

2. Literaturübersicht

2.1 Aufbau und Zusammensetzung von humanem und bovinem Schmelz

Ausgereifter humaner Zahnschmelz besteht zu 93-98 % primär aus anorganischen Verbindungen und zu ca 1,5-4 % aus Wasser [HELLWIG et al. 2003]. Nur geringe Anteile an Proteinen und Lipiden sind außerdem nachweisbar. Neben über 40 nachgewiesenen Spurenelementen besteht Zahnschmelz hauptsächlich aus Kalzium, Phosphor, Karbonat, Magnesium und Natrium. Bei einer nachgewiesenen Menge von 34,9 % Kalzium und 16,8 % Phosphor im Humanschmelz konnten im Vergleich hierzu annähernd gleiche Mengen von 31,8 % Kalzium und 15,5 % Phosphor im Rinderschmelz nachgewiesen werden [ESSER et al. 1998, SCHUMACHER und SCHMITT 1976]. Auch weitere Parameter nehmen in der Gegenüberstellung zwischen Rinder- und Humanschmelz miteinander vergleichbare Werte ein (Tab. 1).

Tab. 1: Chemische, mechanische und physikalische Eigenschaften von Human- und Rinderschmelz [BRADEN 1964, COMBE 1984, ESSER et al. 1998, GENTE et al. 1985, ROULET 1988, SCHUMACHER und SCHMITT 1976]

| | Humanschmelz | Rinderschmelz |
|---|---------------------|----------------------|
| Kalzium [%] | 34,9 | 31,8 |
| Phosphor [%] | 16,8 | 15,5 |
| Magnesium [%] | 0,2 | 0,4 |
| Vickershärte [HV] | 169,3 | 221,1 |
| Wärmekapazität [J/g×K] | 0,8 | 0,8 |
| Thermischer Ausdehnungskoeffizient [1/K] | 11,4 | 11,2 |
| Dichte [g/cm³] | 2,2 | 2,9 |

Damit entspricht die Zusammensetzung von bovinem Schmelz weitgehend der des menschlichen. Auch die Relationen zwischen Schmelz und Dentin sind ähnlich, denn bei beiden Spezies ist der Schmelz 2,6 bis 3 mal härter als das Dentin [ESSER et al. 1998]. Allerdings sind beim Rinderschmelz größere Kristallstrukturen mit mehr Kristalldefekten als beim humanen Schmelz nachweisbar, da sich Rinderzähne sehr viel schneller entwickeln [MORIWAKI et al. 1968].

Die Schmelzzusammensetzung ist an unterschiedlichen Stellen eines einzelnen Zahnes sehr variabel. Zeigt sich in der Betrachtung von Fluorid, Eisen und Kalzium eine abnehmende Konzentration von der Schmelzoberfläche bis zur Schmelz-Dentin-Grenze, so nehmen die Konzentrationen von Wasser, Karbonat, Magnesium und Natrium hingegen zu. Eine durchschnittlich nachgewiesene Härte von 250 KHN (Knoop-hardness numbers) an der Schmelz-Dentin-Grenze sowie 390 KHN an der Schmelzoberfläche macht Zahnschmelz zur härtesten Substanz des menschlichen Körpers [HELLWIG et al. 2003]. Kleine Apatitkristalle werden durch nichtstöchiometrische Verbindungen zwischen Kalzium und Phosphat im Verhältnis 1:1,25 gebildet, wobei Kalzium-, Phosphat- und Hydroxylionen defizitär erscheinen. Substitutionsreaktionen des Hydroxylapatit ($Ca_{10} [PO_4]_6 [OH]_2$) führen zur Ausbildung von Fluorapatit und fluoridiertem Hydroxylapatit, das eine stabilere Kristallstruktur besitzt als das Hydroxylapatit. Ein Umbau zu karboniertem Apatit hingegen bedeutet eine deutliche Reduktion der Resistenzfähigkeit gegen kariöse Angriffe [HELLWIG et al. 2003]. Das vorhandene Wasser existiert entweder als Hydratationsschale in kristalliner oder freier Form an organische Materie gebunden. Diese besteht vorwiegend aus löslichen und unlöslichen Proteinen und geringen Kohlenhydrat- und Lipidanteilen [SCHROEDER 1992].

2.2 Grundlagen der allgemeinen Kariesätiologie

Karies ist eine lokalisierte Erkrankung der Zahnhartgewebe, die durch das Zusammenwirken potentiell pathogener ökologischer Faktoren entsteht [HELLWIG et al. 2003]. Bakteriell bedingte Demineralisationsprozesse verändern die Oberfläche der Zahnhartsubstanz. Dabei reichen die resultierenden Veränderungen von elektronenmikroskopisch nachweisbaren Kristallgitterveränderungen bis hin zu makroskopisch, klinisch diagnostizierbaren Defekten in Form von offenen Kavitäten.

Unter den unterschiedlichen Theorien zur Kariesätiologie stellt die von Miller (1898) erstmals postulierte und später von anderen Wissenschaftlern verifizierte und erweiterte chemoparasitäre Theorie heute das allgemein akzeptierte Modell zur Ätiopathogenese der Karies dar. Danach geht man davon aus, dass kariogene Mikroorganismen der Mundhöhle in Form von Plaque bei einem Überangebot an kariogenem Substrat, wie zum Beispiel niedermolekularen Kohlenhydraten,

organische Säuren produzieren, die die Zahnhartsubstanz bei ausreichend langer Wirkung entmineralisieren [HELLWIG et al. 2003]. Dies geschieht beim Erreichen des für den Zahnschmelz kritischen pH-Intervalls von 5,2-5,7. Somit führt das Zusammenwirken der drei Faktoren Substrat, Plaque und Wirt zur Kariesentstehung. Bei Anheben des Plaque-pH auf ein über dem kritischen pH-Wert liegendes Niveau remineralisiert der Zahnschmelz in Anwesenheit von Speichel, der in Bezug auf Hydroxylapatit und Fluorapatit übersättigt ist [EDGAR et al. 2004]. Durch die ständig veränderten pH-Werte an der Zahnoberfläche müssen De- und Remineralisation der Zahnoberfläche als ein dynamischer Prozess betrachtet werden.

Bei der Entstehung der Plaque adsorbiert ein Häutchen, das primär aus Speichelproteinen besteht, die aufgrund ihrer Eigenladung an die Kalzium- und Phosphatgruppen des Apatits der Zahnhartsubstanz physikochemisch oder über Bindungsmoleküle (Adhäsine) an Rezeptoren binden können. Innerhalb weniger Stunden binden an diese semipermeable Membran erste Bakterien. Mit zunehmendem Alter gewinnt die Plaque anaeroben Charakter, wobei diese aus dicht gepackten Bakterien besteht (60-70 Vol.%). Ihre Metaboliten sind für die Demineralisation der Zahnoberfläche verantwortlich, wobei *Streptokokkus mutans* mit einer besonderen Stoffwechsellistung und Möglichkeit zur Bildung extra- und intrazellulärer Polysaccharide eine herausragende Rolle in der Kariesätiologie spielt [HELLWIG et al. 2003]. Studien zeigten, dass 90 % der Streptokokken in menschlichen, kariösen Läsionen der Art *Streptokokkus mutans* angehören [KRASSE et al. 1968, LITTLETON et al. 1970]. *St. mutans* ist mit der Bildung organischer Säuren, wie zum Beispiel Laktat und Pyruvat, sowohl azidogen als auch selbst säuretolerant. Die kariogene Wirkung der Mikroorganismen ist an die Substratzufuhr von Kohlenhydraten, speziell Saccharose, gebunden.

Als Wirtsfaktor hat insbesondere der Speichel in seiner Zusammensetzung, Menge und Konsistenz einen starken Einfluss auf die Vermehrung der Mikroorganismen.



Abb. 1: Darstellung der wichtigsten Faktoren, die eine wesentliche Rolle in der Kariesätiologie einnehmen. Das Zusammenwirken der drei Hauptfaktoren führt zur Zerstörung der Zahnhartsubstanz [HELLWIG et al. 2003].

2.3 Zusammensetzung und Funktion von Speichel

Die Anwesenheit von Speichel ist unerlässlich für die Mundgesundheit. Durch die herausragende Rolle des Speichels führen Veränderungen der Zusammensetzung und Menge zu einer erhöhten Anfälligkeit für Erkrankungen des stomatognathen Systems. Bei einer Sekretionsstörung, die zu einer Hyposalivation führt, wird die Mundschleimhaut anfällig für Infektionen und die Fähigkeit zu kauen, zu schlucken, zu sprechen und zu schmecken ist stark beeinträchtigt [SREEBNY 1989].

