

Aus dem Zentrum für Zahnmedizin,
Abteilung für Zahnerhaltung und Präventivzahnmedizin,
Campus Virchow
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung zur Halitosisreduktion mithilfe antibakterieller
Aromaformulierungen in oralen Kosmetika

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Kirsten Tostmann
aus Hennigsdorf

Gutachter: 1. Prof. Dr. K.-R. Jahn
2. Prof. Dr. U. Schiffner
3. Priv.-Doz. Dr. N. Hofmann

Datum der Promotion: 12.01.2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Literaturübersicht	6
2.1	Definition von Mundgeruch	6
2.2	Epidemiologie der Halitosis	6
2.3	Mögliche Ursachen einer Halitosis	7
2.3.1	Orale Ursachen.....	9
2.3.2	Ursachen im HNO-Bereich	17
2.3.3	Systemische Ursachen	19
2.3.4	Medikamentenassoziierte Halitosis.....	20
2.3.5	Sonstige bzw. nichtpathologische Ursachen.....	21
2.3.6	Helicobacter pylori als Ursache einer oralen Halitosis	22
2.3.7	Pseudohalitosis und Halitophobie	23
2.4	Diagnostik.....	24
2.4.1	Organoleptische, hedonische Diagnostik.....	24
2.4.2	Instrumentelle Diagnostik.....	26
2.5	Therapie	30
2.5.1	Mechanische Zungenreinigung.....	31
2.5.2	Antimikrobielle Agenzien in Mundwässern, Zahnpasten, Pastillen und Kaugummis	33
3	Ziel der Untersuchungen	45
4	Material und Methoden	47
4.1	Untersuchung zur Einmalanwendung.....	47
4.1.1	Probanden	47
4.1.2	Studiendesign	49
4.1.3	Studienablauf.....	51
4.2	Untersuchung zur Mehrfachanwendung.....	56
4.2.1	Probanden	56

4.2.2	Studiendesign	56
4.2.3	Studienablauf	56
4.3	Statistische Auswertung und weitere verwendete Computerprogramme.....	60
5	Ergebnisse.....	61
5.1	Altersstruktur der Studien zur Einmal- und Mehrfachanwendung	61
5.2	Auswertung der Mundhygiene-Fragebögen.....	61
5.2.1	Untersuchung zur Einmalanwendung	61
5.2.2	Untersuchung zur Mehrfachanwendung	61
5.3	Beurteilung der Parameter nach einmaliger Anwendung über einen Zeitraum von drei Stunden (Untersuchung zur Einmalanwendung)	62
5.3.1	Organoleptische Messungen.....	62
5.3.2	Instrumentelle Messungen	70
5.3.3	Fragebogen zur Produktakzeptanz	75
5.4	Beurteilung der Parameter nach einwöchiger Anwendung (Untersuchung zur Mehrfachanwendung)	77
5.4.1	Verbrauchsbestimmung	77
5.4.2	Organoleptische Messungen.....	78
5.4.3	Instrumentelle Messungen	81
5.4.4	Beeinflussung des API	83
5.4.5	Fragebogen zur Produktakzeptanz	84
5.4.6	Fragebogen zu aufgetretenen Nebenwirkungen	91
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	92
6	Diskussion.....	93
6.1	Diskussion der Methode	93
6.1.1	Design der Studien.....	93
6.1.2	Methodisches Vorgehen	94
6.1.3	Auswahl der Probanden.....	98
6.1.4	Verwendete Materialien	100
6.1.5	Anwendung der Zahnpasten	101
6.1.6	Studiendauer	102

