder 1992). Ist der Zahn in die Mundhöhle durchgebrochen, werden die bei der präeruptiven Schmelzreifung entstandenen Defekte durch die so genannte posteruptive Schmelzreifung weitestgehend ausgeglichen. Nach der initialen Bildung unterliegt der Zahnschmelz keinen zellulären Reparaturmechanismen mehr.

Der Zahnschmelz ist mit 260-360 KHN (Knoop-hardness numbers) der härteste und sprödeste Bestandteil des menschlichen Körpers. Entsprechend der oberflächlich höheren Mineraldichte (Robinson et al. 1981) nimmt die Schmelzhärte in Richtung Schmelz-Dentin-Grenze ab (Schroeder 1992). Die Hauptbestandteile des menschlichen Zahnschmelzes sind anorganische Verbindungen mit einer Menge von 93-98 Gew.%, je nach Analysemethode und Entnahmestelle. Die hauptsächlichen Bestandteile dieser Verbindungen sind Kalzium, Magnesium, Natrium und Phosphat. Mit 1,5-4 Gew.% ist Wasser der zweitgrößte Bestandteil (Hellwig et al. 1999). Ein geringer Teil besteht aus organischen Verbindungen wie löslichen und unlöslichen Proteinen sowie wenigen Kohlenhydrat- und Lipidanteilen. Die Zusammensetzung des Schmelzes variiert von der Oberfläche in die Tiefe, aber auch die verschiedenen Zahnflächen weisen unter-

schiedliche Konzentrationen auf. So nehmen die Konzentrationen von Fluorid, Eisen, Zinn, Chlor und Kalzium von der Oberfläche in die Tiefe hin ab, wobei an der Schmelz-Dentin-Grenze die Fluoridkonzentration wieder zunimmt. Die Konzentrationen von Wasser, Karbonat, Magnesium und Natrium nehmen hingegen von der Schmelzoberfläche zur Schmelz-Dentin-Grenze hin zu. Im inneren Schmelzschichtdrittel befindet sich in Form von Schmelzbüscheln (Weatherell et al. 1973) der größte Teil der organischen Bestandteile. Die Schmelzbüschel sind unvollständig mineralisiert und somit matrixangereicherte Schmelzanteile (Schroeder 1992), die girlandenförmig in koronozervikaler Richtung verlaufen. Trotz der Bezeichnung Schmelzbüschel handelt es sich eher um Lagen organischer Substanz (Weatherell et al. 1968).

Das Wasser des Zahnschmelzes liegt in zwei verschiedenen Formen vor. Ein Teil ist kristallin in der Hydratationsschale enthalten, der andere ist lose an die organische Matrix gebunden (Dibdin 1972). Das lose gebundene Wasser kann verdampfen und auch wieder aufgenommen werden, wobei Ionen sowohl in den Schmelz hinein- als auch herausgetragen werden können.

Der kristalline Anteil des Zahnschmelzes besteht vorwiegend aus Kalzium und Phosphat mit geringeren Mengen von Natrium, Magnesium, Chlor und Kalium. Kalzium und Phosphat liegen in einem Verhältnis zwischen 1,8 und 2,4 als Hydroxylapatitverbindung $(Ca_{10-x}PO_{6-x}) \times X_2 \times H_2O$ in Form kleiner Kristallite vor. Dabei handelt es sich nicht um die stöchiometrische Verbindung $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Durch den Mangel an Kalzium-, Phosphat- und Hydroxylionen sowie durch Einschlüsse von Karbonat, Fluorid, Natrium und anderen Ionen ist Schmelz aus nichtstöchiometrischen Apatitkristallen aufgebaut (Berkovitz et al. 1992; Ten Cate et al. 2003). Durch interne Substitutionsreaktionen kann Fluorapatit oder fluoridiertes Hydroxylapatit gebildet werden. Die Kristallgitterstrukturen dieser Verbindungen sind stabiler als die von reinem Hydroxylapatit. Wird Karbonat in das Schmelzmineral eingebaut, verliert dieses im Vergleich zu Hydroxylapatit an Resistenz bei einem kariösen Angriff (Hellwig et al. 1999). Schmelz kann auch nach abgeschlossener Schmelzbildung durch exogene Fluoridzufuhr beispielsweise in Form von fluoridhaltigen Zahnpasten mit dem Halogen angereichert werden (Gente et al. 1985). Die Apatitkristalle weisen einen annähernd hexagonalen Querschnitt auf. Die Schmelzkristallite sind durchschnittlich 169 nm lang, 40-70 nm breit und 26 nm dick. Damit sind diese erheblich größer als Kristallite anderer biologischer Hartgewebe, die chemisch jedoch ebenfalls Kalziumphosphate des

Apatittyps darstellen (Schroeder 1992; Hellwig et al. 1999). Etwa 100 Schmelzkristallite liegen im Querschnitt zusammengefügt und bilden so genannte Schmelzprismen oder -stäbe, die sich von der Schmelz-Dentin-Grenze fast bis zur Oberfläche hin erstrecken. Die Kristallite im Kern der Prismen sind dabei mit ihrer Längsachse parallel zur Längsachse des jeweiligen Prismas ausgerichtet (Hellwig et al. 1999). Die Gesamtheit der Kristallite ist in eine gelartig, strukturlose und organische Matrix eingebettet. Ein Teil dieses Materials erscheint peripher an der koronalen Seite der Prismen als arkadenförmige oder u-förmige, etwa 0,1-0,2 µm dicke Schicht, die als Prismenscheide bezeichnet wird (Schroeder 1992). Alle Kristallite besitzen eine Hydratationsschale und sind von einer Schicht aus Lipiden und Proteinen umgeben. Die Prismen wiederum liegen eingebettet in einer zwischenprismatischen Substanz, die aber auch aus Schmelzkristalliten gebildet wird (Hellwig et al. 1999). Grundsätzlich gibt es zwischen Prismen und zwischenprismatischen Zonen keine Unterschiede hinsichtlich ihres anorganischen Gehalts, denn beide bestehen zu 86 % ihres Volumens aus dicht aneinander gelagerten Kristalliten.

Die mikroskopisch verifizierbare Strukturierung in prismatische und nichtprismatische Anteile ist lediglich eine Folge der Kristallorientierung (Schroeder 1992). Die Kristallite der zwischenprismatischen Substanz bilden mit der Längsachse der Prismen beinahe einen rechten Winkel. Im Bereich der Höckerspitzen sind die Prismen um eine zentrale, vertikale Höckerachse spiralig aufgewickelt (Osborn 1968a). Im Bereich der Seitenflächen der Zahnkrone folgen die Prismen vor allem in der inneren Hälfte des Schmelzmantels einer wellenförmigen Anordnung (Osborn 1968b). In der oberflächlichen Schicht des Zahnschmelzes liegen die Kristallite dicht gepackt parallel zur Oberfläche, weswegen diese 20-30 µm dicke Zone als prismenfreier Schmelz bezeichnet wird (Hellwig et al. 1999). Die prismenfreie Oberfläche ist härter, dichter mineralisiert und weniger säurelöslich als der unmittelbar darunterliegende prismatische Schmelz. Der prismenfreie Schmelz enthält größere Fluoridmengen und hält der kariösen Zerstörung wesentlich länger Stand als der übrige Schmelz (Schroeder 1992). Die prismenfreie Oberfläche ist bei Zähnen, die in Okklusionskontakt stehen, meist im Bereich der Kontakte durch Attrition verloren gegangen. Infolge der Wellenbewegung der Prismenstabreihen zeigen sich im auflichtmikroskopischen Längsschliffbild alternierende dunkle und helle Linien. Die längsgetroffenen Schmelzprismen erscheinen als helle Linien (Parazonien), die quergetroffenen dagegen aufgrund der erhöhten Absorption als dunkle Linien (Diazonien). Dieses optische Phänomen wird als Hunter-

