

6. Diskussion

Speichelersatz- und Mundspüllösungen wurden für Patienten mit Hyposalivation primär zur Linderung von Beschwerden beim Kauen, Schlucken und Sprechen entwickelt [MATZKER und SCHREIBER 1972]. In der Vergangenheit wurden mehrere Speichelersatzmittel auf die subjektive Fähigkeit untersucht, die Symptomatik der Xerostomie zu lindern. Die Akzeptanz dieser Mittel wird in der Literatur allerdings durchaus kontrovers diskutiert [OLSSON und AXELL 1991, VAN DER REIJDEN et al. 1996, VISCH et al. 1986, VISSINK et al. 1983]. Dennoch stellen diese bei einer geringen Restaktivität der Speicheldrüsen häufig die einzige Möglichkeit dar, die nicht selten schmerzhaft Symptomatik der Hyposalivation zumindest teilweise zu lindern. Allerdings sind in der Literatur nur wenige kontrollierte, randomisierte Studien mit Placebo als Kontrolle oder solche im Cross-over-Design bekannt. In zwei kontrollierten Studien wurde hierbei das auf Muzin basierende Saliva Orthana® (Orthana, Kastrup, Kopenhagen, Dänemark) hinsichtlich seiner Wirkung signifikant besser beurteilt als ein Vergleichspräparat, welches kein Muzin enthielt [DUXBURY et al. 1989, VISCH et al. 1986]. Hierbei wurden allerdings die Auswirkungen auf die Zahnhartschichten nicht untersucht.

Die für den durchgeführten Versuch verwendeten Zähne entstammten ausnahmslos schlachtfrischen Rindern. Wegen der relativ guten Verfügbarkeit sowie der Größe sind Rinderzähne sehr gut zur Herstellung entsprechender Probenkörper geeignet. Außerdem unterliegt die Zahnhartschicht der zahlreichen Rinder einer sehr homogenen Nahrungsaufnahme sowie gleichmäßigen äußeren Einflüssen, welche die Zähne nur in einem äußerst geringen Ausmaß individuell vorschädigen könnten. So kann von einer uniformen Reaktionsfähigkeit ausgegangen werden. Trotz der Tatsache, dass von einer beschleunigten Demineralisation boviner Schmelzproben gegenüber humanen Schmelzproben berichtet wurde [ARENDS und SCHUTHOF 1980], entspricht die chemische Zusammensetzung boviner Zahnhartschicht weitgehend der menschlichen, wodurch die chemische Vergleichbarkeit zwischen Rinder- und Humanzahnhartschicht insgesamt als sehr gut bezeichnet werden kann [ESSER et al. 1998]. Deshalb eignet sich Rinderschmelz insbesondere im Rahmen von Untersuchungen zum Demineralisationsverhalten sehr gut zur Substitution von Humanzähnen.

In der vorliegenden Studie wurden 217 gesunde, demineralisierte Schmelzproben über einen Zeitraum von 14 Tagen vollständig umgeben in Saliva Orthana® sowie 21 weiteren potentiellen Speichlersatzlösungen gelagert, die zweimal täglich gewechselt wurden. Dies entspricht einem äußerst intensiven Kontakt, der unter klinischen Bedingungen nicht zu erwarten ist. Ein künstlicher Speichlersatz wird jedoch nach Bedarf verabreicht und unterliegt somit selbst bei bestimmungsgemäßer Anwendung üblicherweise keiner Tageshöchstdosis. So sind ähnliche Beobachtungen auch nach längeren In-vivo-Perioden wahrscheinlich.

Die verwendeten Lösungen der unterschiedlichen Versuchsgruppen wurden sowohl mit, als auch ohne dem Zusatz von Kalzium, Phosphat und Fluorid angemischt. Somit konnte gezielt der Einfluss des Muzins als Basisstoff und der Zusätze Kalzium, Phosphat und Fluorid auf demineralisierten Schmelz *in vitro* untersucht werden. Eine Zugabe von Kalzium oder Phosphat zu einer Lösung mit einem niedrigen pH-Wert bzw. hohem Gehalt an titrierbarer Säure kann eine demineralisierende Wirkung durch eine Veränderung des Löslichkeitsproduktes von Apatit reduzieren [BRUDEVOLD et al. 1965]. Eine protektive Wirkung war somit bei den Speichlersatzlösungen, die weder Kalzium noch Phosphat enthielten, nicht zu erwarten, was die Auswertung der Mineralverluste und Läsionstiefen vor und nach zweiwöchiger Lagerung in den Lösungen der vorliegenden Untersuchung bestätigte (Tabelle 11). Der beobachtete, signifikante Mineralverlust und die Zunahme der Läsionstiefe (Lösung Nr. 4) bestätigen dabei die Ergebnisse anderer Autoren [JOYSTON-BECHAL und KIDD 1987, VISSINK et al. 1985].

