

## **6 Diskussion**

Es wird geschätzt, dass ca. die Hälfte der europäischen Bevölkerung zumindest gelegentlich an Mundgeruch leidet (Delanghe et al. 1996). Daher besteht ein großer Bedarf an wirksamen Hilfsmitteln zur Reduktion übler Mundgerüche. Die vorliegenden Studien wurden mit dem Ziel durchgeführt, eine Zahnpasta mit spezieller Wirkstoffkomponente hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf die Reduzierung von Mundgeruch bei Patienten einer Halitosis-Sprechstunde zu testen. Basierend auf vielversprechenden In-vitro-Studien wurden zwei neuartige Aromakompositionen mit Eugenolderivaten im Vergleich mit zwei Kontrollen mit dem antibakteriellen Wirkstoff Triclosan getestet. In den bisher unveröffentlichten In-vitro-Untersuchungen zeigten beide Aromaformulierungen eine antimikrobielle Aktivität und sollten in einer klinischen Pilot-Studie näher untersucht werden.

### **6.1 Diskussion der Methode**

#### **6.1.1 Design der Studien**

Analog zu relevanten aktuellen Studien (Brunette et al. 1998, Niles et al. 1999, Nogueira-Filho et al. 2002, Niles et al. 2003) und den ADA-Richtlinien (American Dental Association) wurden beide vorliegenden Studien nach dem Prinzip eines gekreuzten Vierwegetests (cross-over-study) mit Doppelblindstruktur durchgeführt. Neben zwei Testzahnpasten (Aromastoff I und Aromastoff II) gab es zwei Kontrollgruppen (Kontrolle I: Zahnpasta mit antibakterieller Wirksamkeit, Marktprodukt mit Triclosan; Kontrolle II: Zahnpasta mit handelsüblichem, herkömmlichem Mint-Aroma und 0,3% Triclosan-Gehalt).

Alle Probanden der Studie waren sowohl Mitglieder der Versuchsgruppen als auch der jeweiligen Kontrollgruppe. Durch dieses Verfahren war es möglich, probandenabhängige Unterschiede weitestgehend auszuschalten, und es konnte sichergestellt werden, dass jede Zahnpasta jeweils einmal an erster, zweiter, dritter sowie vierter Stelle im gesamten Versuchsablauf verwendet wurde. Systemische Fehler, die im Verlauf einer Studie durch eine unterschiedliche Compliance der Teilnehmer auftreten können, wurden damit auf ein Minimum reduziert. Die mit diesem Design verbundenen Nachteile, wie unterschiedliche Ausgangswerte, eine lange Studiendauer

und die damit assoziierte hohe Rate an Studienabbrüchen, wurden bewusst in Kauf genommen, da die Vorteile überwiegen. Mittels ANOVA konnte für beide Studien nachgewiesen werden, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der Gruppen bestanden.

Aufgrund des doppelblinden Charakters der Studien wussten weder die Untersucherin noch die Probanden, welche Zahnpasta aktuell getestet wurde. Darüber hinaus war der Untersucherin nicht bekannt, welcher Proband welcher Gruppe angehörte. Somit fand eine maximal objektive Geruchsvalidierung von Seiten der Untersucherin statt.

### **6.1.2 Methodisches Vorgehen**

Für die vorliegenden Studien wurde eine kombinierte Befunderhebung bestehend aus organoleptischer und instrumenteller Datenevaluation favorisiert. Obwohl die instrumentellen Messungen eine hohe Reproduzierbarkeit aufweisen und vom Untersucher unabhängig sind (siehe unten), stellen sie jedoch einen reinen Messwert dar, dessen Reduktion unter Umständen noch immer über einem sozial verträglichen Absolutwert liegen kann. Viel entscheidender bei Diagnostik und Therapie von etabliertem Mundgeruch ist die sensorische Beurteilung, die ein Produkt im Alltag als wirksam oder nicht wirksam charakterisiert (Rosenberg et al. 1992). Die sensorische Beurteilung der Atemluft gilt nach wie vor als Goldstandard auf dem Gebiet der Diagnostik von Mundgeruch (Rosenberg 1997). Sie ist jedoch häufig fehlerbehaftet, sei es durch subjektive Faktoren des Untersuchers (Rosenberg et al. 1992) als auch durch den maskierenden Effekt (masking effect) verschiedener Aromastoffe. Dieser kann bis zu 30 Minuten nach Anwendung zur Überlagerung des eigentlichen Geruches führen und erst danach einen Wirkungseintritt des Produktes im eigentlichen Sinne zulassen (Pitts et al. 1983). Diese Tatsache zeigt die Schwäche der organoleptischen Beurteilung auf. Daher ist bei den organoleptischen Befunden eine kritische und differenzierte Auswertung unter Beachtung möglicher Einflussfaktoren notwendig.

#### **6.1.2.1 Sensorische Beurteilung**

Bei der sensorischen Beurteilung wird die Atemluft des Patienten beurteilt und eine Einteilung in entsprechende Schweregrade vorgenommen. Die Messungen werden entweder unter Zuhilfenahme eines Röhrchens durchgeführt, welches durch einen

Sichtschutz reicht und bei dem Patienten das Gefühl der Scham reduzieren kann (Yaegaki et al. 2000) bzw. ohne räumliche Trennung in einem Abstand von ca. zehn Zentimeter oberhalb des Patientenmundes (Rosenberg et al. 1992). In den vorliegenden Studien wurde eine direkte organoleptische Beurteilung der Atemluft favorisiert, da alle Probanden aus dem Patientengut einer Mundgeruchsprechstunde stammten und bereits bei vorherigen Besuchen dort in gleicher Weise untersucht worden waren. Alle Probanden waren kooperativ und zeigten kein oder ein nur sehr gering ausgeprägtes Schamgefühl.

Nach Rosenberg (Rosenberg et al. 1991) erfolgt eine Einteilung des unangenehmen Mundgeruches in fünf Schweregrade (Skala von 0 bis 4, siehe Tab. 2-5, Seite 24). Die Richtlinien der American Dental Association beinhalten eine modifizierte Form dieser Festlegung und fordern eine Skala von 0 bis 5, andere Arbeitsgruppen verwendeten eine Neunpunktskala zur Geruchsvalidierung (Sharma et al. 1999, Olshan et al. 2000, Sharma et al. 2002, Hu et al. 2003). Nach den Erfahrungen der oben angesprochenen Mundgeruchsprechstunde entschied sich die Arbeitsgruppe der vorliegenden Studien für die Verwendung einer Fünfpunktskala analog zu Rosenberg, da eine Differenzierung von Mundgeruch in neun Schweregrade nicht notwendig erschien. Bei einer Fragestellung nach der tatsächlichen Bedeutung einer Reduktion um einen Grad auf einer Neunpunktskala, welche beispielsweise einer Veränderung von „mittelmäßig unangenehm“ zu „leicht unangenehm“ (Neunpunktskala von Hu (Hu et al. 2003), Reduktion von Wert 7 zu Wert 6) entspricht, wird deutlich, dass diese Reduktion bei Patienten mit stark ausgeprägtem Mundgeruch keine klinische Relevanz aufweist. Darüber hinaus wirft eine Anwendung dieser Skala weitere Fragen nach der praktischen Umsetzbarkeit der Geruchsdifferenzierung und des dafür erforderlichen Trainings auf.

Die organoleptischen Werte wurden von einer Zahnärztin erhoben und nach doppeltem Durchlauf notiert. Nach Doty et al. (Doty et al. 1982) haben Frauen häufig eine im Vergleich zu Männern besser ausgebildete Fähigkeit zur Geruchsdetektion und -differenzierung. Die Zahnärztin unterzog sich im Vorfeld der Untersuchung einer Kalibrierung (siehe Kapitel Material und Methoden), um bei den Probanden eine reproduzierbare, möglichst einheitliche, Bestimmung des Mundgeruches vornehmen zu können (Rosenberg et al. 1991, Rosenberg et al. 1992, Nachnani et al. 2005). Das Training erfolgte durch einen erfahrenen und in der Validierung von Gerüchen geübten Zahnarzt einer Mundgeruchsprechstunde.

Die organoleptischen Messungen wurden zeitlich vor den instrumentellen realisiert, um auszuschließen, dass die Untersucherin durch sehr hohe respektive niedrige Werte für die flüchtigen Schwefelverbindungen in ihrer organoleptischen Beurteilung beeinflusst werden und sich infolgedessen möglicherweise eine bestimmte Erwartungshaltung einstellen konnte.

