

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Anatomie
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. R. Hildebrand -

**Untersuchungen zum Einfluss des Antiallergikums Lisino auf
die Speichelsekretion beim Menschen**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur
Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von Maria Andrea Böhm (geb. Pinell)

aus Nordhausen

2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Münster

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Anatomie
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. R. Hildebrand -

**Untersuchungen zum Einfluss des Antiallergikums Lisino auf
die Speichelsekretion beim Menschen**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur
Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von Maria Andrea Böhm (geb. Pinell)

aus Nordhausen

2004

Dekan : Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. dent. U. Stratmann

2. Berichterstatter: PD Dr. U. Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 04. 08. 2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Anatomie
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. R. Hildebrand -
Referent: Univ.- Prof. Dr. med. dent. U. Stratmann
Korreferent: PD Dr. U. Meyer

Zusammenfassung

Untersuchungen zum Einfluss des Antiallergikums Lisino auf die Speichelsekretion beim Menschen

Maria Andrea Böhm

Es war das Ziel dieser Studie den Einfluss einer Langzeittherapie mit dem Antiallergikum Lisino auf die Speichelsekretion (Ruhespeichelfließrate RSF, stimulierte Speichelfließrate SSF), den Speichel pH-Wert, die Ausprägung von Xerostomiebeschwerden und die Oralgesundheit (MF/T- Index, API, SBI, CPITN, OHI, OMI und OMBI) zu untersuchen. Die genannten Parameter wurden unter standardisierten Bedingungen in einer Anfangsuntersuchung quantifiziert und in einer Enduntersuchung nach einer 8- wöchigen Stimulationsphase, während der die Probanden 2x täglich für jeweils 20 Minuten einen xylitsorbitolhaltigen Kaugummi kauten, erneut geprüft. Bei allen Probanden erfolgte die Bestimmung von RSF und SSF in 10 aufeinanderfolgenden Messintervallen im Abstand von 2 Minuten. Die Zuordnung zu Kau- und Kontrollgruppe wurde zufällig bestimmt. Bei den 26 Probanden beiderlei Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von $35 \pm 13,5$ Jahren wurden folgende Ergebnisse dokumentiert.

Nach langfristiger Einnahme des Antiallergikums Lisino konnte ein prozentualer Anstieg der RSF nach 2- Monatiger Stimulation (Kaugruppe) bei Probanden mit Normsalivation um 41,03% und bei Probanden des Referenzbereiches für Hyposalivation um 205% festgestellt werden. Die stimulierte Speichelfließrate stieg nach 8 Wochen bei Probanden mit Normsalivation um 33% und bei Probanden mit Hyposalivation um 47,4%. Im Referenzbereich der Xerostomie lag nur 1 Proband der aufgrund der geringen Aussagekraft dem Referenzbereich der Hyposalivation zugeordnet wurde. Demgegenüber konnte in der Kontrollgruppe in der Gruppe der Normsalivation nur eine Veränderung der RSF um 9,8% und im Referenzbereich Hyposalivation von 3,3% gemessen werden. Die stimulierte Speichelfließrate dieser Gruppe veränderte sich im Bereich Hyposalivation zum Ausgangsbefund nicht und im Bereich Normsalivation wurde eine Verschlechterung um 1,1% registriert.

Ebenso lag der pH- Wert des Ruhespeichels und des stimulierten Speichels in der Kaugruppe bei der Endmessung höher als in der Anfangsmessung und eine Verbesserung der Oralindizes konnte nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe veränderten sich nicht. Gleichfalls wurde für die Kaugruppe eine signifikant-lineare Abnahme des mittleren Tagesbeschwerdegrades während der 8- wöchigen Stimulationsphase dokumentiert. Bei der Kontrollgruppe blieb hingegen dieser Beschwerdegrad unverändert. Zudem war auch ein Rückgang des Beschwerdegrades während der beiden täglichen Kauphasen im Vergleich zu den kaufreien Stunden nachweisbar. Auf der Basis, der in dieser Studie gewonnenen Daten kann der regelmäßige Gebrauch von zuckerfreien Kaugummiprodukten als wirkungsvolle Maßnahme zur Überwindung der medikamentös bedingten Mundtrockenheitssymptomatik empfohlen werden.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Problemstellung	1
1.2	Das orale Speichelsystem	2
1.2.1	Allgemeiner Bau der Speicheldrüsen	3
1.2.2	Speichelzusammensetzung	6
1.2.3	Zelluläre und molekulare Vorgänge bei der Speichelsekretion	8
1.3	Speichelfunktionen	10
1.4	Einflussfaktoren auf die Speichelfließrate	13
1.5	Speichelfließraten	15
1.6	Mundtrockenheit	16
1.6.1	Epidemiologie	16
1.6.2	Subjektive und objektive Faktoren der Mundtrockenheit	17
1.6.3	Therapie der Mundtrockenheit	20
1.7	Indikationsgruppen der Antihistaminika	21
1.7.1	Allergie- Definition	21
1.7.1.1	Allergische Reaktionsformen	22
1.7.1.2	Pharmakotherapie allergischer Reaktionen	25
1.7.2	Antihistaminika	26
1.7.3	Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Antihistaminika	28
1.7.4	Loratadin- ein Beispiel eines Antihistaminikums	30
1.7.5	Pharmakokinetik von Loratadin	32
1.7.6	Verordnungshäufigkeit	33
2.	Material und Methodik	35
2.1	Auswahl der Probanden	35
2.2	Studienkonzept	36
2.3	Anamnese	36
2.4	Oralstatus und extraorale Untersuchung	38
2.5	Sialometrie und Reliabilitätsprüfung	47
2.6	PH- Wert-Messung	49

2.7	Stimulationsphase mit Tagesprofilbogen	49
2.8	Statistische Methodik	50
3.	Ergebnisse	52
3.1	Alters- und Geschlechtstruktur	52
3.2	Anamnese	54
3.3	Oralstatus und extraorale Untersuchung	56
3.4	Zuordnung der Probanden zu den Referenzbereichen für Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie	60
3.5	Probanden mit Xerostomiebeschwerden	62
3.5.1	Zuordnung zu den Referenzbereichen für Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie	62
3.5.2	Beschwerdeprofil	63
3.5.3	Vergleich zwischen Anfangs- und Enduntersuchung	63
3.6	Zeitverlauf der Fließraten	64
3.7	Fließraten des Ruhespeichels und des stimulierten Speichels	70
3.8	Tagesprofil des Beschwerdegrades	76
3.9	pH- Werte im Vergleich zwischen Anfangs- und Endmessung	78
3.10	Oralindizes	81
3.11	Fließraten in Beziehung zum Alter und Geschlecht	95
3.12	Statistische Auswertung	99
4.	Diskussion	103
4.1	Subjektive und objektive Fehlerquellen	103
4.2	Wirkung von Kaugummi auf die Ruhefließrate und die stimulierte Speichelfließrate	104
4.3	Wirkung von Kaugummi auf den pH-Wert	116

4.4	Altersgruppen- und Geschlechtsvergleich	117
4.5	Wirkung von Kaugummi auf den Oralstatus	119
4.6	Der Einfluss von xerogen wirkenden Medikamenten an den Speicheldrüsen	124
4.6.1	Allgemeine Wirkung xerogener Medikamente	124
4.6.2	Wirkung der Antihistaminika	126
5.	Empfehlung für die Praxis	130
6.	Literaturverzeichnis	133
7.	Anhang	149
	Erklärung	149
	Danksagung	151
	Lebenslauf	152

1. Einleitung

1.1 Zielstellung

Allergische Erkrankungen sind im Laufe der letzten Jahrzehnte immer mehr in den Brennpunkt des medizinischen und öffentlichen Interesses getreten. Man geht heute davon aus, dass 10- 20% der Bevölkerung an allergischen Erkrankungen leiden. Betroffen sind Patienten aller Altersgruppen, zunehmend auch Kinder und Jugendliche, mit unterschiedlich auslösenden Allergenen.

Heute sind bereits über 20.000 Stoffe bekannt, die durch die Atemluft, die Nahrung oder über Hautkontakt allergieauslösend wirken.

Der Schweregrad einer Allergie reicht von milden örtlichen Beschwerden bis hin zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Es wird vermutet, dass 50% der Allergiker die Ursachen ihrer Erkrankung nicht kennen. Besonders gravierend sind die gesamtwirtschaftlichen Kosten, wenn die Allergie einen chronischen Verlauf nimmt, sich aus einer allergischen Rhinitis ein Asthma bronchiale entwickelt, und sich der sogenannte Etagenwechsel ankündigt. Die Ursachen der steigenden Morbidität sind noch nicht geklärt. Diskutiert werden vermehrte Sensibilisierung durch kreuzreaktive Umweltallergene und ein steigendes Sensibilisierungsrisiko durch Zunahme von Stärke und Dauer der Allergenexposition.

Zur Vermeidung einer Chronifizierung, den damit verbundenen Komplikationen und aus gesamtwirtschaftlichen Aspekten ist es von erheblicher Bedeutung möglichst frühzeitig und konsequent mit einem Antiallergikum zu therapieren.

Mit der Zunahme des allergischen Wissens konnten die Vielfalt und die Komplexität genetischer Hintergründe, Mechanismen der Sensibilisierung und die Pathophysiologie allergischer Entzündungsreaktionen erforscht werden. Diese Erkenntnisse verbessern die Möglichkeiten der Langzeittherapie durch Reduktion von unerwünschten Nebenwirkungen entscheidend.

So konnte durch moderne Antihistaminika die sedierende Wirkung deutlich vermindert, die xerogene Begleiterscheinung jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zur Aufrechterhaltung des ökologischen Gleichgewichtes der Mundhöhle darf die medikamentös indizierte Hyposalivation bis hin zu Xerostomie nicht unberücksichtigt bleiben. Bei kurzzeitiger

Medikamentenverordnung handelt es sich meistens um ein reversibles Geschehen. Hingegen werden bei Prophylaxe und Dauermedikation der orale Gesundheitszustand gefährdet. Hierbei kann es in kürzester Zeit zur kariösen Zerstörung der Zähne, Parodontopathien und Mundschleimhauterkrankungen kommen. Häufig ist das eine unerwünschte negative Begleiterscheinung bei ständiger Medikamenteneinnahme. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass es bei steigender Anzahl von Medikamenten zu einem vermehrten Auftreten von Hyposalivation oder Xerostomie kommt (Thorselius et al. 1988, Österberg et al. 1992).

Die vorliegende Studie dokumentiert die Auswirkungen der Langzeittherapie eines modernen Antihistaminikums auf die orale Gesundheit. Dabei werden Fließraten von Ruhespeichel und stimuliertem Speichel gegenübergestellt. Als Speichelstimulans wurde Kaugummi verwandt.

