

2 Literaturübersicht

2.1 Zusammensetzung des Schmelzes

Schmelz ist die härteste Substanz des menschlichen Körpers. Die Härte und die damit einhergehende Sprödigkeit ist dem äußerst hohen Gehalt an Mineralsalzen zuzuschreiben.

Zahnschmelz besteht, nach Gewicht berechnet, zu 96 bis 97 % aus anorganischem Material, zu weniger als 1 % aus organischem Material und aus Wasser.

Das anorganische Material kommt hauptsächlich in Form von Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) vor. Des Weiteren sind Fluoridionen im Schmelz enthalten, die kariesinhibierend wirken können. So können Hydroxylionen verdrängt werden und somit Hydroxylapatit in Fluorapatit umgewandelt werden, welches ein geringer lösliches Kristall ist. Der organische Anteil (Proteine und Lipide) füllt die Zwischenräume der Kristalle aus (JANSEN VAN RENSBURG 1994).

2.1.1 Struktur des Schmelzes

Strukturell besteht der Schmelz aus Prismen, die sich wiederum aus ca. 100 Schmelzkristalliten zusammensetzen (HELLWIG et al. 1999). Die Schmelzprismen verlaufen von der Schmelz-Dentin-Grenze bis zur Schmelzoberfläche. Im Querschnitt erscheinen die Prismen in unterschiedlichen Formen meistens jedoch in einer schlüssellochförmigen Konfiguration. Eingeteilt werden sie in einen Kopf- und einen Schwanzbereich. Der Kopfteil ist im Allgemeinen in Richtung Schneidekante oder Höcker gerichtet, der Schwanzteil zeigt hingegen zur Schmelz-Zement-Grenze. Der Verlauf der Prismen ist nicht immer geradlinig, vor allem in Dentinnähe und im Bereich der Schneidekanten und Höcker sind diese miteinander verflochten. In der oberflächlichen Schmelzschicht sind die Kristallite mit ihrer Längsachse senkrecht zur Oberfläche angeordnet (JANSEN VAN RENSBURG 1994).

2.1.2 Aufbau der Schmelzprismen

Schmelzprismen bestehen aus sechseckigen Hydroxylapatitkristallen, für deren Bildung mindestens zwei, meist jedoch drei oder vier Ameloblasten verantwortlich sind. Querstreifungen der Schmelzprismen werden bei einem Längsschnitt sichtbar. Vermutet wird, dass diese Streifungen Unterschiede in der Mineralisationsdichte

darstellen, und dass der Abstand zwischen diesen Ausdruck des täglichen Längenwachstums ist (JANSEN VAN RENSBURG 1994).

2.1.3 Retzius-Streifen

Retzius-Streifen sind braune Linien, die bei einem Längsschnitt des Schmelzes sichtbar werden. Die Linien verlaufen ausgehend von der Schmelz-Dentin-Grenze schräg in Richtung Zahnoberfläche, erreichen jedoch nicht die Schneidekante und die Höcker.

Diese Streifen repräsentieren, jede für sich, die Stadien der Amelogenese. Die Schmelzbildungsfront beginnt an der Schmelz-Dentin-Grenze der Höcker oder Schneidekanten und endet am Zervikalrand, wo der Schmelz zuletzt gebildet wird. Die Retzius-Streifen weisen eine geringere Verkalkung auf (JANSEN VAN RENSBURG 1994).

2.1.4 Imbrikationslinien und Perikymatien

Imbrikationslinien sind kleine Erhebungen des Schmelzes und entstehen in dem Gebiet, wo die Retzius- Streifen die Oberfläche erreichen. Perikymatien hingegen sind Vertiefungen, die sich zwischen den Imbrikationslinien bilden (JANSEN VAN RENSBURG 1994).

2.1.5 Hunter-Schreger-Streifen

Hunter-Schreger-Streifen zeigen sich bei einem Längsschliff des Zahnes, wobei eine polarisierte Lichtquelle diesen Effekt unterstützt. Diese Streifen kommen in den inneren zwei Dritteln des Schmelzes vor und sind horizontal angeordnete helle und dunkle Linien. Vermutlich entstehen sie durch die Richtungsänderungen der Schmelzprismen in der Horizontalebene. Da bei einem Schliff des Zahnes aufgrund des Verlaufes der Prismen unterschiedliche Teile angeschnitten werden, entsteht die abwechselnde Reflektion des Lichtes. Das Licht wird stark reflektiert, wenn es auf die Seite eines Prismas fällt. Zum größten Teil wird das Licht adsorbiert, wenn es auf das angeschnittene Ende eines Prismas trifft (JANSEN VAN RENSBURG 1994).

2.2 Kariesentstehung

Zahnkaries ist eine lokalisierte Erkrankung der Zahnhartgewebe, die durch das Zusammenwirken potenziell pathogener Mikroorganismen und potenziell pathogener ökologischer Faktoren entsteht.

Karies wird als ein chemoparasitärer Vorgang beschrieben, bei dem kariogene Mikroorganismen der Mundhöhle (*Plaque*) bei einem Überangebot an kariogenem *Substrat* organische Säuren produzieren. Ist die Zahnschmelz (*Wirt*) diesen Säuren lange ausgesetzt, so wird diese demineralisiert. Neben den drei dargestellten Hauptfaktoren der Kariesentstehung spielen noch zahlreiche sekundäre Faktoren eine Rolle: Unter anderem der Speichelfluss und die Speichelzusammensetzung, der pH-Wert und die Pufferkapazität des Speichels. Des Weiteren wird die Kariesentstehung durch die Dauer und Häufigkeit der Substratzufuhr, die Immunabwehr sowie durch Zahnfehlstellungen und -bildungen beeinflusst (HELLWIG et al. 1999).

2.2.1 Schmelzkaries

Schmelzkaries ist eine Läsion, die in den meisten Fällen noch nicht zu einer klinisch sichtbaren Kavitation geführt hat. Prädilektionsstellen sind dabei Fissuren, Approximallflächen, Grübchen und zervikale Glattflächen (SCHROEDER 1997).