Schreger-Streifung bezeichnet und spiegelt den wellenförmigen Verlauf der Prismenstäbe im dreidimensionalen Raum wieder (Osborn 1968b; Osborn 1968a). Weitere Schmelzcharakteristika im polarisationsmikroskopischen Bild sind Retziusstreifen, Perikymatien und Schmelzspindeln. Retziusstreifen entstehen durch die in rhythmischen Schüben ablaufende Schmelzmatrixsekretion und deren Mineralisation. Diese Linien verlaufen schräg von der Schmelz-Dentin-Grenze in Richtung der Schneidekanten und Höcker, ohne diese jedoch zu erreichen. Am Zervikalrand endet die Schmelzbildungsfront; hier wird der Schmelz zuletzt gebildet. Es wird davon ausgegangen, dass diese sich als braune Linien darstellenden Retziusstreifen einen geringeren Mineralisationsgrad aufweisen. Die Perikymatien entstehen zwischen den Einmündungen der Retziusstreifen und sind schon mit bloßem Auge auf der Schmelzoberfläche als ein Muster konzentrischer, meist parallel zur Schmelz-Zement-Grenze verlaufender wellenförmiger Erhebungen zu erkennen (Nolden und Sauerwein 1994). Schmelzspindeln sind kolbenförmige Strukturen, die unabhängig vom Prismenverlauf orientiert sind. Oftmals stehen sie in Verbindung mit den Dentinkanälchen, woraus sich schließen lässt, dass es sich um Odontoblastenfortsätze handelt, die während der Hartschmelzbildungsphase dort verblieben sind.

2.2 Vergleich von boviner und humaner Zahnhartsubstanz

Rinderschmelz ist üblicherweise nicht durch unterschiedliche äußere Einflüsse geschädigt, so dass von einer uniformen Reaktionsfähigkeit des Schmelzes ausgegangen werden kann (Esser et al. 1998). Des Weiteren steht er in nahezu unbegrenzter Menge zur Verfügung (Oesterle et al. 1998) und weist eine ähnliche Mikrostruktur wie menschlicher Zahnschmelz auf (Esser et al. 1998). Trotz der unterschiedlichen Nahrungs-zusammensetzung stimmen die chemischen Hauptbestandteile von Rinder- und Humanschmelz gut überein. Die Werte für den Kalziumgehalt von 31,1 %, Phosphatgehalt von 15,5 % und Magnesiumgehalt von 0,4 % bei bovinem Zahnschmelz unterscheiden sich nur geringfügig von den am menschlichen Zahnschmelz gemessenen Werten von Kalzium (35 %), Phosphor (16,8 %) und Magnesium (0,2 %) (Esser et al. 1998). Der Anteil der oben aufgeführten Bestandteile an der Nahrung hat scheinbar keinen Einfluss auf deren Gehalt im Zahnschmelz. Boviner Schmelz hat im Vergleich zu humanem Schmelz (280 ppm) mit

30 ppm Fluorid einen sehr niedrigen Fluoridgehalt (Arends et al. 1983; Borsboom et al. 1985).

Die Vergleichbarkeit von Rinder- und humanem Zahnschmelz hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung und Dichte ist also sehr gut (Davidson et al. 1973; Gente et al. 1985; Esser et al. 1998). Boviner Zahnschmelz ist geringfügig weicher (Arends und Jongebloed 1979) und poröser als humaner Zahnschmelz, was zu einer höheren Diffusionsrate und einer schnelleren Ausbildung kariöser Läsionen führt (Flim und Arends 1977; Featherstone und Mellberg 1981). Dies ist der Grund für ein doppelt so schnelles Voranschreiten kariöser Läsionen als im menschlichen Zahnschmelz (Amaechi et al. 1999). Boviner Schmelz besitzt dickere Kristallite als humaner Schmelz (Arends und Jongebloed 1978). Das Polieren und Planschleifen sorgt für eine homogene Oberfläche mit homogener Mineralzusammensetzung, da die oberflächliche Schicht mit den größeren Kristalliten und dem erhöhten Fluorid- und Karbonatgehalt abgetragen wird.

2.3 Ätiologie der Karies

1889 begründete *Miller* die heute allgemein anerkannte Theorie zur Kariesentstehung. "Caries", was im Deutschen soviel wie "Fäulnis" bedeutet, beschrieb er als chemoparasitären Vorgang und gab als Grund für die an der Zahnhartsubstanz entstehenden Demineralisationsvorgänge stärke- und zuckerhaltige Speisereste, so genannte Substrate an, welche in der Mundhöhle von kariogenen Mikroorganismen, der Plaque, über einen längeren Zeitraum zu organischen Säuren umgewandelt werden. Neben den genannten vier Hauptfaktoren spielen zahlreiche sekundäre Faktoren wie Speichelzusammensetzung, Immunabwehr, genetische oder sozioökonomische Faktoren eine Rolle (Menaker 1980). Bei Erniedrigung des pH-Wertes durch organische Säuren unter einen kritischen Wert von 5,2-5,7 überwiegt die Demineralisation und es kommt zunächst zu einem mikroskopisch sichtbaren Zahnhartsubstanzverlust, der in späteren Stadien auch klinisch feststellbar wird. Der pH-Wert-Abfall bewirkt, dass sich im darunter liegenden Schmelz die Kalziumphosphatkristallite trennen und die freien Kalzium- und Phosphationen in die Plaque abwandern. Innerhalb der Plaque wird die Säure schnell verdünnt und abgepuffert. Dadurch, dass die Plaque mit Kalzium und Phosphat übersättigt ist, kommt es dann zu einer umgekehrten Ionenbewegung in die oberflächliche Schmelzschicht. Ist eine ausreichende Menge Fluorid vorhanden, kommt

es zur Bildung von Fluorapatit, welches aufgrund seiner geringeren Löslichkeit vor Hydroxylapatit oder anderen Apatitformen ausfällt (Hellwig et al. 1999). Der ständige Wechsel zwischen De- und Remineralisation bedeutet, dass die Schmelzkaries ein dynamischer Prozess ist („Ionenwippe-Konzept“). Haben während eines Zeitintervalls mehr Ionen den Schmelz verlassen als hereingekommen sind, wird der kariöse Prozess in Gang gesetzt (Schroeder 1992).