Primär drei große paarige Speicheldrüsen sezernieren täglich 0,5 bis 1,5 l Speichel, der die Mundhöhle auskleidet und je nach Speicheldrüse unterschiedliche

Elektrolytkonzentrationen aufweist. Angaben über die täglich gebildete Gesamtspeichelproduktion variieren zwischen 0,5 bis 0,6 l [EDGAR et al. 2004] und 0,7 bis 1,5 l [HELLWIG et al. 2003]. Es ist bekannt, dass die Speichelfliessrate einem regelmäßigen, zirkadianen Rhythmus unterliegt [DAWES und ONG 1973]. Außerdem wurde beobachtet, dass die Proteinkonzentration stark variiert [RANTONEN und MEURMAN 2000] und darüber hinaus starke individuelle Unterschiede zeigt [RANTONEN und MEURMAN 1998]. Die Menge und chemische Zusammensetzung kann in Abhängigkeit von der Nahrung sowie von psychischen Einflüssen erheblich variieren. Dabei reicht die Speichelsekretionsrate von 0,1 ml/min in Ruhe bis zu 4 ml/min durch Stimulation bei der Nahrungsaufnahme. Der Speichel wird steril in die Mundhöhle sezerniert und daraufhin kontinuierlich durch die Mikroorganismen der Mundhöhle besiedelt. Dabei können auch bei gesunden Menschen zwischen 250 und 350 unterschiedliche Arten in der Mundhöhle nachgewiesen werden [EDGAR et al. 2004]. Sie vermehren sich allerdings nicht im Speichel selbst, sondern vielmehr an der Zahnoberfläche. Man geht von einer Menge von 10^8 - 10^9 Mikroorganismen pro Milliliter Speichel aus. 70 % der Gesamtmenge an Speichel werden in muköser Form von den Glandulae submandibulares und 25 % in seröser Form durch die Glandulae parotides gebildet. Restliche 5 % entfallen auf die Gll. sublinguales und die kleinen Speicheldrüsen [SCHULTZE-MOSGAU 2002].

Der Speichel besteht neben organischen- und anorganischen Substanzen zu 99 Prozent aus Wasser. Wichtige anorganische Bestandteile sind Natrium, Kalzium, Phosphat, Chlorid, Magnesium, Fluorid und Hydrogenkarbonat. Organische Bestandteile des Speichels sichern ebenfalls viele Funktionen des Speichels und bestehen aus Enzymen wie α -Amylase (Ptyalin), Proteinen und Glykoproteinen (Muzine). Die Zusammensetzung des Speichels ist variabel und abhängig von dem Stimulationsgrad, der Stimulationsart und -dauer sowie der Sekretionsrate. Die makromolekularen Glykoproteine sind für die Viskosität des Speichels hauptverantwortlich [HELLWIG et al. 2003]. Das Enzym α -Amylase leitet die Verdauung der Stärke ein, indem es im Inneren des Makromoleküls α -1,4-glykosidische Bindungen unter Bildung von Oligosacchariden spaltet [VAUPEL und EWE 1995]. Man unterscheidet mukösen (muzinhaltigen, zähflüssigen) Speichel von serösem (dünnflüssigem, eiweißreichem) Speichel. Insbesondere dem serösen Speichel kommt dabei eine Vielzahl unterschiedlicher Funktionen zu, wie die

Verdauung von Kohlenhydraten durch α -Amylase, die Immunabwehr durch Lysozym und Immunglobulin A oder die Aufrechterhaltung des pH von 7-8 durch HCO_3^- Ionen [SCHULTZE-MOSGAU 2002]. Wichtige Funktionen von Speichelbestandteilen werden in Tab 2 verdeutlicht.

Tab. 2: Speichelbestandteile und deren Funktion

| Speichelbestandteile | Funktion |
|--|--|
| Gesamtflüssigkeit | <ul style="list-style-type: none"> • Spülfunktion |
| Bikarbonat, Phosphat, Proteine | <ul style="list-style-type: none"> • Pufferung von Säuren |
| Glykoproteine, Muzin | <ul style="list-style-type: none"> • Beschichtung der Zahnflächen und der Mundschleimhaut • Viskosität des Speichels • Bestandteil des Schmelzoberhäutchens |
| Fluorid, Phosphat, Kalzium, Statherin | <ul style="list-style-type: none"> • (Re-)Mineralisation der Zahnhartsubstanz |
| Amylase, Proteasen | <ul style="list-style-type: none"> • Verdauung (Andauung) durch Spaltung von Kohlenhydraten (Stärke und Glykogen) in Maltose und Dextrose |
| Immunglobulin A (IgA), Lysozym, Laktoferrin, Laktoperoxidase | <ul style="list-style-type: none"> • Immunabwehr |

Das reaktive Anheben des Plaque-pH nach einer Säurewirkung ist stark abhängig von der Pufferkapazität des Speichels. Die Pufferkapazität entspricht einem Maß des Wirtes, eine Reduktion des Plaque-pH durch azidogene Organismen zu neutralisieren [EDGAR et al. 2004]. Diese steigt bei der Zunahme der Speichelsekretionsrate durch Erhöhung der Menge an vorliegenden Bikarbonationen an, die in der Lage sind, nach dem Passieren der Plaque organische Säuren auch in der Tiefe zu neutralisieren. Durch die Übersättigung des humanen Speichels mit Phosphat und Kalzium entspricht diese einer Remineralisationslösung.

Erkrankungen der Speicheldrüsen können zum partiellen oder totalen Ausfall der Speichelproduktion führen und somit zum Ausfall der genannten Funktionen. Daher ist eine gewisse Menge an Speichel mit seinen antimikrobiellen Eigenschaften für eine gesunde Balance zwischen Wirtabwehr und mikrobiellen Angriffen in der Mundhöhle unabdingbar [EDGAR et al. 2004].

2.4 Aufbau der Speicheldrüsen mit physiologischen Grundlagen der Speichelsekretion

Die großen Mundspeicheldrüsen Gll. parotides, Gll. submandibulares und Gll. sublinguales werden von einer Bindegewebskapsel umschlossen, von der Septen in das Innere ziehen und das Drüsenparenchym in Lappen und Läppchen untergliedern. Histologisch sind die Kopfspeicheldrüsen aus Azini, Tubuli, Schaltstücken, Streifenstücken und Ausführungsgängen aufgebaut. Azini und Tubuli eröffnen sich in Schaltstücke, die wiederum in Streifenstücke und Ausführungsgänge münden. Entsprechend der jeweiligen Sekretionsform (serös oder mukös) sind die Azini bzw. Tubuli unterschiedlich aufgebaut und bilden das Endstück des Ausführungsgangsystems. Azini und Schaltstücken sind von Myoepithelien umgeben, die einem Sekretstau entgegenwirken. Streifenstücke und Ausführungsgänge sind aus hochprismatischem Epithel aufgebaut [SCHULTZE-MOSGAU 2002, SILBERNAGL und DESPOPOULOS 1991].

Die Gll. submandibulares sezernieren vor allem den Ruhespeichel und somit den größten Anteil der täglich produzierten Speichelmenge. 70 % der Gesamtmenge an Speichel werden in muköser Form von den Gll. submandibulares und 25 % in seröser Form durch die Gll. parotides gebildet. Die restlichen 5 % entfallen auf die Gll. sublinguales und die kleinen Speicheldrüsen. Der Primärspeichel wird von Azinuszellen gebildet und ist plasmaiton. Durch die Resorption von Na^+ und Sekretion von K^+ und J^- in den Streifenstücken und Sekretion von HCO_3^- in den Ausführungsgängen wird der Speichel gegenüber der Elektrolytzusammensetzung des Plasmas bei einem pH-Wert zwischen 7 und 8 (bei Stimulation) hypoton (Abb. 2). Die HCO_3^- -Sekretion erfolgt über einen aktiven Transport unter Beteiligung der Karboanhydratase. Proteine gelangen durch Exozytose in den Speichel [SCHULTZE-MOSGAU 2002]. In den Azini der meisten Speicheldrüsen wird Cl^- durch einen Na^+ - K^+ - 2Cl^- -Kotransporter an der basolateralen Membran gegen einen elektrochemischen Gradienten in die Zelle aufgenommen und anschließend über einen luminal gelegenen Cl^- -Kanal sezerniert. Na^+ und Wasser folgen dabei passiv [VAUPEL und EWE 1995].

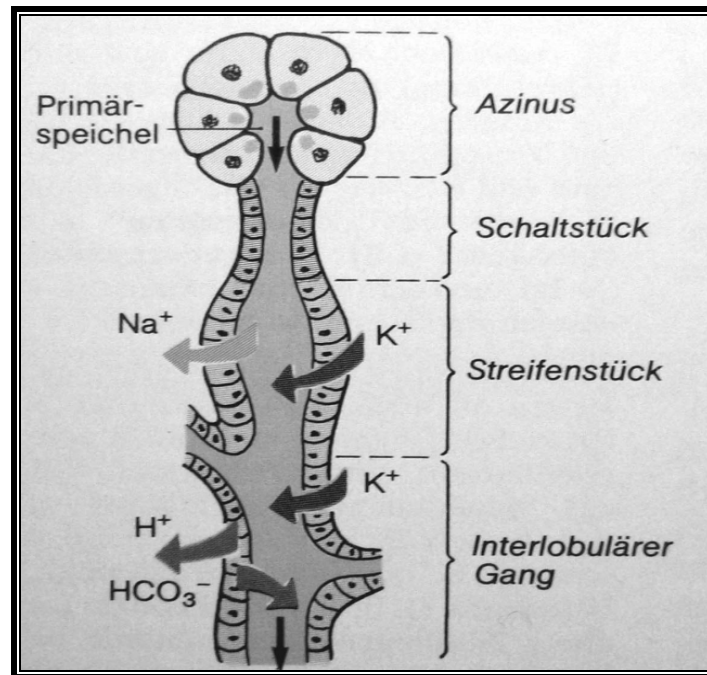


Abb. 2: Speichelbildung [SILBERNAGL und DESPOPOULOS 1991].