Die Mikroorganismen der supragingivalen Plaque bauen niedermolekulare Kohlenhydrate zu organischen Säuren ab, wodurch in der Plaqueschicht ein pH-Wertabfall verursacht wird. Durch die Dissoziation der Säuren bewirken die entstandenen H^+ -Ionen eine teilweise Auflösung der Schmelzkristallite. Die dabei freiwerdenden Ionen, unter anderem Kalzium- und Phosphationen, diffundieren entsprechend ihrem Konzentrationsgradienten zur Schmelzoberfläche und in die Plaque (*Demineralisation*). Da die Säuren innerhalb der Plaque durch den Speichel neutralisiert werden, erreicht der pH-Wert wieder schnell den neutralen Bereich. Dabei ist die Plaqueschicht mit Kalzium und Phosphat übersättigt, so dass eine umgekehrte Ionenbewegung aus der Plaque in den oberflächlichen Schmelz stattfindet und bei Anwesenheit von Fluorid zur Bildung von Fluorapatit führen kann (*Remineralisation*). Der ständige Wechsel zwischen De- und Remineralisation bedeutet, dass die Schmelzkaries ein dynamischer Prozess ist („Ionenwippe-

Konzept“). Überwiegt die Demineralisation über längere Zeiträume, schreitet die Karies in das Dentin vor (SCHROEDER 2000).

Eine Schmelzläsion setzt sich aus unterschiedlichen Zonen zusammen:

- **intakte Oberflächenschicht:** Diese Schicht weist einen Mineralverlust von 1-10 % und ein Porenvolumen von weniger als 5 % (gesunder Schmelz hat im Vergleich ein Porenvolumen von 0,1 %) auf. Hier finden sich aufgrund von Remineralisations- und Repräzipitationsvorgängen häufig größere Kristallite als im gesunden Zahnschmelz.
- **Läsionskörper:** Diese Zone hat den größten Mineralverlust mit einem Porenvolumen von 5-25 %. In diese Poren können Speichelbestandteile, wie Wasser und Proteine, eindringen.
- **dunkle Zone:** In diesem Schmelzbereich beträgt das Porenvolumen 2-4 %, diese Poren sind aufgrund von Remineralisationserscheinungen an den Apatitkristallen kleiner.
- **transluzente Zone:** In dieser Zone findet die fortschreitende Demineralisation statt. Diese ist durch die Entstehung bzw. Vergrößerung von Poren im Zahnschmelz bedingt. Das Porenvolumen beträgt 1 % (HELLWIG et al. 1999).

2.2.2 „Strahlenkaries“

Eine eindeutige Ursache für diese Kariesform ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Von den meisten Autoren wird die „Strahlenkaries“ sekundär auf Veränderungen im Mundhöhlenmilieu mit verminderter Speichelproduktion und dadurch vermehrten Plaquebefall zurückgeführt (NILLES und STOLL 1992). Andere Autoren hingegen sehen den verstärkten Kariesbefall bei Zähnen, die direkt im Strahlenfeld liegen, und vermuten deshalb eine zusätzliche direkte Schädigung der Zahnhartsubstanzen (JERVOE 1969; KIELBASSA et al. 1997; KIELBASSA et al. 1999b; WILLICH et al. 1988). Im Gegensatz zur Karies bei einem unbestrahlten Patienten sind häufig die Glattflächen bei der „Strahlenkaries“ betroffen (KATZ 1982), und die Region unterhalb der Approximalkontakte wird zuletzt angegriffen.

Einige Autoren berichten über das vermehrte Auftreten der „Strahlenkaries“, wenn die großen Speicheldrüsen im Strahlenfeld liegen (GUCHELAAR et al. 1997). Dieser Sachverhalt verdeutlicht den großen Einfluss der Hyposalivation bei der Entstehung dieser Kariesform. Dennoch ist die „Strahlenkaries“, wie andere Formen der Karies

ebenso multifaktoriell bedingt, wobei dem verminderten Speichelfluss eine zentrale Bedeutung zukommt (KIELBASSA und SCHILLI 1997).

2.3 Zusammensetzung und Funktion des Speichels

Der Speichel ist ein Sekret der drei großen Speicheldrüsen (Glandula parotidea, Glandula submandibularis, Glandula sublingualis), bzw. der zahlreichen kleinen in der Mundhöhle vorkommenden Speicheldrüsen. Die Gll. submandibulares sezernieren vor allem den Ruhespeichel und somit den größten Anteil der täglich produzierten Speichelmenge (MÜNZEL 1981). Unter Stimulationsbedingungen wächst der relative Anteil der Gll. parotidea erheblich an. Normalerweise ist der Speichel klar, geruchlos, geschmacksneutral und viskös.

Die nervale Versorgung erfolgt aus dem vegetativen Nervensystem, bei dem die sympathische Komponente (adrenerge Fasern) aus dem Ganglion cervicale superius stammt und die Produktion eines viskösen Speichels vermittelt. Der parasympathische Anteil mit seinen cholinergen Fasern entstammt den Hirnnerven VII (Nervus facialis, Pars intermedius) und vermittelt die Sezernierung von dünnflüssigem Speichel (SAMANDARI und MAI 1995). Unter physiologischen Bedingungen werden pro Tag zwischen 500-600 ml (MASON und CHISHOLM 1975) und 1000-1500 ml (RAUCH 1959) Speichel sezerniert. Es finden sich erhebliche tageszeitliche Schwankungen, mit nachts sehr geringer Speichelproduktion und einem Maximum in den Mittags- bis Nachmittagsstunden. Daneben ist die Speichelproduktion erheblich von gustatorischen, mastikatorischen, optischen, geruchlichen, mechanischen und psychischen Stimuli abhängig.