Die Zahnkaries tritt in verschiedensten Formen auf, wobei der Defekt in der mineralischen Substanz des Zahnschmelzes beginnt. Schmelzkaries kann sowohl *in vivo* als auch *in vitro* erfolgreich simuliert werden. *In vitro* können Kariesläsionen, die makroskopisch und mikroskopisch nicht von natürlichen Schmelzläsionen unterschieden werden können, reproduzierbar simuliert werden (Schroeder 1992). Das Initialstadium kariöser Läsionen ist durch eine noch relativ harte und kontinuierliche, nicht durchbrochene Oberfläche gekennzeichnet. Nach außen schimmert eine kreidige Opazität durch, die als „white spot“ bezeichnet wird. Das kreidige optische Erscheinungsbild ist bedingt durch eine veränderte Lichtbrechung des kariogen angegriffenen Zahnschmelzes (Kidd et al. 2003). Der white spot entspricht einer ebenfalls nur teilweise, aber stärker entmineralisierten, tiefer gelegenen Schicht im Schmelz. In der englischen Literatur wird dieses Stadium als „subsurface lesion“ bezeichnet (de Vries et al. 1990). Dünnschliffe mit initialen, kariösen Läsionen werden meist in vier verschiedene Zonen eingeteilt, wobei diese vom Imbibitionsmedium, welches für das polarisationsmikroskopische Bild verwendet wird, abhängen. Wasser als Imbibitionsmedium lässt an der Schmelzoberfläche eine pseudointakte Schicht erkennen und darunter einen Läsionskörper. Wird hingegen das ölige Chinolin verwendet, so erkennt man im Schmelzinneren zur Dentinseite hin eine transluzente Zone und darüber in Richtung des Läsionskörpers eine dunkle Zone. Gesunder Schmelz hat ein Porenvolumen von 0,1 %. Die pseudointakte Oberflächenschicht hat hingegen ein Porenvolumen von bis zu 5 % und weist einen Mineralverlust von 1-10 % auf. Der sich darunter befindende „lesion body“ oder Läsionskörper besitzt den größten Mineralverlust und stellt mit einem Porenvolumen von 25-50% das Läsionszentrum dar. In diese stark vergrößerten Poren können Bestandteile des Speichels wie Wasser und Proteine eindringen. Die von der Zahnoberfläche ausgehende dritte Zone wird als dunkle Zone (dark zone) bezeichnet. Ihr Porenvolumen beträgt zwischen 2 und 4 %. Die Poren sind jedoch auf Grund von Remineralisationsvorgängen an den Apatitkristallen kleiner als die der darunter liegenden transluzenten Zone. Diese von der

Schmelzoberfläche am weitesten entfernt liegende Zone kennzeichnet die fortschreitende Demineralisation und ist durch die Entstehung bzw. Vergrößerung von Poren im Zahnschmelz bedingt. Ihr Porenvolumen liegt bei ca. 1 % im Gegensatz zu 0,1 % bei gesundem Schmelz (Klimm 1997). In dieser Zone findet eine Aufweitung der Prismenscheiden statt. Aufgrund der lockeren Kristallitpackung der Prismenscheiden, sind diese anfälliger für anfängliche Auflösungserscheinungen und stellen dadurch Diffusionswege für die Säuren dar (Shellis und Hallsworth 1987).

In der dunklen Zone und der pseudointakten Oberflächenschicht befinden sich häufig größere Kristallite als im gesunden Zahnschmelz. Begründet wird dies durch Remineralisations- sowie Präzipitationsvorgänge in den zwei Karieszonen (Arends und Christoffersen 1986; Silverstone et al. 1988). Die Kristallite im Läsionskörper und der transluzenten Zone sind dagegen verkleinert.

Insbesondere der Speichel stellt einen wichtigen sekundären Faktor bei der Kariesentstehung dar. Speichel setzt sich aus den Sekreten der großen und kleinen Speicheldrüsen und der Sulkusflüssigkeit zusammen. Die Menge und chemische Zusammensetzung kann in Abhängigkeit von der Nahrung sowie von psychischen Einflüssen erheblich variieren. Eine erhöhte Speichelmenge hat eine Verdünnung und einen verbesserten Abtransport der Nahrung zur Folge und wirkt so der Entstehung von Plaque entgegen. Die Speichelzusammensetzung ist von entscheidender Bedeutung für die Neutralisation von Säuren im Mundraum, da bei einem physiologischen pH-Wert sein Puffersystem optimal funktionieren kann. Darüber hinaus ist der Speichel übersättigt an Kalzium und Phosphat und stellt somit ein Reservoir dieser für die Remineralisation wichtigen Ionen dar. Die Bedeutung für die Vorgänge in der Mundhöhle wird spätestens beim Ausfall der Speicheldrüsen deutlich. Als Folge dessen kann es neben Kau-, Schluck- und Sprechbeschwerden zu massiven Schäden an der Zahnhartsubstanz kommen. Der Speichel stellt somit ein wichtiges physiologisches Schutzsystem dar.

2.4 Strahlenkaries

Die Strahlenkaries ist eine stark destruktive Form der Karies und ist gekennzeichnet durch ein unvermitteltes Auftreten sowie eine rasche Progression (Vissink et al. 2003). Gegenwärtig sind die Ursachen für diese Kariesform nicht eindeutig geklärt. Die meisten Autoren führen jedoch die „Strahlenkaries“ sekundär auf Veränderungen im

Mundhöhlenmilieu mit verminderter Speichelproduktion und dadurch vermehrtem Plaquebefall zurück (Imfeld 1984a; Guchelaar et al. 1997). Andere Autoren gehen von einer direkten Schädigung der Zahnhartsubstanzen aus, da Zähne, die direkt im Strahlenfeld liegen, eine vermehrte Karieshäufigkeit aufweisen (Grötz et al. 2001). Im Gegensatz zur Karies bei einem unbestrahlten Patienten sind bei der „Strahlenkaries“ überaus häufig die Glattflächen und die gewöhnlich eher kariesimmune Unterkieferfront betroffen (Vissink et al. 2003). Die Region unterhalb der Approximalkontakte wird dagegen zuletzt angegriffen. Dies steht ebenso im Widerspruch zu dem Erscheinungsbild, welches beim unbestrahlten Patienten zu beobachten ist. In Anbetracht der schnellen Progression ist es erstaunlich, dass kaum akute Schmerzen vorliegen (Vissink et al. 2003). Einige Autoren berichten über das vermehrte Vorkommen der „Strahlenkaries“, wenn die großen Speicheldrüsen im Strahlenfeld lagen (Brown et al. 1976; Dreizen et al. 1976). Dieser Sachverhalt verdeutlicht den großen Einfluss der Hyposalivation bei der Entstehung dieser Kariesform. Selbstverständlich ist diese, wie andere Formen der Karies, ebenso multifaktoriell bedingt, wobei jedoch dem verminderten Speichelfluss eine zentrale Bedeutung zukommt (Kielbassa und Schilli 1997).

2.5 Speicheldrüsen und ihre Funktion

Der Mensch besitzt auf jeder Körperseite je drei große und mehrere kleine Speicheldrüsen. Diese Drüsen bilden einen Mischspeichel, der sowohl Abwehrfunktion hat als auch, durch das Enzym Amylase, den Abbau von Stärke und Glykogen einleitet. Die drei großen, paarigen Mundspeicheldrüsen, Gll. parotideae, submandibulares und sublinguales sind ekkrine Drüsen. Diese besitzen als sezernierende Endstücke teils seröse Acini, teils muköse Tubuli. Der muköse, muzinhaltige und zähflüssige Speichel dient als Gleitmittel, der seröse, dünnflüssige Speichel enthält das Stärke spaltende Enzym Amylase. Die Gll. submandibulares sezernieren vor allem den Ruhespeichel und somit den größten Anteil der täglich produzierten Speichelmenge (Münzel 1976). Wird der Speichelfluss stimuliert, steigt vor allem der Anteil der Gll. parotideae. Der Speichel ist beim Gesunden geruchlos, geschmacklos, klar und viskös. Täglich werden 0,6-1,5 l Mundspeichel gebildet. Die orale Flüssigkeit erleichtert das Sprechen, Kauen, Schlucken, fördert die Geschmacksentwicklung und stellt eine natürliche Remineralisationslösung dar (Hellwig et al. 1999). Der Speichel hat eine reinigende und

durch seinen Gehalt an Lysozymen, sekretorischem IgA und Rhodanidionen eine antibakterielle bzw. antivirale Wirkung. Ein mangelnder Speichelfluss bzw. eine Mundtrockenheit wirken über das Durstgefühl an der Regulation der Flüssigkeitsbilanz im Körper mit (Tab. 1) (Schmidt und Thews 1995).