Der therapeutische Einsatz von Kaugummi als Speichelstimulans zur Wiederherstellung des oralen Gleichgewichtes bei xerogen wirkenden Medikamenten soll in der nachfolgenden Studie untersucht und diskutiert werden.

1.2 Das orale Speichelsystem

Der Speichel entstammt den wenigen großen und den zahlreichen kleinen Speicheldrüsen. Den größeren Anteil der täglichen Gesamtmenge liefern die Glandulae submandibulares. Funktionell werden seröse (Parotis), mucöse (Glandulae sublinguales) und gemischte Speicheldrüsen (Glandulae submandubulares) unterschieden. Wie bei anderen Verdauungsdrüsen erfolgt die Sekretion periodisch. Sie wird in erster Linie durch Nahrungsreize (Schluckakt) und reflektorische Vorgänge, wie Anblick und Geruch von Speisen, angeregt. Die Menge und Speichelzusammensetzung unterliegt individuellen Schwankungen und ist abhängig von der Häufigkeit, Dauer und Intensität des Sekretionsreizes.

1.2.1 Allgemeiner Bau der Speicheldrüsen

Die Speicheldrüsen sind exokrine Drüsen mit überwiegend azinösen Endstücken wie die Ohrspeicheldrüse zeigt oder tubulo- azinösen Endstücken der Submandibulardrüsen und Sublingualdrüsen. Das Drüsenparenchym wird durch Bindegewebesepten unvollständig geteilt, in denen Ausführungsgänge, Nerven und Gefäße verlaufen. Die Lumina der Endstücke weisen einen sternförmigen Querschnitt mit tiefen Einziehungen zwischen den Azinuszellen auf, den Sekretkapillaren, die in manchen Fällen bis an die Basalmembran reichen. Von der Oberfläche ragen zarte Mikrovilli in den luminalen Raum.

Bei vollständiger Ausbildung lässt sich das System der ableitenden Speichelgänge in Schaltstücke, Streifenstücke und Ausführungsgänge mit intra- und extraglandulären Anteil unterteilen. Die Schaltstücke werden von einem abgeplatteten bis isoprismatischen und mäßig basophilien Epithel gebildet. In mukösen Drüsen sind die Schaltstücke kurz und können lokal auch fehlen. In diesem Bereich dehnt sich das muköse Drüsenparenchym aus und es entstehen tubuläre Drüsenschläuche. An das Schaltstück schließt sich das Streifenstück an, bestehend aus hochprismatischen, säulenförmigen eosinophilen Epithelzellen. Die Epithelzellen des Streifenstückes sind bereits lichtmikroskopisch durch die Basalstreifung auffällig. Diese Streifung kommt durch zahlreiche basale Membraneinfaltungen und vielen großen Mitochondrien in palisadenartiger Aufreihung zustande und dient der Oberflächenvergrößerung und Energiebereitstellung.

Über intra- und interlobuläre Ausführungsgänge passiert das Drüsensekret den Hauptausführungsgang, dessen Aufbau regionale Unterschiede aufweist. Im Anschluss an das Streifenstück besteht der Gang aus einem hochprismatischen und einreihigen Epithel, im weiteren Verlauf wird das Epithel flacher und im Bereich des extraglandulären Ausführungsganges (Ductus excretorius) mehrreihig mit verstreuten Bürstenzellen und hochprismatischem Epithel.

Glandula parotis

Die Struktur der glandula parotis zeichnet sich durch die Läppchengliederung mit einem Durchmesser von 1- 3 mm aus. Das Parenchym besteht aus rein

serösen Drüsenendstücken in Form von beerenförmigen Azini mit engen Lumina, aufgebaut aus hohen, pyramidenförmigen Zellen mit einem fein granulierten Zytoplasma. Innerhalb der Läppchen sind einzelne oder in Gruppen liegende Fettzellen nachweisbar. Die Drüsenläppchen ermöglichen durch ihre Verschieblichkeit im Bereich der bindegewebigen Interlobularsepten die Verformbarkeit der gesamten Drüse beim Kauakt.

Die Ohrspeicheldrüse ist die größte paarige Speicheldrüse im Kopfbereich. Der Drüsenkörper wird von der Fascia parotideomasseterica umhüllt und liegt teilweise vor dem Ohr auf dem M. masseter. Er erstreckt sich in die Fossa retromandibularis bis in den Parapharyngialraum und bedeckt den Processus styloideus mit den von dort ansetzenden Muskeln. In der Fossa retromandibularis, begrenzt durch den Ramus mandibulae, dem äußeren Gehörgang und dem M. sternocleidomastoideus, sind die V. retromandibularis und der N. facialis mit dem Plexus interparotideus in das Drüsenparenchym eingebettet. Der 3- 5 cm lange extraglanduläre Ductus parotideus verlässt am oberen vorderen Rand der Parotis die Drüsensubstanz und zieht etwa 1 cm unter dem Arcus zygomaticus parallel zu diesem nach vorne über den M. masseter und den Wangenfettpfropf hinweg, durchbohrt den M. buccinator und mündet in der Papilla parotides in der Regio des 2. oberen Molaren in das Vestibulum oris.

Die arterielle Versorgung der Drüse erfolgt durch die Äste der A. carotis externa, die sich in die A. maxillaris und A. temporalis superficialis aufteilt, sowie die Äste der A. transversa faciei. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. retromandibularis die in das Drüsenparenchym eingebettet ist in die V. jugularis externa oder direkt in die V. jugularis interna.

Die Lymphe gelangt über die in der Drüse gelegenen Noduli lymphatici profundi und die in der Fascia parotidea gelegenen Noduli lymphatici parotidea superficialis in die längs der Vena jugularis interna angeordneten Nodi lymphatici superficialis und profundi. Von hier wird die Lymphe über den Plexus jugularis in den rechten und linken Venenwinkel geleitet.

Die sympathische Innervation beginnt vom Nucleus intermediolateralis im Seitenhorn der Thorakalsegmente 1 und 2 über die Rami interganglionares zum Ganglion superius und geht nach Umschaltung vom Ganglion cervicale superius als Plexus caroticus externus in die Drüse.

Die parasympathischen Fasern gelangen vom Nucleus salivatorius inferior über die Jacobsonschen Anastomosen vom N. glossopharyngeus über den N. petrosus minor zum Ganglion opticum. Nach der Umschaltung auf das 2. Neuron schließen sich die postganglionären Fasern dem N. auriculotemporalis des N. mandibularis an und verteilen sich intraglandulär über den Ramus communicans weiter entlang des N. facialis durch die Bindegewebssepten bis zu den Drüsenzellen.

Glandula submandibularis

Die Glandula submandibularis ist eine seromuköse Drüse und füllt mit ihrem plattrunden Körper die dreieckige Nische zwischen Unterkiefer und den beiden Bäuchen des M. digastricus aus. In diesem Trigonum submandibulare ist sie etwas nach hinten verschoben unter dem Diaphragma oris gelegen. Die Fascia cervicalis und das Platysma bilden den Boden des Trigonum submandibulare. Der 5- 6 cm lange Ductus submandibularis läuft um den Zugang zur Mundhöhle zu erreichen um das Diaphragma oris von hinten herum über den M. hyoglossus an die mediale Seite der Glandula sublingualis, wo er lateral vom Zungenbändchen auf der Caruncula sublingualis mündet. Die Glandula submandibularis wird arteriell über die A. submentalis sowie über weitere kleine Äste der A. facialis versorgt. Der venöse Abfluss wird von den gleichnamigen Venen, die über die Außenflächen der Drüsen ziehen, in die V. jugularis interna übernommen. Zwischen Drüse und Unterkieferrand liegen 2- 3 Nodi lymphoidei submandibularis die in die nachgeschalteten oberflächlichen und tiefen Halslymphknoten abfließen.

Die parasympathischen Fasern aus dem Nucleus salivatorius superior verlaufen im N. intermedius des N. facialis über die Chorda tympani mit dem N. lingualis zum Ganglion submandibulare und nach Umschaltung zur Glandula submandibularis. Aus dem Plexus der A. carotis externa und der A. facialis ziehen die postganglionär- sympathischen Fasern durch das Ganglion submandibulare und folgen dem parasympathischen Verlauf.

Glandula sublingualis

Die Glandula sublingualis ist die kleinste der paarigen Speicheldrüsen. Die muköse Drüse besteht aus einem Komplex von bis zu 50 Einzeldrüsen, die eigene Ausführungsgänge besitzen. Die Glandula sublingualis liegt auf dem M. myohyoideus in der Fovea sublingualis. Die seitliche Begrenzung erfolgt durch den M. genioglossus und die Mandibula, medial verlaufen der Ductus submandibularis und der N. lingualis. Kleine Ausführungsgänge enden am Mundboden, hingegen endet der Ductus sublingualis major zusammen mit dem Ductus submandibularis an der Caruncula sublingualis. Die Blutversorgung der Drüse erfolgt über die A. sublingualis aus der A. lingualis und über die gleichnamigen Venen.

Glandulae salivariae minores

Die zahlreichen kleinen Speicheldrüsen in der Mucosa von Lippe, Wange, Gaumen und Pharynx bestehen aus Drüsenpaketen mit vorwiegend mukösen Endstücken. In das Vestibulum oris münden die Glandulae labiales und die Glandulae buccales. In der Zunge befinden sich auch seröse Drüsen, die im Bereich der Geschmacksknospen enden, die von Ebner'schen Spüldrüsen. Die arterielle und venöse Versorgung der kleinen Speicheldrüsen wird von den regionalen Blutgefäßen der Wange, des Gaumens, der Lippen und der Zunge übernommen und um die sekretorischen Endstücke aller Drüsen ist ein dichtes Kapillarnetz gespannt.

Die postganglionären Fasern des Ganglion submandibulare versorgen die Drüsen der Unterlippe und der vorderen zwei Drittel der Zunge parasymphatisch, während die Drüsen des Zungengrundes und des Rachens ihre Innervation über den N. glossopharygeus und den N. vagus erhalten.

1.2.2 Speichelzusammensetzung

Die täglich produzierte Speichelmenge beträgt beim gesunden Menschen 0,5-1,5 Liter. Der rein seröse Parotisspeichel übernimmt einen Anteil von 24%, der

sero- muköse Submandibularspeichel 72% und nur 4% übernehmen die Sublingualdrüse und die kleinen Speicheldrüsen am Gesamtruhespeichel (Schmidt 1982). Der Speichel ist hypoosmotisch, er entspricht ungefähr 1/3 – 1/4 der Osmolarität des Blutes. Er besteht zu 94% aus Wasser und enthält nur 6% Trockensubstanz, bestehend aus etwa einem Drittel anorganisch und zwei Drittel organisch gelöster Stoffe (Buddecke 1981), zu denen alle natürlichen Bausteine des Schmelzes wie Kalzium-, Phosphat-, Hydroxyl- und Karbonationen gehören. Aus elementaranalytischen Daten besitzt der menschliche Speichel folgende Zusammensetzung (Mittelwerte in Trockengewichtsprozent).