### **6.1.2.2 Instrumentelle Messungen**

Die instrumentellen Messungen wurden mit einem Halimeter (Interscan Corporation, Chatsworth, CA., USA) durchgeführt. Die Grundlage der Verwendung dieses Sulfidmonitors bilden Studien von Rosenberg et al. (Rosenberg et al. 1991, Rosenberg et al. 1991, Rosenberg et al. 1992), die eine hohe Korrelation der Messwerte mit organoleptischen Befunden trainierter Geruchsrichter belegen. Rosenberg et al. wiesen für die Sulfidmonitore im Vergleich mit organoleptischen Messungen eine größere Reproduzierbarkeit und Empfindlichkeit zur Bestimmung von Geruchsreduktionen nach (Rosenberg et al. 1991, Rosenberg et al. 1992). Seemann et al. bestätigen eine hohe Reproduzierbarkeit der erhobenen Messwerte (Seemann et al. 2001, Seemann et al. 2004). Da der Halimeter einen eindeutigen Messwert anzeigt und eine Beeinflussung der Messwerte durch den Untersucher nicht möglich ist, bestand keine Notwendigkeit, eine zweite Person zur Durchführung der Messungen hinzuzuziehen.

Um zu verhindern, dass die Probanden während der instrumentellen Messungen Einsicht in ihre Messwerte hatten, wurde am Gerät eine Sichtblende angebracht (Abb. 2-6, Seite 28). So wurde sichergestellt, dass alle Angaben von Probandenseite zur Produktbeurteilung unabhängig von Veränderungen der VSC-Konzentrationen gemacht wurden.

Jede Einzelmessung erfolgte mit einem neuen Strohhalm der Marke Groggy (IKEA, Schweden). Innerhalb der handelsüblichen Abpackungen gab es vier verschiedene Farben. In Probemessungen im Vorfeld der Untersuchungen wurde der Frage nachgegangen, ob bestimmte, für die Farbgebung erforderliche, Inhaltsstoffe auch Einfluss auf die Messung flüchtiger Schwefelverbindungen nehmen könnten. Die Probemessungen mit verschiedenfarbigen Strohhalmen ergaben jedoch keine Unterschiede bezüglich der Evaluation flüchtiger Schwefelverbindungen. Trotzdem wurde bei jedem Probanden die Farbe des Strohhalmes notiert, die über den gesamten Versuchszeitraum beibehalten wurde, um auszuschließen, dass es an

unterschiedlichen Versuchszeitpunkten bzw. -tagen durch verschiedenfarbige Strohhalme zu veränderten VSC-Messungen kommen konnte.

Nach Quirynen et al. ist das fehlende Vermögen des Halimeters zur Unterscheidung der einzelnen schwefelhaltigen Komponenten (Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan und Dimethylsulfid) sowie zur Erkennung von mikrobiellen Gärungsprodukten wie Propion- und Buttersäure, Putreszin und Kadaverin als problematisch anzusehen (Quirynen et al. 2003). Zudem besteht eine erhöhte Sensitivität des Halimeters gegenüber Schwefelwasserstoff, die etwa doppelt so groß ist wie für Methylmercaptan (Richter 1996). Diskrepanzen zwischen objektiv feststellbarem Mundgeruch und Halimeterwerten können die Folge sein, die in diesem Falle nur mit Hilfe der Gaschromatographie oder in Zukunft möglicherweise auch mit der künstlichen Nase aufgeklärt werden können. Diese Diskrepanzen schienen jedoch für eine Verlaufskontrolle irrelevant zu sein und rechtfertigten den Einsatz eines teuren und zeitaufwändigen Gaschromatographen (Rosenberg et al. 1992) für die vorliegenden Studien nicht.

### **6.1.2.3 Datensicherheit**

In der Studie zur Einmalanwendung wurden die jeweils 30 Minuten zuvor erhobenen Daten des Tages abgedeckt und standen der Untersucherin nur in begründeten Fällen zur Plausibilitätsprüfung zur Verfügung.

Die Daten der Produktausgabetape (Baseline-Daten) der Mehrfachanwendung wurden während der gesamten Studiendauer unzugänglich aufbewahrt und konnten so die Untersucherin nicht beeinflussen.

### **6.1.2.4 Untersuchungszeitpunkt**

Alle Untersuchungen fanden am frühen Vormittag in nüchternem Zustand der Probanden statt, um tageszeitliche Schwankungen und nahrungsabhängige Veränderungen auszuschließen (Morris et al. 1949, Richter 1996).

### 6.1.3 Auswahl der Probanden

In der internationalen Literatur zu diesem Thema finden sich hauptsächlich Studien, in denen die mundgeruchreduzierende Wirkung verschiedener Agenzien an Studenten bzw. freiwilligen Probanden ohne etablierten Mundgeruch untersucht wurde [Übersicht bei (Roldan et al. 2003)].

An beiden vorliegenden Studien nahmen ausschließlich Patienten einer Mundgeruchsprechstunde als Probanden teil. Bei der Auswahl der Probanden wurden als „Normalwerte“ bei der Halimetermessung Werte zwischen 70 und 110 ppb angesehen (Seemann 2000) und nur Probanden rekrutiert, die einen morgendlichen VSC-Wert von mindestens 180 ppb (parts per billion) aufwiesen. Dies sollte zur Sicherung der klinischen Relevanz der Ergebnisse beitragen und deren Aussagekraft erhöhen. Alle Probanden wiesen eine Halitosis mit oraler Ursache auf und wurden ungeachtet ihrer täglichen Mundhygienegewohnheiten ausgewählt.

Bezüglich der Art und Frequenz der häuslich angewendeten Mundhygieneprodukte wurden keine Einschränkungen vorgenommen, da das Ziel dieser Zahnpastapilotstudie war, den Effekt der Zahnpasten im Rahmen einer üblichen häuslichen Mundhygiene zu untersuchen.

Ähnlich wie bei der chronischen Parodontitis kann auch bei bakteriell verursachtem Mundgeruch oralen Ursprunges davon ausgegangen werden, dass bei täglicher Interdentalraum- und Zungenreinigung niemals alle geruchsbildenden Bakterien vollständig beseitigt werden können. Nach antimikrobieller Therapie ist eine deutliche Reduktion flüchtiger Schwefelverbindungen die Folge (Seemann 2000), aber selbst diese Reduktion ist nur von kurzer Dauer. Nach dem Absetzen des Therapeutikums steigt die VSC-Konzentration wieder an. Die Ursachen sind wahrscheinlich in den zahlreichen Retentionsnischen der Mundhöhle wie Zungenzotten und -krypten, Parodontaltaschen, mikroskopisch kleinen Insuffizienzen an Kronen- und Füllungsrandern, Wurzeleinziehungen sowie Tonsillen und Interdentalräumen zu suchen. Daher können selbst bei intensiver täglicher Mundhygiene erhöhte VSC-Konzentrationen vorliegen, ohne, dass es sich um einen (nahezu) therapieresistenten Mundgeruch handelt und dies einen Ausschluss aus den vorliegenden Studien bewirkt hätte.

Die Probanden wurden unter Zugrundelegung weiterer Kriterien (siehe Kapitel 4.1.1.1) aus der Klientel der am Zentrum für Zahnmedizin der Charité stattfindenden

Mundgeruchsprechstunde rekrutiert: Raucher, Prothesenträger sowie Patienten mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme wurden angesichts einer möglichen Einflussnahme dieser Faktoren von den Studien ausgeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien zählte auch eine schwere, unbehandelte Parodontitis ( $PSI \geq 18$ ), da die daran beteiligten Mikroorganismen zu einer erhöhten VSC-Konzentration beitragen (Richter et al. 1964, Tonzetich 1971, Bastiaan et al. 1976, Lu 1982). Analog wurde mit Probanden verfahren, die eine systemische Erkrankung aufwiesen (Preti et al. 1997).

Das Alter der Probanden der Untersuchung zur Einmalanwendung variierte zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 22 und 65 Jahren (arithmetischer Mittelwert  $41,8 \pm$  Standardabweichung 12,2) respektive zwischen 25 und 68 Jahren bei der Untersuchung zur Mehrfachanwendung (arithmetischer Mittelwert  $43,9 \pm$  Standardabweichung 12,2) (Tab. 5-1). Eine Alterseingrenzung erschien nicht notwendig, da eine interdisziplinäre Studie demonstriert, dass Mundgeruch eine Problematik ist, die sich auf keine bestimmte Altersgruppe beschränkt (Seemann et al. 2004).