6.2	Diskussion der Ergebnisse	102
6.2.1	Organoleptische Parameter	102
6.2.2	Instrumentelle Parameter.....	106
6.2.3	Diskrepanz zwischen sensorischen und instrumentellen Werten	109
6.2.4	Triclosanhaltiges Marktprodukt	110
6.2.5	Fragebögen zur häuslichen Mundhygiene	115
6.2.6	Produktbeurteilung und Nebenwirkungen	116
6.2.7	Positive Nebeneffekte	117
7	Zusammenfassung	119
8	Literaturverzeichnis	121
9	Anhang	132
9.1	Fragebogen zur Produktakzeptanz	132
9.2	Merkzettel mit Verhaltensregeln während der Untersuchung zur Mehrfachanwendung	133
9.3	Fragebogen zu aufgetretenen Nebenwirkungen während der Studie zur Mehrfachanwendung	134
9.4	Fragebogen zu den Mundhygiene-Maßnahmen der zurückliegenden 14 Tage	135
9.5	Fragebogen zur Mundhygiene seit dem Produktausgabetag (Studie zur Mehrfachanwendung).....	136
10	Danksagung.....	137
11	Curriculum vitae	138
12	Erklärung an Eides statt.....	140

7 Zusammenfassung

Schätzungen von Delanghe zufolge leidet etwa die Hälfte der europäischen Bevölkerung zumindest gelegentlich an Mundgeruch (Delanghe et al. 1996). Dieser ist in ca. 90% der Fälle oralen Ursprunges (Delanghe et al. 1999, Seemann et al. 2004) und in der Regel das Ergebnis mikrobiellen Stoffwechsels (McNamara et al. 1972, Tonzetich 1977, Claesson et al. 1990). Neben der Aufklärung der Bevölkerung und der (Zahn-)Ärzeschaft über Ursachen und Folgen von Mundgeruch ist das Anbieten von Therapiemöglichkeiten sehr wichtig. Aufgrund der überwiegend bakteriellen Genese innerhalb der Mundhöhle kommt einer möglichst optimalen Mundhygiene mit geeigneten Hilfsmitteln eine zentrale Bedeutung zu.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Zahnpasten mit zwei neuartigen Aromaformulierungen nach erfolgreichen In-vitro-Beobachtungen an geruchsbildenden Bakterien in einer klinischen Studie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei der Mundgeruchsreduktion von Halitosis-Patienten zu testen. Zusätzlich wurden zwei Kontrollzahnpasten (Kontrolle I: handelsübliche Zahnpasta mit 0,3% Triclosan/ PVM/ MA; Kontrolle II: experimentelle Zahnpasta mit Standard-Mintaroma und 0,3% Triclosan) untersucht. Neben einer Studie mit einmaliger Anwendung wurde eine Untersuchung zur Mehrfachanwendung mit einwöchiger Anwendungsdauer durchgeführt, um etwaige kumulative Effekte zu bestimmen. Beide Untersuchungen wurden mit je 24 Teilnehmern nach dem Doppelblindprinzip in einem Cross-over-design vorgenommen. Die Beurteilung des Geruches erfolgte organoleptisch (mit dem Geruchssinn) und instrumentell mit Hilfe eines Sulfidmonitors [Halimeter, Messung flüchtiger Schwefelverbindungen = VSC (volatile sulfur compounds)].

Nach einmaliger Anwendung war keine der getesteten Zahnpasten bei den Patienten einer Halitosis-Sprechstunde in der Lage, schlechten Geruch im Bereich des Mundes über einen nennenswerten Zeitraum hinweg zu reduzieren.

Bei mehrfacher Anwendung über eine Woche zeigten die Kontrolle II und Aromastoff II mit Eugenolderivaten eine signifikante Reduktion der VSC-Werte über der Zunge (24,3% respektive 28,4%) sowie im Mundraum (22,2% respektive 21,0%) bezüglich der jeweiligen Baseline-Werte. Aromastoff I mit einem geringeren Gehalt an Eugenolderivaten als die Zahnpasta mit dem Aromastoff II schnitt geringfügig schlechter ab und führte nur im Bereich der Zunge zu einer signifikanten Reduktion (18,7%).