Der Speichel besteht zu 99 % aus Wasser und aus anorganischen und organischen Substanzen, deren Konzentration individuell variiert. Als organische Substanzen seien Enzyme, Proteine und Glykoproteine (Muzine) genannt. Die wichtigsten anorganischen Bestandteile sind Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Chlorid, Magnesium, Hydrogenkarbonat 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 physiologische Bedeutung der Mundflüssigkeit und die klinische Relevanz erschließt sich über die mannigfaltigen Funktionen des Speichels (Tabelle 1).

Tabelle 1: Funktionen des Speichels

Funktionen des Speichels
<p>Antikariogene Wirkung</p> <p>Mechanische Reinigung der Zahnoberflächen</p> <p>Remineralisationsmöglichkeit des Schmelzes durch die Kalzium- und Phosphatübersättigung</p> <p>Pufferkapazität durch Bikarbonat, Phosphat und Proteine und damit Stabilisierung des pH-Wertes</p> <p>Antibakterieller Effekt gegenüber kariogenen Bakterien</p> <p>Beschichtung der Zahnoberfläche (Muzin, Glykoproteine)</p>
<p>Antiinflammatorische Wirkung</p> <p>Antikörper, insbesondere Ig-A</p> <p>Lysozym kann Bakterienzellwände zerstören und Bakterien auflösen</p> <p>Laktoferrin kann Eisen binden und somit das Wachstum von einigen Bakterien hemmen</p> <p>anionische Glykoproteine schützen vor Viren</p> <p>Laktoperoxidase hat antibakterielle Eigenschaften</p>
<p>Unterstützende Wirkung bei der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme durch</p> <p>Gleitmittelfunktion für Kau- und Schluckakt</p> <p>Vorverdauung mittels Amylase</p> <p>Unterstützung der Geschmacksperezeption</p> <p>Unterstützung der Regulation des Wasserhaushaltes durch Vermittlung des Durstgefühls</p>
<p>Weitere Funktionen</p> <p>Mukosalubrifikation für Phonetik</p> <p>Mukosalubrifikation für Prothesenadaption</p> <p>Ausscheidungsfunktion für Medikamente, anorganische Substanzen (Jod, Rhodanid) und Schwermetalle (Quecksilber)</p>

(GRÖTZ 2002)

2.4 Definition der Xerostomie

2.4.1 Entstehung und Ursachen der Xerostomie

Xerostomie ist eine subjektive Trockenheit der Mundhöhle. Diese tritt als Symptom verschiedener Erkrankungen (Diabetes mellitus, Diabetes insipidus etc.), bei Erkrankungen mit Störung des Wasserhaushaltes, sowie bei zentralnervösen Störungen der Drüseninnervation bei Psychosen, Depressionen und vegetativen Dysregulationen auf. Darüber hinaus entsteht diese bei spezifischen Erkrankungen der Speicheldrüsen (maligne Tumore). Eine häufige Ursache ist das Sjögren-Syndrom, eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung. Des Weiteren kann die Einnahme von ca. 400 verschiedenen Medikamenten eine Xerostomie als Nebenwirkung haben (SREEBNY und SCHWARTZ 1986), wie zum Beispiel Anticholinergika, Blutdruckmittel, Antidepressiva und Psychopharmaka.

Am häufigsten ist eine Xerostomie bei Patienten nach radiologischen Therapien im Kopf-Halsbereich aufgrund von Tumorerkrankungen zu beobachten (GUCHELAAR et al. 1997). Diese Therapie kann zu einer irreversiblen Xerostomie durch Zerstörung von nicht regenerationsfähigem Drüsenparenchym führen. Hierzu zählen die drastische Azinuszellverminderung, Kernatypien in verbliebenen Azinuszellen und duktalem Zellen (HARWOOD et al. 1973).

2.4.2 Problematik der Xerostomie

An Xerostomie leidende Patienten haben durch den verminderten Speichelfluss viele Probleme, wie Kau-, Schluck- und Sprechbeschwerden. Des Weiteren leiden die Patienten unter Geschmacksstörungen, Zahnfleisch- oder Zungenbluten, Brennen im Mundbereich sowie Unverträglichkeiten der Prothesen. Vor allem nachts stellen die Symptome für die Patienten eine schwerwiegende Problematik dar (SREEBNY 1989; VAN DER REIJDEN et al. 1999).

Neben diesen subjektiven Symptomen können auch objektiv einige Veränderungen festgestellt werden. Bereits das Einstrahlen einer Einzeldosis von zwei Gray (Gy) löst eine messbare Verminderung der Speichelsekretion aus. Nach fünf täglichen Applikationen von jeweils zwei Gy war die Gesamtspeichelmenge um 50 % (ENGELMEIER und KING 1983) bzw. 60 % (DREIZEN et al. 1977) reduziert. Nach einer therapeutischen Dosis von 60 Gy wurden kurz nach Beendigung der Strahlentherapie Funktionseinschränkungen von 95 % beschrieben (ENGELMEIER und

KING 1983; GUCHELAAR et al. 1997). Ein irreversibler Funktionsausfall manifestierte sich bei Herddosen über 40 Gy (EICHHORN et al. 1993). Bei diesen Patienten fällt die stimulierte Speichelfließrate von normalerweise 1-3 ml/min bereits nach Ablauf der ersten Behandlungswoche auf unter 0,5 ml/min. Diese kann sogar bis auf 5 % des Ausgangswertes abfallen (SHANNON et al. 1977). Neben der Menge des Speichels verändert sich auch die Viskosität hin zu einem zähfließenden, weiß bis gelbbraunen Sekret. Bei Strahlentherapiepatienten wird häufig eine insuffiziente Haftkraft, in Zusammenhang mit dem Auftreten von Druckstellen, bei herausnehmbaren Zahnersatz beobachtet. Des Weiteren entwickelt sich bei vielen an Hyposalivation leidenden Patienten ein Foetor ex ore. Durch die stark reduzierten protektiven Speichelfunktionen kommt es zu empfindlichen Störungen des ökologischen Gleichgewichts im Biotop der Mundhöhle. Infolgedessen können physiologische Keime der oralen Mundflora zu opportunistischen Erregern werden und die Genese von Schleimhautinfektionen fördern. Darüber hinaus ist die Selbstreinigung der Mundhöhle durch die Speicheldickung vermindert. Dies führt zu einer erhöhten Prävalenz von Gingivitiden und Parodontitiden (STRATMANN und MOKRYS 2000). Durch die teilweise schmerzhafte Mukositis im Mund- und Rachenraum ist häufig eine nur mangelhafte Mundhygiene zu beobachten. Des Weiteren nimmt der pH-Wert des Speichels von anfänglich 6,8 auf unter 5,0 ab (BEN-ARYEH et al. 1975; DREIZEN et al. 1976). Durch eine Veränderung der Bikarbonatkonzentration wird die Pufferkapazität des Speichels stark herabgesetzt (DREIZEN et al. 1976).