Tab. 1: Funktion des Speichels und einzelner Speichelkomponenten (Deetjen und Speckmann 1996)

Funktion	Beteiligte Speichelkomponenten
Spülfunktion	Gesamtflüssigkeit
Pufferung von Säuren	Bikarbonat, Phosphat, Proteine
(Re-) Mineralisation	Fluorid, Phosphat, Kalzium, Statherin
Beschichtung	Glykoproteine, Muzin
Antibakterielle Aktivität	Antikörper, Lysozym, Laktoferrin, Laktoperoxidase
Andauung von Nahrung	Amylase, Proteasen

2.6 Regulation der Speichelsekretion

Die Basalsekretion beträgt ca. 0,5 l/Tag. Bei Berührung der Mundschleimhaut durch aufgenommene Nahrung oder bei Geschmacksempfindungen wird die Speichelsekretion reflektorisch gesteigert. Aber auch der Anblick, der Geruch und die bloße Vorstellung vermögen diese auszulösen. Die Impulse zur Speichelsekretion erreichen vom Hirnstamm kommend über sympathische und parasympathische Bahnen die Rezeptoren der Azinuszellen. Diese Rezeptoren können auch auf dem Blutweg durch cholinerge und adrenerge Substanzen gereizt werden (Seifert et al. 1984). Eine Aktivierung des Parasympathikus bewirkt in allen Drüsen eine erhebliche Sekretionssteigerung eines dünnflüssigen, glykoproteinarmen Speichels, wobei diese Aktivierung mit einer Durchblutungszunahme der Drüsen einhergeht. Der Sympathikus liefert durch Stimulation der Unterkieferdrüse geringe Mengen eines viskösen, glykoprotein-, K^+ - und HCO_3^- -reichen Speichels. In Ruhe haben die einzelnen Drüsen an der Gesamtproduktion folgende Anteile: die Gll. submandibulares 70 %, die Gll. parotidaeae 25 % und die Gll. sublinguales 5 %. Nach der Stimulation haben die Gll.

submandibulares einen Anteil von 63 %, die Gll. Parotidea von 34 % und die Gll. Sublinguales von 3 % (Schmidt und Thews 1995).

2.7 Speichelzusammensetzung

Der Speichel besteht zu 99 % aus Wasser, seine Dichte beträgt 1,01-1,02 g/ml. Die wichtigsten darin enthaltenen Elektrolyte sind Na^+ , K^+ , Cl^- und HCO_3^- (Schmidt und Thews 1995). Weitere Bestandteile sind Kalziumionen, Phosphationen und Fluorid. Da der Speichel eine kalzium- und phosphatübersättigte Lösung ist, stellt er eine natürliche Remineralisationslösung dar (Hellwig et al. 1999). Durch seinen Ionengehalt ist der Speichel ein Elektrolyt und sein pH-Wert liegt physiologisch zwischen 6,7 und 6,8. Die Speicheldrüsen sezernieren verschiedene Makromoleküle: Amylase, Glykoproteine, Mukopolysaccharide, Lysozyme, Immunglobulin A und häufig auch Blutgruppenbestandteile. Die funktionell wichtigsten sind die in den Gll. parotidea gebildete α -Amylase und die Schleimsubstanzen der Gll. submandibulares und Gll. sublinguales. Die makromolekularen Glykoproteine sind für die Viskosität des Speichels verantwortlich. Die kationischen und phosphorhaltigen Proteine sind an der Bildung des erworbenen Schmelzoberhäutchens, des so genannten Pellikels, beteiligt. Die anionischen Glykoproteine besitzen eine Schutzwirkung gegen Viren (Hellwig et al. 1999). Der Speichel enthält zwei Puffersysteme, den Bikarbonat- und den Phosphatpuffer. Ersterer spielt eine entscheidende Rolle während einer kariogenen Attacke. Durch die Neutralisation organischer Säuren in der Plaque kann die Phase der Remineralisation durch den Speichel verlängert werden (Hellwig et al. 1999).

2.8 Hyposalivation und Xerostomie

Verschiedene Ursachen können zu einer herabgesetzten Speichelproduktion, Speichelsekretion und zu einer veränderten Speichelzusammensetzung führen. Die funktionelle Zerstörung der Mundspeicheldrüsen manifestiert sich dabei meist in einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Mundtrockenheit, der so genannten Xerostomie (Gelhard et al. 1983). Die Xerostomie ist per definitionem die subjektiv empfundene Trockenheit von Mund und Lippen. Die Xerostomie ist ein Symptom verschiedener Erkrankungen wie z. B. Sjögren-Syndrom, Diabetes mellitus/insipidus, Autoimmunerkrankungen und Nebenwirkung einer Vielzahl von Medikamenten, da es über 400

Medikamente gibt, bei denen die Xerostomie als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgeführt wird. Hauptsächlich handelt es sich hierbei um Sympathomimetika, Psychopharmaka, Anticholinergika, Antihistaminika und Schmerzmittel. Darüber hinaus ist sie sehr häufig als Folge einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich zu beobachten (Sreebny und Schwartz 1986). Diese Therapie kann zu einer irreversiblen Xerostomie durch Zerstörung von nicht regenerationsfähigem Drüsenparenchym führen (Kielbassa et al. 2006b). Hierzu zählen die drastische Azinuszellverminderung, Kernatypien in verbliebenen Azinuszellen und duktalem Zellen (Harwood et al. 1973). Die meisten Xerostomie verursachenden Medikamente hemmen die Freisetzung von Acetylcholin in den parasymphathischen Synapsen der Azinuszellen. Die somit fehlende Innervation der Speicheldrüsen führt zur Verminderung der Sekretion (Seifert et al. 1984). Hierbei wird einerseits die sezernierbare Speichelmenge erniedrigt und andererseits der Speichel in seiner qualitativen Zusammensetzung reduziert. Eine häufige Ursache ist das Sjögren-Syndrom. Es ist eine klinische Diagnose, die immer dann gestellt wird, wenn zwei der drei unten aufgeführten Symptome vorliegen (Zimmermann et al. 1998):

- Keratokonjunktivitis sicca
- Xerostomie
- Rheumatoide Arthritis oder andere bindegewebige Erkrankungen

Bei dieser Erkrankung richten sich Autoimmunglobuline gegen Speicheldrüsengangepithelien, die zu einer chronischen Sialadenitis der Kopfspeicheldrüsen und der Tränendrüsen führen. Die Gangepithelien werden nach und nach zerstört, so dass im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung die Ausführungsgänge das gebildete Sekret nicht mehr weiterleiten. Klinisch fällt die meist beidseitige Schwellung der Parotiden, die so genannte myoepitheliale Sialadenitis, die Vergrößerung der Tränendrüsen und eine Mund- und Augentrockenheit auf (Seifert et al. 1984). Man kann die Xerostomie in eine vorübergehende und eine permanente Xerostomie unterteilen (Tab. 2).