Ca= 36%, PO und HPO= 55%, OH= 4.32%, CO₃ und HCO= 2.5%, Na= 1.16%, Cl= 0.65%, Mg= 0.34%, F=0.03%.

Kalzium- und Phosphationen gehören zu den wichtigsten Bestandteilen des Speichels und liegen in übersättigter Form vor. Das anionische und saure Phosphation Statherin besitzt eine hohe Bindungsaffinität zu Hydroxylapatit und wirkt als Präzipitationshemmer (Gron und Hay 1976). Prolinreiche Phosphationen besitzen die Fähigkeit das Wachstum von Calciumphosphatkristalliten zu verhindern und kleine Demineralisationsläsionen zu reparieren (Hay et al 1979). Die Möglichkeit der Remineralisation steigt mit dem Grad der Übersättigung des Speichels an Kalzium und Phosphat sowie der Erhöhung von Fließrate und pH- Wert. Als natürlicher Baustein kommt das Fluoridion regelmäßig, abhängig von der Schmelzlokalisierung, in unterschiedlichen Konzentrationen vor. Im Bereich einer Schmelzschicht von 50 µm liegt die gemessene Konzentration zwischen 300- 1200 ppm, in tieferen Bereich um das 20- fache niedriger.

Die Proteine setzen sich aus speichelspezifischen Enzymen und Sialomuzinen, Plasmaproteinen sowie Proteinen von Leukozyten, Epithelzellen und Bakterien zusammen. Die wichtigste Proteinkomponente ist die α- Amylase, die zu 30-40% im Parotisspeichel und 25% im Submandibularspeichel enthalten ist. Die stärkespaltende Funktion kann im Inneren des Speisebolus bis in das saure Milieu des Magens hinein wirken. Weitere Enzyme sind das antibakteriell wirkende Lysozym, Ribonuklease, und mehrere Proteasen. Die Hauptproteinkomponenten des Parotisspeichels sind basische und prolinreiche Proteine, deren Funktion noch nicht geklärt werden konnte.

Außerdem vorhanden sind größere Mengen von Immunglobulinen, besonders Immunglobulin A, das überwiegend von den Epithelien der Gangsysteme sezerniert wird. Ebenfalls von den Gangsystemen entstammt die Peptidase Kallikrein, die für die Bildung gefäßerweiternder Kinine, wie Bradykinin, verantwortlich ist.

Die Zusammensetzung des Speichels unterliegt tageszeitlichen Schwankungen. Ein Maximum der Proteinkonzentration konnte am späten Nachmittag registriert werden, während das Maximum der Chloridkonzentration in den frühen Morgenstunden liegt.

1.2.3 Zelluläre und molekulare Vorgänge der Speichelsekretion

Die Regulation der Speichelsekretion erfolgt reflektorisch und kann durch bestimmte Reize gesteigert werden. Die Erregung des Parasympathikus führt zu einer Sekretion von serösem Speichel, während die Reizung des Sympathikus zur mukösen Speichelsekretion führt. Als Neurotransmitter stehen für das parasympathische Nervensystem Acetylcholin, Adrenalin und Substanz P und für das sympathische Nervensystem Noradrenalin und VIP zur Verfügung.

Die sekretionsstimulierende Wirkung der parasympathischen Fasern beruht auf einem Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} durch die Abgabe von Acetylcholin und deren Bindung an die muscarinergen Rezeptoren der Azinuszelle. Es kommt zur Exozytose der Sekretgranula vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) wird freigesetzt, die Blutgefäße erweitert und deren Permeabilität erhöht. Die noradrenergen Fasern des Sympathikus stimulieren hauptsächlich die β -Rezeptoren der Azinuszellen mit intrazellulärem Anstieg von cAMP und Ca^{2+} . Das von den Azinuszellen sezernierte Drüsensekret, der sog. Primärspeichel, der noch nicht das Ausführungsgangsystem der Drüse passiert hat, entspricht in seiner Na^+ , Cl^- und quantitativ geringeren HCO_3^- Konzentration in etwa der des Blutplasmas, er ist isoton und wegen des ungehinderten Wassereinstroms über die Zonula occludens der Endstücke isoosmotisch. Die treibenden Kräfte für den Wassereinstrom bilden der kolloidosmotische Druck des Sekretes und die Sekretion von Cl^- Ionen in das Drüsenlumen. Durch die basale Einfaltung ist die Oberfläche der Plasmamembran der Streifenstücke vergrößert und bietet Platz

für eine hohe Anzahl von Transportproteinen, insbesondere für die Na⁺ Pumpe. Sie unterstützt die Resorption von Na⁺ und K⁺ Ionen durch die in der apikalen Membran vorhandenen und die in der basolateralen Plasmamembran gelegenen Kanäle (Petersen 1986). Mit Hilfe der freiwerdenden Energie aus der Spaltung von ATP zu ADP erfolgt der Transport von 3 Na⁺ Ionen im Austausch gegen 2 K⁺ Ionen. Die intrazelluläre K⁺ Konzentration steigt im Vergleich zur extrazellulären K⁺ Ionen Konzentration, während die sich die Konzentration der Na⁺ Ionen gegenläufig verhält. Für die Sekretion von Ca²⁺ wird ein analoger Transportmechanismus über Ca²⁺Pumpen und Ca²⁺ Kanäle in das Speicheldrüsendranglumen vermutet (Lee et al.1997). Der Transport des organischen Phosphatanteils verläuft ähnlich. Über den Sekretionsmechanismus des anorganischen Phosphates sind noch keine Angaben vorhanden. Im Streifenstück werden Na⁺ und Cl⁻ Ionen wieder durch passive Diffusion vom Lumen rückresorbiert (Martinez 1987). Eine Flüssigkeitsrückresorption ist durch die fehlende Permeabilität der lumenseitigen Streifenstückzellmembran für Wasser nicht möglich, sodass ein hypoosmotischer sekundärer Speichel entsteht. Die Proteinbiosynthese erfolgt in den Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums der Drüsenzelle und im Golgi Apparat mit der Bildung von 2 Arten von Glykoproteinen. Die Muzine verfügen über einen hohen Kohlenhydratgehalt und zeichnen für die physikalischen Eigenschaften des mukösen Speichels. Demgegenüber stehen die Glykoproteine mit geringerem Kohlenhydratgehalt, wie die α- Amylase und eine Reihe von Schleimhautfaktoren.

Acetylcholin und auch Noradrenalin stimulieren die Kontraktion der Myoepithelzellen und fördern so die Speichelsekretion. In die Mundhöhle gelangt der Speichel nach Abschluss aller chemischen Vorgänge als hypotone Lösung mit niedrigen Natrium- und Chloridkonzentrationen. Nach Untersuchungen von Castle und Castle (1996) wird auf eine kontinuierliche Abgabe von Speichelproteinen hingewiesen, unabhängig von einem spezifischen Reiz oder Stimulus.

1.3 Speichelfunktionen

Um die Diffusion und Permeation von chemischen, toxischen, thermischen und kanzerogenen Stoffen zu verhindern ist ein intakter Speichelfilm erforderlich. So konnte nach Extirpation der Speicheldrüsen eine tierexperimentelle Xerostomie induziert und nach Applikation von lipophilen Kanzerogenen eine vermehrte Malignombildung beobachtet werden (Tabak et al. 1982). Nach Nishioka et al. (1981) wird die Mutagenitätsrate von nachgewiesenen Kanzerogenen und auch von Verdachtskanzerogenen (Zigarettenkondensat, Aflatoxin B, Benzpyren) durch den menschlichen Speichel signifikant herabgesetzt. Sehr aggressive Substanzen, wie z.B. starke Säuren, können die Speichelbarriere allerdings schädigen.

Der immunologischen Schutzfunktion kommt eine besondere Bedeutung zu. Neben IgG und IgM tritt IgA als sekretorisches Immunglobulin in den Vordergrund und ist für die Agglutination von Viren und Bakterien verantwortlich, hemmt das Wachstum, vor allem Streptococcus mutans, ohne die Bakterien und Viren jedoch zu zerstören (Gregory et al. 1990). Auch Lactoferrin hat als Glykoprotein bakteriostatische Eigenschaften. Es entzieht zusammen mit anderen Mikroorganismen dreiwertiges Eisen aus Chelatkomplexen (Mandel 1987). Bakterizid dagegen wirkt das im Speichel enthaltene Enzym Lysozym.

Eine wichtige Schutzfunktion des Speichels obliegt der Kontrolle der oralen Mikroflora mit der Verhinderung und Regulierung eines übermäßigen Mikroorganismenwachstums in der Plaque oder auf den Schleimhäuten. Ergänzt wird die antibakterielle Funktion des Speichels durch das Peroxidase-Thiocyanat- H_2O_2 - System. Während die Peroxidase aus neutrophilen Granulozyten der Mundschleimhaut in den Speichel gelangt und das Thiocyanat aus dem Blutplasma nach Epithelzelldurchschleusung direkt in den Speichel sezerniert wird, ist das H_2O_2 ein Produkt spezifischer, nicht- kariogener Bakterienstämme der Mundhöhlenflora (Buddecke 1981). Speichelthiocyanat reagiert mit Wasserstoffperoxid zu Hypothiocyanat unter Bildung von Sauerstoffradikalen und Hydroxylradikalen. Diese wirken durch Reaktion mit ungesättigten Fettsäuren der Bakterienmembran bakterizid. Hypothiocyanat selbst wirkt ebenfalls antibakteriell und hemmt die Milchsäureproduktion.

Für die meisten Speichelfunktionen liegt das pH- Wert Optimum im neutralen Bereich, entsprechend für den Ruhespeichel bei einem Wert zwischen 6,5 bis 6,9 und für den stimulierten Speichel zwischen 7,0 bis 7,5 (Nikiforuk 1985). Der kritische pH- Wert für die Demineralisation und beginnende initiale Kariespathogenese liegt bei einem Wert von 5,5.

Der Speichel pH- Wert ist nicht nur von der Speichelfließrate, sondern auch direkt abhängig von der Hydrogenkarbonatkonzentration die durch die Henderson- Hasselbalch- Gleichung beschrieben wird.

$$\text{pH}=\text{pK}+\log \left[\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \right]$$

Das Hydrogenkarbonat entstammt hauptsächlich aus den Glandulae parotis und submandibularis und steigt mit zunehmender Fließrate. Bei Zusatz von Säure entsteht aus dem Hydrogenkarbonat über die Zwischenabbaustufe der Kohlensäure eine Verschiebung des Gleichgewichtes zu Wasser und flüchtigem Kohlendioxid. Da Entkalkungsangriffe auf den Zahnschmelz bei temporärer Insuffizienz des Speichelpuffersystems stattfinden, hat die Remineralisation der entstehenden initialen Mikroläsionen eine große protektive Bedeutung. Von denen im menschlichen Speichel nachgewiesenen Puffersystemen ist das Hydrogenkarbonatsystem das wichtigste. Aufgrund der zu geringen Konzentration von amphoteren Aminosäureresten und des geringen Phosphatgehaltes im Speichel besitzen das Proteinpuffersystem und das Phosphatpuffersystem nur einen kleinen Anteil an der Pufferkapazität des Speichels (Edgar et al.1996). Prozentual übernehmen diese beiden Systeme nur 15% der Gesamtpufferkapazität, während 85% auf das Hydrogenkarbonatsystem entfallen (Schmidt 1982).