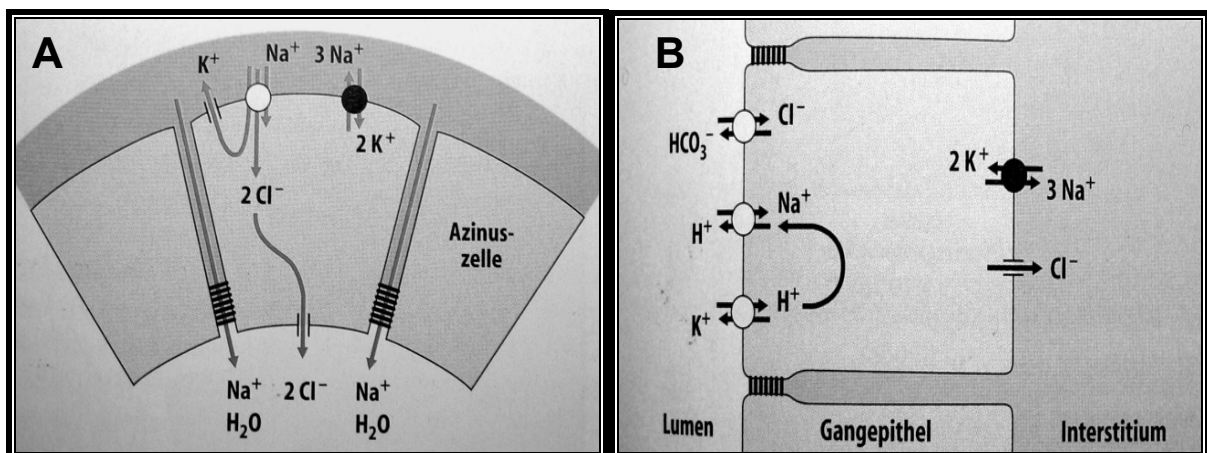


Abb. 3: Elektrolyttransporte in den Endstücken der Glandula submandibularis sowie im Gangepithel bei der Primärsekretion (Bild A) sowie in den Ausführungsgängen (Bild B) [VAUPEL und EWE 1995].

Die Elektrolytzusammensetzung des Speichels ändert sich mit der Sekretionsrate. Mit steigender Sekretionsmenge steigen die Na^+ und Cl^- Konzentrationen an, während die K^+ und HCO_3^- Konzentrationen leicht abfallen, da die Resorptionszeit von Na^+ bzw. Sekretionszeit von K^+ mit steigender Durchflusszeit verkürzt oder die maximale Kapazität der Transportsysteme erreicht ist. Der pH-Wert des Speichels liegt bei Ruhesekretion zwischen 5,5 und 6,5 und steigt bei Stimulation auf 7,7 an [VAUPEL und EWE 1995].

Die Speichelsekretion unterliegt einem zirkadianen Rhythmus und ist abhängig von emotionalen und psychischen Faktoren. Auch ohne Nahrungsaufnahme findet immer eine geringe Basalsekretion (Ruheseekretion) in Höhe von ca. 0,5 l/Tag statt [VAUPEL und EWE 1995]. Speichelsekretionsreflexe werden bei Berührung der Zunge (N. linguales und N. trigeminus), bei Erregung der Geschmacksfasern (N. facialis, N. glossopharyngeus), durch Riechstoffe (Nn. olfactorii) sowie psychogen vom Großhirn ausgelöst [SCHIEBLER et al. 1995]. Die Impulse zur Speichelsekretion erreichen vom Hirnstamm kommend über sympathische und parasympathische Bahnen die Rezeptoren der Azinuszellen. Diese Rezeptoren können auch auf dem Blutweg durch cholinerge und adrenerge Substanzen gereizt werden [SEIFERT et al. 1984]. Die Aktivierung des Parsympathikus bewirkt in allen Drüsen eine erhebliche Steigerung der Sekretion eines dünnflüssigen, glykoproteinarmen Speichels, die mit einer Durchblutungszunahme der Drüsen einhergeht. Eine Erregung des Sympathikus liefert durch Stimulation der Gll. submandibulares geringe Mengen eines viskösen, Glykoprotein-, K^+ - und HCO_3^- -reichen Speichels [VAUPEL und EWE 1995].

2.5 Speicheldrüsenerkrankungen und Sekretionsstörungen

Speicheldrüsenerkrankungen können unterschiedlichste Ursachen haben und sich in verschiedenen Symptomen manifestieren. Sie können einseitig oder beidseitig auftreten. Man kann sie in entzündliche- und nicht entzündliche- sowie in neoplastische Speicheldrüsenerkrankungen einteilen [EDGAR et al. 2004]. Speichelsekretionsstörungen können durch Tumoren, Speichelsteine, Speicheldrüsenentzündungen (Sialadenitiden) oder Sialadenosen (Sialosen) bedingt sein, die nicht entzündlich auf einer Stoffwechsel- und Sekretionsstörung des Drüsenparenchyms beruhen und mit schmerzlosen Schwellungen der Speicheldrüsen einhergehen [SCHULTZE-MOSGAU 2002].

Schmerzhafte Schwellungen deuten auf eine aufsteigende oder aus der Umgebung fortgeleitete bakterielle Infektion hin. Virale oder immunologisch bedingte Erkrankungen äußern sich hingegen meist als beidseitig schmerzhafte Schwellungen. Schmerzlose Schwellungen sprechen einseitig für Tumorerkrankungen, Zysten oder chronisch rezidivierende Entzündungen bei Sialolithiasis, während Sialadenosen (Sialosen) zumeist beidseitig auftreten [SCHULTZE-MOSGAU 2002].

Sialadenitiden können bakteriell oder viral bedingt sein, wobei man die chronisch rezidivierende Sialadenitis, die Strahlensialadenitis durch Radiatio im Kopf-Hals-Bereich, die Myoepitheliale Sialadenitis (Sjögren-Syndrom) als Autoimmunerkrankung, die Chronisch-sklerosierende Sialadenitis der Gl. submandibulares (Küttner-Tumor) und die epitheloidzellige Sialadenitis (Heerfordt-Syndrom) unterscheidet. Die Häufigkeiten chronischer Speicheldrüsenentzündungen ist in Tabelle 3 dargestellt [SEIFERT et al. 1984]:

Tab. 3: Häufigkeiten chronischer Speicheldrüsenentzündungen [SEIFERT et al. 1984]

| | |
|--|------|
| Chonische Sialadenitis der Gl. submandibularis (Küttner-Tumor) | 34 % |
| Obstruktive Elektrolyt-Sialadenitis | 22 % |
| Chronisch rezidivierende Parotitis | 21 % |
| Chronische Sialadenitiden der kleinen Speicheldrüsen | 10 % |
| Chronische-myoepitheliale Parotitis (Sjögren-Syndrom) | 8 % |
| Chronische epitheloidzellige Parotitis (Heerfordt-Syndrom) | 3 % |
| Chronische Sialadenitis der Gl. sublingualis | 2 % |
| Strahlen-Sialadenitis | 2 % |

Unter den chronischen Speicheldrüsenentzündungen kommt der chronisch-myoeptithlialen Parotitis (Sjögren-Syndrom) und der Strahlen-Sialadenitis in der Symptomatik einer drastischen Reduktion der Speichelfliessrate besondere Bedeutung zu. Bei der Strahlen-Sialadenitis kommt es durch Lokalisation der Kopfspeicheldrüsen im Strahlenfeld einer ionisierenden Strahlung zur Radiotherapie von Malignomen im Kopf- und Halsbereich in Abhängigkeit von Bestrahlungsdosis und der Fraktionierung zu einer radiogenen Schädigung des Drüsenparenchyms [LE et al. 1999]. Eine anfängliche Reduktion der Speichelfliessrate auf 50 % und der Proteinsekretion auf 40 % führt dabei im Endzustand zu einem strahleninduzierten Sicca-Syndrom mit Minderung des Speichelflusses auf ein Zehntel des Normalzustandes, zunehmender Viskosität des Speichels, Abnahme der Enzymaktivität, Störung der Proteinsekretion durch Minderdurchblutung des Drüsenparenchyms. Daraus resultierend werden bakterielle Infektionen der Speicheldrüsen, Xerostomie, Karies und ein Soor (*Candida albicans*) der Mundschleimhäute beobachtet [SCHULTZE-MOSGAU 2002].

Bei dem Sjögren-Syndrom handelt es sich hingegen um eine Autoimmunerkrankung, bei der sich Autoimmunglobuline gegen Speicheldrüsenangsepithelien richten, die zu einer chronischen Sialadenitis der Kopfspeicheldrüsen und Tränendrüsen führen. Die Gängepithelien werden nach und nach zerstört, so dass im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankungen die Ausführungsgänge das gebildete Sekret nicht mehr weiterleiten. Klinisch fällt die meist beidseitige Schwellung der Parotiden (myoepitheliale Sialadenitis), die Vergrößerung der Tränendrüsen und eine Mund- und Augentrockenheit auf [SEIFERT et al. 1984]. Die klinische Diagnose des Sjögren-Syndroms wird immer gestellt, wenn zwei der aufgeführten Symptome vorliegen [ZIMMERMANN et al. 1998]:

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

Eine für viele Funktionen des oralen Systems bedeutsame Auswirkung der aufgeführten Speichelsekretionsstörungen ist die durch den Sekretstau oder aber der ausbleibenden Speichelproduktion resultierende Mundtrockenheit (Xerostomie) des Patienten. Mit Hilfe der Speicheldrüsenszintigraphie lässt sich eine objektive Funktionsprüfung der Speicheldrüsen bei Xerostomie und strahleninduzierten Sialadenitiden durchführen [SCHULTZE-MOSGAU 2002]. Bei chronischen, intermittierend akut exazerbierenden Sialadenitiden dient die Speicheldrüsenszintigraphie zur Überprüfung der Restfunktion der betroffenen Speicheldrüse [NISHI et al. 1987, SCHULTZE-MOSGAU et al. 1994].