Um eine Beeinflussung der Messungen durch bestimmte Verhaltensweisen der Teilnehmer zu minimieren, wurde jeder Proband bei seinem Screening-Termin von der Untersucherin über die Verhaltensregeln während der Studien in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt. So durften die Probanden bei beiden Studien am Tage vor den Untersuchungen sowie am Untersuchungstag selbst aufgrund des Gehaltes von Allicin keine Zwiebeln oder Knoblauch zu sich nehmen, da Allicin ebenfalls vom Halimeter detektiert werden kann (Suarez et al. 1999). Die Probanden wurden ferner darüber aufgeklärt, dass sie zum Untersuchungstermin keine Parfüme und Haarsprays benutzen sollten, da es aufgrund des Gehaltes an Ethanol zu Irritationen des Sensors im Halimeter kommen kann (Rosenberg et al. 1992).

Die Maßnahmen zielten auf eine möglichst geringe Beeinflussung der stör anfälligen organoleptischen Methode (Kapitel 6.1.2.1) sowie der instrumentellen Messungen mittels Halimeter. Dies zog nach sich, dass für die Untersucherin die gleichen Verhaltensmaßregeln galten. Während sie an den Untersuchungstagen nicht nüchtern zu den Untersuchungen erscheinen musste, war es ihr z. B. nicht gestattet, Kaffee oder andere geruchsintensive Speisen zu konsumieren. Hinsichtlich der morgendlichen Mundhygiene verwendete sie an den Untersuchungstagen eine Zahnpasta ohne Menthol und Pfefferminzöl (Elmex mentholfrei, GABA GmbH, Lörrach, Deutschland).

## **6.1.4 Verwendete Materialien**

### **6.1.4.1 Zahnbürsten**

Für beide Studien wurde für jede Produkttestung eine neue, mittelharte Zahnbürste mit planem Borstenfeld (Elmex Sensitive, GABA GmbH, Lörrach, Deutschland, Abb. 4-9, Seite 59) verwendet, die als Standard in verschiedenen Zahnpasta-Studien Anwendung fand (Brunette 1996, Gerlach et al. 1998, Niles et al. 1999, Sharma et al. 1999, Nogueira-Filho et al. 2002, Rosin et al. 2002, Sharma et al. 2002, Hu et al. 2003, Niles et al. 2003). Durch die plane Gestaltung des Borstenfeldes der Elmex Sensitive ist ein Vergleich des Effektes der angewendeten Substanzen mit anderen Studien möglich, ohne dass dieser auf eine differente funktionelle Gestaltung des Borstenfeldes zurückzuführen sein könnte.

### **6.1.4.2 Zahnpasten**

Neben den beiden zu testenden Zahnpasten (Aromastoff I und Aromastoff II) wurden zwei Kontroll-Zahnpasten in die Untersuchung einbezogen, um die Ergebnisse im Anschluss der Untersuchungen mit denen anderer Autoren vergleichen zu können.

Als Kontrolle I fand eine Zahnpasta mit nachgewiesener antibakterieller Wirksamkeit Verwendung. Das verwendete Marktprodukt mit 1,5% Natriumlaurylsulfat und 0,3% Triclosan sowie einem stabilisierenden Copolymer (PVM/MA) führt zu einer Mundgeruchsreduktion, welche in verschiedenen Studien an Patienten mit schlechtem Atem unter Beweis gestellt worden ist. Sie erzielt eine organoleptisch messbare, zwölf Stunden anhaltende Wirkung bezüglich der Konzentration flüchtiger Schwefelverbindungen, selbst bei einmaliger Anwendung (Sharma et al. 1999, Sharma et al. 2002). Bei mehrfachem Gebrauch entwickelt dieses Marktprodukt eine effektive, über Nacht und darüber hinaus sieben Stunden anhaltende, signifikante Reduktion von VSC-Werten (Niles et al. 1999). Nach einwöchiger Anwendung zeigt sich eine 57%ige Reduktion flüchtiger Schwefelverbindungen (Gaschromatograph) (Niles et al. 2003), bei weiterer Anwendung kommt es zur kontinuierlichen Abnahme organoleptischer Parameter (Hu et al. 2003).

Die Kontrolle II wies neben einem Standard-Mintaroma die gleiche Natriumlaurylsulfat- und Triclosankonzentration wie das verwendete Marktprodukt auf, enthielt jedoch kein stabilisierendes Copolymer. Sie diente der Fragestellung, inwieweit die Art des



Aromastoffes neben einem antibakteriellen Zusatzstoff Einfluss auf die klinische Wirksamkeit einer Zahnpasta nehmen kann und wurde zum Vergleich mit der auf dem Weltmarkt etablierten Marktprodukt untersucht.

Eine Übersicht der Inhaltsstoffe aller Zahnpasten gibt die Tab. 4-1, Seite 50.

### **6.1.5 Anwendung der Zahnpasten**

Alle Probanden erhielten Instruktionen für das Verhalten während beider Studien in mündlicher sowie schriftlicher Form (Mehrfachanwendung: Abb. 9-1, Seite 133). Im Gegensatz zur Mehrfachanwendungsstudie durften die teilnehmenden Personen in der Untersuchung zur Einmalanwendung bereits am Vorabend der Untersuchung ihre Mundhygiene nicht mehr ausführen. Hintergrund hierfür war die Absicht, durch Unterlassen der abendlichen Mundhygiene die morgendliche Konzentration flüchtiger Schwefelverbindungen zu erhöhen und deutlichere Reduktionen herbeiführen zu können.

Die zu untersuchenden Zahnpasten wurden einmalig (Untersuchung zur Einmalanwendung) bzw. zweimal täglich über den Zeitraum von einer Woche (Untersuchung zur Mehrfachanwendung) zu je einem Gramm für die Dauer von zwei Minuten angewendet, was den normalen Gewohnheiten einer durchschnittlichen Person entspricht und eine möglichst große Praxisnähe und damit verbundene klinische Relevanz der Ergebnisse sichern sollte.

Im Anschluss an die Zahnreinigung spülten die Probanden einmalig mit einer geringen Menge Leitungswasser den Mund aus. Raven (Raven et al. 1996) publizierte, dass durch das Ausspülen der Mundhöhle im Anschluss an das Zähneputzen der Gehalt aktiver Wirkstoffe gesenkt wird, was den im Vergleich geringeren Effekt von Zahnpasten gegenüber Mundwässern auf die Mundgeruchsreduktion erklärt. In der vorliegenden Studie wurde dennoch eine kurzzeitige Mundspülung durchgeführt, um dem gleichzeitig vorhandenen maskierenden Effekt der Aromastoffe entgegenzuwirken (Pitts et al. 1983) und realistische Verhältnisse der Produkthanwender in der täglichen Praxis nachzuempfinden.

### **6.1.6 Studiendauer**

Die meisten Studien zur Mundgeruchsreduktion erstrecken sich ausschließlich über einen kürzeren Zeitraum von durchschnittlich wenigen Minuten bis zu zwölf Stunden (Greenstein et al. 1997, Waler 1997, Brunette et al. 1998, Sharma et al. 1999, Suarez et al. 2000, Sharma et al. 2002). Gerlach et al. (Gerlach et al. 1998) publizierten, dass sich erst bei häufigerem Gebrauch über einen Zeitraum von drei Wochen durch auftretende kumulative Effekte Aussagen zur tatsächlichen klinischen Wirksamkeit ableiten lassen, was in der Folge von anderen Arbeitsgruppen Beachtung und Umsetzung fand (Niles et al. 1999, Nogueira-Filho et al. 2002, Hu et al. 2003, Niles et al. 2003).

Die beiden vorliegenden Studien bauen aufeinander auf und orientieren sich damit an den Empfehlungen der ADA-Richtlinien: nach einmaliger Anwendung der Zahnpasten wurde die zweimal tägliche Anwendung über insgesamt eine Woche, was der häuslichen Mundhygienepraktik einer durchschnittlichen Person nahe kommt, untersucht. So liegen Ergebnisse im Kurzzeitbereich ebenso wie nach praxisnaher Mehrfachanwendung vor.

In den Richtlinien der ADA (American Dental Association) besteht die Forderung nach einer dreiwöchigen Zahnpasta-Anwendung, von der in der vorliegenden Untersuchung zur Mehrfachanwendung Abstand genommen wurde. Gründe dafür waren die ohnehin sehr lange Studiendauer von insgesamt zehn Wochen aufgrund des gekreuzten Vierwegetests inklusive Washout und die damit verbundene hohe Rate an Dropouts sowie die fehlende Bereitschaft mehrerer Probanden, der Studie über einen noch längeren Zeitraum zur Verfügung zu stehen. Darüber hinaus war das Ziel der Pilotstudie, mit den neuen Aromastoffen eine erste Tendenz aufzuspüren, inwieweit die In-vitro-Resultate auch in vivo erzielt werden können.