Wenn Speichel übersättigt ist, würde sich das jeweilige Salz ausbilden, während es in Lösung gehen würde, wenn die Bedingungen einer Untersättigung entsprächen. Da Speichel im Gegensatz zum Ruhespeichel im Falle einer Stimulation die Mundhöhle nur für eine recht kurze Periode benetzt, wird einer andauernden Benetzung der Mundschleimhaut durch den Ruhespeichel zum Erhalt der Zähne eine besondere Bedeutung beigemessen. Die Ionenkonzentrationen von Speichel entspricht annähernd jener der Plaque, obwohl diese in der Plaque höher erwartet werden würden. Im Gegensatz hierzu schwankt die H^+ -Konzentration, aufgrund von Stoffwechselfvorgängen der Bakterien [MATSUO und LAGERLOF 1991]. Daher wurden in der vorliegenden Studie die Effekte der unterschiedlich zusammengesetzten Lösungen bei zwei unterschiedlichen pH-Werten untersucht.

Der gewählte pH-Wert (5,5) wurde knapp unterhalb des Schwellenwertes von 5,7, bei dem eine initiale Schmelzdemineralisation beginnt, festgelegt [LARSEN und PEARCE 2003]. Ferner fällt bei Patienten mit vermindertem Speichelfluss der pH-Wert bis auf 5,0 [BEN-ARYEH et al. 1975, DREIZEN et al. 1976]. Bezüglich der Problematik einer schlechten Retention von Speichelersatzmitteln in der Mundhöhle sollte sich der pH-Wert in der Mundhöhle durch den Gebrauch dieser Produkte nicht länger anhaltend oder in erheblichem Maße verändern. Ein pH-Wert von 5,5 simuliert die klinischen Bedingungen in der Mundhöhle bei Xerostomie-Patienten deshalb adäquat. Zukünftige Speichelersatzlösungen sollten in der Lage sein, die Zahnhartsubstanz unter diesen Bedingungen zu remineralisieren oder zumindest eine fortschreitende Demineralisation zu hemmen. Desweiteren könnten saure Produkte besser schmecken und eine verbleibende Restaktivität der Speicheldrüsen könnte durch einen niedrigeren pH-Wert stimuliert werden. Ein annähernd neutraler pH-Wert in Höhe von 6,5 wurde gewählt, um ein mögliches Remineralisationspotential der Lösungen zu evaluieren.

Der zweite Versuchsteil wurde durchgeführt, um einige der Ergebnisse vom Hauptversuch zu bestätigen und um mögliche remineralisierende Effekte von sehr hohen Kalzium- und Phosphatkonzentrationen evaluieren zu können. Bei tieferen Läsionen (2. Teil) assimilierten die Differenzen zwischen der Kontroll- (Nr. 3/B1) und der Effektgruppe (Nr. 18/B2) [MELLBERG 1991]. Folglich könnten die vernachlässigbaren und statistisch nicht signifikanten Remineralisationen, die in Gruppe B3 beobachtet werden konnten, in oberflächlicheren Läsionen oder durch eine beträchtlich längere Anwendungsdauer deutlicher werden. Außerdem ist die Lösung aufgrund der hohen Kalzium- und Phosphatkonzentrationen trübe. Gruppe B3 wurde hinzugezogen, um durch eine Maximierung der Ionenkonzentration die Voraussetzung einer definitiv übersättigten Lösung in Bezug auf das jeweilige Apatit zu erreichen, die durch den Titrator bei so hohen Konzentrationen nicht errechnet werden konnte. Daher kann diese Gruppe lediglich als positive Kontrollgruppe betrachtet werden, die jedoch für den Gebrauch durch Patienten ungeeignet ist.

Hinsichtlich der Auswahl von Muzin als Basisstoff und Verdickungsmittel potentieller Speichelersatzlösungen ist zu erwähnen, dass die meisten kommerziell erhältlichen Speichelersatzmittel Carboxymethylcellulose (CMC) oder Muzin als Basisstoff enthalten. Muzinhaltige Speichelersatzstoffe befeuchten die