Tab. 2: Ursachen der Xerostomie (Bork et al. 1996)

Vorübergehende Xerostomie	Permanente Xerostomie
Medikation (Anticholinergika Sympathomimetika Retinoide Antihistaminika Psychopharmaka) Entzündungen der Speicheldrüsen Sialolithiasis psychische Einflüsse	hohes Alter Postmenopause Hypoplasie oder Aplasie der Speicheldrüsen Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich systemische Erkrankungen (Diabetes mellitus/insipidus) primäre Speicheldrüsenerkrankungen (Tumoren, Sjögren-S. etc.) sekundäre Beteiligung der Speicheldrüsen z. B. Sarkoidose, Eisenmangelanämien und andere Mangelkrankungen

2.9 Auswirkungen der strahlungsbedingten Xerostomie

Eine Xerostomie kann die Lebensqualität der Patienten stark einschränken. Geschmacksstörungen, Kau-, Schluck- und Sprechbeschwerden, Zahnfleisch- oder Zungenbluten, Brennen im Mundbereich sowie Unverträglichkeit der Prothesen und Druckstellen sind nur einige der möglichen Symptome (Guchelaar et al. 1997). Die stimulierte Speichelfließrate von normalerweise 1-3 ml/min kann bei Patienten nach tumortherapeutischer Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich bereits nach Ablauf der ersten Behandlungswoche auf unter 0,5 ml/min und bis auf 5 % des Ausgangswertes abfallen. Alter und Geschlecht bzw. die ursprüngliche Speicheldrüsenaktivität des Patienten beeinflussen die Auswirkungen der Bestrahlung. Eine primär hohe Speichelfließrate fällt weniger ab als eine, die vor der Bestrahlungstherapie bereits reduziert war (Mira et al. 1981). Neben einer quantitativen Speichelveränderung findet auch eine qualitative Veränderung statt. Der Speichel wird dickflüssig und verändert sein Aussehen in Richtung weißlich bis bräunlich. Zusätzlich fällt der pH-Wert von ursprünglich 6,8 auf bis zu unter 5,0 ab (Ben-Aryeh et al. 1975; Dreizen et al. 1976; Deetjen und Speckmann 1996). Hieraus folgt eine stark verminderte Remineralisationsfähigkeit, eine reduzierte

antibakterielle Wirkung und eine drastisch gesenkte Pufferwirkung des Speichels (Jongebloed et al. 1988).

Bei einer normalen Speichelfließrate werden säurehaltige Getränke innerhalb von zehn Minuten eliminiert und der pH-Wert bleibt nach Aufnahme des Getränkes nur ungefähr zwei Minuten im sauren Bereich (Meurman et al. 1987). Im Gegensatz dazu kann der pH-Wert bei Personen mit reduzierter Speichelfließrate bis zu 30 Minuten lang niedrig sein. Damit erhöht sich auch die Kontaktzeit der aufgenommenen Säure mit der Zahnoberfläche und dies kann zu einer Demineralisation der Zahnhartsubstanz führen (Tenovuo und Rekola 1977).

Durch eine reduzierte Selbstreinigung und die stark reduzierte antikörpervermittelte Abwehr kommt es zu einer Veränderung der Mundflora. Kariogene Mikroorganismen wie *Streptokokkus mutans* und Laktobazillen steigen in ihrem Verhältnis zu den nichtkariogenen Keimen an (Brown et al. 1975; Wescott et al. 1975; Dreizen et al. 1976; Keene et al. 1981). *Candida albicans* nimmt ebenfalls zu. Bis zu einem Drittel der Patienten entwickeln eine Candidiasis.

Als Folge einer Strahlentherapie kann es zusätzlich zu einem teilweisen (Hypo- bzw. Dysgeusie) oder gar vollständigen Verlust des Geschmacksinns (Ageusie) kommen, da die Geschmacksknospen und/oder deren innervierende Nervenfasern zerstört werden (Kielbassa et al. 2006b). In der Regel regenerieren diese Zellen aber innerhalb von vier Monaten nach der Strahlentherapie (Bornstein 2001). Eine häufig auftretende Mukositis erschwert es dem Patienten, eine adäquate, häusliche Mundhygiene zu betreiben. Außerdem kann es durch operationsbedingte Einschränkungen der Kaufunktion sowie durch die schmerzhaft entzündlichen Veränderungen der Mundschleimhaut zu einer Veränderung der Essgewohnheiten kommen. Weiche Nahrung, die stark an den Zähnen haftet, wird bevorzugt. Dies wiederum reduziert zusätzlich das Auspressen des Restspeichels aus der Parotis, was normalerweise durch eine erhöhte Aktivität des M. masseter stattfindet. Alle diese Faktoren tragen zur Entstehung der bereits oben erwähnten „Strahlenkaries“ bei (Imfeld 1984a; Guchelaar et al. 1997). Die Xerostomie kann somit als ein wichtiger Faktor bei der Kariesentstehung bezeichnet werden.

2.10 Therapieansätze zur Behandlung der Xerostomie

Das Behandlungsziel beschränkt sich momentan noch hauptsächlich auf die symptomatische Erleichterung der Mundtrockenheit. Dazu gehören die systemische

bzw. gustatorisch-mechanische Stimulierung der Speicheldrüsen und Mundspülösungen sowie Speichelersatzmittel (Roberts 1977; Sreebny 1989; Guchelaar et al. 1997).

Das Kauen von vor allem fester Nahrung steigert den Speichelfluss, daher sollte der Verzehr fester Nahrung empfohlen werden. Viele Patienten mit ausgeprägter Xerostomie und/oder schmerzhafter Mukositis können dieser Empfehlung allerdings nur schwer nachkommen (Sreebny 1989).

Eine weitere Möglichkeit, den Speichelfluss zu stimulieren, sind gustatorische Reize in Form von Säure. Saure Bonbons, Getränke und Kaugummis finden hier Verwendung. Dies ist der Grund, weshalb die meisten im Handel erhältlichen Speichelersatzmittel einen sauren pH-Wert aufweisen, was wiederum aus zahnmedizinischer Sicht nicht empfohlen werden kann, da saure Speichelstimulantien bei bezahnten Patienten zu Erosionen oder Demineralisationen an der Zahnoberfläche führen (Joyston-Bechal und Kidd 1987; Kielbassa und Shohadai 1999; Meyer-Lueckel et al. 2002). Auch beim Zahnlosen wird der Verzehr von sauren, den Speichelfluss stimulierenden Nahrungsmitteln und Getränken durch Schmerzen, die an der sehr verletzlichen Mundschleimhaut auftreten, begrenzt (van der Reijden et al. 1999).

Eine weitere Möglichkeit, den Speichelfluss anzuregen, stellt das Kauen von Kaugummis dar. In einer kontrollierten Cross-over-Studie wurde ein klebriges Kaugummi von 69 % der Patienten im Vergleich zu einem muzinhaltigen Speichelersatz favorisiert (Davies 2000). Der Gebrauch von zuckerfreien Kaugummis regt nicht nur den Speichelfluss an, sondern dient darüber hinaus als Träger für Substanzen wie z. B. Fluoride, Chlorhexidin oder Xylitol. Deshalb werden Kaugummis heutzutage als eine zusätzliche Möglichkeit angesehen, die Zahn- und Mundgesundheit zu verbessern (Itthagarun und Wei 1997). Einige Studien weisen allerdings darauf hin, dass zuckerfreie Kaugummis nur bei Patienten mit relativ hohem verbliebenem Speichelfluss eine merkliche Verminderung der Mundtrockenheit bewirken. Der Umstand, dass die meisten Kaugummis in einer Studie (van der Reijden et al. 1999) an Prothesen klebten, ist dank neuerer Entwicklungen der Kaumassen von geringerer Bedeutung (Micheelis und Reich 1999).

Eine andere Möglichkeit, den Speichelfluss anzuregen, stellt die Gabe von systemisch wirkenden Medikamenten (z. B. Pilocarpin, Nikotinamid, etc.) dar (Davies et al. 1998). Allerdings ist hierfür ein gewisses Maß an Restaktivität der Speicheldrüsen unerlässlich. Pilocarpin ist die effektivste Substanz unter den zur Behandlung der Hyposalivation

zugelassenen Medikamenten. Die Gabe von dreimal täglich fünf bis zehn Milligramm Pilocarpin führte zu einer Erhöhung der Speichelfließrate und somit zu einer Erleichterung der Xerostomiesymptome. Viele Patienten leiden jedoch vor allem nachts unter der Mundtrockenheit. In diesen Fällen bringen die nur am Tage einsetzbaren Speichelstimulantien keine ausreichende Linderung. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Parasympathomimetikums Pilocarpin, wie z. B. Blutdrucksenkung, Bronchokonstriktion, vermehrte Magensäurebildung und die Kontraindikationen sind vielfältig und erlauben diese Therapieform nur für eine kleine Gruppe von Patienten (Imfeld 1984b; Guchelaar et al. 1997). Bei einer zu geringen Speicheldrüsenrestaktivität oder bei nicht ausreichendem Ansprechen auf andere Therapieformen werden die besten Ergebnisse mit Hilfe von Mundspüllösungen bzw. Speichelersatzmitteln erzielt. Spezielle Prothesen, die über ein Speichelersatzmittelreservoir verfügen, können dem Patienten vor allem nachts eine deutliche Linderung der Mundtrockenheit verschaffen (Imfeld 1984b; Guchelaar et al. 1997).