Der seröse Speichel, der den größten Anteil des stimulierten Speichels bildet, wird auch als Spülspeichel bezeichnet. Er besitzt eine orale Reinigungs- bzw. Clearancewirkung, die durch Bewegungen der Lippen-, Zungen- und Wangenmuskulatur (regulative Kontrollbewegungen) unterstützt wird. Da neben weichen Belägen (Nahrungsreste, Plaque und Materia alba = abgeschilferte Epithelzellen) auch Mikroorganismen von den Mukosa- und Zahnoberflächen entfernt und verschluckt oder expektoriert werden, hat die Spülwirkung auch

eine protektive Funktion. Eine verstärkte Mastikation stimuliert den Speichelfluss und ebenfalls seine Spülwirkung.

Der Speichel ist Teil eines komplexen Kontrollsystems des Organismus. Über die reflektorische Auslösung eines vermehrten Speichelflusses bei trockener Mund- oder Pharynxschleimhaut wird die oropharyngeale Mukosa vor dem Austrocknen geschützt. Bei unzureichender oder gestörter Reflexantwort (z.B. im Zustand der Dehydratation) und bei persistierender Mundtrockenheit entsteht im Durstzentrum des Hypothalamus ein Durstgefühl mit dem Drang nach Flüssigkeitsaufnahme. Bei Nahrungsmitteln mit hohem Flüssigkeitsgehalt beginnt eine zeitige Geschmackswahrnehmung, wogegen die Geschmackssensation bei trockenen Bestandteilen an die Anwesenheit von Speichel als Lösungsmittel gebunden ist um als spezifischer Reiz auf die Geschmackssinneszellen einwirken zu können. Der stimulierte Speichel besitzt eine geringere Viskosität und einen höheren Wasseranteil und kann daher die Geschmacksempfindung steigern.

Mit der Speichelbenetzung der Schleimhautoberfläche wird die Adhäsion von festen Partikeln reduziert und ein Gleiten innerhalb der Mundhöhle ermöglicht. Die Verletzungsgefahr wird reduziert und die Spontanheilung durch die im Speichel enthaltenen Koagulationsfaktoren erhöht. In der Mundhöhle verringert sich bei mit Speichel benetzten, blutenden Wunden die Gerinnungszeit um ca. 10% (Jenkins 1978). Die Speichelbenetzung unterstützt die Aufweichung und Durchfeuchtung des Speisebolus und leitet die erste Etappe der Verdauung von Stärke (Amylase) und Glykogen ein. Die α - Amylase ist eine Endoglucosidase und spaltet die α - 1,4- glycosidischen Bindungen der polymeren Homoglycane bis zu den Endprodukten Glucose, Maltose und Isomaltose. Ihre Aktivität kann sie in einem weiten pH- Wertbereich von 3,8 bis 9,4 entfalten.

1.4 Einflussfaktoren auf die Speichelfließrate

Die Einflussfaktoren auf die Fließrate des menschlichen Speichels sind sehr unterschiedlich und umfassen ein breites Spektrum von Möglichkeiten. Psychische, physiologische und anatomische Gegebenheiten können für unterschiedliche Speichelqualität und Speichelquantität verantwortlich sein. Unter natürlichen Bedingungen wird der Speichelfluss am häufigsten durch Kauen oder Lutschen auf mastikatorische, mechanische und gustatorische Weise stimuliert. Durch die Mastikation kann eine Erhöhung der Speichelfließrate um das dreifache der Ruhespeichelfließrate erreicht werden (Dodds et al. 1991). Mackie und Pangborn (1990) beschrieben eine Abhängigkeit der Fließrate von der Art und Konsistenz der Nahrung, wobei z.B. durch das Kauen von Brot ein höherer Speichelfluss als durch das Kauen von Kaugummi provoziert werden konnte. Auch lösen Art und Intensität von Geschmacksstoffen unterschiedliche Sekretionsraten aus. Beim Kauen eines geschmacksstoffhaltigen Kaugummis konnte in Untersuchungen von Dawes und Dong (1995) bewiesen werden, dass zu Beginn des Kauens die Fließrate anstieg, jedoch nach Verbrauch der Inhaltsstoffe wieder sank. Von den bekannten vier Geschmacksqualitäten löst die saure Modalität die stärkste Stimulation aus, dagegen sind salzige, bittere und süße weniger effektiv. Neben den gustatorischen Reizen haben olfaktorische Reize auch einen stimulierenden Effekt. So kann der emotionale Zustand über das limbische System das Speichelzentrum in der Medulla oblongata beeinflussen und eine reflektorische Stimulation auslösen, die in ihrer Intensität unter der gustatorischen Stimulation liegt. Stress- und Angstsituationen dämpfen den Speichelfluss, während der Gedanke ans Essen zu einer erhöhten Stimulation beiträgt.

Untersuchungen von Maiwald (1995) zeigen, dass auch die Dauer der Stimulation die Fließrate direkt beeinflusst. Stimulationsdauer und Fließrate steigen nicht proportional. Mit zunehmender Stimulationsdauer fällt die Fließrate exponentiell gegen den Wert der Ruhespeichelfließrate ab.

Nach einer Studie von Percival et al. (1994) ändert sich die Fließrate des stimulierten Parotisspeichels nicht auffällig mit zunehmendem Alter. Dagegen konnten sie für die Fließrate des Gesamtruhespeichels eine Altersabhängigkeit

nachweisen. Diese vom fortschreitenden Alter abhängige Abnahme der Speichelsekretion war nicht kontinuierlich, sondern trat zu Beginn der vierten und zu Beginn der achten Lebensdekade auf, sodass im hohen Alter nur noch 40% der Gesamtruhespeichelfließrate der 20- bis 39-jährigen Probanden gemessen wurde.

Ship et al. (1995) untersuchten den Ruhespeichel und den stimulierten Speichel der Glandula submandibularis über einen Zeitraum von 3 Jahren und konnten zu keiner Zeit signifikante Altersunterschiede nachweisen.

Die Ruhespeichelsekretion unterliegt aber auch tageszeitlichen Schwankungen. Der Ruhespeichel hat seine Akrophase während des späten Nachmittags erreicht, während die minimale Sekretion in der Nacht und in den frühen Morgenstunden registriert wird. Daher ist die abendliche Zahnpflege für die Aufrechterhaltung der oralen Gesundheit wichtig, da Plaqueaktivität und reduzierter Speichelfluss die optimale Konstellation für die Entstehung oder Progredienz von Karies oder Gingivitis liefern.

Edgar et al. (1996) berichten von einem Jahresrhythmus mit einem erhöhten Ruhespeichelfluss während der Wintermonate und einem bis zu 35% geringeren Speichelfluss während der Sommermonate. Dagegen sinkt der Ruhespeichel um 30- 40% im Dunkeln und ist in liegender Position geringer als bei aufrechter Körperhaltung.

Bei Betrachtung der Drüsengröße stellten Edgar und Mullane (1996) fest, dass die Ruhespeichelfließrate unabhängig von der Drüsengröße ist, die stimulierte Speichelfließrate jedoch von der Drüsengröße abhängt.

Während Heft und Baum (1984) sowie Cowman et al. (1994) und Edgar et al. (1996) keine bedeutenden geschlechtsspezifischen Unterschiede der Speichelfließrate finden konnten, berichteten Percival et al. (1994) von einem signifikanten Unterschied des Speichelflusses zwischen Männern und Frauen, wobei die Ruhespeichelfließrate der Frauen um bis zu 20% geringer als bei den Männern war.

1.5 Speichelfließraten

Die durchschnittliche Fließrate des menschlichen Speichels beträgt 1 ml/min und kann durch Stimulierung auf 10 ml/min gesteigert werden.

Je nach Speichelmenge der Probanden werden verschiedene Fließratengruppen unterschieden und den entsprechenden Referenzbereichen zugeordnet. Dabei sind die Werte für normalen Speichelfluss, verminderte oder erhöhte Fließrate (Normsalivation, Hyposalivation, Xerostomie, Hypersalivation) unterschiedlich und unterliegen einer individuellen Schwankungsbreite. Nur unter Einhaltung einer Reihe von standardisierten Bedingungen bei sialometrischen Untersuchungen können reproduzierbare Daten geliefert werden. Offensichtlich muss hierbei nicht nur die breite interindividuelle Variabilität, sondern auch die individuelle Schwankung der Speichelfließrate berücksichtigt werden.

In Anlehnung an Literaturangaben werden die folgenden Referenzbereiche für vier verschiedene Fließratengruppen vorgeschlagen:

Ruhespeichel	Hypersalivation :	> 1 ml/ min
	Normsalivation:	0.25 - 1 ml/ min
	Hyposalivation:	0.1 - 0.25 ml/ min
	Xerostomie:	< 0.1 ml/ min
Stimulierter Speichel	Hypersalivation:	> 3.5 ml/ min
	Normsalivation:	1.0 – 3.5 ml/ min
	Hyposalivation.	0.5 - 1 ml/ min
	Xerostomie:	< 0.5 ml/ min

Da die stimulierte Speichelfließrate im Gegensatz zur Ruhespeichelfließrate zeitabhängig ist, sollten alle sialometrischen Untersuchungen zur stimulierten Speichelsekretion eine Stimulationsdauer bzw. Sammeldauer von 2- 4 min. für die Berechnung der Fließrate zugrunde legen.

Die vorgeschlagenen Referenzbereiche werden angesichts der unterschiedlichen Angaben in der Literatur zur einheitlichen Weiterverwendung empfohlen.

1.6 Mundtrockenheit

1.6.1 Epidemiologie

Verminderter Speichelfluss ist neben psychischen Ursachen häufig auf die Nebenwirkung von Medikamenten zurückzuführen.

Die Xerogenität des jeweiligen Medikamentenwirkstoffes wird von der applizierten Tagesdosis, der Einnahmedauer und dem pharmakologischen Wirkungsmechanismus auf die zentralnervöse oder peripher-nervale Regulation der Drüse bestimmt. Die nerval wirkenden und systemisch applizierten Arzneimittel haben einen deutlich xerogeneren Effekt als die metabolisch wirkenden und lokal applizierten Arzneimittel zeigen. Eine Liste mit mehr als 400 verschiedenen Medikamenten mit möglichen xerogenen Nebenwirkungen wurde von Sreebny und Schwartz (1986) veröffentlicht.