2.5 Therapiemöglichkeiten der Xerostomie

Wie bei allen Munderkrankungen nimmt der prophylaktische Behandlungsansatz auch bei der Xerostomie eine immer wichtigere Rolle ein. Die Prävention oder zumindest die Milderung einer Radioxerostomie durch unterschiedliche Therapiemöglichkeiten war in den letzten Jahren Gegenstand vieler Studien (KIELBASSA und SCHILLI 1997; MEYER-LUECKEL und KIELBASSA 2002; SHANNON et al. 1977). Es sind vielversprechende Medikamente untersucht worden, die die Ausprägung einer Radioxerostomie vermindern sollen (HAMADA et al. 1999; RIEKE et al. 1995).

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

systemische bzw. gustatorisch-mechanische Stimulierung der Speicheldrüsen sowie die Anwendung von Mundspüllösungen und Speichelersatzmitteln (GUCHELAAR et al. 1997; ROBERTS 1977; SREEBNEY 1989).

2.5.1 Speichelstimulantien

Zur Allgemeinbehandlung gehören das Kauen von z. B. sauren Bonbons und Kaugummis, um den Speichelfluss anzuregen.

Vor allem bei leicht- und mittelgradigen Salivationsminderungen hat das Kaugummikauen ein breites Indikationsspektrum. Der Vorteil des Kaugummis liegt nicht nur in der Speichelstimulation, sondern er dient auch als Träger für Substanzen, wie Fluoride oder Chlorhexidin. Hierdurch kann die Zahngesundheit verbessert werden (ITTHAGARUN und WEI 1997). In einer Multizenterstudie wurden 106 Patienten mit reduzierten, stimulierten Speichelflussraten (<1 ml/min) hinsichtlich der Fähigkeit von Kaugummis, die Mundtrockenheit zu lindern, untersucht. Zum Vergleich wurden verschiedene Kaubonbons und Speichelersatzmittel evaluiert. Die Kaugummis wurden dabei von vielen Patienten als vorteilhaft empfunden (BJORNSTROM et al. 1990). Problematisch sind die Kaugummis jedoch bei Prothesenträgern, da diese oftmals am herausnehmbaren Zahnersatz kleben (VAN DER REIJDEN et al. 1999). Dagegen wurde in einer kontrollierten Cross-over-Studie ein wenig klebriges Kaugummi von 69 % der untersuchten Patienten im Vergleich zu einem muzinhaltigen Speichelersatzmittel favorisiert (DAVIES 2000). Untersucht wurde auch ein Kaugummi auf Muzinbasis, das abgesehen von dem Zusatz an Muzin dem kommerziell erhältlichen Kaugummi V6[®] entsprach. Dieser wurde von 61 % der 43 untersuchten, an Hyposalivation erkrankten, Patienten (AAGAARD et al. 1992) bevorzugt. Des Weiteren wurde von einigen Autoren angesprochen, dass zuckerfreie Kaugummis nur bei Patienten mit relativ hohem, noch verbliebenem Speichelfluss eine merkliche Verbesserung der Symptomatik bewirken.

Ein Lutschbonbon auf Muzinbasis wurde in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie auf seine Fähigkeit, die Begleiterscheinungen der Xerostomie zu lindern, untersucht. Dabei wurde der Lutschbonbon von 60 % der befragten Patienten (n = 42) mit Sjögren-Symptom im Vergleich zum Placebo präferiert (S'GRAVENMADE und VISSINK 1993).

Ebenso bewährte sich das Trinken von sauren Getränken. Die säurehaltigen Substanzen führen jedoch zu Erosionen oder Demineralisationen der

Zahnhartsubstanzen und sind daher bei bezahnten Patienten nicht zu empfehlen. Auch bei Unbezahnten ist der Verzehr von sauren, den Speichelfluss stimulierenden Nahrungsmitteln nur teilweise möglich, da es zu beträchtlichen Schmerzen an der sehr verletzlichen Schleimhaut führen kann (VAN DER REIJDEN et al. 1999). Vorteilhaft ist der Verzehr von fester Nahrung, da durch den Kauvorgang der Speichelfluss angeregt wird. Viele Patienten mit einer ausgeprägten Xerostomie und/oder schmerzhaften Mukositis sowie Patienten mit vorangeschrittenen Allgemeinerkrankungen können dieser Empfehlung jedoch kaum nachkommen (SREEBNY 1989).

Eine weitere Möglichkeit, den Speichelfluss zu stimulieren, besteht darin, den betroffenen Patienten systemisch wirkende, die Speicheldrüsen anregende, Medikamente (z. B. Pilocarpin, Nikotinamid) zu verabreichen (DAVIES 1997; DAVIES et al. 1998; DAVIES und SINGER 1994; HAMADA et al. 1999; RIEKE et al. 1995). Allerdings können diese Medikamente, wie auch die lokal wirkenden Speichelstimulantien, nur bei einer noch vorhandenen Restaktivität der Speicheldrüsen verwendet werden. Das Parasympathomimetikum Pilocarpin wurde überwiegend in Therapiestudien untersucht (HAMADA et al. 1999) und hat sich dabei als effektive Substanz herausgestellt. Daher ist Pilocarpin in den meisten Ländern als Medikament zur Behandlung der Hyposalivation zugelassen. Häufig leiden die Patienten vor allem nachts unter der Mundtrockenheit, so dass diese nur tagsüber einsetzbaren Speichelstimulantien keine ausreichende Abhilfe verschaffen. Die Problematik bei diesem Wirkstoff liegt in den parasymphatischen Nebenwirkungen (z. B. Blutdrucksenkung, Bronchokonstriktion, Anregung der Säurebildung im Magen) und die damit verbundenen Kontraindikationen (Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale u.s.w.) sind umfangreich und limitieren den klinischen Einsatz. Außerdem können bei der Einnahme von Pilocarpin Nebenwirkungen, wie z. B. Schwindel und Unwohlsein auftreten, die diese Therapieform somit nur für kleine Gruppen von Patienten geeignet erscheinen lassen (GUCHELAAR et al. 1997; IMFELD 1984a).