Vor der Entwicklung der heutigen Speichelersatzmittel wurde in der Literatur unter anderem reizloses Mundwasser, Olivenöl, Salzwasser oder Chlorhexidin zur Linderung der Beschwerden bei Hyposalivation empfohlen (Imfeld 1984b). Auf schleimhautreizende Substanzen sollte verzichtet werden, da Alkohol oder scharf schmeckende Substanzen die ohnehin häufig schon dünne und atrophische Mukosa unnötig belasten (Remick et al. 1983). Ebenfalls sollte auf Mundspüllösungen, die einen hohen Gehalt an titrierbarer Säure oder einen sauren pH-Wert aufweisen, verzichtet werden, da im In-vitro-Versuch eine potentiell schädigende Wirkung auf Dentin (Meyer-Lueckel et al. 2002) und Schmelz festgestellt werden konnte (Kielbassa und Shohadai 1999). Der große Nachteil von Mundspüllösungen, Wasser, Tee oder anderen niedrig viskösen Lösungen ist die geringe Substantivität, die eine sehr häufige Wiederholung der Anwendung erfordert (Vissink et al. 1988).

2.11 Therapie mit Speichelersatzmitteln

Das erste Speichelersatzmittel wurde auf Basis von Carboxymethylcellulose (CMC) unter Zusatz von Kalzium und Phosphat 1972 entwickelt (Matzker und Schreiber 1972). Für die Herstellung eines Ersatzspeichels gab es verschiedene Gründe. Die bis dahin verwendeten „therapeutischen Mittel“ (viel Trinken, Anfeuchten mit Wasser, Tee oder Glycerin) linderten die Symptome nur unzureichend. Einer Speicheltransfusion standen

dagegen hygienische und psychische Überlegungen entgegen (Matzker und Schreiber 1972). Zur Süßung und zur Verbesserung der Oberflächenaktivität wurde Sorbitol zugesetzt. Aus der Kombination von CMC und Sorbitol resultierte jedoch eine höhere Viskosität des Präparates im Vergleich zum natürlichen Speichel. Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte kamen weitere Speichelersatzstoffe hinzu, die unter anderem Natrium-Carboxymethylcellulose (Na-CMC), Carboxyethylcellulose (CEC), Sorbitol, Hydroxyethylcellulose (HEC), tierisches Muzin, Leinsamenöl, Leinsamenextrakte oder Polyethylenoxid (POE) als Basis enthielten. Darüber hinaus unterscheiden sich die Speichelersatzmittel im Bezug auf diverse anorganische Zusätze, das Vorhandensein von Enzymen und den pH-Wert (Gelhard et al. 1983; Vissink et al. 1985; van der Reijden et al. 1997).

2.12. Der Basisstoff Carboxymethylcellulose

Cellulose macht als Strukturmaterial der Pflanzen den weitaus größten Teil des organischen Materials auf der Erdoberfläche aus. Es enthält D-Glucose-Einheiten, die als Pyranoside β -(1 \rightarrow 4)-glykosidisch verknüpft sind. Das Disaccharid Cellobiose spiegelt den ersten Aufbauschnitt wider, welches in weiteren Syntheseschritten nach beiden Seiten verlängert wird. Die lang gestreckte, fadenförmige Polysaccharidkette enthält mehrere tausend $(C_6H_{10}O_5)_n$ Glucosemoleküle. Benachbarte Ketten lagern sich über Wasserstoffbrückenbindungen der seitlichen OH-Gruppen aneinander und bilden zum Teil mikrokristalline Bereiche. Dadurch entsteht ein wasserunlösliches, festes, faseriges Material. Der Mensch kann Cellulose nicht verdauen, weil ihm die Enzyme zur Spaltung der β -glycosidischen Bindung (β -Glucosidasen) fehlen. Mikroorganismen bauen Cellulose durch Cellulase ab (Zeeck et al. 1992).

Carboxymethylcellulose (Abb. 1) gehört zu den Celluloseethern. Diese entstehen durch die teilweise oder vollständige Veretherung der freien Hydroxylgruppen durch Alkylschwefelsäure oder Alkylhalogenide. Je nach Veretherungsgrad sind die Cellulosederivate wasserlöslich bzw. wasserunlöslich. Carboxymethylcellulose (CMC) gehört zu den niedrig verethereten und somit wasserlöslichen Reaktionsprodukten. Industrielle Verwendungen sind Farbstoffbindemittel, Emulgiermittel und Waschhilfsmittel. Ferner dient CMC zur Herstellung von Klebstoffen und nicht zuletzt als Basisstoff für Speichelersatzmittel. Andere Derivate des Polysaccharids Cellulose wie Natrium-Carboxymethylcellulose (Na-CMC), Hydroxyethylcellulose (HEC) und

Carboxyethylcellulose (CEC) werden ebenfalls als Basisstoff für Speichelersatzmittel verwendet. Somit basieren die meisten käuflichen Speichelersatzmittel auf diesen Stoffen (Epstein und Stevenson-Moore 1992).

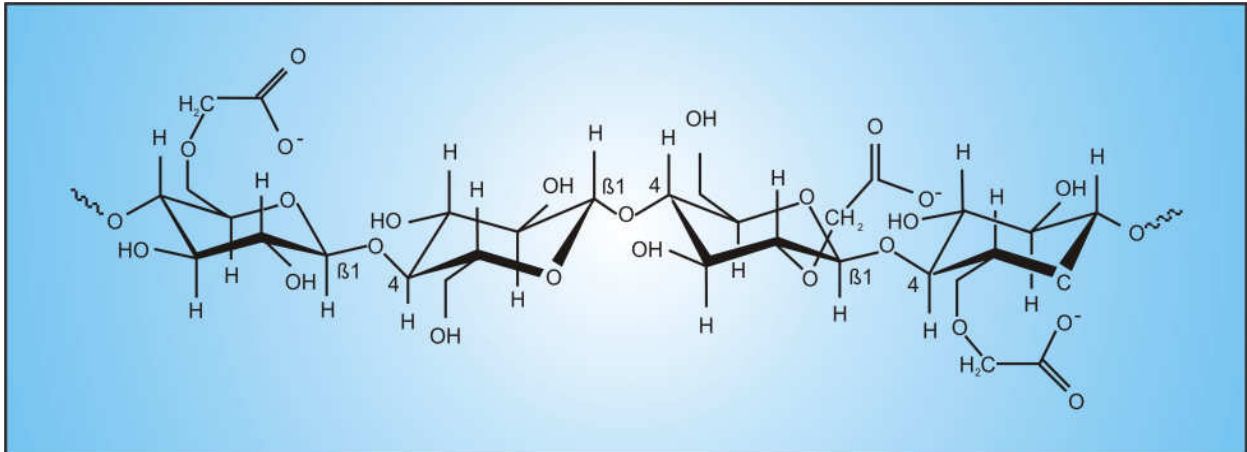


Abb. 1: Konfigurationsformel von Carboxymethylcellulose.