Allerdings lagen für alle Zahnpasten auch nach signifikanter Reduktion noch immer VSC-Werte vor, die für deutlich ausgeprägten Mundgeruch sprachen. Dies erklärt, warum sich innerhalb der organoleptischen Befunde bei mehrfacher Anwendung keinerlei signifikante Reduktionen zeigten. Während bei Halitosis-Patienten signifikante Reduktionen der Konzentration flüchtiger Schwefelverbindungen nicht immer klinisch relevant sind, könnten sie vielversprechend für die Therapie von Patienten mit sogenanntem Morning-Breath sein.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann weiter angenommen werden, dass die Zunge und der vorhandene Zungenbelag maßgeblichen Einfluss auf die Mundgeruchsentstehung haben. Möglicherweise ist eine signifikante Reduktion flüchtiger Schwefelverbindungen im Bereich der Zunge von mehr als 18,7% notwendig, um auch im Bereich der Mundhöhle eine VSC-Reduktion herbeizuführen. Eine ausschließliche Anwendung einer Zahnpasta im Bereich der Zähne bei Patienten mit oraler Halitosis ohne zusätzliche mechanische Zungenreinigung erwies sich in den vorliegenden Untersuchungen als nicht ausreichend, Mundgeruch dauerhaft zu reduzieren.

Als Nebeneffekt der Studie zur Mehrfachanwendung zeigte sich, dass die Zahnpasten mit Eugenolderivaten (Aromastoff I und Aromastoff II) bereits nach einwöchiger Anwendung eine signifikante Reduktion der Plaquemenge im Approximalbereich (API) bedingten, was sich für eine suffiziente Plaquekontrolle als nützlich erweisen könnte.

Bei Personen, die dauerhaft an mittlerem bis starkem Mundgeruch leiden (Halitosis), sind weitere Studien nach dem Prinzip der Mehrfachanwendung über einen Zeitraum von drei Wochen unter Zuhilfenahme einer mechanischen Zungenreinigung notwendig. Der Fragestellung, inwieweit die beiden Testzahnpasten mit Eugenolölen für die Reduktion von morgendlich schlechtem Atem (Morning-Breath) geeignet sein könnten, könnte bei einer Versuchsgruppe mit entsprechenden Eigenschaften in einem analogen Versuchsaufbau wie bei den vorliegenden Studien (kombinierte Einmal-/Mehrfachanwendung), eventuell unter zusätzlicher Durchführung einer mechanischen Zungenreinigung, nachgegangen werden.

Bezüglich des Einsatzes der Zahnpasten mit Eugenolderivaten ist abschließend zu fordern, dass ihr langfristiger Einsatz in klinischen Studien über den Zeitraum von mindestens sechs Monaten auf Unbedenklichkeit zu überprüfen ist.

9 Anhang

9.1 Fragebogen zur Produktakzeptanz

Neben einem Fragebogen zu den Mundhygiene-Maßnahmen der zurückliegenden 14 Tage wurde von den Probanden drei Stunden nach dem Zähneputzen ein Fragebogen zur Produktakzeptanz ausgefüllt. Dieser beinhaltete folgende Fragen, auf die anhand einer neunstelligen Skala (1 - missfällt außerordentlich bis 9 - gefällt außerordentlich) geantwortet werden sollte:

- Wie beurteilen Sie das Aussehen der Zahncreme?
- Wie beurteilen Sie den Geruch der Zahncreme?
- Wie beurteilen Sie den Geschmack der Zahncreme?
- Wie beurteilen Sie die Aromaintensität der Zahncreme?
- Wie beurteilen Sie das Mundgefühl nach Anwendung der Zahncreme?
- Wie beurteilen Sie das Sauberkeitsgefühl im gesamten Mundraum nach Anwendung der Zahncreme?
- Wie beurteilen Sie den Nachgeschmack der Zahncreme?
- Hatten Sie ein frisches Mundgefühl nach der Anwendung der Zahncreme?
ja / nein
 - Wenn ja, wie lange hat das Frischegefühl (in Minuten) angehalten?
- Bei Studie zur Einmalanwendung zusätzliche Antwortmöglichkeit „hält noch an“
- Stellten Sie eine Änderung/Reduktion des Mundgeruchs nach der Anwendung der Zahncreme fest? ja / nein
 - Wenn ja, wie lange dauerte dieser Effekt (in Minuten) an?
 - Bei Studie zur Einmalanwendung zusätzliche Antwortmöglichkeit „hält noch an“
- Wie beurteilen Sie das Produkt insgesamt nach diesem Test?
- Würden Sie das Produkt kaufen? ja / nein
- Was hat Ihnen an dem Produkt besonders bzw. nicht gefallen? (Offene Frage, freie Antwort)

9.2 Merkzettel mit Verhaltensregeln während der Untersuchung zur Mehrfachanwendung

Allen Probanden wurde zur Erinnerung ein Merkzettel mit den Verhaltensregeln ausgehändigt (Abb. 9-1).

Hinweise zur Zahnpastastudie (Mehrfachanwendung):

... am Untersuchungstag:

- Erscheinen Sie zu allen Untersuchungsterminen nüchtern!
- Letzte Mundhygienemaßnahmen am Vorabend der Untersuchungen!
- Verzichten Sie auf stark riechende Kosmetika!
- Kein Genuss stark riechender Lebensmittel wie Knoblauch, Zwiebeln o.ä. am Vortag der Untersuchungen!
- Bringen Sie zum Kontrolltermin immer die getestete Zahnpasta und die Zahnbürste wieder mit!

... zum Zähneputzen:

- Putzen Sie 2x täglich mit 1 ml Zahnpasta für 2 min die Zähne (Stoppuhr benutzen!)
- Spülen Sie ausschließlich mit dem Inhalt des Bechers den Mund aus!
- Verwenden Sie keine anderen Zahnpasten und keine Mundwässer!
- Verwenden Sie ausschließlich die ausgehändigte Zahnbürste!
- Behalten Sie ihre sonstigen Mundhygienegewohnheiten bei! (Zungenreinigung und Zahnseide sind erlaubt)

... Sonstiges:

- Termine bei anderen Zahnärzten sind nur nach Absprache mit der Prü fzahnärztin gestattet.

Abb. 9-1: Probandeninformationsblatt zum Verhalten während der Untersuchung zur Mehrfachanwendung.

9.3 Fragebogen zu aufgetretenen Nebenwirkungen während der Studie zur Mehrfachanwendung

1. Hatten Sie während der Anwendung der Testzahnpaste Nebeneffekte oder Irritationen im Bereich des Mundes?..... ja nein => ENDE

1a. Zungenbrennen..... ja nein

1b. Geschmacksirritationen..... ja nein

1c. Schleimhautreizungen..... ja nein Lokalisation.....

1d. sonstiges:

Beschreiben Sie in eigenen Worten, wie sich das Problem äußert!

.....

2. Geben Sie auf einer Skala von 1 bis 5 die Intensität des Problems an

(1 - sehr geringe Intensität, 5 - sehr hohe Intensität)

1 2 3 4 5

3. Hatten Sie diese (oder ähnliche) Probleme bereits jemals außerhalb der Studie?..... ja nein => ENDE

wenn ja, wie oft? selten oft

regelmäßig unregelmäßig

Besteht ein zeitlicher Zusammenhang mit anderen Faktoren?

ja nein => ENDE

wenn ja, welche Einflussfaktoren sind das?

9.4 Fragebogen zu den Mundhygiene-Maßnahmen der zurückliegenden 14 Tage

Blutete Ihr Zahnfleisch? ja nein weiß nicht

Ließen Sie Ihre Zähne reinigen (professionelle Zahnreinigung)? ja nein

Wie häufig haben Sie Ihre Zähne geputzt? 1x/Tag 2x/Tag seltener häufiger

Welche Zahnpasta haben Sie benutzt?