2.5.2 Spezielle Prothesen mit einem Speichelreservoir

Für eine gleichmäßige Befeuchtung der Schleimhäute wurden spezielle Ober- und Unterkieferprothesen mit einem Reservoir für Speichelerersatzmittel entwickelt. Die kontinuierliche Abgabe von künstlichem Speichel wurde allerdings bei vielen dieser Apparaturen durch eine häufig auftretende Kontamination mit Speiseresten

beeinträchtigt (TOLJANIC und ZUCUSKIE 1984; VERGO und KADISH 1981; VISSINK et al. 1986b; VISSINK et al. 1984a). Bei der Verwendung dieser Prothesen empfanden die Patienten vor allem nachts eine deutliche Verbesserung ihrer Mundtrockenheit (SINCLAIR et al. 1996).

2.5.3 Mundspüllösungen

Bevor die Entwicklung komplexer Speichelersatzmittel in der Literatur beschrieben wurde, wurden viele Studien veröffentlicht, in denen reizloses Mundwasser, Olivenöl, Salzwasser, Chlorhexidin sowie natriumbikarbonathaltige Lösungen zur Linderung der Mundtrockenheit empfohlen worden.

Darüber hinaus wurden Mundspüllösungen mit Fluoriden (SHANNON und EDMONDS 1978), fluoridhaltiges Mineralwasser (KIELBASSA et al. 2001), Tee und Milch (HEROD 1994) aufgrund ihrer kariesprotektiven Wirkung favorisiert. Getrocknete Teeblätter haben einen sehr hohen Gehalt an Fluorid, mit je nach Sorte zwischen 40-330 mg Fluorid/kg zählen sie zu den fluoridhaltigsten Nahrungsmitteln (FELDHEIM und MIEHE 1979). In Studien mit Ratten konnte gezeigt werden, dass bestimmte Teesorten eine Kariesreduktion von 56-72 % bewirken. Nachdem die Schmelzoberfläche mit dem im Tee enthaltenem Gerbstoff Tannin vorbehandelt wurde, war die Schmelzlöslichkeit deutlich herabgesetzt. Bei gleichzeitiger Behandlung des Schmelzes mit Tannin und Fluorid konnte die Säuretoleranz zusätzlich erhöht werden (YU et al. 1995).

Andere Autoren bevorzugten hingegen glyzerinhaltige Lösungen, da diese visköser sind und somit die Mundschleimhaut besser benetzen (NAKAMOTO 1979). In der Vergangenheit wurden in klinischen Untersuchungen Speichelersatzmittel auf Glycerinbasis von den Patienten als nicht zufrieden stellend bewertet (KLESTOV et al. 1981).

Getränke, wie Alkohol und Kaffee sollten vermieden werden, da diese die Schleimhäute noch zusätzlich austrocknen. Des Weiteren hat Alkohol die Eigenschaft, die dünne, atrophische Mukosa zu irritieren, deshalb sollte auf alle Substanzen, die Alkohol enthalten oder einen scharfen Geschmack haben, verzichtet werden (REMICK et al. 1983). In-vitro-Versuche haben gezeigt, dass Mundspüllösungen mit einem sauren pH-Wert und einem relativ hohen Gehalt an titrierbarer Säure eine potenziell schädigende Wirkung auf Schmelz und Dentin haben (KIELBASSA et al. 2001; MEYER-LUECKEL et al. 2002), deshalb dürfen bezahnte Patienten zum Schutz der Zahnhartsubstanzen solche Lösungen nicht verwenden.

Die Problematik der Mundspüllösungen sowie von Wasser, Tee und Milch liegt allerdings darin, dass die Linderung der Symptomaten zwar erfolgt, diese aber aufgrund ihrer Substantivität nur von kurzer Dauer ist und dadurch eine häufige Verwendung notwendig ist (VISSINK et al. 1988).

2.6 Speichersatzmittel zur Therapie der Xerostomie

Die schlechten viskoelastischen Eigenschaften der Mundspüllösungen bewirkten Anfang der 70er Jahre die Entwicklung eines Speichersatzmittels. Das erste Präparat wurde 1972 auf der Basis von Carboxymethylcellulose (CMC) (MATZKER und SCHREIBER 1972) mit Zusätzen von Kalzium, Phosphat und anderen Elektrolyten entwickelt. Zusätzlich wurde diesem Speichersatzmittel Sorbitol zur Erhöhung der Viskosität und zur Süßung beigefügt. Hierbei stellte sich allerdings heraus, dass durch die Kombination von CMC und Sorbitol die Viskosität des Präparates gegenüber derjenigen des natürlichen Speichels sehr stark erhöht war (LEVINE et al. 1987). In den nächsten Jahren kamen viele weitere Speichersatzmittel auf den Markt. Natrium-Carboxymethylcellulose (Na-CMC) (GELHARD et al. 1983), Hydroxyethylcellulose (HEC) (FURUMOTO et al. 1998), tierisches Muzin (GELHARD et al. 1983), Polyethylenoxid (PEO) (EPSTEIN und STEVENSON-MOORE 1992), Olivenöl (BUCHALLA et al. 2003), Leinsamen (ANDERSSON et al. 1995) und Sorbitol (VISSINK et al. 1985a) wurden als Basisstoffe verwendet oder untersucht. Darüber hinaus unterscheiden sich Speichersatzmittel hinsichtlich der anorganischen Bestandteile, der Enzyme sowie des pH-Wertes.