2.13 Das rheologische Verhalten von Speichelersatzmitteln

Speichelersatzmittel sollten eine lang anhaltende Benetzung der Zahnhartgewebe und Schleimhäute gewährleisten, wobei die Inhaltsstoffe eine remineralisierende Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen haben sollten. Darüber hinaus sollte eine antimikrobielle Wirksamkeit gegen karies- und parodontopathogene Keime vorhanden sein (Imfeld 1984b; Levine et al. 1987; Guijarro Guijarro et al. 2001). Um jedoch den Patienten auch ein subjektiv gutes Speichelersatzmittel zu bieten, sollten darüber hinaus der Geschmack und die Fähigkeit, die Symptome der Mundtrockenheit lang andauernd zu lindern, bei der Entwicklung von Speichelersatzmitteln bedacht werden.

Bereits Ende der 70er Jahre wurde festgestellt, dass hochmolekulares Polyethylenoxid in wässriger Lösung in seinem rheologischen Verhalten den visko-elastischen Eigenschaften des natürlichen Speichels ähnlich ist (Roberts 1977). In einer klinischen Untersuchung linderte das Präparat auf Polyethylenoxid (PEO)-Basis die Symptome der Mundtrockenheit besser als das Vergleichspräparat auf CMC-Basis (Marks und Roberts 1983). Der Speichelersatzstoff auf PEO-Basis haftete jedoch stark an der Verpackungsflasche und wurde aufgrund von Problemen in der technischen Herstellung bisher nicht kommerziell vermarktet (Roberts 1982). In einer weiteren Untersuchung wurde zusätzlich die relativ hohe Viskosität von den Patienten beanstandet und ein muzinhaltiges Produkt bevorzugt (Roberts 1982).

Die in natürlichem Speichel enthaltenen Muzine setzen die Oberflächenspannung herab und bewirken so einen lang anhaltenden Feuchtigkeitsfilm auf der oralen Mukosa. Viele Autoren bevorzugen tierische Muzine, da sie dem natürlichen Speichel ähnliche viskoelastische Eigenschaften aufweisen und gute befeuchtende Eigenschaften haben (Vissink et al. 1984; Vissink et al. 1986; Hatton et al. 1987; Levine et al. 1987). In diesem Zusammenhang stehen Studien, die verschiedene Speichelersatzmittel und die darin enthaltenen Polysaccharide in Bezug auf ihre Benetzungsfähigkeit, ihre Tendenz zur Bildung von Oberflächenfilmen und ihre Viskosität mit den Eigenschaften des humanen Speichels verglichen (van der Reijden et al. 1994; Reeh et al. 1996; Christersson et al. 2000). Hierbei konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Benetzungsfähigkeit einer Lösung unabhängig von ihrer Viskosität ist (Hatton et al. 1987; Levine et al. 1987). In einer anderen Untersuchung wurde festgestellt, dass drei unterschiedliche Präparate auf Polymerbasis (CMC, Carbopol 934[®] und HEC) sich weder in der objektiven noch subjektiven Beurteilung hinsichtlich der Benetzungsfähigkeit der Mukosa unterscheiden. Diese Ergebnisse zeigten jedoch eine doppelt so lange Erleichterung der subjektiv empfundenen Symptome wie bei der Verwendung von Wasser (Olsson et al. 1993).

Zusätzlich zu den mit Speichel vergleichbaren rheologischen Eigenschaften sollte ein Speichelersatzmittel eine ausreichende Mukoadhäsion besitzen. Hierdurch ist eine verbesserte Haftung dieser Lösungen an den Schleimhäuten der Xerostomiepatienten möglich. In einem In-vitro-Versuch konnten gute mukoadhäsive Eigenschaften von Skleroglukanen aufgezeigt werden. Hierbei handelt es sich um ein Polysaccharid, welches vom Pilz *Sclerotium glaucanicum* gebildet wird. Die guten rheologischen Eigenschaften des Speichels, kombiniert mit den mukoadhäsiven Vorteilen der Skleroglukane, könnten somit einen rheologischen Synergismus darstellen, der einen zusätzlichen Schutz der oralen Mukosa vor mechanischen und chemischen Angriffen bieten könnte (van der Reijden et al. 1994). Dieser Ansatz wurde allerdings nicht zur Entwicklung neuer Speichelersatzmittel herangezogen.

2.14 Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen

Es gab in der Vergangenheit eine Vielzahl von Untersuchungen, die sich mit dem subjektiven Empfinden der Patienten beschäftigten. In letzter Zeit finden sich jedoch vermehrt Studien, die die Auswirkungen von Speichelersatzmitteln auf die

Zahnhartsubstanz betrachten. Bei entsprechender Zusammensetzung haben künstliche Speichel offensichtlich ein nicht zu vernachlässigendes, demineralisierendes Potenzial auf Schmelz (Joyston-Bechal und Kidd 1987; Kielbassa und Shohadai 1999; Kielbassa et al. 2001; Meyer-Lueckel et al. 2006a; Meyer-Lueckel et al. 2006c) und Dentin (Kielbassa und Meyer-Lueckel 2001; Meyer-Lueckel et al. 2002; Meyer-Lueckel und Kielbassa 2006; Meyer-Lueckel et al. 2006d) bzw. Hydroxylapatit (Smith et al. 2001).

Der menschliche Speichel ist eine mit Kalzium- und Phosphationen gesättigte Lösung mit annähernd neutralem pH-Wert. Während der Remineralisationsphase werden die durch Demineralisationsprozesse entstandenen Lücken in der Zahnoberfläche durch die Einlagerung von Ionen wieder geschlossen (Lagerlof und Oliveby 1994). Die Zugabe von Kalzium-, Phosphat- und/oder Fluoridionen zu einer Lösung mit niedrigem pH-Wert kann eine demineralisierende Wirkung durch die Veränderung des Lösungsgleichgewichtes von Apatit reduzieren (Brudevold et al. 1965). Trotzdem ist von Speichelersatzmitteln mit pH-Werten unterhalb der kritischen Grenze für Schmelz bzw. Dentin und gleichzeitig relativ hohem Gehalt an titrierbaren Säuren keine protektive Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen zu erwarten (Kielbassa und Shohadai 1999; Kielbassa und Meyer-Lueckel 2001; Meyer-Lueckel et al. 2002). Ein demineralisierender Effekt konnte in mehreren Untersuchungen für das weit verbreitete CMC-basierte Speichelersatzmittel Glandosane[®] mit niedrigem pH-Wert und vergleichsweise geringen Konzentrationen an Kalzium- und Phosphat festgestellt werden (Joyston-Bechal und Kidd 1987; Kielbassa und Shohadai 1999; Meyer-Lueckel et al. 2002). In den zitierten Studien führte das auf CEC basierende kommerzielle Produkt biotene[®] ebenso zu einer Demineralisation von Schmelz- bzw. Dentinproben. Dieses Präparat enthält weder Kalzium, Phosphat noch Fluorid und hat bei einem pH-Wert von 5,2 einen relativ hohen Gehalt an titrierbarer Säure.