## **6.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **6.2.1 Organoleptische Parameter**

#### **6.2.1.1 Atmen und Zählen**

Für alle Produkte war in der Untersuchung zur Einmalanwendung direkt nach der Anwendung eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des organoleptisch messbaren Mundgeruches zu finden. Im direkten Vergleich der Produkte (ANOVA) zu

den einzelnen Untersuchungszeitpunkten ergab sich im organoleptischen Befund des Zählens und Ausatmens zum Zeitpunkt fünf Minuten nach Anwendung eine statistisch signifikante stärkere Reduktion für Aromastoff I gegenüber Kontrolle I. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Zahnpasta mit Aromastoff I einen höheren Gehalt an geruchsmodifizierenden Eugenolderivaten aufweist als das Marktprodukt, welches verhältnismäßig geruchsneutral ist. Daher ist die aufgetretene signifikante Reduktion wahrscheinlich zu vernachlässigen, da diese vermutlich auf eine Überdeckung des schlechten Mundgeruches für einen kurzen Zeitraum zurückzuführen ist (masking effect) (Pitts et al. 1983). Pitts et al. stellten fest, dass alle organoleptischen Parameter bis zu 30 Minuten nach Anwendung eines Produktes dem maskierenden Einfluss enthaltener Aromastoffe (z. B. Nelkenöl) unterliegen. Die These des maskierenden Effektes wird dadurch unterstützt, dass es in der vorliegenden Studie zu einer raschen Rückkehr zu allen organoleptischen Ausgangsbefunden kam und sich dies bereits bei der zweiten Kontrollmessung nach 30 Minuten abzeichnete. Wegen des Messintervalls von 30 Minuten kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie rasch die Zunahme des Mundgeruches zwischen 30 und 60 Minuten erfolgte.

Bereits nach einer Stunde war bei allen Produkten beim Atmen im Mittel wieder ein organoleptisch wahrnehmbarer deutlicher Mundgeruch festzustellen (Wert  $\geq 2$  auf der Skala von 0 - 4; Reduktion bezüglich der Ausgangswerte  $\leq 30\%$ ), obwohl noch immer signifikante Reduktionen im Vergleich zu den Ausgangswerten für die Aromastoffe I und II vorlagen (bis 120 respektive 60 Minuten). Bei Olshan et al. (Olshan et al. 2000) war nach einmaliger Anwendung einer Testzahnpasta mit ätherischen Ölen an einer Versuchsgruppe mit Morning-Breath organoleptisch bis zu 120 Minuten eine signifikante Reduktion der relevanten Parameter bezüglich der Baseline-Werte messbar (Ausatemluft). Zugleich wurde zu diesem Zeitpunkt auch die Schwelle für mittleren unangenehmen Mundgeruch erreicht (Wert  $\geq 7$  auf einer Skala von 1 - 9).

Innerhalb der Kategorie des Zählens erstreckte sich die signifikante Reduktion für die Zahnpasta mit Aromastoff II und Kontrolle I sogar auf 150 Minuten, jedoch lagen beide Werte oberhalb der Grenze zu bereits wieder deutlich wahrnehmbarem Mundgeruch (Wert  $\geq 2$ , Skala 0 - 4). Die am längsten andauernde Reduktion organoleptischer Parameter beim Zählen unterhalb eines deutlich wahrnehmbaren Mundgeruchs, die zugleich signifikant war, erfolgte durch die Aromastoffe I und II und verlor sich 90 Minuten nach der Anwendung.

Zusammenfassend ließ sich bei einmaliger Anwendung eine leichte Überlegenheit der Zahnpasta mit Aromastoff I gegenüber den anderen Zahnpasten feststellen. Dieser Effekt besitzt jedoch bei einmaliger Anwendung in der Therapie von Halitosis-Patienten keine klinische Relevanz.

Aufgrund der starken Abhängigkeit der Ergebnisse vom masking effect und der geringen Unterschiede, die nur als Tendenzen gewertet werden können, sollte in einer sich anschließenden Untersuchung zur Mehrfachanwendung geprüft werden, inwieweit sich aus den Tendenzen ein eventueller klinisch relevanter Effekt bei Mehrfachanwendung (kumulativer Effekt) über einen Anwendungszeitraum von sieben Tagen ergibt (Gerlach et al. 1998).

Nach einer einwöchigen Anwendung, in der die Zahnpasten von den Teilnehmern ausschließlich im Bereich der Zähne angewendet wurden, ließ sich für keine der Pasten eine Reduktion der organoleptischen Werte feststellen.

Aus klinischer Sicht sind daher alle getesteten Zahnpasten ungeeignet, bei Patienten mit oraler Halitosis und deutlich erhöhten VSC-Werten zu einer Elimination des organoleptisch messbaren Mundgeruchs zu führen.

#### **6.2.1.2 Geruch des Zungenbelages**

Bezüglich des Geruches des Zungenbelages erfolgte bei einmaliger Zahnreinigung einzig durch Aromastoff I unmittelbar nach der Anwendung eine signifikante Reduktion. Diese ist wahrscheinlich auf den masking effect von bis zu 30 Minuten nach Anwendung zurückzuführen (Pitts et al. 1983). Daher wird dieses Ergebnis von einer weiteren Diskussion ausgeschlossen.

Es kam vielmehr zu einem generellen Anstieg des Zungengeruches gegenüber den Baseline-Werten, der ab 90 Minuten für alle Produkte signifikant war (T-Test, Abb. 5-4, Seite 69). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Kolonisation des Zungenbelages und damit die Freisetzung flüchtiger Schwefelverbindungen durch andauernde Nahrungskarenz zunehmen. Ursächlich hierfür verantwortlich könnten die Stagnation des Speichelflusses und das Ausbleiben des mechanischen Abriebs der Zungenoberfläche durch vorbeigleitende Nahrung sein (Christensen 1998, Kison 2004). Auch in der sich anschließenden Untersuchung zur Mehrfachanwendung konnte keine Beeinflussung des Geruches des Zungenbelages festgestellt werden.

Eine ausschließlich im Bereich der Zähne angewendete Zahnpasta ist demnach weder bei einmaliger noch regelmäßiger Anwendung über sieben Tage in der Lage, den vom Zungenbelag ausgehenden Geruch positiv zu beeinflussen.

### **6.2.1.3 „Ah“-Sagen bei herausgestreckter Zunge**

Die Beurteilung der Atemluft bei herausgestreckter Zunge und „Ah“-Sagen erfuhr bei allen Pasten unmittelbar nach der Anwendung (Untersuchung zur Einmalanwendung) eine signifikante Reduktion, welche jedoch bereits bei der folgenden Messung nach 30 Minuten bei keinem Produkt größer als 28% und in der Folge weiter rückläufig war und daher aus klinischer Sicht als irrelevant einzustufen ist (masking effect).

Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung, in der die Zahnpasten nicht in direkten Kontakt mit der Zunge kamen, zeigte Hoshi, dass eine Formulierung bestehend aus 0,75% Zinkzitat, 0,3% Triclosan und 0,7-1,6% ätherischen Ölen (Signal Global, Unilever Großbritannien) bei einmaliger Applikation direkt auf die Zunge und nachfolgende Durchmischung durch Zungenbewegungen zu signifikanten VSC-Reduktionen (Halimeter) für die Dauer von mindestens vier Stunden führte (Hoshi et al. 1996). Ob auch ohne direkte Zahnpasta-Applikation auf die Zunge durch Mehrfachanwendung signifikante Reduktionen entstehen könnten, welche organoleptisch verifizierbar sind, wurde in der nachfolgenden Studie untersucht (Untersuchung zur Mehrfachanwendung).