Aufgrund des Geschmackes und häufig auch wegen der umständlichen Verwendung von Speichersatzlösungen stehen die Patienten diesen häufig ablehnend gegenüber und kehren meist zum Gebrauch von Wasser zurück (LOCKHART 1991). Der Erfolg dieser Therapieform hängt im wesentlichen von der Instruktion und der Compliance des Patienten ab (VISSINK et al. 1988). Darüber hinaus scheint nicht jedes Speichersatzmittel bei jedem Patienten gleich wirksam zu sein; so bevorzugen Patienten mit unterschiedlichen Speichelfließraten auch Ersatzmittel unterschiedlicher Basisstoffe (VAN DER REIJDEN et al. 1996).

2.6.1 Rheologisches Verhalten von Speichersatzmitteln

Ein ideales Speichersatzmittel sollte einige wichtige Wirkungen erfüllen. Hierzu zählt eine lang anhaltende Benetzung der Schleimhäute und der Zahnhartgewebe.

Die Inhaltsstoffe sollten eine remineralisierende Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen haben und die Schleimhäute vor dem Austrocknen schützen. Zudem sollten Speichelsubstituten eine antimikrobielle Wirksamkeit gegen karies- und parodontopathogene Keime besitzen (GUIJARRO GUIJARRO et al. 2001; IMFELD 1984a; LEVINE et al. 1987; MEYER-LUECKEL und KIELBASSA 2002).

Die im Speichel enthaltenen Muzine stellen durch Herabsetzung der Oberflächenspannung einen idealen und lang anhaltenden Feuchtfilm auf der Mund- und Rachenschleimhaut bereit. Zusätzlich schützen diese die Zahnhartsubstanzen vor Demineralisation (NIEUW AMERONGEN et al. 1987). Eine Studie verglich die Interaktionen zwischen Hydroxylapatit und verschiedenen Muzinarten; dabei wies menschliches Speichelmuzin, gefolgt von Magensaftmuzin vom Schwein und das Submandibularmuzin vom Schaf, die größte Bindung zum Hydroxylapatit auf (NIEUW AMERONGEN et al. 1989). Auch andere Autoren favorisierten aufgrund der dem menschlichen Speichel ähnlichen viskoelastischen Eigenschaften muzinhaltige Speichelersatzstoffe (HATTON et al. 1987; LEVINE et al. 1987; VISSINK et al. 1986a; VISSINK et al. 1984b). Bovines Submandibularmuzin und Magenmuzin vom Schwein scheinen in ihrer Viskosität der des menschlichen Speichels sehr ähnlich zu sein (VISSINK et al. 1984b). Der Vergleich von Speichelersatzmitteln auf Muzin- und CMC-Basis zeigte sowohl auf poliertem Schmelz als auch auf oraler Mukosa gute befeuchtende Eigenschaften (VISSINK et al. 1986a). Diese gute Benetzung der Zahnhartsubstanzen von muzinhaltigen Speichelersatzmitteln scheint einen guten Schutz vor Attrition zu gewährleisten (HATTON et al. 1987).

Bereits Ende der 70er Jahre wurde festgestellt, dass hochmolekulares Polyethylenoxid in wässriger Lösung in seinem rheologischen Verhalten den viskoelastischen Eigenschaften des menschlichen Speichels sehr ähnelt (ROBERTS 1977). In einer klinischen Vergleichsuntersuchung linderte das Präparat auf PEO-Basis die Symptome der Mundtrockenheit besser als ein Speichelersatzmittel auf CMC-Basis (MARKS und ROBERTS 1983). Bei einer weiteren Studie wurde ein Speichelersatzmittel auf Muzinbasis dem Produkt auf PEO-Basis vorgezogen, da die relativ hohe Viskosität beanstandet wurde (VISSINK et al. 1984b). Bisher wurde dieser Speichelersatzstoff nicht kommerziell vermarktet, da die hohe Klebrigkeit zum Haften an den Verpackungsflaschen führte und somit die technische Herstellung erschwerte (ROBERTS 1982).

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. Ihre Ergebnisse zeigten jedoch eine doppelt so lang anhaltende Erleichterung wie bei der Verwendung von Wasser (OLSSON et al. 1993). Ebenso zeigten zwei Produkte auf CMC-Basis im Vergleich zu dem Speichersatzmittel Oracare D[®] (Glycerol-Basis) ähnlich schlechte benetzende Eigenschaften wie die Kontrolle (Wasser). Trotz der guten hydrodynamischen Bindung dieses Speichersatzstoffes (AGUIRRE et al. 1989) werden Speichersatzmittel auf Glycerinbasis von Patienten als nicht zufriedenstellend beschrieben (KLESTOV et al. 1981).

Speichersatzmittel wurden auch auf die enthaltenden Polysaccharide in Bezug auf ihrer Benetzungsfähigkeit, ihre Viskosität und ihre Fähigkeit Oberflächenfilme zu bilden, getestet (AGUIRRE et al. 1989; CHRISTERSSON et al. 2000; OLSSON et al. 1993; REEH et al. 1996; VAN DER REIJDEN et al. 1994). Dabei wurde festgestellt, dass die Benetzungsfähigkeit einer Lösung unabhängig von ihrer Viskosität ist (AGUIRRE et al. 1989; HATTON et al. 1987; LEVINE et al. 1987).