Von einem künstlichen Speichelersatzmittel sollte jedoch aus zahnmedizinischer Sicht nicht nur ein neutraler pH-Wert, sondern auch ein remineralisierender Effekt auf die Zahnhartsubstanzen erwartet werden. Bereits Ende der 70er Jahre konnte in In-vitro-Studien eine Steigerung der Mikrohärtigkeit nach Lagerung von humanen Schmelzproben in dem CMC-haltigen Speichelersatzmittel VA-Oralube[®] beobachtet werden (Shannon et al. 1977; Shannon und Edmonds 1978). Ein Fluoridgehalt von 2 ppm wurde in einer weiteren Studie als optimal eingeschätzt (Shannon und Edmonds 1978). Nach Lagerung in Artisal[®], welches bis auf das Fehlen von Fluorid ansonsten dem oben genannten Präparat ähnlich ist, wurden Schmelz- und Dentinproben nicht weiter

demineralisiert und die Läsionstiefen der Proben waren nach der In-vitro-Exposition nicht vergrößert (Joyston-Bechal und Kidd 1987; Kielbassa und Shohadai 1999; Meyer-Lueckel et al. 2002). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung eines optimalen Fluoridgehaltes von Speichelersatzmitteln, um einen remineralisierenden Effekt auf die Zahnhartsubstanzen zu erreichen.

Ein weiteres handelsübliches Speichelersatzmittel (Oralube[®]) zeigte in mehreren In-vitro-Studien eine signifikante Verringerung der Läsionstiefe und einen signifikanten Mineralgewinn sowohl für Schmelz- als auch Dentinläsionen (Kielbassa und Shohadai 1999; Kielbassa und Meyer-Lueckel 2001; Meyer-Lueckel et al. 2002). Der hohe Gehalt an Fluorid- und Kalziumionen führt zur Verschiebung des Lösungsgleichgewichtes in Richtung Hydroxylapatit, wodurch eine Remineralisation des Läsionskörpers bzw. eine Kalziumphosphatpräzipitation an der Läsionsoberfläche stattfinden kann (Larson und Bruun 1994). Dabei ist eine Intoxikation durch Fluorid selbst bei Patienten mit Xerostomie und ihrem vermutlich relativ häufigen Gebrauch der fluoridhaltigen Speichelersatzlösungen nicht wahrscheinlich (Gelhard et al. 1983).

Darüber hinaus wurde in einigen Studien die Wirkung von isolierten Basisstoffen, wie Carboxymethylcellulose, Muzin, Hydroxymethylcellulose, Xanthan gum und Carbopol 934P[®] auf den Zahnschmelz untersucht. Der Zusatz von Muzin oder CMC zu einem Speichelersatzmittel vermindert das Remineralisationspotenzial aufgrund der gestiegenen Viskosität und einer daraus resultierenden niedrigeren Diffusionsrate (Featherstone 1984). Weiterhin besitzen beide Basisstoffe die Eigenschaft, Komplexe mit Kalzium und/oder Phosphat zu bilden (Vissink et al. 1985). Dabei führt die chemische Struktur von Muzin zu einer größeren Affinität zu Kalzium als Carboxymethylcellulose (CMC). Es stehen somit weniger Kalziumionen für den Remineralisationsprozess zu Verfügung (Gelhard et al. 1983). In der Studie von Gelhard et al. wurde der Einfluss von experimentellen Speichelersatzmitteln auf die Mikrohärtigkeit von demineralisiertem humanem Schmelz bei einem pH-Wert von 7,0 untersucht. Die kalzium-, phosphat- und fluoridhaltigen Lösungen unterschieden sich lediglich in der Zugabe von Muzin bzw. CMC voneinander. Die Steigerung der Mikrohärtigkeit war bei CMC-basierten Lösungen deutlicher als bei muzinhaltigen (Gelhard et al. 1983) (Tab.3).

Tab. 3: Studien über die Wirkung von isolierten Basisstoffen auf die Zahnhartsubstanzen.

Basis	Autoren/Jahr	Material und Methode	Ergebnisse
Muzin CMC	GELHARD et al. 1983	pro Gruppe 8 humane Schmelzproben Vergleich Muzin, CMC, mit/ohne Fluorid	Mikrohärtesteigerung (MH) mit CMC größer, ebenso Steigerung mit Fluorid
Muzin CMC	VISSINK et al. 1985	pro Gruppe 5 humane Schmelzproben Vergleich der Wirkung auf die Mikrohärte von Schmelz Lösungen mit Xylitol/Sorbitol; Muzin/CMC	Sorbitol verhindert Gewinn an MH stärker als Xylitol; Muzin mehr als CMC; hohe Konzentrationen an Muzin und CMC auch
CMC, HMC, Xanthan gum porcines Muzin Carbopol 934 [®]	VAN DER REIJDEN et al. 1997	Kristallwachstum von Hydroxylapatit (HAP) wurde durch Carbopol und CMC gehemmt. Löslichkeit von HAP in Essigsäure wurde durch HMC und Xanthan gum nicht gehemmt. Carbopol demineralisierte bovine Schmelzproben aufgrund seiner Affinität zu Kalzium. Carbopol 934P [®] wird deshalb nicht als Basis für Speichelersatzmittel empfohlen.	

Eine weitere Studie untersuchte ebenfalls den Einfluss auf die Mikrohärte von demineralisiertem Schmelz durch Speichelersatzmittel mit den gleichen Basisstoffen, jedoch mit weiteren Zusätzen wie Sorbitol bzw. Xylitol. Dabei senkte Xylitol als alleiniger Basisstoff das Remineralisationspotential weniger als der Zusatz von Sorbitol (77 > 1). Dies ist darauf zurückzuführen, dass Xylitol die Säurelöslichkeit von Schmelz reduziert, indem es den Diffusionskoeffizienten von Kalzium- und Phosphationen verringert (Arends et al. 1984). Eine weitere Erkenntnis war, dass Sorbitol eine höhere Affinität als Xylitol zu Kalziumionen hat und deshalb leichter Komplexe bildet (Vissink et al. 1985). Der Zusatz von Sorbitol zur Süßung in einigen CMC-basierenden Speichelersatzmitteln

müsste demnach überdacht werden. Das bereits erwähnte Präparat Oralube® basiert auf Sorbitol und ist hoch viskös. Seine remineralisierende Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen (Kielbassa und Shohadai 1999; Kielbassa und Meyer-Lueckel 2001; Meyer-Lueckel et al. 2002) steht im Widerspruch zu den soeben genannten Untersuchungsergebnissen. Vermutlich gleichen die enthaltenen Elektrolyte die negativen Einflüsse des Sorbitols aus. Sind jedoch keine protektiven Ionen wie Kalzium, Phosphat und Fluorid in einer muzinhaltigen Demineralisationslösung enthalten, so führt die Zugabe von Sorbitol zu stärkeren Mineralverlusten bei Rinderschmelz als Xylitol (Meyer-Lueckel et al. 2006b).

Aktuelle Studien untersuchten die Wirkung von unterschiedlichen Ionenkonzentrationen bzw. Sättigungen hinsichtlich Oktakalziumphosphat, Hydroxylapatit sowie Fluorapatit auf Schmelz (Meyer-Lueckel et al. 2006a; Meyer-Lueckel et al. 2006d) und Dentin (Meyer-Lueckel und Kielbassa 2006; Meyer-Lueckel et al. 2006c). Die Ergebnisse zeigen, dass auf Leinsamenextrakt basierende Lösungen nur bei einem sehr hohen Gehalt an Kalzium und Phosphat eine neutrale Wirkung auf Dentin (Meyer-Lueckel et al. 2006d) bzw. eine remineralisierende Wirkung auf Schmelz haben (Meyer-Lueckel et al. 2006c). Das seit 2005 auf dem deutschen Markt erhältliche und auf Leinsamen basierende Produkt Salinum® führte in beiden Untersuchungen zur Demineralisation der Zahnhartsubstanz. Dagegen reichen bei muzinbasierten Speichelersatzlösungen bereits niedrigere Kalzium,- und Phosphatkonzentrationen, um eine Demineralisation von Schmelz und Dentin zu inhibieren (Meyer-Lueckel und Kielbassa 2006; Meyer-Lueckel et al. 2006a).