Die parasymphatikolytische Wirkung von nerval wirkenden Pharmaka (zentrale Anticholinergika) sind schrankengängig und hemmen vermutlich das medulläre Speichelzentrum, wie zum Beispiel Atropin, dass zur Vorbereitung diagnostischer Maßnahmen, therapeutisch zur Erweiterung der Bronchialwege bei Asthma bronchiale oder zur Senkung der Magensäuresekretion als Antazidum beim Magenulkus eingesetzt wird. Die peripheren Anticholinergika wirken über eine kompetitive Hemmung des Acetylcholinrezeptors der Drüsenzellmembran und verhindern damit die Signalübertragung des Transmitters.

Die Antihistaminika, die Antiparkinsonmittel, die trizyklischen Antidepressiva, die Benzodiazepine, die Antihypertonika und die Zytostatika sind nur eine kleine Auswahl der großen Gruppe der Arzneimittel mit nachgewiesener xerogener Nebenwirkung.

Die radiologische Therapie im Kiefer- Gesichtsbereich (z.B. die Bestrahlung eines oropharyngealen Tumors) kann zu einer irreversiblen Xerostomie durch Zerstörung von nicht-regenerationsfähigem Drüsenparenchym führen.

Aber auch Infektionen (virale Parotitis) und Tumorerkrankungen führen zu irreparablen Schäden des Drüsengewebes mit der Spätfolge einer parenchymatösen Fibrosierung. Verengungen oder Obstruktionen der Ausführungsgänge können dauerhaft sein (z.B. bei einer narbigen Stenose)

oder temporär auftreten (z.B. bei Speichelsteinen), und entwickeln sich auf der Grundlage von operativen Eingriffen, chronischen Infektionen, Traumata und Tumoren, oder sind bei den seltenen kongenitalen Missbildungen bereits pränatal angelegt.

Die bekannteste und detailliert untersuchte Erkrankung mit Speicheldrüsenbeteiligung ist das Sjögren- Syndrom. Diese Erkrankung ist durch eine generalisierte Dysfunktion der exokrinen Drüsen charakterisiert, wobei ihre sikköse Form von einer Xerostomie und einer Keratokonjunktivitis begleitet wird. Von den meist irreversiblen histopathologischen Veränderungen ist vor allem das Gewebe der Glandula parotis und das Ausführungsgangsystem betroffen.

Weiterhin können durch funktionelle Schädigungen im Sinne einer Beeinflussung der Innervation oder des Metabolismus der Drüse zu einer verminderten Sekretionsleistung führen. Diabetes mellitus mit osmotischer Diurese ist dabei die weit verbreitetste Erkrankung mit Störung des Gesamtwasserhaushaltes des Organismus. Weiterhin gehören chronische Nephropathien oder Nebennierenschädigungen, Diabetes insipidus mit Polyurie durch Hypophysenhinterlappeninsuffizienz, und die Erkrankungen mit zentralnervösen Störungen der Drüseninnervation bei Depressionen, Psychosen und vegetativen Dysregulationen zu den funktionellen Störungen der Drüse.

Größere und anhaltende Flüssigkeitsverluste (z.B. durch Blutverluste, bei chronischer Diarrhöe, bei Erkrankungen mit Störungen des Wasserhaushaltes und Diuretikatherapie sowie Bullämie) führen zu einer Exsikkose mit sekundärer Xerostomie.

Auch eine langfristig verminderte Kautätigkeit bei schmerzhaften Mundschleimhaut- oder Zahnerkrankungen sowie insuffizientem Zahnersatz kann in Folge einer Atrophie der Drüsenzellen zu einer Xerostomie führen.

1.6.2 Subjektive und objektive Folgen der Mundtrockenheit

Die Schwankungsbreite zwischen subjektivem Beschwerdebild der Mundtrockenheit und sialometrisch nachgewiesener Hyposalivation oder Xerostomie ist für jeden Probanden unterschiedlich. Nach Dawes (1987) klagen

Probanden erst dann über einen trockenen Mund, wenn ihre individuelle Ruhespeichelfließrate um mehr als die Hälfte reduziert ist. Andererseits werden subjektive Xerostomiebeschwerden auch von Probanden mit Fließraten im Normbereich geäußert (Sreebny und Valadini 1989).

Die Hauptproblematik die von den Patienten registriert und als unangenehm empfunden wird sind die Mundtrockenheit, das orale Rauheitsgefühl und ein verstärktes Durstgefühl. Es schließen sich weitere häufig auftretende Symptome an:

- Kau- und Schluckbeschwerden
- Geschmacksstörungen
- Artikulationsstörungen
- schmerzhafte Stellen im Mund und Taubheitsgefühl
- Zungenbrennen oder Mundbrennen
- Mundgeruch
- Zahnfleisch- oder Zungenbluten
- Prothesenunverträglichkeit mit fehlender Haftfähigkeit und Druckstellen

Erkrankungen mit extraoralen Symptomen können mit einer Xerostomie assoziiert sein wie in nachfolgender Auflistung dargestellt ist:

- Xerophthalmie (Eintrocknung von Horn- und Bindehaut)
- Keratokonjunktivitis
- Pharyngitis, Laryngitis und Bronchitis
- Refluxösophagitis
- Dyspepsie
- Konstipation
- Inkontinenz

Bei der oralen Befunderhebung sind bei ausgeprägter Xerostomie der fehlende Glanz, die trockene Oberfläche der oralen Schleimhäute und das Fehlen des typischen Flüssigkeitssees auf dem Mundboden typisch. Verfärbungen, eine verstärkte Blutungsneigung sowie eine Reihe von makro- und mikroskopischen Strukturveränderungen der Schleimhautoberflächen können beobachtet werden. Atrophische Veränderungen der Zungenpapillen, Rissbildungen bzw.

Fissurierungen der Epitheldecke, erosive und gelegentlich sogar ulzerierende Mukosadefekte sowie leukokeratotische Veränderungen werden diagnostiziert. Durch die starke Einschränkung der oralen Selbstreinigung bzw. Spülwirkung verbleiben weiche Beläge aus Nahrungsrückständen, Plaque und Materia alba vor allem in den Retentionsnischen der Schleimhaut- oder Zahnoberflächen und auf Zahnersatzmaterialien. Häufig wird auch eine insuffiziente Haftkraft in Zusammenhang mit dem Auftreten von Druckstellen bei herausnehmbaren, prothetischen Restaurationen beobachtet. Schließlich entwickelt sich bei vielen Xerostomikern ein Foetor ex ore.

In Zusammenhang mit den stark reduzierten protektiven Speichelfunktionen kommt es zu empfindlichen Störungen des ökologischen Gleichgewichts im Biotop der Mundhöhle. In Folge dessen können physiologische Keime der oralen Mikroflora zu opportunistischen Erregern werden und die Genese von bakteriellen, viralen und mykotischen (meist candida- mykotisch) Schleimhautinfektionen fördern.

Die geschwächte Schutzfunktion betrifft natürlich auch die Pufferkapazität und die Remineralisationsfähigkeit, deren Störung sich gerade bei verstärkter Säurebildung unter vermehrter Plaquepräsenz besonders dramatisch auf die Zahnhartgewebe auswirkt.

Nach Imfeld (1995) kommt es bei Xerostomikern zu einem progredienten kariösen Befall, der sich etwa 15 mal schneller als bei gesunden Kontrollpersonen entwickelt. Dabei treten breitflächige Demineralisationen auch an den sonst weitgehend kariesresistenten Glattflächen auf. Die Zähne verlieren zunächst ihren Glanz und es treten opake (milchige, kreidige) Farbveränderungen auf. Der Schmelz verliert seine biomechanischen Eigenschaften und wird spröde, wodurch Spontanfrakturen der Krone entstehen können. Eine schnelle Abrasion des okklusalen Reliefs und der Inzisalkanten entblößt teilweise bereits erweichtes Dentin. Schließlich kommt es ohne ein adäquates therapeutisches Konzept zu einer völligen Zerstörung der Zähne.

1.6.3 Therapie der Mundtrockenheit

Als Voraussetzung für alle Therapiekonzepte muss die Xerostomie als Erkrankung allerdings erst einmal erkannt werden. Nach Sreebny und Valdini (1987) wird die diagnostische Identifikation der Xerostomie und eine frühzeitige Therapie dadurch erschwert, dass die Probanden nur selten spontan über ihre subjektiven Beschwerden der Mundtrockenheit klagen. In den Behandlungsmethoden bei Probanden mit persistierender Xerostomie wird zwischen kausaler und symptomatischer Therapie unterschieden.

Bei Vorliegen einer irreversiblen Xerostomie ist natürlich nur eine symptomatische Therapie möglich, wogegen bei einer reversiblen Xerostomie zunächst die ursächlichen Faktoren bestimmt und wenn möglich eliminiert werden. So kann bei einer Medikamenten induzierten Xerostomie bereits eine Umstellung auf andere Pharmaka zu einer Verbesserung des Speichelflusses führen. Im Rahmen einer symptomatischen Therapie kann aber auch durch die mastikatorische Stimulation mit Kaukörpern wie Kaugummi der Speichelfluss erhöht werden, um so die Beschwerden während der Stimulationsphase zu lindern. Durch Ergänzung mit stimulierenden gustatorischen Komponenten kann der stimulierte Speichelfluss noch weiter gesteigert werden. Eine hochwertige prothetische Versorgung garantiert einen hohen Kaukomfort und ist daher eine wichtige Voraussetzung für eine effektive und dauerhafte gustatorische und mastikatorische Stimulation. Bei einer hochgradigen Xerostomie des Ruhespeichels kann eine medikamentöse Speichelstimulation indiziert sein. Nach Abklärung möglicher Wechselwirkungen mit einer bestehenden Medikation und unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen vor allem in Bezug auf die Grunderkrankung ist der Einsatz von Pilocarpin, Neostigmin und Nikotinamid möglich (Klimek 1995). Weiterhin können künstliche Speichellösungen als aromatisierte oder neutrale Ersatzlösungen angewendet werden. Diese Spray- Lösungen enthalten Carboxymethylcellulose oder tierische Muzine als Gleitmittel sowie Mineralsalze und Fluoride zur Kariesprophylaxe. Aus oralmedizinischer Sicht ist eine engmaschige Recallbetreuung der Probanden während der gesamten Xerostomietherapie unumgänglich.