Wann haben Sie das letzte Mal die Zähne geputzt (Datum, Uhrzeit)?

Bitte kreuzen Sie an!

	täglich	ca. 2-3x/ Woche	seltener	nie
Wie oft haben Sie Zahnseide verwendet?				
Wie häufig haben Sie Zahnhölzer verwendet?				
Wie oft haben Sie Zahnzwischenraumbürstchen benutzt?				
Haben Sie Mundwasser oder eine Spüllösung benutzt?	ja	nein		
Welches Mundwasser oder Spüllösung haben Sie verwendet?				
Wie oft haben Sie Ihre Zunge gereinigt?				
Womit haben Sie Ihre Zunge gereinigt (Zahn- bzw. Zungenbürste/Paste)?				
Wann haben Sie das letzte Mal die Zunge gereinigt (Datum, Uhrzeit)?				

Haben Sie Medikamente eingenommen? ja nein

Wenn ja, welche:

BITTE BEHALTEN SIE IHRE MUNDHYGIENE - GEWOHNHEITEN MÖGLICHST ÜBER DEN GESAMTEN ZEITRAUM DER STUDIE BEI UND GEBEN SIE ÄNDERUNGEN AN!

9.5 Fragebogen zur Mundhygiene seit dem Produktausgabetag (Studie zur Mehrfachanwendung)

Blutete Ihr Zahnfleisch? ja nein weiß nicht

Ließen Sie Ihre Zähne reinigen (professionelle Zahnreinigung)? ja nein

Wie häufig haben Sie Ihre Zähne geputzt? 1x/Tag 2x/Tag seltener häufiger

Wann haben Sie das letzte Mal die Zähne geputzt (Datum, Uhrzeit)?

Bitte kreuzen Sie an!

	täglich	ca. 2-3x/ Woche	seltener	nie
Wie oft haben Sie Zahnseide verwendet?				
Wie häufig haben Sie Zahnhölzer verwendet?				
Wie oft haben Sie Zahnzwischenraumbürstchen benutzt?				
Haben Sie Mundwasser oder eine Spüllösung benutzt?	ja	nein		
Welches Mundwasser oder Spüllösung haben Sie verwendet?				
Wie oft haben Sie Ihre Zunge gereinigt?				
Womit haben Sie Ihre Zunge gereinigt (Zahn- bzw. Zungenbürste/Paste)?				
Wann haben Sie das letzte Mal die Zunge gereinigt (Datum, Uhrzeit)?				

Haben Sie Medikamente eingenommen? ja nein

Wenn ja, welche:

BITTE BEHALTEN SIE IHRE MUNDHYGIENE - GEWOHN-
HEITEN MÖGLICHST ÜBER DEN GESAMTEN ZEITRAUM
DER STUDIE BEI UND GEBEN SIE ÄNDERUNGEN AN!

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten, die einen Beitrag zur Entstehung dieser Arbeit geleistet haben, danken.

Herrn **Prof. Dr. Klaus-Roland Jahn** für die Überlassung des Themas.

Herrn **PD Dr. Rainer Seemann** für Anleitung, Hilfestellung und technisches Know How sowie eine ehrliche Meinung.

Der gesamten **Abteilung für Zahnerhaltung** des Zentrums für Zahnmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum für die freundliche Bereitstellung der Materialien und des Arbeitsplatzes.

Meiner **Familie** und meinen **Freunden** für die aufmunternden Worte zwischendurch.

Und schließlich **allen Probanden** für die gewissenhafte Teilnahme.

11 Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

12 Erklärung an Eides statt

von:

Kirsten Tostmann

Korsörer Str. 7

10437 Berlin

„Ich, Kirsten Tostmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Untersuchung zur Halitosisreduktion mithilfe antibakterieller Aromaformulierungen in oralen Kosmetika* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 23.02.07

.....

(Kirsten Tostmann)