Die vorliegenden Ergebnisse der Untersuchung zur Mehrfachanwendung zeigen, dass es auch nach einwöchiger Anwendung verschiedener Zahnpasten mit antimikrobiellen und ätherischen Zusätzen zu keiner Beeinflussung der Atemluft bei herausgestreckter Zunge kam. Ein kumulativer Effekt nach einwöchiger Anwendung innerhalb dieser organoleptischen Kategorie kann somit ebenfalls ausgeschlossen werden. Inwieweit er sich nach einer dreiwöchigen Anwendung einstellt (Gerlach et al. 1998), könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Während bei einmaliger Anwendung der maskierende Effekt durch ätherische Öle und sonstige Aromastoffe die kurzzeitige Abnahme erklärt, scheint darüber hinaus in beiden Studien der Zungenbelag, der keiner Beeinflussung durch eine ausschließlich im Bereich der Zähne applizierten Zahnpasta unterliegt, von so großer Bedeutung zu sein, dass es zu keiner klinisch relevanten Reduktion organoleptischer Parameter bei herausgestreckter Zunge und „Ah“-Sagen kam. Kison postuliert, dass durch die

Zungenbewegungen und das Vibrieren bei der Lautäußerung Bakterien aus der Tiefe der Zungenfurchen an die Oberfläche penetrieren und dort mitsamt der gebildeten VSCs freigesetzt werden (Kison 2004). Eine auf verminderten Zungengeruch zurückgehende Geruchsreduktion scheint daher nur bei gleichzeitiger mechanischer Belagskontrolle, gegebenenfalls unter zusätzlicher Anwendung chemischer Substanzen, zu erwarten zu sein (Yaegaki et al. 2002, Kison 2004).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keine der Zahnpasten nach einmaliger Anwendung zu einer klinisch relevanten Reduktion organoleptischer Parameter führte. Nach einer täglich zweimaligen Anwendung über die Dauer von einer Woche zeigte sich für keine der Pasten eine Reduktion irgendeines organoleptischen Wertes.

Aus klinischer Sicht erscheinen daher alle getesteten Zahnpasten ungeeignet, bei Patienten mit oraler Halitosis zu einer Verminderung des organoleptisch feststellbaren Mundgeruchs führen zu können.

### **6.2.2 Instrumentelle Parameter**

Bezüglich der Halimetermesswerte traten in der Untersuchung zur Einmalanwendung nur schwach ausgeprägte Reduktionen auf, die einen Wert von 27% zu keinem Zeitpunkt überschritten. Bei einmaliger Anwendung zeigte sich bei den instrumentellen Messungen eine leichte Überlegenheit des Aromastoffes I und etwas weniger ausgeprägt des Aromastoffes II sowie der Kontrolle II. Den längsten Effekt hatte Aromastoff I bei den Messungen im Mundraum (180 Minuten) und die Kontrolle II bei den Messungen über dem dorsalen Teil der Zunge (90 Minuten). Aufgrund der kurzen Dauer der signifikanten Reduktionen sind alle Produkte aus klinischer Sicht bei einmaliger Anwendung nicht in der Lage, deutlich ausgeprägten Mundgeruch über einen nennenswerten Zeitraum hinweg zu unterdrücken. Die Ergebnisse der organoleptischen Untersuchung wurden hierdurch bestätigt.

Nach der vorausgegangenen Untersuchung zur Einmalanwendung lag der Interessenschwerpunkt der Studie zur Mehrfachanwendung darin, herauszufinden, inwieweit kumulative Effekte bei täglicher Anwendung über einen Zeitraum von sieben Tagen wirksam werden (Gerlach et al. 1998) und sich klinisch relevante Effekte ergeben. Die Ergebnisse des zweiten Teiles der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich bei den Zahnpasten mit Eugenolderivaten unter dauerhafter Anwendung

möglicherweise kumulative Effekte einstellen können. In der vorausgegangenen Untersuchung zur Einmalanwendung zeigte sich bei den Messungen der flüchtigen Schwefelverbindungen im Mundraum bereits eine leichte Überlegenheit des Aromastoffes I und etwas weniger ausgeprägt des Aromastoffes II sowie der Kontrolle II (siehe oben). Bei der Messung über der Zunge nach Mehrfachanwendung konnte die Kontrolle II ihre Wirksamkeit konsolidieren (24,3% Reduktion) und die Aromastoffe I und II in Abhängigkeit von der Konzentration erstmals entfalten (18,7% bzw. 28,4% Reduktion).

Während die Zahnpasta mit Aromastoff I bei zweimal täglicher Anwendung über einen Zeitraum von einer Woche nur im Bereich der Zunge zu einer statistisch signifikanten VSC-Reduktion führte, gelang dies bei der Kontrolle II und Aromastoff II auch im Bereich der Mundhöhle (Abb. 5-9, Abb. 5-10, Seite 82 ff.). Das bedeutet, dass es nur dann zu einer signifikanten Reduktion der VSCs in der Mundhöhle kam, wenn im Bereich der Zunge ebenfalls signifikante Reduktionen in bestimmter Höhe vorlagen. Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint hierfür eine minimale signifikante Reduktion zwischen 18,7 und 24,3% im Bereich der Zunge notwendig zu sein.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass der dorsale Teil der Zunge vermutlich als wichtige Geruchsquelle von Mundgeruch infrage kommt und in die kausale Therapie einbezogen werden muss.

Da die signifikanten Reduktionen über der Zunge höher waren als diejenigen im gesamten Mundraum ist weiterhin anzunehmen, dass die Zunge bzw. der Zungenbelag nicht die alleinigen Faktoren bei der Mundgeruchsentstehung sein können. Nach Ausschaltung der Geruchsquelle Zunge bzw. Zungenbelag kommen bakterielle Beläge in Form von interdentaler und subgingivaler Plaque infrage (Delanghe et al. 1996, Seemann et al. 2004), die zur Persistenz von erhöhten VSC-Werten im Bereich der Mundhöhle beitragen.

Während die subgingivale Plaque hinsichtlich Quantität und Qualität nicht untersucht worden ist, nahm die Menge interdentaler Plaque nach einwöchiger Anwendung der Zahnpasten mit den Aromastoffen I und II signifikant ab (20,5 respektive 16,0%, Tab. 5-23, Seite 83). Eine quantitative Verminderung der interdentalen Plaque könnte aufgrund der engen Verwandtschaft zum Zungenbelag eine gleichzeitige Verringerung desselben nach sich ziehen (Roldan et al. 2003). Menge und Geruchsintensität des Zungenbelages blieben jedoch bei allen Produkten nach einwöchiger Anwendung unverändert. Es kann vielmehr ein quantitativ und zum Teil qualitativ veränderter

interdentaler Belag angenommen werden, welcher vermutlich einen geringeren Gehalt an schwefelproduzierenden Mikroorganismen aufwies. Durch die räumliche Nähe beeinflusst dieser möglicherweise alle in der Mundhöhle befindlichen Bakterienkolonien, inklusive diejenigen des Zungenbelages.

Die größere Reduktion der VSC-Werte über der Zunge und im Mundraum (Abb. 5-9 und Abb. 5-10, Seite 82 ff.) der Zahnpasta mit Aromastoff II gegenüber Aromastoff I lässt sich vermutlich auf den etwa doppelt so hohen Gehalt an Eugenolderivaten innerhalb der Aromaformulierung zurückführen. Zwischen den Produkten bestanden jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede (ANOVA,  $p > 0,05$ ).

Innerhalb der instrumentellen Parameter ließ sich eine leichte Überlegenheit der Kontrolle II und Aromastoff II gegenüber Aromastoff I und Kontrolle I feststellen, da ihre tägliche Verwendung zu einer signifikanten Reduktion der VSC-Werte in der Mundhöhle und im Bereich der Zunge führte. Hierbei sind allerdings die geringeren Ausgangswerte und Standardabweichungen der beiden schlechteren Produkte zu beachten (Tab. 5-22, Seite 81). Signifikante Unterschiede zwischen den Produkten lagen zu keinem Zeitpunkt vor.

### **Zusammenfassung**

Bezüglich der organoleptischen Messgrößen ist keine der getesteten Zahnpasten weder bei einmaligem noch bei mehrfachem Gebrauch geeignet, bei Personen mit deutlich ausgeprägtem Mundgeruch eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des Mundgeruches herbeizuführen.

Die instrumentellen Messungen bestätigen im Wesentlichen die organoleptischen Befunde. Für die Kontrolle II und Aromastoff II zeigen sie bei Mehrfachanwendung eine leichte Überlegenheit gegenüber den anderen Zahnpasten. Die vorliegenden signifikanten Reduktionen besitzen bei der Halitosis-Klientel jedoch nur eine geringe klinische Relevanz, da auch nach signifikanter Reduktion VSC-Werte vorliegen, die für deutlich ausgeprägten Mundgeruch sprechen.

Inwieweit sie allerdings bei Patienten mit morgendlich schlechtem Atem (sog. Morning-Breath) (siehe Kapitel 2.3.1.5) eine Wirkung entfalten (Suarez et al. 2000, Quirynen et al. 2002), könnte Gegenstand weiterführender Studien mit entsprechender Klientel sein. Die signifikante Reduktion der VSC-Werte von bis zu 30% bei der Halimetermessung



nach einwöchiger Anwendung legt eine solche Vermutung nahe, wenn es gelingt, auch die organoleptischen Werte auf ein sozial verträgliches Niveau zu vermindern.