2.6 Ätiologie und Pathogenese der Xerostomie

Unter dem Begriff der Xerostomie bezeichnet man die subjektiv vom Patienten empfundene Mundtrockenheit von Mundhöhle und Lippen. Sie kann als Symptom unterschiedlicher Erkrankungen, wie z. B. dem Sjögren-Syndrom oder Diabetes, oder als Nebenwirkung von über 400 Medikamenten, wie z. B. Psychopharmaka oder Anticholinergika, auftreten [SREEBNY und SCHWARTZ 1986] (Tab. 4). Bei 80 % der verschriebenen Medikamente wird von einer Xerostomie- auslösenden Wirkung gesprochen [SMITH und BURTNER 1994]. Über 400 Medikamente verursachen als

Nebenwirkung eine Speicheldrüsenunterfunktion [SREEBNY und SCHWARTZ 1997]. Patienten mit einer Hyposalivation leiden neben Rissen der Mundschleimhaut und Lippen unter Geschmacksveränderungen, Einschränkungen der oralen Funktionen und haben Probleme beim Kauen, Schlucken und Sprechen. Für viele Patienten stellt die erwähnte Symptomatik vor allem nachts eine starke Beeinträchtigung dar [SREEBNY 1989, VAN DER REIJDEN et al. 1999].

Die bekanntesten Medikamente, die eine Unterfunktion der Speicheldrüsen bewirken, wirken anticholinergisch, indem die Bindung von Acetylcholin an muskarinerge Rezeptoren der Azinuszelle gehemmt wird. Alle Pharmaka, die die Bindung von Neurotransmittern an Rezeptoren der Azinuszelle inhibieren oder die Ionentransportwege stören, können letztlich auch die Qualität und Quantität der Speichelproduktion negativ beeinflussen. Diese Medikamente beinhalten beispielsweise trizyklische Antidepressiva, Sedativa, Antihypertonika oder Antihistaminika [SREEBNY und SCHWARTZ 1997] (Tab. 4).

Tab. 4: Ätiologie der Xerostomie und Speichelsekretionsstörungen [EDGAR et al. 2004]

| Kondition | Beispiel |
|-------------------------------|--|
| Medikation | Anticholinergika, Sedativa, Trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antihypertensiva, Anti-Parkinson-Mittel, Muskelrelaxantien |
| Orale Erkrankung | Akute- und chronische Parotitis, Sialolithiasis, partielle- oder vollständige Speicheldrangobstruktion |
| Systemische Erkrankung | Mumps, Sjögren-Syndrom, Diabetes, HIV/AIDS, Alzheimer- Erkrankung |
| Radiatio im Kopf-Hals-Bereich | |

Außerdem tritt die Xerostomie als häufige Folgeerscheinung nach tumortherapeutischer Radiatio im Kopf-Hals-Bereich auf. Dabei verursacht die Bestrahlung eine irreversible Xerostomie bei einer Dosis von > 25 Gray. Allerdings ist die Anzahl dieser Patienten, verglichen zu denen, die unter einer medikamentös verursachten Mundtrockenheit leiden, relativ gering. Die Prävalenz der Xerostomie nimmt altersbedingt zu und betrifft ca 30 % der Bevölkerung in einem Alter über

65 Lebensjahren. Neben den bereits erwähnten ätiologischen Grundlagen tragen aber auch andere zahlreiche systemische Erkrankungen zur Entstehung der Mundtrockenheit bei [EDGAR et al. 2004] (Tab. 4). Das Sjögren-Syndrom tritt dabei am häufigsten auf und betrifft primär Frauen während der vierten und fünften Lebensdekade [NAGLER und LAUFER 1997].

Eine tumortherapeutische Radiatio im Kopf-Hals-Bereich verursacht eine permanente Hyposalivation und persistierende Beschwerden über einen trockenen Mund [HENSON et al. 1999]. 77 % der Patienten, die stationär palliativ behandelt werden, leiden unter einer Xerostomie. Bei einer Gruppe gemischt ambulant-stationär behandelter Patienten leiden ca 30 % unter einer subjektiv empfundenen Hyposalivation [DAVIES 1997]. Gefolgt von den mukösen Azinuszellen werden die serösen Azinuszellen der Speicheldrüsen für die strahlensensibelsten Zellen gehalten. Schwellenwerte von 23-25 Gy wurden nachgewiesen oberhalb derer eine persistierende Zerstörung der Speicheldrüsen auftritt und unterhalb derer eine Regeneration nach vollendeter Bestrahlung auftreten kann [EISBRUCH et al. 1999]. Als mögliche Erklärungsansätze für die Entstehung einer Radio-Xerostomie wird die Apoptose der serösen Drüsenzellen diskutiert [STEPHENS und SCHULTHEISS 1991]. Bei Radiatio führen die ionisierenden Strahlen über Radikalbildung zur Lipoxigenierung von Zellmembranen der sekretorischen Granula und somit zur Freisetzung von Enzymen intrazellulär, die im Zellzyklus den programmierten Zelltod (Apoptose) bewirken [BEER 1998]. Die Folgen sind eine deutlich eingeschränkte Speichelfliessrate, die von einer normalen Speichelfliessrate von 1-3 ml/min auf unter 0,5 ml/min und auf 5 % des Wertes vor Behandlungsbeginn absinken kann. Der Speichel wird sehr dickflüssig und nimmt eine weißliche, gelbliche oder braune Farbe an (Abb. 4). Dabei sinkt der pH-Wert von 6,8 auf unter 5,0; gleichzeitig ist eine verringerte Pufferkapazität durch geringere Bikarbonatkonzentrationen festzustellen [BEN-ARYEH et al. 1975, DREIZEN et al. 1976, MEYER-LUECKEL und KIELBASSA 2002].

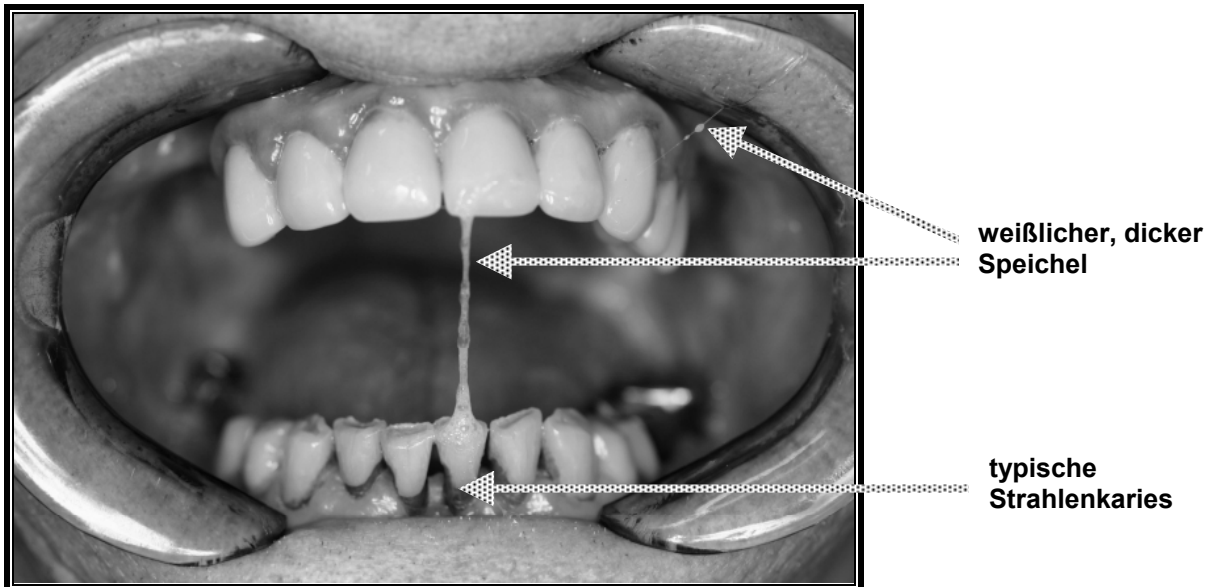


Abb. 4: Typisch klinisches Bild einer radiogen bedingten Xerostomie.

Die Lebensqualität der Patienten mit einer Hyposalivation kann stark eingeschränkt sein. Kau-, Schluck- und Sprechbeschwerden, Geschmacksstörungen, Zahnfleisch- oder Zungenbluten, Brennen im Mundbereich sowie Unverträglichkeit der Prothesen und Druckstellen sind nur einige der Symptome [GUCHELAAR et al. 1997] (Tab. 5).

Tabelle 5: Folgen von Xerostomie [VAN DER REIJDEN et al. 1999]

- Mundtrockenheit
- Durstgefühl
- Funktionsstörungen des Mundes
- Schwierigkeiten beim Tragen von Zahnersatz
- Nächtliches orales Unbehagen
- Schwäche
- Brennen der Mundschleimhaut
- Speichelakkumulation
- Umbau der Schleimhaut
- Shift der mikrobiellen oralen Flora
- Xerostomie induzierte Karies
- Geschmacksstörungen

2.7 Die Strahlenkaries und Möglichkeiten der Prophylaxe

Patienten entwickeln nach Radiatio im Kopf-Hals-Bereich aufgrund der oben beschriebenen Symptome häufig eine Karies, die auch als „Strahlenkaries“ bezeichnet wird (Abb. 4). Gründe hierfür liegen in der Umstellung der Nahrung nach der Bestrahlung auf oftmals weiche Kost, die an der Zahnhartsubstanz stärker haftet. Hinzu kommen die oftmals eingeschränkten Möglichkeiten der Mundhygiene sowie eine Verminderung der Selbstreinigung der Mundhöhle durch Speicheldickung und verminderten Speichelfluss. Operationsbedingte Einschränkungen der Kaufunktion oder Entzündungen der Mundschleimhaut tragen mit den beschriebenen Faktoren zu einer Entstehung einer oftmals foudroyant verlaufenden Strahlenkaries bei [GUCHELAAR et al. 1997, IMFELD 1984, MEYER-LUECKEL und KIELBASSA 2002]. Der verminderte Speichelfluss wird dabei hauptsächlich für die Demineralisation der Zahnhartsubstanz verantwortlich gemacht [KIELBASSA et al. 1997, WESCOTT et al. 1975]. Ein Minderangebot an Speichel verstärkt die Erosion der Zahnhartsubstanz, wenn der pH-Wert der Mundhöhle besonders sauer ist [EDGAR et al. 2004].