Die intensive Betreuung der Probanden sollte folgende Maßnahmen beinhalten:

- Objektivierung der Mundhygiene und Motivation zur Verbesserung der Mundhygiene
- professionelle Zahnreinigung
- systematische Parodontalbehandlung
- chemische Infektionsprophylaxe durch antibakterielle Spülungen
- Ernährungsberatung
- Fluoridierung

1.7 Indikationsgruppe der Antiallergika

1.7.1 Allergie – Definition

Freiherr von Pirquet prägte 1906 erstmals den Begriff der Allergie. Er wird definiert als eine angeborene oder erworbene spezifische Änderung der Reaktionsfähigkeit des Immunsystems gegenüber körperfremden eigentlich unschädlichen Substanzen, die als Allergene bezeichnet werden (Pschyrembel 1998).

Die allergische Reaktion als Sonderform einer immunologischen Reaktionen gehört zu den wichtigsten Abwehrmechanismen des Organismus. Ihre Initiierung wird bestimmt durch die Atopieneigung, die Häufigkeit und die Intensität der Allergenexposition und der aktuellen Abwehrbereitschaft des Körpers. Dabei sind die auftretenden Symptome und die Dynamik abhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus. Einer Einteilung nach Art der Allergenexposition des Organismus unterscheidet man:

1. Inhalationsallergene - die primär Atemwegs- und sekundär Hautsymptome auslösen,
2. Ingestionsallergene - die erst durch enzymatische Aufspaltung im Verdauungstrakt entstehen (Nahrungsmittelallergie)
3. Kontaktallergene – die die epidermale Barriere passieren und eine Sofortreaktion auslösen,
4. Injektionsallergene – die durch Injektion insbesondere tierischer Gifte aber auch Medikamenten entstehen.

1.7.1.1 Allergische Reaktionsformen

Generell ist die Prävalenz der allergischen Erkrankungen als hoch und mit steigender Tendenz anzusehen. Etwa jeder 4. Einwohner der Bundesrepublik leidet unter einer Allergie – rund 15 bis 20 Millionen Menschen. Unklar ist ob diese beobachtete Steigerung allein auf einer besseren Diagnostik oder einer tatsächlichen Zunahme beruht. Diskutiert werden Mechanismen wie z.B. vermehrte Sensibilisierung durch kreuzreaktive Umweltallergene. Es bestehen deutliche Anzeichen für ein vermehrtes Ansprechen des Immunsystems infolge des komplexen Antigenangebotes in unserer Umwelt, aus der sich mit der Atmung, der Nahrung und durch Kontakt über die Haut immer mehr Berührungspunkte mit dem Immunsystem ergeben.

Nach einer Einteilung von Coombs und Gell (1963) unterscheidet man drei überwiegend durch humorale Faktoren unterhaltene Frühreaktionen (Typ I- III), und eine zellulär vermittelte Spätreaktion (Typ IV), wobei diese Formen nicht nur isoliert, sondern auch zum Teil parallel verlaufen oder ineinander übergehen können. Erweitert wurde diese klassische Unterteilung um den Typ V, die granulomatöse Reaktion und den Typ IV, die stimulierende Überempfindlichkeit. Die Typ I Reaktion ist eine Immunglobulin E vermittelte Sofortreaktion bei der es zur Freisetzung von präformierten und neugebildeten Mediatoren (Prostaglandine, Leukotriene) und Zytokinen kommt. Pathophysiologisch werden Bronchospasmen, Schleimhautödem und Hypersekretion ausgelöst die sich klinisch in Pollinose, allergischem Asthma, Urtikaria und gastrointestinalen Beschwerden äußern. Sie stellt die häufigste Form der allergischen Reaktion dar.

Dagegen wird die Immunreaktion vom Typ II auch als zytotoxische Reaktion bezeichnet und durch Immunglobulin G vermittelt. Durch seine Komplement-Aktivierungsfähigkeit kann IgG nach Bindung an die Zellmembran eine Lyse auslösen. Die Folge sind stimulierende oder inhibierende Effekte, die lebenswichtige Vitamine oder andere Stoffe funktionell nicht mehr zur Verfügung stellen und als Mangelkrankungen, wie perniziöse Anämie oder Goodpasteur Syndrom, diagnostiziert werden.

Durch die Latenzzeit von 5- 8 Stunden und der Formation von Immunkomplexen ist die Typ III Reaktion gekennzeichnet und manifestiert sich als Serumkrankheit

oder Arthus Phänomen. Die wesentlichen klinischen Formen der exogen-allergischen Erkrankung sind die Vogelhalterlunge, begünstigt durch das Vogelantigen, und die Farmerlunge, ausgelöst durch das thermophile Aktinomycetenantigen. Klinische Symptome äußern sich in Vaskulitis, Arthritis und Nephritis.

Zellvermittelte zytotoxische Reaktionen werden durch Befall von Zellen initiiert. T- Lymphozyten die für die verzögerte Form der Überempfindlichkeitsreaktion verantwortlich sind eliminieren des Antigen im Gewebe in einer Zeit von bis zu 72 Stunden. Häufigste klinische Beispiele sind das Kontaktekzem und die Neurodermitis.

Allergische Reaktionen äußern sich an einer Vielzahl von Organen. Hauptsächlich sind Haut, Schleimhäute und Respirationstrakt betroffen aber auch in zunehmendem Maße Gefäßsystem und Magen- Darm- Trakt.

Die Pathophysiologie der allergischen Erkrankungen stellt sich aufgrund verschiedener immunologischer Mechanismen differenziert dar. Entsprechend unterschiedlich können die beteiligten Zellen, wie T- Lymphozyten, Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten sowie ihre Mediatoren Histamin, Prostaglandin und Leukotriene wirksam werden.

Die größte Bedeutung bei den allergischen Reaktionen kommt den Mastzellen zu. Sie sind in hoher Konzentration in Haut, Lunge, Magen- Darm Trakt und im Gehirn zu finden, stellen jedoch keine einheitliche Zellpopulation dar. Es wird zwischen Bindegewebsmastzellen und Mucosamastzellen mit jeweils eigener Enzymausstattung unterschieden. Neben den basophilen Leukozyten stellen sie den Histaminspeicher des Organismus dar. Geringeren Einfluss haben die eosinophilen Leukozyten, Monozyten, Makrophagen, Langerhanszellen und Thromozyten. An ihrer Oberfläche befinden sich hochaffine Proteinrezeptoren, die zwischen 10.0000- 50.000 IgE Moleküle binden können. Ohne diese Bindungsmöglichkeit wäre IgE im Blutkreislauf frei zirkulierend und mit einer Halbwertszeit von 2- 3 Tagen unbedeutend (Classen, Diehl, Kocksiek 1998). So aber erhöht sich die Halbwertszeit auf mehrere Wochen und ca. 5- 10% von mastzellgebundenen IgE Molekülen haben gegen bestimmte Allergene eine spezifische Bindungsfähigkeit.

Die IgE beladenen Mastzellen formieren sich zu einer empfindlichen Auffangstation gegen bestimmte Allergene. Voraussetzung für die Reaktion des

Komplexes ist die Bindung eines bivalenten Allergens an bestimmte Areale zweier benachbarter IgE Antikörper auf der Mastzelloberfläche. Über die Verbindung „bridging“, kommt es unter Aktivierung von membrangebundenen Enzymen zur Öffnung der Mastzelle, dem Einstrom von extrazellulärem Kalzium und schließlich zur Freisetzung von präformierten Mediatoren. Neben Histamin werden Heparin, Tryptase, Kallikrein, neutrophile und eosinophile chemotaktische Faktoren in den Interzellularraum abgegeben.

Der Einfluss von Heparin als Entzündungsmediator ist noch ungeklärt, während Mastzelltryptase eine Komponente der Komplementkaskade darstellt und Kallikrein über Umwandlungsprozesse an der Steigerung der Kapillarpermeabilität und Kontraktilität des Muskels mitwirkt.

Neben der Freisetzung präformierter Mediatoren aus der Mastzelle wird durch das membranständige Enzym Phospholipase A2 die Synthese neuzubildender Entzündungsmediatoren eingeleitet. Über die Umsetzung von Phospholipiden in Arachidonsäure beginnen je nach Mastzelltyp zwei Synthesewege.

Der Cyclooxygenaseweg endet mit der Bildung von Prostaglandinen und Thromboxanen. Prostaglandine steigern in der Haut die Vasopermeabilität, rufen in der Lunge eine bronchokonstriktive Wirkung hervor und sorgen für die Histaminfreisetzung aus den basophilen Granulozyten.

Verschieden Leukotriene entstehen über den Lipooxygenaseweg. Sie steigern die Kapillarpermeabilität, induzieren eine 100- fach höhere bronchokonstriktivere Wirkung als Histamin und steigern die Schleimproduktion im Bronchialraum. Die Leukotriene sind möglicherweise das zentrale Agens beim Bronchialasthma. Nach Allergenprovokationen wurden bei Allergikern abnorm hohe Leukotrienkonzentrationen in der Bronchiallavarge gefunden. Wahrscheinlich auch aus der Arachidonsäure der Mastzellen entsteht der Syntheseweg des plättchenaktivierenden Faktors (PAF). Die Rolle des neugebildeten Entzündungsmediators scheint bedeutend zu sein, denn unter experimentellen Bedingungen gehört er zu den stärksten Spasmogenen, bewirkt eine Permeabilitätssteigerung, induziert Microthromben, Bronchospasmen und bronchiale Hyperaktivität und fördert die Aktivierung der eosinophilen Leukozyten.

Die Fähigkeit der eosinophilen Leukozyten allergische Erkrankungen aufrecht zu erhalten liegt in der Ausstattung mit zytotoxischen Mediatoren die je nach

Stimulation freigesetzt werden und bis zur Zerstörung des Bronchialepithels führen können.

Sie binden in kleinerem Ausmaß IgE, können aber auch durch den zytotoxischen Effekt Mastzellen degranulieren und die Allergiekaskade erneut starten.

Neben den antikörpervermittelten Reaktionen laufen mit zeitlicher Verzögerung zellvermittelte Immunreaktionen ab. Die Antigenerkennung wird von spezifisch sensibilisierten Thymus geprägten T- Lymphozyten übernommen. Nach dem Antigenkontakt kommt es zu einer Aktivierung von T- Lymphozyten, unterstützt durch die Mitarbeit von Botenstoffen den Lymphokinen. Unter Einbindung von Hilfsstoffen aus Monozyten und Granulozyten wird das Antigen im Gewebe eliminiert (Classen, Diehl, Kocksiek 1998).

Zu den Besonderheiten der Immunantwort auf den Antigenkontakt gehört, dass die verschiedenen Reaktionstypen teilweise von der Natur des Antigens abhängen.

Zellvermittelte zytotoxische Reaktionen werden durch Virusbefall von Zellen initiiert. Pilze, pilzartige Bakterien und Hautkontaktsbstanzen aktivieren meist die T- Lymphozyten vom DTH Typ (Spätreaktion). Mit Bezug auf die Antikörperbildung fördern Antigene von Makroorganismen wie Pflanzen, Tiere oder Parasiten in extremer Weise die IgE Synthese.