In einer weiteren Untersuchung wurden die rheologischen Eigenschaften von Salinum[®] (Leinsamenbasis), Saliva Orthana[®] (Muzinbasis) und MAS 84[®] (CMC-Basis) mit denen des menschlichen Speichels verglichen. Im Gegensatz zu dem auf CMC-basierenden künstlichen Speichel zeigten die beiden Vergleichsprodukte eine dem natürlichen Speichel ähnlich gute Tendenz zur Ausbildung von Filmen an der Grenzschicht zwischen Zahn/Flüssigkeit und Luft/Flüssigkeit. Die Fähigkeit, einen Film sowohl auf hydrophoben als auch auf hydrophilen Oberflächen bilden zu können, scheint ein wichtiges Merkmal für den klinischen Erfolg eines Speichersatzmittels zu sein. Es bedarf allerdings weiterer Studien, die Aufschluss über die Bindung und Zusammensetzung dieser Grenzschichten geben, um die Speichersatzlösung diesbezüglich zu verbessern (CHRISTERSSON et al. 2000).

2.6.2 Subjektive Verbesserung der Symptomatik durch Speichersatzmittel

In der Vergangenheit wurden nur wenige Speichersatzmittel bezüglich ihrer Fähigkeit, die Symptome einer Xerostomie subjektiv zu lindern, untersucht.

Zwei im Cross-over-Design durchgeführte Studien zeigten, dass die Speichersatzlösung Saliva Orthana[®] (Muzinbasis) eine signifikant bessere Wirkung

erzielte, als das Placeboprodukt ohne Muzin (DUXBURY et al. 1989; VISCH et al. 1986). In einer weiteren Veröffentlichung konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Erleichterung der Symptome der Xerostomie zwischen einem Placebo (Saliva Orthana[®] ohne Muzin) und dem muzinhaltigen Speichelersatzmittel festgestellt werden. Diese Studien wurden jedoch mit relativ kleinen Patientengruppen (jeweils 13 Personen) durchgeführt, und die Probandengruppen wendeten die Ersatzmittel nicht im Wechsel an, sondern jeweils nur ein Produkt über einen Zeitraum von 14 Tagen (SWEENEY et al. 1997).

Patienten mit niedrigem Ruhespeichel (< 0,2 ml/min) favorisierten ein Produkt auf Polyacrylsäurebasis, während das muzinhaltige Saliva Orthana[®] von Patienten mit höheren Speichelfließraten bevorzugt wurde (VAN DER REIJDEN et al. 1996).

Über die häufig verwendeten Speichelersatzstoffe auf CMC-Basis sind nur wenige kontrollierte Studien über die Akzeptanz der Patienten in der zugänglichen Literatur zu finden. Bei einem Vergleich zwischen dem Produkt VA-Oralube[®] und dem Placeboprodukt ohne CMC konnte im Doppelblindversuch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nachts wurde jedoch eine eindeutige Erleichterung der Mundtrockenheit von den Patienten bei der Verwendung von VA-Oralube[®] angegeben (KLESTOV et al. 1981).

In zwei In-vivo-Studien mit dem Speichelersatzmittel Salinum[®] (Leinsamenbasis) beschrieben die Patienten eine starke Erleichterung der Symptome der Hyposalivation. Bei einer dieser Untersuchungen handelte es sich um eine Cross-over-Einfachblindstudie, bei der als zweites Ersatzmittel das Produkt MAS-84 (CMC-Basis) verwendet wurde. Die Ergebnisse zeigten zusätzlich zu den Erleichterungen der Mundtrockenheit einen signifikanten Rückgang des Plaque- und Blutungsindex (ANDERSSON et al. 1995; JOHANSSON et al. 1994). In einer jüngeren Untersuchung wurde die Effizienz eines Gels (Oral Balance[®]) als Speichelersatz untersucht; dabei stellte sich keine Verbesserung der Speichelproduktion ein. Jedoch wurde durch Oral Balance[®] eine signifikante Verbesserung der Mundtrockenheit im Vergleich zu einem Placebo-Gel festgestellt (ALVES et al. 2004).

2.6.3 Wirkung der Speichelersatzmittel auf die Zahnhartsubstanzen

Viele der verwendeten „künstlichen Speichel“ haben eine demineralisierende Wirkung auf den Zahnschmelz (JOYSTON-BECHAL und KIDD 1987; KIELBASSA und

SHOHADAI 1999; KIELBASSA et al. 2001) und das Dentin (KIELBASSA und MEYER-LUECKEL 2001; MEYER-LUECKEL et al. 2002) bzw. Hydroxylapatit (SMITH et al. 2001). Aus zahnmedizinischer Sicht sollte ein Speichelersatzmittel nicht nur einen neutralen Effekt auf die Mineralisation der Zahnhartsubstanzen haben, sondern vielmehr eine Remineralisation bewirken.

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). Es konnte jedoch bei der Untersuchung einer Mundspüllösung mit relativ hohem Fluoridgehalt mit niedrigem pH-Wert (Meridol[®] pH 3,9) ein Fortschreiten einer künstlich erzeugten Demineralisation beobachtet werden (MEYER-LUECKEL et al. 2002). Daher ist von Speichelersatzmitteln mit pH-Werten unterhalb der kritischen Grenze für Schmelz und Dentin und gleichzeitigem relativ hohem Gehalt an titrierbaren Säuren keine protektive Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen zu erwarten.

Der geforderte remineralisierende Effekt eines Speichelersatzmittels konnte bereits Ende der 70er Jahre in In-vitro-Studien durch Lagerung von humanen Schmelzproben in einer CMC-haltigen Speichelersatzlösung VA-Oralube[®] beobachtet werden (SHANNON et al. 1977; SHANNON et al. 1978). Ein Fluoridgehalt von 2 mg/l wurde in einer weiteren Studie als optimal eingeschätzt (SHANNON und EDMONDS 1978). Das Produkt Luborant[®], in seiner Zusammensetzung ein fast identisches Ersatzmittel, vermochte künstlich erzeugte Läsionen zu reduzieren (JOYSTON-BECHAL und KIDD 1987; JOYSTON-BECHAL und KIDD 1991). Nach Lagerung in Artisial[®], das bis auf das Fehlen von Fluorid den oben genannten Präparaten ähnlich ist, wurden Schmelzproben zwar signifikant remineralisiert, aber die Läsionstiefen waren nicht verringert (KIELBASSA und MEYER-LUECKEL 2001; KIELBASSA und SHOHADAI 1999; KIELBASSA et al. 2001; MEYER-LUECKEL et al. 2002). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung eines optimalen Fluoridgehaltes.