Obwohl die Zellen der Speicheldrüsen eine relativ niedrige Mitoserate haben, reagieren sie dennoch sehr sensibel auf einen durch Radiatio verursachten Schaden. Die resultierenden Veränderungen, die sich in einer Abnahme der Speichelmenge und einer Zunahme der Speicheldichte manifestieren, verursachen letztlich die Strahlenkaries, nicht die Bestrahlung selbst [GARG und MALO 1997, SEMBA et al. 1994]. Mit der Radiatio kommt es durch die negative Beeinflussung des Speichelvolumens auch zu einer Minderung der Pufferkapazität des Speichels, woraus eine starke und rasche Zerstörung der Zahnhartsubstanz resultieren kann [DREIZEN et al. 1976, ROTHWELL 1987].

Die strahleninduzierte Xerostomie wird somit durch ihre Auswirkungen einer reduzierten antibakteriellen Wirkung, Remineralisierung, Pufferwirkung und Selbstreinigung, einer erschwerten Nahrungsaufnahme und Schluckbeschwerden nach gegenwärtigem Wissenstand für die so genannte Strahlenkaries verantwortlich gemacht [JONGEBLOED et al. 1988, KIELBASSA und SHOHADAI 1999, WILLICH et al. 1988].

Die Strahlenkaries beginnt mit initialen Läsionen an den bukkalen oder lingualen Flächen der Zähne. Exponiertes Dentin wird weich und der Schmelz wird allmählich unterminiert. Dentinschäden machen die Wurzeloberfläche durchlässiger und anfälliger für Mikroorganismen und tragen so zur raschen Entwicklung der Karies bei [GARG und MALO 1997]. Außerdem wird Karies an der Schmelz-Zement-Grenze gefunden [SEMBA et al. 1994]. Bei dem unvermittelten Auftreten und dem schnellen Voranschreiten fällt auf, dass überwiegend Glattflächen von der Strahlenkaries betroffen werden. Selbst bei einer nur mäßigen Mundhygiene eines gesunden Patienten unterliegen diese Teile der natürlichen Selbstreinigung und sind relativ kariesresistent. Die Region unterhalb des approximalen Kontaktpunktes ist hingegen nach einer Bestrahlung häufig erst spät von einer Karies betroffen.

Neben den im folgenden Text aufgeführten Therapiemöglichkeiten bei Xerostomie gibt es verschiedene Ansätze, die zur Kariesprophylaxe in direkter Form unternommen werden. Neben einer guten Mundhygiene in Verbindung mit regelmäßiger professioneller Zahnreinigung kommt der Chemoprävention eine besondere Bedeutung zu.

Die Fluoridapplikation steht durch die Resistenzerhöhung und Remineralisationsförderung der Zahnhartsubstanz besonders im Mittelpunkt [IMFELD 1984]. Fluorid kann in Form einer Spüllösung, als Fluoridlack, in einem Speichelersatzmittel, als Fluorid-Gelée, in der Zahnpasta oder als professionelle Fluoridapplikation (Touchierung) dargereicht werden. Gute Resultate bezüglich Kariesshemmung und Remineralisation bei bestrahlten Patienten konnten durch das tägliche Spülen mit einer Lösung von 0,05 % NaF und 0,2 % Chlorhexidin erzielt werden [KATZ 1982]. Die meisten Autoren favorisieren allerdings die Fluorid-Gelée-Applikation, da sie am wirkungsvollsten in der Kariesprophylaxe bei Xerostomiebehandlung sei. Bei guter Compliance wurde teilweise eine vollständige Verhinderung des Karieszuwachses nach Applikation mit NaF-Gelée erreicht [BROWN et al. 1978, DALY et al. 1972, DREIZEN et al. 1977, HUTTON et al. 1982]. Jeder Patient, der sich einer Radiatio im Kopf-Hals-Bereich unterziehen muß, sollte ab dem ersten Tag der Bestrahlung routinemäßig mit einer Fluoridierungsschiene für die Zähne behandelt werden [GARG und MALO 1997]. Seit über 50 Jahren haben sich Fluoride in der Kariesprävention bewährt [WEI und YUI 1993]. Es wird berichtet, dass die Kombination von Fluoriden mit Chlorhexidin in einer Schiene als effektiver Schutz

gegen Strahlenkaries und zur Förderung der Remineralisation von Initialläsionen durch Reduktion der Anzahl von *Streptokokkus mutans* in der Mundhöhle betrachtet werden kann [KATZ 1982]. Durch tägliche Anwendung von 0,4 % SnF₂-Gel oder NaF-Gel konnte bereits vor 30 Jahren in einer Studie die Zerstörung durch Karies in der Phase nach der Bestrahlung bei strenger Mundhygiene im wesentlichen eliminiert werden [DALY et al. 1972, WESCOTT et al. 1975].

2.8 Therapiemöglichkeiten bei Xerostomie

Ziel der Behandlung von Mundtrockenheit sollte nach Möglichkeit stets die Stimulation der Speichelfliessrate sein, um Vorgänge zur Prävention von Infektionen der Mundschleimhaut und Zahnhartsubstanz zu initiieren. Da bisher keine kausalen Therapiemöglichkeiten zur Behebung der Xerostomie existieren, beschränken sich bisherige Therapieformen ausschließlich auf die symptomatische Behandlung der Mundtrockenheit. Dies kann mit Hilfe von Mundspüllösungen und Speichelersatzmitteln, aber auch durch eine gustatorisch-mechanische bzw. systemische Stimulierung der Speicheldrüsen erreicht werden [GUCHELAAR et al. 1997, IMFELD 1984, SREEBNY 1989]. Im Gegensatz zu der gustatorisch-mastikatorischen Stimulation und der Verwendung von Mundspüllösungen scheinen sich Speichelersatzmittel mit ihren speziellen rheologischen Eigenschaften auch bei stärker ausgeprägter Xerostomie zu eignen [KIELBASSA und MEYER-LUECKEL 2002].

Durch den Kauvorgang kann der Speichelfluss insbesondere beim Verzehr fester Nahrung deutlich erhöht werden. Eine faserreiche, kauzwingende Kost sollte deshalb nach Möglichkeit empfohlen werden. Nicht alle Patienten können allerdings dieser Empfehlung aufgrund vorangeschrittener Xerostomie, Allgemeinerkrankungen oder einer schmerzhaften Mukositis nachkommen [SREEBNY 1989]. Die Möglichkeit, den eingeschränkten Speichelfluss durch saure Drops oder saure Getränke, zuckerhaltigen Kaugummis oder Süßigkeiten zu stimulieren, sollte beim bezahnten Patienten aufgrund der Möglichkeiten der Erosions- und Demineralisationsentstehung an der Zahnhartsubstanz nicht empfohlen werden. Selbst bei unbezahnten Patienten ist die Möglichkeit der Speichelstimulation mit sauren Nahrungsmitteln oder Getränken durch auftretende Schmerzen an der Mundschleimhaut nur begrenzt möglich [VAN DER REIJDEN et al. 1999].

Kaugummis werden heutzutage als Möglichkeit gesehen, die Zahn- und Mundgesundheit zu verbessern [ITTHAGARUN und WEI 1997]. Im Vergleich zu unterschiedlichen Kaubonbons und Speichelersatzmitteln wurden sie von vielen Patienten hinsichtlich einer Linderung der Xerostomie-Symptomatik besser beurteilt [BJORNSTROM et al. 1990], wengleich auch Lutschbonbons auf Muzinbasis gegenüber einem Placebopräparat in einer Doppelblindstudie von 60 % der Patienten hinsichtlich einer Linderung der Xerostomiesymptomatik bevorzugt wurden [S'GRAVENMADE und VISSINK 1993]. Ein Kaugummi auf Muzinbasis wurde im Vergleich zu einem kommerziell erhältlichen, in der Zusammensetzung sonst vergleichbaren Kaugummi in einer Studie getestet, wobei 61 % der Patienten mit einer Hyposalivation das Kaugummi mit Muzinzusatz bevorzugten [AAGAARD et al. 1992].