### **6.2.3 Diskrepanz zwischen sensorischen und instrumentellen Werten**

Die Diskrepanz zwischen organoleptischer und instrumenteller Beurteilung in der Untersuchung zur Einmalanwendung mit niedrigeren organoleptischen als instrumentellen Werten könnte dadurch zu erklären sein, dass eine Täuschung der menschlichen Nase nicht auszuschließen ist. Die Zahnpasten können trotz des Spülens mit Wasser direkt nach der Anwendung durch die enthaltenen Aromastoffe einen unangenehmen Geruch überdecken [masking effect (Pitts et al. 1983)].

In der Untersuchung zur Mehrfachanwendung kommt zur Erklärung der Diskrepanz die Möglichkeit in Betracht, dass auch nach (signifikanter) Reduktion der instrumentellen Werte noch immer erhöhte organoleptische Werte festgestellt werden, die auf die besondere Probandenklientel (Halitosis-Patienten mit in der Regel hohen Baseline-Werten) zurückzuführen sind. Darüber hinaus existiert eine unterschiedliche Sensitivität der menschlichen Nase im Vergleich zum Halimeter, der deutlich sensibler auf Konzentrationsschwankungen von Schwefelwasserstoff als auf Methylmercaptan reagiert (Tonzetich et al. 1976, Richter 1996) (siehe Kapitel 2.4.2.3). So ist es möglich, dass eine Verringerung des Anteiles von Schwefelwasserstoff im Bereich der instrumentellen Messung mittels Halimeter zu einer Reduktion führt, diese aber mit der menschlichen Nase (noch) nicht wahrgenommen werden kann. Das menschliche Geruchsorgan reagiert sensibler auf Konzentrationsschwankungen von Methylmercaptan als von Schwefelwasserstoff. Bei einer selektiven Reduktion der Schwefelwasserstoff-Anteile ist diese mit dem Halimeter detektierbar, nicht zwingend jedoch auch mit der Nase. Ein weiteres Problem ist die komplexe Zusammensetzung des Mundgeruches, der neben flüchtigen Schwefelverbindungen auch aus Produkten des mikrobiellen Gärungsprozesses besteht (Quirynen et al. 2003). Stoffe wie Kadaverin und Putreszin können vom Halimeter nicht quantifiziert werden. Solange sich die Konzentration dieser Stoffe nicht verändert, wird die menschliche Nase einen nahezu gleichbleibenden Sinneseindruck hervorrufen, ungeachtet etwaiger Reduktionen der Schwefelverbindungen. Für eine zweifelsfreie Abklärung bedarf es an dieser Stelle des Einsatzes eines Gaschromatographen (Kapitel 2.4.2.2). In der Zukunft

kann die Analyse der Einzelkomponenten möglicherweise auch mit Hilfe einer sogenannten künstlichen Nase erfolgen (Kapitel 2.4.2.4).

Die oben angeführten Punkte zeigen die Schwäche und Fehleranfälligkeit der organoleptischen Beurteilung auf. Zur Sicherung der organoleptischen Messungen kann ein Geruchsrichter-Panel von zwei bis drei trainierten Richtern eingesetzt werden, die unabhängig voneinander die organoleptischen Messungen vornehmen (siehe Kapitel 2.4.1) (Rosenberg et al. 1992). Dies könnte in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden.

## **6.2.4 Triclosanhaltiges Marktprodukt**

### ***6.2.4.1 Organoleptische Parameter***

Im Vergleich der organoleptischen Befunde zwischen den Produkten zeigte das verwendete Marktprodukt in der vorliegenden Untersuchung zur Einmalanwendung unmittelbar nach der Anwendung gegenüber der „besten“ Zahnpasta (Aromastoff I) die geringste Reduktion, welche statistisch signifikant war (ANOVA,  $p < 0,05$ ). Wie oben beschrieben ist die aufgetretene signifikante Reduktion zu vernachlässigen, da diese wahrscheinlich auf eine Überdeckung des schlechten Mundgeruches durch Aromastoffe für einen kurzen Zeitraum zurückzuführen ist (masking effect) (Pitts et al. 1983).

Vergleichbare Ergebnisse publizierte jedoch auch die Arbeitsgruppe um Gerlach, die 375 Probanden mit starkem Mundgeruch (Baseline-Werte  $\geq 4$  auf Skala von 0 - 5) untersuchte. Nach einer einmaligen Anwendung zeigte das Marktprodukt im Vergleich mit den anderen Testzahnpasten [0,45% Zinnfluorid (Crest Gum Care); 0,243% Natriumfluorid und 5% Pyrophosphat (Crest Tartar Protection)] über einen Zeitraum bis acht Stunden organoleptisch die geringsten Reduktionen. Zum Zeitpunkt von drei Stunden nach einmaliger Anwendung war es hochsignifikant schlechter als die beste Zahnpasta (Zinnfluorid) (ANOVA,  $p < 0,001$ ).

Im weiteren Verlauf fanden sich in der vorliegenden Untersuchung zur Einmalanwendung signifikante Reduktionen für das Marktprodukt in der Kategorie des Atmens bis zu 30 Minuten und innerhalb der Kategorie des Zählens bis 150 Minuten. Beim Atmen entsprachen die durchschnittlichen Werte bei Ablauf der signifikanten Reduktion genau der Schwelle von deutlich wahrnehmbarem Mundgeruch (Wert 2 auf einer organoleptischen Skala von 0 bis 4). Die signifikante Reduktion endete zeitgleich

mit dem anzunehmenden Ende des masking effects (Pitts et al. 1983). Es ist daher davon auszugehen, dass es per se zu keiner „echten“ Reduktion organoleptischer Parameter durch das Marktprodukt beim Atmen kam.

Beim Zählen dauerte die signifikante Reduktion bis 150 Minuten, jedoch war bereits nach 60 Minuten wieder ein deutlich organoleptisch feststellbarer unangenehmer Mundgeruch vorhanden (Wert  $\geq 2$ , Skala 0 - 4). Die zeitliche Unstimmigkeit ist möglicherweise mit der Klientel von Halitosis-Patienten zu erklären, die aufgrund höherer Ausgangswerte nach signifikanten Reduktionen im Zweifelsfalle noch immer wahrnehmbaren Mundgeruch aufweisen bzw. die Schwelle hierzu schneller wieder erreichen.

Das schlechte Abschneiden des Marktproduktes in der Untersuchung zur Einmalanwendung war überraschend, da in verschiedenen Studien seine Wirksamkeit bei einmaliger Anwendung nachgewiesen wurde (Sharma et al. 1999, Sharma et al. 2002, Hu et al. 2003). Sharma et al. (Sharma et al. 1999, Sharma et al. 2002) wiesen in zwei doppelblinden Parallel-Studien nach, dass das Marktprodukt bei einmaliger Anwendung eine Langzeitwirkung von mindestens zwölf Stunden entwickelte und unangenehmen Mundgeruch in neutralen Geruch verwandelte (organoleptische Skala von 1 - 9, baseline  $> 6$ , nach zwölf Stunden  $< 5$ ). Bei Sharma war das Einschlusskriterium ein unangenehmer Mundgeruch (1999) bzw. eher unangenehmer Mundgeruch (2002).

Eine Arbeitsgruppe um Hu (Hu et al. 2003) untersuchte im Jahre 2003 die Wirksamkeit von Colgate Total Advanced Fresh auf Mundgeruch, nachdem Pilch et al. nachgewiesen hatten, dass Colgate Total Advanced Fresh die gleiche antibakterielle Aktivität wie das in dieser Untersuchung verwendete Marktprodukt aufweist (Pilch et al. 2003). Vier Stunden nach einmaliger Anwendung der Zahnpasten lag noch eine signifikante Reduktion von 55,4% vor. Die Probandenklientel wies Baseline-Werte auf, die einem deutlich unangenehmen bis sehr unangenehmen Mundgeruch entsprachen (organoleptische Neunpunktskala,  $> 7$ ). Hus Ergebnisse ließen auf eine klinische Wirksamkeit von Colgate Total AF schließen, die unangenehmen bis sehr unangenehmen Mundgeruch in einen eher angenehmen Geruch verwandelte [Neunpunktskala, Reduktion von 8 auf 4 (gerundet)]. Seine Ergebnisse können jedoch durch die vorliegende Studie zur Einmalanwendung nicht bestätigt werden.