Ein weiteres Produkt namens Oralube[®] zeigte in mehreren Studien eine signifikante Verringerung der Läsionstiefe und einen Mineralgewinn an künstlich erzeugten Schmelz- und Dentinläsionen (KIELBASSA und SHOHADAI 1999; KIELBASSA et al. 2001; MEYER-LUECKEL et al. 2002). Diese Ergebnisse können auf den hohen Gehalt an Fluorid- bzw. Kalziumionen zurückgeführt werden. Dadurch ist das

Lösungsgleichgewicht dieser Ionen in Richtung des Hydroxylapatits verschoben. Eine Remineralisation der Läsionskörper bzw. eine Kalziumphosphatpräzipitation an der Läsionsoberfläche kann somit stattfinden (LARSEN und BRUUN 1994). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden Schmelzproben in einer muzinhaltigen Lösung gelagert und zusätzlich wurde ein Teil der Proben mit einer fluoridhaltigen Zahnpaste geputzt. Es wurde ein signifikanter Mineralgewinn beobachtet im Vergleich zu den Proben, welche mit einer nicht fluoridhaltigen Zahncreme geputzt wurden (MEYER-LUECKEL et al. 2004).

2.6.4 Leinsamen (*Linum usitatissimum*) als Basis von Speichelersatzmitteln

Lein (im Volksmund meist als Flachs bezeichnet) wird schon seit der Steinzeit als Nutzpflanze angebaut. Diese einheimische Pflanze ist ein einjähriges Kraut mit meist blauen Blüten. Auf zierlichen Stengeln wird sie bis zu 70 cm hoch. Bei der Reife entsteht eine rundliche Kapsel, die jeweils 8-10 flache, glänzende Samen enthält. Die Epidermis der Samenschale enthält die schleimbildenden löslichen Nicht-Stärke-Polysaccharide, die je nach Leinsamensorte 4-8 % ausmachen. Daher werden die Samen in der Naturheilkunde als Schleimdroge geführt. Die Bestandteile des Leinsamens, die ihn als potenziell funktionelles Lebensmittel interessant machen, sind *Ballaststoffe* (Nicht-Stärke-Polysaccharide und Lignin), *Fette* (die ungesättigten Fettsäuren α -Linolensäure, Linolsäure und Ölsäure, sowie 6 bis 16% gesättigte Fettsäuren), *Proteine*, *Vitamine* (B1, B2, B6, E, Nikotin-, Fol- und Panthotensäure) und eine Gruppe von sekundären Pflanzenstoffen, die *Lignane*. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (wie Omega-3 und Omega-6-Verbindungen-in diesem Fall die α -Linolensäure und die Linolsäure) sind für den Menschen essentiell. Sie bilden die Vorstufe für die im Körper gebildeten Eicosanoide, die wichtige physiologische Funktionen ausüben. Dazu zählen die Regulierung des Blutdruckes, Entzündungsreaktionen, Blutgerinnung und den Lipoproteinstoffwechsel. Außerdem stellen sie einen wichtigen Bestandteil von Zellmembranen dar. Leinsamen enthält mit den *cyanogenen Glycosiden* aber auch Substanzen, die seinen Verzehr begrenzen können (WISKER et al. 1999).

2.7 Kariesprophylaxe mit Fluoriden

Das in der Natur weit verbreitete Halogen Fluor gehört zu den elektronegativen Elementen im Periodensystem und ist äußerst reaktionsfähig. Es kommt daher natürlicherweise nur chemisch gebunden als Fluorid (F^-) mit einer Bindung hauptsächlich an Kationen, wie z. B. Kalzium und Natrium vor. Fluoride sind ubiquitär und in geringen Mengen in allen Lebensmitteln und im Trinkwasser enthalten.

Fluoride haben vor allem im Rahmen der Kariesprophylaxe besondere Bedeutung erlangt, durch verschiedene Mechanismen können Fluoride hemmend in den Prozess der kariösen Zahnzerstörung eingreifen. Fluoride können die Remineralisation fördern, da in einer initialen Läsion vermehrt Fluoride aufgenommen und in größere und stabilere Kristalle eingebaut werden. Auf diese Weise remineralisierte Zahnoberflächen zeigen eine besondere Widerstandsfähigkeit gegenüber weiteren Phasen der Demineralisation. Durch die eingebauten Fluoridionen entstehen Mischkristalle aus Fluor- und Hydroxylapatit, die die Säurelöslichkeit des Schmelzes verringern. Bei Fluoridkonzentrationen an der Zahnoberfläche von mehr als 100 mg/l wird mit dem Kalzium des Hydroxylapatits eine Kalziumfluoriddeckschicht gebildet. Bei absinkendem pH-Wert wird Fluorid aus dieser Deckschicht freigesetzt. Fluoridverbindungen scheinen darüber hinaus den Stoffwechsel oraler Mikroorganismen zu hemmen. Allerdings können sich einige Bakterienarten an Fluorid adaptieren und eine Fluoridresistenz erwerben (SCHIFFNER 1996).

Die Einnahme einer Einzeldosis von 2,5-5 g Fluorid gilt für Erwachsene als tödlich. Die dauernde Zufuhr hoher Dosen, z. B. durch Wasser hat begrenzte Folgen für das Skelett, aber deutliche Auswirkungen auf die Zähne. Geschieht der erhöhte Fluorideinbau während der Mineralisation, so kommt es zur Ausbildung von weißlich- oder bräunlich-opaken Schmelzflecken („Schmelzfluorose“).

Bei einer entsprechend niedrigen Fluoridkonzentration in einem Speichelersatzmittel scheint eine Intoxikation durch das Fluorid, selbst bei einem zu erwartenden, relativ hohen Verbrauch des „künstlichen Speichels“, nicht wahrscheinlich (GELHARD et al. 1983).