Die systemische Stimulation der Speicheldrüsen kann nur, wie auch bei lokal wirkenden Speichelstimulantien (Sialagoga), bei einer verbleibenden Restaktivität der Speicheldrüsen erfolgen. Sialagoga stimulieren die Speichelproduktion und erfordern somit ein funktionierendes Speicheldrüsenparenchym, das bei Bedarf mit einer Messung der Speichelfliessrate oder durch eine Speicheldrüsenzintigraphie untersucht werden kann. Unter den den Speichel stimulierenden Medikamenten hat sich Pilocarpin als die effektivste Substanz herausgestellt. Diese wird aus den Blättern der Pflanzengattung „Pilocarpus“ gewonnen und ist somit ein natürlich vorkommendes Parasympathomimetikum. Der Wirkungsmechanismus des Pilocarpins erklärt sich durch eine Degranulierung der Azinuszellen, so dass weniger Enzyme zur Schädigung der serösen Zelle intrazellulär freigesetzt werden. Durch die Degranulierung entsteht ein Schutz gegen die bei Radiotherapie zur Lipoxigenierung der Membranen führenden Radikale. Bei gefüllten Granula können proteolytische Enzyme hingegen in das Zytoplasma eindringen und die Zelle zerstören [BEER 1998]. Eine Dosis von fünf bis zehn Milligramm Pilocarpin, die dreimal täglich verabreicht wird, führt dabei zu einer Erhöhung der Speichelfließrate und somit zu einer Erleichterung der Symptome der Xerostomie. Viele Patienten leiden aufgrund des mangelnden Einsatzes allerdings nachts unter Mundtrockenheit. Auftretende Nebenwirkungen, wie Schwindel und Unwohlsein, lassen diese Therapiemöglichkeit nur als mäßig geeignet erscheinen [GUCHELAAR et al. 1997, IMFELD 1984, SREEBNY 1989].

Bevor es zu einer Entwicklung von komplexeren Speichersatzstoffen kam, wurden in der Literatur unterschiedliche Mundwasser, Olivenöl, Salzwasser oder Chlorhexidin zur Verbesserung einer Hyposalivation empfohlen. Manche Autoren favorisierten dabei glycerinhaltige Lösungen, die aufgrund der erhöhten Viskosität eine verbesserte Benetzung der Mundschleimhaut bewirkten [IMFELD 1984, NAKAMOTO 1979]. Ebenso wurden fluoridhaltige Mundspüllösungen oder Mineralwasser sowie Tee oder Milch teilweise favorisiert [HEROD 1994]. Bestimmte Teesorten, die mit bis zu 330 mg Fluorid/kg zu den fluoridreichsten Nahrungsmitteln zählen [FELDHEIM und MIEHE 1979], konnten bei Untersuchungen an Ratten eine Kariesreduktion von 56-72 % bewirken. Durch das im Tee enthaltene Tannin war die Schmelzlöslichkeit gegenüber Säuren deutlich herabgesetzt [YU et al. 1995]. Allerdings haben Substanzen wie Tee, Wasser, Milch oder Mundspüllösungen den Nachteil, dass sie aufgrund ihrer geringen Substantivität einer sehr häufigen Wiederholung der Befeuchtung der Mundschleimhaut bedürfen [VISSINK et al. 1988]. Zum Schutz der Zahnhartsubstanz sollten Mundspüllösungen mit einem sauren pH-Wert und einem relativ hohen Gehalt an titrierbaren Säuren vermieden werden, da eine schädigende Wirkung auf Schmelz und Dentin in einem In-vitro-Versuch festgestellt werden konnten [MEYER-LUECKEL et al. 2002].

Eine Therapie der Xerostomie mit Speichersatzmitteln hat bisher allerdings deutliche Grenzen [LEVINE 1993]. Es wird zwar die subjektiv als unangenehm empfundene Mundtrockenheit symptomatisch behandelt, allerdings können die Speichersatzmittel bisher die entzündungshemmende Wirkung des Speichels nicht übernehmen. Entzündungsbedingte Folgen werden somit nicht behandelt [GROETZ 2002]. Außerdem erkennt man zunehmend die Problematik einer voranschreitenden Demineralisation der Zahnhartsubstanzen durch die regelmäßige Verwendung von Speichersatzmitteln [KIELBASSA und MEYER-LUECKEL 2001, MEYER-LUECKEL und KIELBASSA 2002, MEYER-LUECKEL et al. 2002].

2.9 Speichelersatzmittel

Kann eine Stimulation der Speicheldrüsen nur geringfügig und unzureichend den Speichelfluss erhöhen oder gar gänzlich kein vermehrter Speichelfluss induziert werden, muss die Mundhöhle mit Hilfe von Speichelersatzmitteln feucht gehalten werden.

Speichelersatzmittel werden seit über drei Jahrzehnten als eine mögliche Behandlungsform zur Linderung subjektiver Beschwerden bei einer bestehenden Xerostomie eingesetzt [VAN DER REIJDEN et al. 1999]. Wasser kann zwar als Speichelersatzmittel verwendet werden, jedoch ersetzt es nur unzureichend die Eigenschaften physiologischen Speichels, da es die Schleimhäute nicht adäquat benetzt und befeuchtet [VISSINK et al. 1986].

Im Allgemeinen sollte ein Speichelersatzmittel entsprechend dem physiologischen Speichel des Menschen die gleichen rheologischen, befeuchtenden und benetzenden Eigenschaften besitzen [HATTON et al. 1987, McCULLAGH et al. 1992, VAN DER REIJDEN et al. 1993, VEERMAN et al. 1989, VISSINK et al. 1986, VISSINK et al. 1984]. Daher wurden Speichelersatzmittel entwickelt, die mit verbesserten viskoelastischen Eigenschaften die Schleimhäute länger anhaltend befeuchten und benetzen. Auf dem Basisstoff Carboxymethylcellulose (CMC) mit Zusätzen von Kalzium und Phosphat wurde 1972 das erste Speichelersatzmittel entwickelt [MATZKER und SCHREIBER 1972]. Zur Verbesserung der Oberflächenaktivität und zur Süßung wurde bei den Nachfolgeprodukten meist Sorbitol zugesetzt. Während der folgenden Jahre kamen weitere Speichelersatzstoffe hinzu, die unter anderem Natrium-Carboxymethylcellulose (Na-CMC), Carboxyethylcellulose (CEC), Sorbitol, Hydroxyethylcellulose (HEC), tierisches Muzin, Leinsamenöl, Leinsamenextrakte, oder Polyethylenoxid (POE) als Basis enthielten. Darüber hinaus unterscheiden sich die Speichelersatzmittel im Bezug auf diverse anorganische Zusätze, das Vorhandensein von Enzymen und den pH-Wert (Tab. 6).

Tab. 6: Speichelersatzmittel und deren Zusammensetzung
[MEYER-LUECKEL und KIELBASSA 2002]

| <u>Speichel- ersatzmittel</u> | CaCl ₂ [mg/l] | K ₂ HP O ₄ [mg/l] | KH ₂ PO ₄ [mg/l] | Fluorid [ppm] | Basis | pH | Sonstige |
|--|-----------------------------|---|---|------------------|----------------------|----------------------|--|
| Artisial [®] | 166 | 802 | 326 | -- | Na- CMC | 6,7 | KCl, NaCl, MgCl ₂ , Parahydroxybenzoat, Sorbit |
| VA-Oralube [®] | 166 | 802 | 326 | 2 | Na- CMC | 7,0 | KCl, NaCl, MgCl ₂ , Methylhydroxybenzoat, Sorbitol, FD&C Red 40 |
| Luborant [®] | 166 | 803 | 366 | 4,3 | Na- CMC | 6,9 später 6,0 | KCl, MgCl ₂ , Sorbit, Carmoisin red CI 14720, Natriumnipasept |
| Glandosane [®] | 148 | 348 | -- | -- | Na- CMC | 5,1 | KCl, NaCl, MgCl ₂ , Sorbit, Na-benzoat, Sorbinsäure, CO ₂ |
| weitere Produkte auf CMC-Basis ohne nähere Angaben: Saliment [®] , Salube [®] , Moi Stir [®] , Salivart [®] , Orex [®] , Rinse Solution [®] , Salisynt [®] , Saliva Substitute [®] , Xerolube [®] (Cellulose gum). | | | | | | | |
| biotène [®] | -- | -- | -- | -- | CEC HEC | 5,2 | Lactoperoxidase, Lactoferrin, Glucoseoxidase, Lysozym, Na-benzoat, Xylit, EDTA |
| Oralbalance [®] | -- | -- | -- | -- | HEC Gel | -- | Lactoperoxidase, Glucoseoxidase, Malitol, Xylitol, Aloe vera, Dextrose, Polyacrylate |
| Saliva medac [®] | -- | -- | -- | -- | Muzin | 5,4 | Na-edetat, H ₂ O ₂ , Xylit, Benzalkoniumchlorid, Hydroxybenzoat, ätherische Öle |
| Saliva Orthana [®] | 150 | 350 | -- | 4,2 | Muzin | 6,8 | NaCl, MgCl ₂ , Sorbitol, Kaliumthiocyanat, Pfefferminze |
| Oralube [®] | 60 | 665 | -- | 2,3 | Sorbitol | 6,9 | KCl, NaCl, MgCl ₂ , Methylhydroxybenzoat |
| Salinum [®] | -- | ja | -- | -- | Lein- samen öl | -- | Wasserlösliche Polysaccharide, Metagin 0,1 % |

Bei der Betrachtung kommerziell erhältlicher Speichelersatzmittel müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Zum einen sind die hohen Kosten bei einer langfristigen Anwendung von Speichelersatzmitteln zu beachten, außerdem beklagen viele Patienten einen unangenehmen Geschmack vieler Speichelersatzmittel. Letztlich besteht der größte Nachteil allerdings in einer Wirkungsdauer, die nur

vorübergehend Erleichterung verschafft [GUCHELAAR et al. 1997, KUSLER und RAMBUR 1992].