1.7.1.2 Pharmakotherapie allergischer Reaktionsformen

Die Pathophysiologie allergischer Erkrankungen stellt sich aufgrund verschiedener Mechanismen, in die die T- Zellen und Mastzellen sowie ihre Mediatoren unterschiedlich involviert sind, differenziert dar. Daher finden unterschiedliche pharmakologische Substanzen Anwendung (Merck 1992).

Die therapeutische Anwendung von Glukokortikoiden beruht in erster Linie auf den antiinflammatorischen und immunsuppressiven Eigenschaften.

Das Steroidmolekül wirkt auf molekularer Ebene durch Bindung an spezifische Glukokortikoidrezeptoren im Zellkern. Nach Induktion des Codes auf die RNA erfolgt die Translation der Aminosäure. Der Hormon- Rezeptor- Komplex wird in den Zellkern übernommen und löst die Biosynthese spezifischer Proteine aus.

Für die Entzündungshemmung ist die indirekte Hemmung der Prostaglandinsynthese und der Leukotriene verantwortlich. Das Endothel wird abgedichtet, der Gewebestrom von Entzündungsmediatoren wird verzögert und die Ödeme bilden sich zurück. Die immunsuppressive Wirkung beruht auf der Hemmung der Aktivität der Makrophagen und Lymphozyten. Den T-Lymphozyten kommt gegenüber den B-Lymphozyten dabei eine größere Bedeutung zu.

Bei längeren Glukokortikoidgaben lassen sich Störungen der hypophysären-hypothalamischen Regulationsmechanismen aufzeigen. Die normale Glukokortikoidsekretion aus der NNR wird über den Hypothalamus gesteuert und führt zur Ausschüttung von ACTH. Bei exogener Zufuhr von Steroiden wird aufgrund der Feedback-Regulation die Sekretion von ACTH und anderen Hormonen reduziert oder gestört und nimmt negativen Einfluss auf den Hormonhaushalt des Organismus.

Durch die Einlagerung von Steroidmolekülen in die Plasmamembran ist die Wirkung von Glukokortikoiden noch nach Absetzen der Medikation vorhanden. Die Anwendung von Glukokortikoiden erfolgt verschiedenartig, als topische Applikation, Spray, intraläsionale Injektion und systemische Applikation je nach Ausmaß und Schwere der Erkrankung.

Während die Glukokortikoide ihre Wirkung im Zellkern entfalten, werden die Antihistaminika als Rezeptorantagonisten an der Zellmembran wirksam.

Histamin als einer der wichtigsten Mediatoren wird in den Mastzellen und den basophilen Leukozyten in biologisch inaktiver Form gespeichert. Bei der Freisetzung bindet sich Histamin an H1- und H2-Rezeptoren und löst die unterschiedlichen Reaktionen im Organismus aus.

1.7.2 Antihistaminika

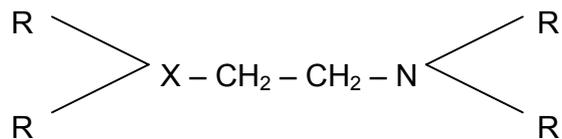
Antihistaminika sind pharmakologische Substanzen unterschiedlicher Struktur, welche die Wirkung von Histamin abschwächen oder aufheben. Sie blockieren die Histaminrezeptoren reversibel in den Geweben, haben jedoch auf Histaminabbau und Freisetzung keinen Einfluss (Pschyrembel 1999).

Histamin ist einer der wichtigsten Mediatoren bei der allergischen Reaktion. Es wird in den Mastzellen und basophilen Leukozyten in biologisch inaktiver Form gespeichert. Die höchsten Konzentrationen von 0,01mg/g Gewebe enthalten die Lunge, Haut und der Gastrointestinaltrakt.

Die durch Überempfindlichkeitsreaktionen, mechanische oder chemische Zellzerstörung hervorgerufene Freisetzung des biogenen Amins, Histamin, führt zu einer Histaminbindung an Rezeptoren die aufgrund ihrer unterschiedlichen Hemmbarkeit als H1- und H2- Rezeptoren gekennzeichnet sind. Eine Aktivierung von H1- Rezeptoren führt zu einer Vasokonstriktion großer Gefäße, Kontraktion der glatten Muskulatur von Bronchien, Darm und Uterus sowie einer Dilatation von Kapillaren mit möglichem Plasmaaustritt in das Gewebe. Symptomatisch äußert sich die H1- Rezeptoren Erregung in Hautrötung, Augenbrennen, Ödemen und Luftnot. Dagegen wird bei einer H2- Rezeptoren Erregung die Magensäuresekretion aus den Belegzellen gesteigert (Jorde 1999).

Die Antihistaminika gehören zu den 4 großen Arzneimittelgruppen.

Durch unterschiedlich wirkende Medikamente gelingt es den Einfluss von Histamin zu reduzieren. Die hohe Affinität von Antihistaminika zu den Histaminrezeptoren ist auf die chemische Verwandtschaft von Histamin zurückzuführen.



Es werden Substanzen der 1. und 2. Generation unterschieden. Nach Einführung der ersten H1-Antihistaminika im Jahr 1937 sind zahlreiche Vertreter dieser Substanzgruppe entwickelt worden. Die vor 1980 vertretenen H1-Antagonisten der 1. Generation hatten den Nachteil, dass sie zentrale Wirkungen zeigten sowie eine geringe Rezeptorselektivität, so dass Sedation und insbesondere anticholinerge Nebenwirkungen die Akzeptanz durch den Patienten beeinträchtigten. Sie sind häufig Kombinationspräparate mit Hypnotika und finden nur noch bei einer Therapie mit gewünschter sedativen Nebenwirkung, z.B. der Behandlung von Erregungszuständen, Anwendung

(Aosil, Avil, Tavegil). Um dieses Problem zu lösen, wurden weitere Substanzen entwickelt, die sich als Antihistaminika der 2. Generation bezeichnen lassen. Definitionsgemäß weisen die nach 1980 eingeführten Substanzen eine verbesserte H1- Selektivität auf, verursachen keine Sedation und zeigen über den H1- Antagonismus hinaus antiallergische und antiinflammatorische Wirkungen. Hierzu zählen u.a. Azelastin, Cetirizin, Ebastin, Fexofenadin, Ketotifen, Loratadin, Mizolastin und Oxatomid (Slater 1999). Ihre Wirkung erfolgt unterschiedlich. So wird einerseits die Freisetzung von Histamin verhindert oder/ und versucht Histamin kompetitiv von den entsprechenden Rezeptoren zu verdrängen oder diese zu besetzen um somit die Wirkung von Histamin zu verhindern oder abzuschwächen. Das schließt sowohl die Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen aus Mastzellen und basophilen Granulozyten ein als auch die Hemmung der Expression des Adhäsionsmoleküls auf Endothelialzellen.

1.7.3 Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Antihistaminika

Verschiedene Pharmaka senken als unerwünschte Nebenwirkung die Speichelfließrate, so auch die Antihistaminika. Mundtrockenheit ist eine wahrscheinlich selten beachtete Begleiterscheinung von Arzneimitteln.

Das Risiko einer Hemmung der Speichelsekretion wird durch die Häufigkeit und den Rhythmus der Arzneimittelverordnung beeinflusst, also kurzzeitige Gabe oder Dauertherapie, Einmal- oder Mehrfachdosierung pro Tag (Gilman et al. 1990). Auch die individuellen Faktoren, wie hohes Lebensalter, Compliance oder verschiedene Arzneimittelkombinationen haben Einfluss auf die Speichelsekretion. Deshalb ist es nicht sinnvoll das Symptom Mundtrockenheit mit dem diese Wirkung auslösenden Arzneimittel in Verbindung zu bringen (Foth 1995a).

Die verschiedenen immunologischen Mechanismen allergischer Reaktionen und ihre unterschiedliche Symptomatik führen zu einer differenzierten Therapie, vorausgesetzt eine Allergenkarenz oder eine spezifische Immuntherapie führen nicht ausreichend zum Erfolg.

Glukokortikoide finden vor allem bei akuten allergischen Reaktionen durch ihre antiinflammatorischen und immunsuppressiven Eigenschaften therapeutische Anwendung. Bei einer Langzeitverordnung lassen sich Störungen des hypophysären- hypothalamischen Regulationsmechanismus erkennen, die negativen Einfluss auf den Hormonhaushalt des Organismus nehmen.

Bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp, die vor allem durch freigesetztes Histamin unterhalten werden, kann pharmakologisch in sämtliche Stufen der allergischen Kaskade eingegriffen werden. Dekarboxylasehemmer (DNCG) unterdrücken zwar die Freisetzung von Histamin und anderen allergieauslösenden Substanzen, sind aber nicht geeignet bestehende Symptome zu beseitigen und werden nur prophylaktisch eingesetzt.

Therapeutisch hingegen wirken Rezeptorantagonisten vom Typ der Antihistaminika.

H1 Rezeptorantagonisten der ersten Generation, z.B. Promethazin, zeigen neben ihrer antihistaminischen Wirkung ausgeprägte sedierende Eigenschaften und dienen weiterhin als Hypnotika und Antiemetika. Insbesondere Diphenhydramin wurde aufgrund der ausgeprägten zentralen Wirkung fast ausschließlich als Beruhigungs- und Schlafmittel eingesetzt. Mundtrockenheit, Koordinationsstörungen und respiratorische Mindersekretion beruhen auf einer hohen Affinität und antagonistischen Aktivität am Muscarinrezeptor. Neben der anticholinergen Wirkung wurden antiserotonerge und anaphylaktische Eigenschaften beobachtet. Der lokalanästhesierende Effekt wird wegen der Gewebeunverträglichkeit nicht genutzt. Neben den zentraldepressiven Erscheinungen kam es in seltenen Fällen zu zentralen Stimulationen mit Symptomen wie Halluzinationen, Schlafstörungen und zerebralen Anfällen. In bestimmten Fällen, z.B. bei stark juckenden Hauterkrankungen, scheinen die klassischen H1 Antihistaminika mit stärkerer sedierender Wirkung noch Anwendung zu finden.

Mittel der Wahl sind seit Beginn der 80er Jahre die Antihistaminika der 2. Generation mit geringerer sedierender und anticholinergischer Wirkung. Aufgrund ihrer hohen Affinität zu den peripheren Histaminrezeptoren passieren sie in deutlich geringerer Konzentration die Hirnschranke und beeinträchtigen das Reaktionsverhalten nicht wesentlich. Unerwünschte Nebenwirkungen äußern sich in Kopfschmerz, Magen- Darm- Störungen, Mundtrockenheit und

gelegentlich in Haarausfall. Auch individuelle Faktoren, wie hohes Lebensalter oder die Kombination mit anderen Medikamenten können eine arzneimittelbedingte Störung der Drüsenfunktion auslösen, auch wenn im einzelnen die Präparate selten zur Mundtrockenheit führen. Daher ist es nicht sinnvoll, eine generelle Zuordnung des Symptoms Mundtrockenheit zu den die Wirkung begünstigenden Medikamenten vorzunehmen (Focht 1995a).