Zahnhartsubstanzen besser als Präparate auf CMC-Basis. Die Zahnhartsubstanz wird dadurch bei Patienten mit vermindertem Speichelfluss vermehrt durch Muzin mit Ausbildung eines Schutzfilms vor Attrition geschützt [HATTON et al. 1987]. Jenem Schutzfilm scheint klinisch eine größere Bedeutung zuzukommen als nur das Ausmaß der Viskosität eines Speichelersatzmittels allein [CHRISTERSSON et al. 2000]. Außerdem werden Präparate auf Muzinbasis von Patienten mit ausgeprägter Hyposalivation hinsichtlich ihrer Fähigkeit, als Gleitmittel zu wirken, besser beurteilt als Speichelersatzstoffe auf CMC-Basis [VISCH et al. 1986]. Bisher wird im Falle einer Hyposalivation allerdings in den radiologischen Kliniken Mitteleuropas überwiegend das auf CMC basierende Präparat Glandosane[®] als Speichelersatzmittel verordnet [ZIMMERMANN et al. 1998]. Trotz einer gesteigerten Wirtschaftlichkeit bei Speichelersatzstoffen, die nicht Muzin, sondern CMC als Basisstoff enthalten, ist die zukünftige Verordnung von Glandosane[®] unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse erneut kritisch zu hinterfragen.

Die kommerziell erhältlichen Speichelersatzmittel auf Muzinbasis scheinen zumindest keine negativen Effekte auf den Mineralgehalt von Zahnhartsubstanz [JOYSTON-BECHAL und KIDD 1987, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002] oder der Lösung von Hydroxylapatit [SMITH et al. 2001] zu besitzen, was auch in der vorliegenden Studie für Saliva Orthana[®] bestätigt werden konnte. Vielmehr scheint Muzin zu einer Hemmung der Demineralisation durch erosive Angriffe beizutragen [NIEUW AMERONGEN et al. 1987]. Physiologische Muzinkonzentrationen inhibierten eine Demineralisation *in vitro* [KIELBASSA et al. 2005]. Diese protektiven Eigenschaften des Muzins werden durch Fluoride unterstützt, was eine verstärkte Remineralisation zur Folge hat [ALHAIQUE et al. 1986, MEYER-LUECKEL et al. 2004]. Daher könnte sich die Zugabe von niedrigen Muzinkonzentrationen in Mundspüllösungen oder Speichelersatzmittel bei Patienten mit eingeschränkter Speichelsekretion unterstützend auf eine Remineralisation der Zahnhartsubstanz auswirken.

Hingegen finden höhere Muzinkonzentrationen Anwendung (30-35 g/l), um die Retention von Speichelersatzmitteln zu erhöhen, was eine Remineralisation aufgrund von Sialinsäuren (1 %) und Proteinen (20 %), die an Carboxylgruppen gebunden sind, hemmen könnte. Humane Speichelmuzine enthalten bis zu 20 % Sialinsäuren, die mit Kalzium noch leichter in Bindung treten können sollten. Ferner sind die

Sialinsäuren von Muzinen meistens an terminale Galaktose- und N-Acetylgalaktosamin-Reste der Kohlenhydratketten gebunden. Unter physiologischen Bedingungen sind diese Zucker dissoziierte Substanzen und somit sauer und enthalten viele negative Ladungen. Unter physiologischen Bedingungen sind diese negativen Ladungen in der Lage, Kalzium zu binden [CORFIELD und SCHAUER 1982]. Für die Tatsache, dass nur ca. 25 % der tatsächlich hinzugefügten Kalziummenge im Zusatzversuch gemessen werden konnte, könnte dies eine Erklärung darstellen. Dabei muss beachtet werden, dass die Muzinstruktur und damit auch dessen rheologische Eigenschaften in wässrigen Lösung durch eine pH-Wert-Veränderung oder durch Zugabe von Kalziumionen verändert werden kann [ALHAIQUE et al. 1986]. Darüber hinaus können sich die langgestreckten Glykoproteinmoleküle über Disulfidbrücken mit anderen Muzinmolekülen verbinden und so hochkomplexe Strukturen bilden, die in Folge dessen gelartig und hoch viskös sind [CORFIELD und SCHAUER 1982, GOTTSCHALK 1972]. Die erhöhte Viskosität könnte somit als Konsequenz die Ionenaustauschrate an der Grenzschicht zwischen Schmelz und Flüssigkeit reduzieren [VISSINK et al. 1984]. Folglich könnte die De-, wie auch die Remineralisation gehemmt werden, was in wässrigen Lösungen oder anhand der meist verwendeten Lösungen auf CMC-Basis nicht erwartet werden würde.

Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass bei einer höheren Konzentration an kariesprotektiven Ionen eine Remineralisation erreicht werden konnte, obwohl tatsächlich nur geringe Mengen der hinzugefügten Menge an Kalzium gemessen werden konnte. Die berechneten Sättigungsgrade in Bezug auf Octakalziumphosphat und Hydroxylapatit erlaubte eine Abschätzung der De- oder Remineralisation anhand unterschiedlicher Muzinlösungen, obwohl einige der untersättigten Lösungen keine Demineralisationen zeigten, wie es etwa bei vergleichbaren, wässrigen Lösungen erwartet werden würde.