Bei allen Vergleichsstudien ist zu beachten, dass ausschließlich Patienten rekrutiert wurden, die lediglich schlechten Atem aufwiesen, jedoch vermutlich nicht der Gruppe der Halitosis-Patienten angehörten, da explizite Hinweise seitens der Autoren fehlen.

Die Untersuchung zur Mehrfachanwendung bestätigte das schlechte Abschneiden des Marktproduktes in der vorausgegangenen Untersuchung zur Einmalanwendung. Nach einwöchiger Anwendung zeigte sich keine Veränderung organoleptischer Parameter. Es traten keinerlei Signifikanzen auf. Die Ergebnisse stehen damit in Kontrast zu den Resultaten von Hu (Hu et al. 2003), der für das verwendete Marktprodukt nach einwöchiger Anwendung eine signifikante Reduktion organoleptischer Parameter von 53% nachwies. Gerlach äußerte sich in seinen Untersuchungen, analog zu der vorliegenden Studie, ebenfalls kritisch, da er nach fünftägiger Anwendung für das Marktprodukt keine organoleptisch feststellbare Reduktion fand und ihm eine diesbezügliche Wirksamkeit absprach (Gerlach et al. 1998).

Die sehr stark divergierenden Ergebnisse der verschiedenen Autoren und der vorliegenden Studien können darauf zurückzuführen sein, dass von Sharma und Hu et al. eine andere organoleptische Skala verwendet wurde, die - anders als bei den vorliegenden Studien - von 1 bis 9 reichte und so Variationen bei der Beurteilung eines Mundgeruches auftreten können. Eine allgemeingültige Einstufung, was unangenehm und was angenehmen Mundgeruch ausmacht, ist sehr schwer zu treffen. Die Kriterien für unangenehmen Mundgeruch und die erforderlichen Schweregrade lassen sich nur schwer objektivieren. Ob innerhalb der gleichen Skala tatsächlich alle Geruchsrichter beispielsweise leichtem unangenehmen Mundgeruch den gleichen Wert zuordnen, ist fraglich. Treten bei der Differenzierung Variationen von nur  $\pm$  einem Grad auf, kann das Ergebnis stark beeinflusst werden. Bei einer vereinfachten Skala (Vierpunkt- respektive Fünfpunktskala) sind die graduellen Unterschiede größer und ermöglichen nach Ansicht der Autorin eine verlässlichere Geruchsbeurteilung, auch durch verschiedene Untersucher.

Die Anzahl der trainierten Geruchsrichter, die die sensorische Beurteilung vornehmen, beeinflusst ebenfalls die Ergebnisse, wobei eine größere Anzahl von trainierten Geruchsrichtern eine mögliche Verfälschung der Messwerte vermindert. Während in den Vergleichsstudien vier trainierte Geruchsrichter zum Einsatz kamen, nahm in den vorliegenden Untersuchungen eine trainierte Person die Geruchsbeurteilung vor. Bei

Gerlach et al. (Gerlach et al. 1998) kamen zwei unabhängig voneinander arbeitende trainierte Geruchsrichter und eine organoleptische Skala von 0 bis 5, die der Skala der vorliegenden Studien ähnelte, zum Einsatz. Seine Ergebnisse sind mit denen der vorliegenden Studien vergleichbar.

#### **6.2.4.2 Instrumentelle Parameter**

Bei einmaliger Anwendung waren für das verwendete Marktprodukt keinerlei signifikante Reduktionen bezüglich der Halimeterwerte der Ausgangsuntersuchung zu verzeichnen. Gerlach et al. berichten übereinstimmend, dass für dieses Produkt nach einmaliger Testung bis zu acht Stunden nach Anwendung im Vergleich zur Negativkontrolle Wasser keine signifikanten Reduktionen der VSC-Werte auftraten (Gerlach et al. 1998).

Das schlechte Abschneiden des Marktproduktes in der Untersuchung zur Einmalanwendung wurde in der nachfolgenden Studie bestätigt. Nach einwöchiger Anwendung zeigte sich, dass innerhalb der instrumentellen Messungen weder im Bereich der Zunge noch im Mundraum irgendeine signifikante Reduktion feststellbar war. Somit scheint das eingesetzte Marktprodukt für eine therapeutische Anwendung bei Patienten mit Halitosis nicht geeignet zu sein. Ähnliche Resultate veröffentlichte Gerlach, der bezüglich der instrumentellen Messungen mittels Halimeter ausschließlich drei Stunden nach der letzten Applikation im Anschluss an eine insgesamt fünftägige Anwendung eine signifikante Reduktion gegenüber der Negativkontrolle feststellen konnte, die nur von kurzer Dauer war (Gerlach et al. 1998).

Im Gegensatz hierzu stehen Untersuchungen von Niles et al. und Nogueira-Filho et al. (Niles et al. 1999, Nogueira-Filho et al. 2002, Niles et al. 2003), die eine sehr gute Wirksamkeit des Marktproduktes bezüglich der Reduktion der VSC-Konzentration nach längerer regelmäßiger Anwendung bescheinigen.

Ein möglicher Ansatz, die abweichenden Ergebnisse zu erklären, sind unterschiedlich lange Studienzeiträume, die sich bei Nogueira-Filho auf die von der ADA (American Dental Association) geforderten drei Wochen erstrecken. Durch regelmäßigen Gebrauch können sich kumulative Effekte (Gerlach et al. 1998) einstellen, die möglicherweise nach einwöchiger Anwendungsdauer noch nicht verifizierbar sind. Allerdings konnten Gerlach et al. selbst nach dreiwöchiger Anwendung keinen kumulativen Effekt nachweisen.

Ferner war in Vorbereitung der vorliegenden Studien ein erheblicher Aufwand zur Rekrutierung geeigneter Personen mit oraler Halitosis notwendig, obwohl ein großer Pool in Form der Klientel der Mundgeruchsprechstunde einer Zahnklinik zur Verfügung stand. Probanden in ausreichend hoher Zahl zu finden, die einen deutlichen bis sehr starken Mundgeruch aufwiesen (Halitosis) und bereit waren, an einer klinischen Untersuchung über mehrere Wochen teilzunehmen, erwies sich als sehr schwer. Diese Schwierigkeiten sind wahrscheinlich auch der Grund dafür, dass bis auf wenige Ausnahmen klinische Studien zur Reduktion von Mundgeruch in der weltweiten Literatur in der Regel die Wirkung verschiedener oraler Kosmetika an freiwilligen Probanden oder an Personen mit gering ausgeprägtem Mundgeruch untersuchten [Übersicht bei (Roldan et al. 2003)]. Im Falle der Vergleichsstudien des in den Untersuchungen verwendeten Marktproduktes kann man annehmen, dass es sich hierbei um eine Probandenklientel um Personen mit allgemein unangenehmem Atem ohne Halitosis handelte, da explizite Hinweise der Autoren fehlen. Hohe Teilnehmerzahlen von 63 bis 83 unterstützen diese Annahme (Sharma et al. 1999, Sharma et al. 2002, Hu et al. 2003). Die unterschiedliche Probandenpopulation könnte die stark differierenden Ergebnisse möglicherweise erklären.

Auch innerhalb der Befunderhebung ist in Abhängigkeit vom verwendeten Gerät eine geringfügige Einflussnahme auf (Teil-) Parameter möglich. Gaschromatograph und Elektronische Nase sind in der Lage, Einzelkomponenten eines Geruchscocktails genau zu analysieren, während der Halimeter die drei Hauptkomponenten von Mundgeruch (Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan und Dimethylsulfid) als Ganzes detektiert und daher besser zur Verlaufskontrolle geeignet ist. Jedoch lässt sich damit nicht erklären, warum bei Niles et al. bei vergleichbarer Studiendauer und Einsatz eines Gaschromatographen zur Bestimmung der Gesamt-VSC-Konzentration (Niles et al. 2003) nach einwöchiger Anwendung eine signifikante Reduktion der Gesamt-VSCs von 57% gegenüber den Baseline-Werten zustande kam. Im Vergleich hierzu konnte in der vorliegenden Studie zur Mehrfachanwendung mittels Messungen durch einen Halimeter keinerlei signifikante Reduktion nachgewiesen werden, da die arithmetischen Mittelwerte nach einwöchiger Anwendung über denen der Baseline-Untersuchung lagen (Abb. 5-9, Abb. 5-10, Seite 82 ff.).

### **6.2.4.3 Vergleich mit Kontrolle II (experimentelle Zahnpasta mit herkömmlichem Mintaroma und Triclosan)**

Weder in der Untersuchung zur Einmal- noch zur Mehrfachanwendung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Kontrolle I und der Kontrolle II.