Die Übersättigung des menschlichen Speichels mit Kalzium und Phosphat ermöglicht eine natürliche Remineralisation initialer Schmelzläsionen. Dabei werden die während der Demineralisationsphase aus der Zahnhartsubstanz in Lösung gegangenen Kalzium- und Phosphationen wieder eingelagert. Diese Wirkung sollte auch von einem Speichelersatzmittel ausgehen. Neben der lang anhaltenden Benetzung der Mundschleimhäute sowie der Zahnoberflächen sollte das ideale Speichelersatzmittel daher mit seinen Inhaltsstoffen auch eine remineralisierende Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen sicherstellen. Darüber hinaus sollten diese eine antimikrobielle Wirksamkeit gegen karies- und parodontopathogene Keime besitzen [GUIJARRO et al. 2001, IMFELD 1984, LEVINE et al. 1987]. Für ein positives Empfinden aus Sicht der Patienten sollte das Speichelersatzmittel außerdem einen angenehmen Geschmack haben. Entgegen der Tatsache, dass inzwischen einige Speichelersatzmittel zur Anwendung bei Xerostomie erworben werden können, stehen bisher nur sehr wenige kontrollierte und randomisierte Studien bezüglich der Verbesserung der Mundtrockenheit durch diese Präparate sowie über das Remineralisationspotential und die antikariogene Wirkung zur Verfügung.

2.10 Das rheologische Verhalten von Speichelersatzmitteln

Der Effekt der heute, kommerziell erhältlichen Speichelersatzmittel ist in der Regel sehr kurzzeitig und daher für die Patienten von nur begrenztem Nutzen. Die rheologischen Eigenschaften von zukünftig zu entwickelnden Speichelersatzmitteln sollten daher denen des physiologischen Speichels möglichst exakt entsprechen. Die im Speichel enthaltenen Muzine stellen durch Herabsetzen der Oberflächenspannung einen idealen Feuchtigkeitsfilm auf der Mundschleimhaut dar, der langandauernd haftet und dabei nicht verklebt. Außerdem schützen sie die Zahnhartsubstanzen vor Demineralisation durch Säureangriffe [NIEUW AMERONGEN et al. 1987]. Ein Speichelersatzmittel sollte zusätzlich eine ausgeprägte Adhäsion zur Mundschleimhaut und zur Zahnhartsubstanz besitzen, um die Mukosa sowie die Zähne möglichst langanhaltend benetzen zu können. Speichelglykoproteine sind dabei ein optimaler Bestandteil, um an der Oberfläche der Zahnhartsubstanz selektiv

binden und mit ihr interagieren zu können [HATTON et al. 1987, LEVINE et al. 1987, LEVINE et al. 1985, TABAK et al. 1985]. Die einzigartigen physikochemischen und rheologischen Eigenschaften des Speichels werden zum größten Teil durch die schweren o-glykosylierten Muzin-Glykoproteine (Muzine) ermöglicht [TABAK 1995]. Die Befeuchtung der Zahnoberfläche würde somit mehr von den spezifischen Wechselwirkungen der Molekularstruktur als von der Viskosität der Flüssigkeit per se abhängen [HATTON et al. 1987].

Eine gesteigerte mukoadhäsive Aktivität könnte nach Bindung von Polymeren an die oberflächliche Mukosa eine deutlich erhöhte Retention der Speichelersatzstoffe bewirken. [VAN DER REIJDEN et al. 1994]. Diese Bindung könnte essentiell sein für einen langanhaltenden Schutz und zur hydrodynamischen Befeuchtung der Mundschleimhaut [AGUIRRE et al. 1989, VAN DER REIJDEN et al. 1994]. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß dem menschlichen Speichel nachfolgend das Magensaftmucin vom Schwein und das Submandibularmucin vom Schaf die größte Bindung an Hydroxylapatit aufwiesen [NIEUW AMERONGEN et al. 1989]. Viele Autoren favorisierten ebenfalls muzinhaltige Speichelersatzmittel aufgrund ihrer mit menschlichem Speichel vergleichbaren viskoelastischen Eigenschaften [HATTON et al. 1987, LEVINE et al. 1987, VISSINK et al. 1986, VISSINK et al. 1984]. Untersuchungen zeigten, dass das bovine, submandibuläre Mucin (BSM) oder auch als Mischung mit dem Schweinemagenmucin (PGM) qualitativ annähernd die viskoelastischen Eigenschaften des humanen Speichels erreichen und somit aus biorheologischer Sicht als idealer Substituent des humanen Speichels fungieren könnte [VISSINK et al. 1984]. Im Gegensatz zu Speichelersatzstoffen auf CMC-Basis zeigten Ersatzstoffe auf Mucinbasis gute befeuchtende Eigenschaften auf poliertem Schmelz und ebenso auf der oralen Mukosa [VISSINK et al. 1986].

Nachdem das in den 70er Jahren untersuchte hochmolekulare Polyethylenoxid (PEO) in wäßriger Lösung vorerst eine Basis für ein mögliches, vielversprechendes Speichelersatzmittel zu sein schien [ROBERTS 1977], wurde in einer Studie ein Speichelersatzmittel auf Mucinbasis dem Produkt auf PEO-Basis vorgezogen, da die relativ hohe Viskosität des PEO-Präparates beanstandet wurde [VISSINK et al. 1984].

In einer die rheologischen Eigenschaften von unterschiedlichen Speichelersatzmitteln untersuchenden Studie wurden die kommerziell erhältlichen

Speichelersatzmittel Salinum[®] (Leinsambasis), Saliva Orthana[®] (Muzinbasis) und MAS 84[®] (CMC-Basis) mit humanem Speichel verglichen. Im Gegensatz zu dem auf CMC-basierenden künstlichen Speichel zeigten die beiden Vergleichsprodukte eine dem menschlichen 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 Speichelersatzmittels zu sein [CHRISTERSSON et al. 2000].

2.11 Die Wirkung von Speichelersatzmitteln auf die Zahnhartsubstanz

Die beschriebenen remineralisierenden Eigenschaften des physiologischen Speichels durch Übersättigung mit Kalzium und Phosphat sowie ein neutraler pH-Wert sollten grundsätzlich auch bei künstlich hergestellten Speichelersatzmitteln angestrebt werden. Der annähernd neutrale pH-Wert des Speichels erlaubt in der Remineralisationsphase eine Wiedereinlagerung von Kalzium- und Phosphationen in die Zahnoberfläche nach erfolgter Demineralisation [LAGERLOF und OLIVEBY 1994].

Aus der zugänglichen Literatur sind nur wenige Untersuchungen über die Auswirkungen von Speichelersatzmitteln auf die Zahnhartsubstanzen bekannt [JOYSTON-BECHAL und KIDD 1987, KIELBASSA und SHOHADAI 1999, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002, SHANNON und EDMONDS 1978, SHANNON et al. 1977, SHANNON et al. 1978, SMITH et al. 2001]. Nach Lagerung von demineralisierten Humanzähnen in Saliva Orthana[®] (Muzinbasis) konnte eine deutliche Reduktion der Läsionstiefen beobachtet werden [JOYSTON-BECHAL und KIDD 1987]. Zeigte die Lagerung demineralisierter Humanzähne in VA-Oralube[®] (CMC-Basis) eine Steigerung der Mikrohärtigkeit, konnte hingegen keine Steigerung der Mikrohärtigkeit bei Ausbleiben der zuvor relativ hohen Mengen an Ca^{2+} -, PO_4^{3-} - und F^- -Zusätzen festgestellt werden [SHANNON und EDMONDS 1978]. Die Fluorid- und Kalziumionen bewirken eine Verschiebung des Lösungsgleichgewichts in Richtung des Hydroxylapatits. Die Remineralisation des Läsionskörpers bzw. eine Kalziumphosphatpräzipitation kann somit erfolgen [LARSON und BRUUN 1994].

Die 14-tägige Lagerung von Schmelzproben in Glandosane[®] (CMC-Basis) und biotène[®] (seit 2001: aldiamed[®]-Mundspülung; CEC-, HEC-Basis) führte zu einer signifikanten Erhöhung der Läsionstiefen mit einem signifikanten Mineralverlust [KIELBASSA und SHOHADAI 1999, KIELBASSA et al. 2001]. Außerdem wurden deutlich höhere Mengen an gelöstem Phosphat nach Lagerung in Glandosane[®] gefunden [SMITH et al. 2001]. Demnach vermag der künstliche Speichel bei einer entsprechenden Elektrolytzusammensetzung ein nicht zu unterschätzendes, demineralisierendes Potenzial auf den Zahnschmelz zu besitzen. Bei Speichelersatzmitteln mit einem pH-Wert unterhalb der für Schmelz kritischen Grenze und gleichzeitig relativ hohem Gehalt an titrierbaren Säuren ist keine remineralisierende Wirkung auf die Zahnhartsubstanz zu erwarten [MEYER-LUECKEL und KIELBASSA 2002].

2.12 Muzine

Analog zu anderen Muzinen des menschlichen Körpers besitzen Speichelmuzine eine Reihe von Funktionen. Sie schützen die Mundschleimhaut gegen chemische und mechanische Reize sowie gegen eine mikrobielle Invasion. Außerdem unterstützen sie die Ausübung wesentlicher Funktionen der Mundhöhle wie zum Beispiel die Mastikation, Sprache oder das Vorbeugen bakterieller Invasionen (Tab. 7). Im gesamten Körper sind Muzine als Bestandteile von mukösen Schichten im Zusammenwirken mit lokal verborgenen Komponenten für die Funktionalität des entsprechenden Epithels von entscheidender Bedeutung. Jedes Epithel hat dabei spezifische Muzinarten, die auf die speziellen Bedürfnisse der lokalen Anforderungen abgestimmt sind [NIEUW AMERONGEN et al. 1995]. Aus Untersuchungen mit Hilfe neuartiger, sensibler, analytischer Techniken resultierten eine Vielzahl unterschiedlicher Muzintypen und Muzinstrukturen. Diese führten zu der Erkenntnis, dass Muzine einen hohen Grad an Polydispersität, eine erstaunliche strukturelle Vielfalt und eine bemerkenswerte Flexibilität widerspiegeln [WU et al. 1994].

Als besonderes Charakteristikum und markanter Bestandteil der Speichelsekretion sowie der Grenzschichten sind die Speichelglykoproteine hervorzuheben. Sie machen ca. 7-26 % der gesamten Speichelproteinmenge aus

[LEVINE 1993, SLOMIANY et al. 1996]. Von hoher Bedeutung scheinen das Zusammenwirken und die Wechselwirkungen der Speichelglykoproteine mit den im Speichel enthaltenden Proteinen und Lipidkomponenten, Mikronährstoffen und anorganischen Ionen zu sein, da die unterschiedlichen Bestandteile die rheologischen Eigenschaften sowie die biologische Funktionalität beeinflussen.

Tab. 7: Funktionen von Muzinen

| Allgemeine Funktionen von Muzinen [PAULSEN 2002]: |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Schmier- und Gleitmittel (Lubrifikation)• Epithelzellbefeuchtung (Epithelzellhydratation)• Schutzfunktion (protektive Funktion)• Barrierefunktion (Pufferzone)• Verdünnungsfunktion (Transportfunktion)• Oberflächenspannungsaktivität• Zelladhäsion• Ernährungsfunktion (nutritive Funktion)• Funktion bei der Immunantwort• Blutgruppenaktivität |

Muzine sind hochmolekulare Glykoproteine, die in der Regel mehr als 50 % Hydrogenkarbonat in Form einer neutralen oder sauren Oligosaccharidkette enthalten, die o-glykosidisch an Threonin und/oder Serin gebunden sind. Diese Einheiten können Galactose, Fucose, N-acetylgalaktosamin (GalNAc), N-acetylglucosamin (GlcNAc) oder Sialinsäuren enthalten. Auch an GalNAc oder GlcNAc kovalent gebundenes Sulfat kann enthalten sein. Die Zuckersequenzen in den Oligosaccharidketten vieler Speichelmuzine konnten erforscht werden, wobei drei klassische Oligosaccharidstrukturen beschrieben wurden. Sie beinhalten neutrale, sulfatierte und Sialinsäure enthaltende Ketten [SPIRO 1973, TABAK et al. 1982]. Die sehr hohe Vielfalt der Oligosaccharid-Seitenketten zwingt das Polypeptidgerüst in eine ausgedehnte, lineare Konformation und verhilft den Glykoproteinen somit zu einzigartigen viskoelastischen Eigenschaften [HOUNSELL 1994, NIEUW AMERONGEN et al. 1995, STROUS und DEKKER 1992].

In Lösung existieren Speichelmuzine als extendierte, lineare, flexible Moleküle mit einer willkürlich-spiralförmigen Formation innerhalb einer hoch hydratisierten,

spheroidalen Domäne [CARLSTEDT et al. 1985, PIGMAN 1972, VARMA et al. 1990]. Die abstoßenden Kräfte, die aus der hohen Dichte negativer Ladungen resultieren, sind zum Teil eine Erklärung für die hohe Viskosität von Lösungen der sialinsäurereichen Speichelglykoproteine [WU et al. 1994].

Zwei unterschiedliche Muzinarten können in der Mundhöhle unterschieden werden: Das hochmolekulare Muzin MG1 (>1000 kDa) hat einige gemeinsame Merkmale mit Muzinen anderer Körperregionen. Zum niedrigmolekularen Speichelmuzin MG2 (200-300 kDa) hingegen konnten von Muzinen andererorts keine Gemeinsamkeiten festgestellt werden, wodurch es als einzigartig betrachtet werden kann [NIEUW AMERONGEN et al. 1995, SLOMIANY et al. 1996]. Der Aufbau beider Muzintypen ist unterschiedlich: Während die Kohlenhydratketten beim MG2 aus Di- und Trisacchariden bestehen, enthalten die von MG1 zwischen zwei und zwanzig Zuckerresten. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Oligosaccharidketten des MG1 eine beachtliche Heterogenität aufweisen [KLEIN et al. 1992, LEVINE et al. 1987]. Im Gegensatz zum MG2 besteht das MG1 aus mehreren Untereinheiten, mit denen auch Muzine anderer Sekrete aufgebaut sind. MG2 hingegen besteht aus nur einer Untereinheit mit sechs nacheinander folgenden Wiederholungen, die vorwiegend die erwähnten Di- und Trisaccharide enthalten [BOBEK et al. 1993, REDDY et al. 1985].

Die mögliche Adsorption der Muzine an Hydroxylapatit wird durch die Tatsache unterstrichen, dass im Vergleich zum MG2 das MG1 eine besonders hohe Affinität zum Hydroxylapatit aufweist [TABAK et al. 1985]. Dabei wird dem in MG1 in hohem Maße vorkommende Sulfat eine besondere Bedeutung zugesprochen [EMBERY et al. 1989]. Aufgrund der Affinität zu Kalzium bilden Muzine einen Schutzfilm auf der Zahnhartsubstanz und entfalten im Falle einer Demineralisation ihre protektiven Eigenschaften [NIEUW AMERONGEN et al. 1987, VAN DER REIJDEN et al. 1997]. Die Ausbildung eines Schutzfilmes scheint verglichen mit der Viskosität des Speichelersatzmittels von größerer Bedeutung für die Effizienz von Speichelersatzstoffen zu sein [CHRISTERSSON et al. 2000].

2.13 Die Wirkung unterschiedlicher Elektrolyte auf die Zahnhartsubstanz

In der Interaktion zwischen Fluorid, Kalzium und Phosphat mit dem Zahnschmelz kann man prinzipiell unterschiedliche Wirkmechanismen unterscheiden. Bei ionisch gebundenem Fluorid kommt es zum einen nach einer initialen Auflösung des Schmelzminerals zu einer Repräzipitation eines kalziumfluoridhaltigen Niederschlages. Zum anderen repräzipitiert fluoridiertes Hydroxylapatit bzw. Fluorapatit an der oberflächlichen Schmelzschicht. Nach Diffusion der Fluoridionen in den Zahnschmelz adsorbieren diese an freie Bindungsstellen, wie OH^- , Ca^{2+} und HPO_3^{2-} , der Kristallitoberfläche im Schmelz. Dort binden die Fluoridionen unspezifisch in der wässrigen Hülle um die Kristallite.

Bei kovalent gebundenem Fluorid wird Monofluorphosphat nach Diffusion in den Schmelz gegen Phosphat ausgetauscht. Außerdem kommt es durch Speichelenzyme und Säuren zu einer Hydrolyse des Monofluorphosphates, was die Reaktionen freier Fluoridionen mit Zahnschmelz bewirkt [HELLWIG et al. 2003]. Fluorid ist trotz eines niedrigen pH-Wertes aufgrund seiner hohen Elektronegativität in der Lage, Protonen (H^+ -Ionen) aus der demineralisierten Zahnhartsubstanz zu binden und somit die Wiedereinlagerung von Kalzium zu ermöglichen. Es konnte gezeigt werden, dass eine regelmässige Anwendung einer 0,05 %igen Natriumfluoridlösung (zweimal täglich) bei einer durch Radiatio induzierten Hyposalivation einer Demineralisation von Schmelz entgegenwirkte und die Remineralisation signifikant verstärkte [MEYEROWITZ et al. 1991].

Apatit, das unter anderem aufgrund eines OH^- -Ionenmangels chemisch tatsächlich keinem reinen Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) entspricht, kann durch Fluorid in ein fluoridiertes Apatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})\text{F}$) oder gar in Fluorapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) umgewandelt werden, welches wesentlich säurestabiler als Hydroxylapatit ist [ZIMMER 2002]. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Fluoride die Diffusion von Kalziumionen durch einen Muzinfilmm verstärken [ALHAIQUE et al. 1986]. So kann davon ausgegangen werden, dass Fluoride auch die Schmelzremineralisation durch eine verstärkte Kalziumdiffusion durch einen Muzinfilmm zur Initialläsion unterstützen [MEYER-LUECKEL et al. 2004]. Ein Fluoridgehalt von 2 ppm wurde nach Untersuchungen als optimal eingeschätzt. So konnte die

Mikrohärte demineralisierter Schmelzproben durch Lagerung in VA-Oralube[®]-Lösungen mit einem F⁻-Gehalt zwischen 0 bis 5 ppm bei 2 ppm um 12,5 % gesteigert werden. Die Zugabe von Kalzium und Phosphat konnte die erreichte Mikrohärte noch erhöhen, was auf einen verstärkten remineralisierenden Effekt schließen lässt [SHANNON et al. 1978]. Die Basisstoffe Muzin oder CMC vermindern das Remineralisationspotential aufgrund der Affinität ihrer Polymere zu Kalzium. In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Muzine bessere Komplexbildner mit Kalziumionen bzw. Phosphaten sind als CMC [VISSINK et al. 1985].

Eine Zugabe von Kalzium-, Phosphat- und/oder Fluoridionen zu einer Lösung mit einem niedrigem pH-Wert bzw. einem hohem Gehalt an titrierbarer Säure kann die potentiell demineralisierende Wirkung durch die Veränderung des Löslichkeitsproduktes von Apatit reduzieren [BRUDEVOLD et al. 1965, LARSEN und NYVAD 1999]. Das weit verbreitete Produkt Glandosane[®] besitzt einen relativ hohen Grad an titrierbarer Säure mit einer verhältnismäßig niedrigen Konzentration von Kalzium und Phosphat, so dass die in Studien beobachteten Demineralisationen der Zahnhartsubstanz nicht überraschend erscheinen [MEYER-LUECKEL und KIELBASSA 2002].