Im Vergleich schnitt die Kontrolle II mit einem Standard-Mintaroma (Kapitel 4.2.1, Seite 49 ff.) innerhalb der instrumentellen Messungen geringfügig besser ab (Abb. 5-9 und Abb. 5-10, Seite 82 ff.). Dies kann möglicherweise auf niedrigere Baseline-Werte und Standardabweichung von Kontrolle I zurückzuführen sein, die allerdings nicht signifikant unterschiedlich zur Kontrolle II waren (Tab. 5-22, Seite 81).

Aufgrund gleicher klinischer Effekte und gleichem Gehalt an Triclosan der beiden Kontrollzahnpasten kann für das verwendete Marktprodukt angenommen werden, dass bei einer Probandenklientel mit deutlich ausgeprägtem Mundgeruch keine Beeinflussung der Wirkung durch eine spezielle Aromaformulierung oder durch ein stabilisierendes Copolymer (PVM/MA) stattfindet.

#### **Zusammenfassung**

Bei Patienten mit stark ausgeprägtem Mundgeruch (Halitosis) erscheint das verwendete Marktprodukt nach den vorliegenden Studien nicht geeignet, den Mundgeruch zu reduzieren.

### **6.2.5 Fragebögen zur häuslichen Mundhygiene**

Ziel der Fragebögen zur Mundhygiene dieser Zahnpastastudien war, eine Konstanz innerhalb der häuslichen Mundhygienegewohnheiten sicherzustellen. Alle individuellen Gewohnheiten sollten von den Probanden beibehalten und Veränderungen angegeben werden. Dies sollte eine möglichst große Praxisnähe bewirken.

Die Konstanz der Mundhygiene der einzelnen Probanden bezüglich der gesamten Dauer der Studien konnte mittels der Fragebögen nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass innerhalb der Art und Frequenz der angewendeten Mundhygienemittel deutliche Unterschiede zwischen den Probanden bestanden (Tab. 5-2, Seite 62).

Mit dem Ergebnis, dass dem dorsalen Teil der Zunge bzw. dem Zungenbelag bei der Mundgeruchsentstehung vermutlich eine große Bedeutung zukommt (Kapitel 6.2.2), ist

die Auswertung der Ergebnisse der Gruppe mit Zungenreinigung im Vergleich zur Gruppe ohne Zungenreinigung grundsätzlich sehr interessant. Dennoch scheint eine statistische Auswertung dieses Unterschiedes zwischen den zwei Gruppen, insbesondere während der Mehrfachanwendungsstudie, im vorliegenden Fall nicht sinnvoll. Zum einen wurden andere Mundhygieneparameter wie Interdentalraumreinigung und Anwendung von Mundspüllösungen, die ebenfalls die Zahl geruchsbildender Bakterien in der Mundhöhle beeinflussen (Seemann et al. 2004) von den Versuchspersonen sehr unterschiedlich gehandhabt. Zum anderen liegen unterschiedliche Gruppengrößen vor, die nicht miteinander vergleichbar sind (Tab. 5-2). Daher sollten in einer weiterführenden Untersuchung bei allen Probanden unter Nivellierung sämtlicher anderer Mundhygienehilfsmittel a) eine rein mechanische Zungenreinigung und b) eine Zungenreinigung unter Zuhilfenahme von antibakteriellen Wirkstoffen, welche auf die Zunge appliziert werden, erfolgen und die Ergebnisse miteinander verglichen werden.

Dabei scheint eine Einschränkung der zulässigen Mundhygienehilfsmittel aus ethischen Gründen aufgrund der besonderen Klientel der Probanden nicht vertretbar. Patienten mit deutlich ausgeprägtem Mundgeruch z. B. die essentielle Zungenreinigung zu untersagen oder die Benutzung von Mundspüllösungen oder Zahnseide einzuschränken, ist vermutlich nicht möglich. Daher sollten beispielsweise Probanden rekrutiert werden, die von vornherein gleiche Mundhygienegewohnheiten aufweisen. Aus den Erfahrungen der aktuellen Studie wird es allerdings vermutlich sehr schwer sein, ausreichend große Probandenzahlen zu finden. Daher könnte man auch über ein Mundhygiene-Training im Vorfeld der Untersuchung zur Nivellierung nachdenken und die Compliance mit geeigneten Methoden überprüfen.

### **6.2.6 Produktbeurteilung und Nebenwirkungen**

Auf dem Gebiet der Produktbeurteilung nach einmaliger Anwendung schnitt die Zahnpasta mit Aromastoff II im Mittel schlechter als die übrigen Produkte ab, was wahrscheinlich auf die hohe und für die Probanden ungewohnte Aromakonzentration der Eugenolderivate zurückzuführen ist (siehe Kapitel 4.1.2). Obwohl die Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu Aromastoff I höher war, trat bei den organoleptischen und instrumentellen Messwerten kein besserer Effekt auf.



Trotz der besten Ergebnisse nach der Mehrfachanwendung schneidet Aromastoff II erneut in der subjektiven Beurteilung durch die Probanden in sechs Kategorien (Geruch, Geschmack, Aromaintensität, Mundgefühl, Nachgeschmack und Gesamteindruck) signifikant schlechter als die anderen drei Produkte ab. Hierfür verantwortlich scheint wiederum der ungewohnte und sehr hohe Gehalt an Eugenolderivaten zu sein. Die Testzahnpaste mit dem Aromastoff II enthielt eine Wirkstoffaroma-Mischung mit den Hauptkomponenten Eugenolacetat, Isoeugenolmethylether und  $\beta$ -Homocyclocitral, welche den gesamten einprozentigen Wirkstoffgehalt ausmachten. Im Vergleich hierzu bestand das Aroma der Testzahnpaste mit dem Aromastoff I zur Hälfte ebenfalls aus Eugenolderivaten und zusätzlich aus einem herkömmlichen Pfefferminzaroma. Zahnpasten mit Eugenolverbindungen sind auf dem deutschen Markt unüblich. Nelkenöl findet in der Zahnheilkunde aufgrund seiner schmerzmildernden und entzündungshemmenden Eigenschaften vor allem in Einlagen und provisorischen Zementen Verwendung. Bei der Produktbeurteilung wurde von den Probanden wiederholt der leicht anästhesierende Effekt dieser Zahnpasten bemerkt und überwiegend als negativ empfunden. Möglicherweise liegt darüber hinaus eine negative Assoziation der Probanden mit zurückliegenden unangenehmen Zahnarztbesuchen vor, bei denen Nelkenölpräparate als Unterfüllungsmaterialien verwendet wurden.

Die aufgetretenen transienten Nebenwirkungen waren alle als leicht bis moderat einzustufen und können daher als vernachlässigbar angesehen werden. Am häufigsten trat ein Zungenbrennen auf, was jedoch keinem Testprodukt eindeutig zuzuordnen war. Die höchste absolute Zahl an Nebenwirkungen trat bei Aromastoff II auf, was ebenfalls auf die hohe Wirkstoffkonzentration und die allgemein schlechtere Bewertung zurückzuführen sein könnte.

### **6.2.7 Positive Nebeneffekte**

Interessant ist die Feststellung, dass bei Aromastoff I und Aromastoff II nach einwöchiger Anwendung eine signifikante Reduktion der approximalen Plaquemenge (API) von 20,5% respektive 16,0% zu finden war, was auf die plaquehemmenden Eigenschaften ätherischer Öle zurückzuführen sein könnte (Marsh 1991).

Im Vergleich hierzu weist das Marktprodukt in der vorliegenden Studie eine sehr geringe, nicht signifikante Plaquereduktion auf und scheint den Eugenolderivaten und

ätherischen Ölen unterlegen zu sein, wie bei Charles et al. bestätigt wurde (Charles et al. 2001). Es deutet sich jedoch an, dass das Ausbleiben signifikanter Plaquereduktionen für das Marktprodukt auf die zu kurze Studiendauer zurückzuführen sein könnte. Bei Charles et al. wurde die signifikante Reduktion der Plaque durch das Marktprodukt bezüglich der Baseline-Werte erst nach einer sechsmonatigen Anwendung beschrieben.

Auf der anderen Seite ist der Effekt der Zahnpasten mit Eugenolderivaten, welcher sich bereits nach einwöchiger Anwendung einstellte, als vielversprechend bezüglich einer wirksamen Plaquekontrolle in der Zukunft anzusehen, sofern weitere Langzeitstudien über längere Zeiträume dies bestätigen und Nebenwirkungen ausgeschlossen werden können.