Bei der hepatischen Metabolisierung über das Isoenzym CYP 3A4 wurden bei kardialen Risikopatienten Störungen der Erregungsrückbildung am Herzmuskel bis hin zum Kammerflimmern festgestellt. Dieses Enzym wird durch andere Arzneimittel (Erythromycin) gehemmt mit der Folge einer Kumulation des Antihistaminikums bei gleichzeitiger Verabreichung.

Loratadin wird alternativ über das Isoenzym CYP 2D6 metabolisiert und besitzt das Risiko der Kumulation unter Comedikation mit anderen Substanzen oder Nahrungsmittelzufuhr nicht und stellt ein Antihistaminika mit hohem Sicherheitsprofil dar.

1.7.4 Loratadin – ein Beispiel eines Antihistaminikums

Loratadin repräsentiert ein modernes Antiallergikum der 2. Generation. Es gehört zu den nichtsedierenden H1 Antihistaminika.

Neben der ausgeprägten Blockade an den peripheren H1- Rezeptoren und dem mastzellstabilisierenden Effekt besitzt Loratadin durch verminderte Freisetzung und Expression von Mediatoren antiinflammatorische Eigenschaften. Diese Selektivität für periphere H1- Rezeptoren lässt nur eine sehr geringe Wirkung auf die circadiane ZNS Aktivität zu. Weder die Wachheit noch die Reaktionsfähigkeit am Tag sowie die für die Schlafqualität wichtige REM Schlafphase werden sichtbar beeinträchtigt.

Loratadin hat eine sehr schwache Affinität zu cerebralen Membranrezeptoren und durchdringt die Blut- Hirn- Schranke nur in geringem Maße. Weder anticholinerge noch depressive Eigenschaften sind zu erkennen.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die allergische Kaskade und damit die Entzündungsreaktionen an relevanten Stellen unterbrochen wird.

Ursache ist die deutliche Absenkung des intrazellulären Kalziums bzw. die Blockade des Kalziumeinstroms in die Mastzelle. Der nachgewiesene hemmende Effekt auf die Mastzellendegranulation bringt unmittelbar eine verminderte Freisetzung von Histamin, Tryptase, Prostaglandin sowie Leukotrien mit sich. Auch Entzündungszellen wie eosinophile Leukozyten, neutrophile Leukozyten, Makrophagen und Monozyten sind in geringerer Konzentration vorhanden. Die starke Reduktion von eosinophilen Zellen beruht auf einer verminderten Expression von Adhäsionsmolekülen, die die Migration von eosinophilen Leukozyten aus dem Gefäß ins Entzündungsgebiet veranlassen.

Durch die Hemmung der verschiedenen Mediatoren unterdrückt Loratadin in der Folge die Chemotaxis eosinophiler und neutrophiler Granulozyten und die Adhäsion von Granulozyten im entzündeten Gewebe mit dem Resultat einer wirkungsvollen Blockade der weiteren Ausdehnung der allergischen Kaskade.

Neben der symptomatischen Anwendung von Loratadin in erster Linie bei allergischer Rhinitis, allergischen Atemwegserkrankungen und Urtikaria wird es durch die inflammatorischen Eigenschaften auch verstärkt bei Entzündungen verordnet.

Lisino ist in Deutschland als Tablette, Brausetablette oder als Saft erhältlich.

Bei der empfohlenen Dosis von einmalig 10 mg Loratadin pro Tag sind als unerwünschte Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Magen-Darm- Störungen und Müdigkeit bekannt. (Essex Pharma GmbH 1998).

Die von anderen Antihistaminika bekannten kardio- vaskulären Nebenwirkungen mit hochfrequenten ventrikulären Tachykardien bei disponierten Patienten konnten mit Loratadin nicht nachgewiesen werden.

Das Sedierungsprofil von Loratadin ist bei einer täglichen Dosis von 10 mg mit dem eines Placebos vergleichbar. Bei Langzeitbehandlungen zeigten sich klinisch keine signifikanten Änderungen hinsichtlich vitaler Funktionen, der Laborparameter, der physischen Befundung und des EKG's. Loratadin hat keine signifikante H₂ Rezeptoren- Aktivität, behindert die Noradrenalinaufnahme nicht und hat keinen Einfluss auf die Funktion und Schrittmacheraktivität des Herzens. Überempfindlichkeitsreaktionen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln konnten nicht festgestellt werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol wurde die leistungsmindernde Wirkung von Alkohol nicht verstärkt.

Loratadin besitzt beim Menschen kein karzinogenes Risiko sowie keine mutagene Wirkung.

Klinische Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen noch nicht vor. Daher ist die Unbedenklichkeit der Verordnung während dieser Zeit nicht gesichert.

1.7.5 Pharmakokinetik von Loratadin

Die Pharmakokinetik von Loratadin ist nach einmaliger oraler Einnahme von 10 mg untersucht worden. Nach oraler Verabreichung wird Loratadin rasch resorbiert. Die hohen Werte der totalen Clearance weisen Loratadin als eine Substanz aus, die extensiv in der Leber metabolisiert wird. Eine eingeschränkte Leberfunktion führt zu einer Erhöhung der maximalen Plasmakonzentration und der Plasmahalbwertszeit (Tab. 1).

Innerhalb eines Zeitraumes von 10 Tagen werden ca.40 % der Dosis über den Harn und 43% über die Fäces ausgeschieden und zwar hauptsächlich in Form konjugierter Metaboliten (Tab. 1). In den ersten 24 Stunden erfolgt die Ausscheidung dagegen überwiegend renal (27% der Dosis). Unverändertes Loratadin und sein aktiver Metabolit finden sich im Urin nur in Spuren.

Loratadin verteilt sich im Plasma mit einer Halbwertszeit von etwa einer Stunde und wird mit einer Halbwertszeit von 12,4 Stunden eliminiert. Die Plasmaspitzenkonzentration wird nach ungefähr 2,3 Stunden erreicht. Die Plasmaeiweißbindung ist gut und beträgt 97- 99%. Die Plasmahalbwertszeit ist mit 11 Stunden hoch.

Dies bedeutet einerseits, dass eine gewisse Kumulation mit Erreichen des steady state Plasmaspiegels in etwa 4 Tagen zu verzeichnen ist und andererseits, dass der wirksame Plasmaspiegel mindestens 24 h anhält und, dass eine hohe Wirkstoffkonzentration im Blut mit einer hohen Verfügbarkeit von Loratadin für die Bindung an H1 Rezeptoren erreicht wird. Der Plasmaspiegel von Loratadin und seines aktiven Metaboliten sind dosisproportional. Beide Wirkstoffe sind placenta- und milchgängig.

Nach Angabe der Bundesverbandes sind 48 Stunden nach der Einnahme insgesamt nur 0,029% der Dosis in die Milch übergegangen.

Aus der hepatischen Metabolisierung von Antihistaminika über Cytochrom P450-Isoenzym CYP 3A4 als alleinigen Abbauweg können klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln resultieren.

Loratadin kann diesen Stoffwechselweg zugunsten einer verbesserten Arzneimittelsicherheit umgehen und CYP 2D6 als alternativen Abbauweg benutzen. Dieser zusätzliche Metabolisierungsweg trägt entscheidend zum Sicherheitsprofil des Medikamentes bei.

Für eine klinisch relevante Kumulation nach mehrwöchiger Anwendung von Lisino gibt es keine Anhaltspunkte.

	Loratadin	Cetirizin	Fexofenadin	Mizolastin
Dosis mg/Tag	1x10	1x10	1x120	1x10
Max.Plasmakonzentration C (ng/ml)	4,7	Ca 400	427	500
Plasmaeiweißbindung PEB %	97-99	93	60-70	98,4
Plasmahalbwertszeit t (h)	7,8-11	7,4	11-15	13
Ausscheidung %				
Urin	41	70-85	80	
Feces	43	10	11	
Verteilungsvolumen Vd (l/kg)	119	0,5		1,2
Clearance CL (ml/min x kg)	142-202	0,6	0,75	1,15

Tabelle 1: Pharmakokinetische Daten im Vergleich von Loratadin, Cetirizin, Fexofenadin, Mizolastin

1.7.6 Verordnungshäufigkeit

Nach Angaben des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen besteht derzeit eine gravierende und therapeutische Unterversorgung von Patienten mit allergischen Erkrankungen. Es wurden Daten vorgelegt, nach denen derzeit nur ca. 5% der Allergieklienten eine qualifizierte allergologische Diagnostik und Therapie erfahren. Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland im Hinblick auf die Ausgaben für Allergiediagnostik und –therapie einen unteren Platz ein (Schulze- Werninghaus, G. 1998).

Die Verordnungshäufigkeit von Medikamenten wird im Arzneiverordnungsreport dargestellt. Diese Analyse stützt sich auf ausgewählte Präparatgruppen des gesamtdeutschen Arzneimittelmarktes

und erfasst damit 90% der Verordnungen für die Patienten der gesetzlichen Krankenkasse.

Präparatgruppe	Verordnete Tagesdosis (DDD) in Mio.	Tagestherapiekosten In DM
Antihistaminika,oral,nasal	165,9	1,59
Antihistaminika, topisch	13,0	1,31
Glukokortikoide, inhalativ	212,7	2,51
Rhinolog.Antiallergika	55,3	1,13

Tabelle 2: Verordnungen ausgewählter Präparatgruppen 1997

Die verfügbaren Daten erlauben keine unmittelbare Zuordnung aller Präparate zu den vorliegenden Krankheitsbildern. Daraus folgt, dass einerseits nicht die gesamte Medikation der allergischen Erkrankungen erfasst ist, andererseits sind die aufgeführten Medikamente auch in einem nicht bekannten Ausmaß für andere Indikationsgruppen verordnet worden.

2. Material und Methodik

2.1 Auswahl der Probanden

Nach den Aufnahmebedingungen für die vorliegende Studie mussten alle Probanden Medikamente aus der Indikationsgruppe der Antihistaminika der 2. Generation bereits seit einigen Wochen einnehmen und mit der Vorgabe einer weiteren Einnahmezeit von mindestens 8 Wochen. Eine regelmäßige tägliche Einnahme des Medikamentes war für jeden Patienten zur Teilnahme Voraussetzung. Andere xerogen wirkenden Substanzen sollten während der Untersuchungsreihe nicht eingenommen werden. An der Studie konnten sowohl männliche als auch weibliche Probanden teilnehmen, eine Altersbeschränkung lag bei Männern jenseits der 6. Lebensdekade und bei Frauen nach der Menopause. Den Probanden wurde ein Einwilligungs- und Aufklärungsschreiben mit detaillierter Darstellung des Ziels und des Ablaufes der Studie zur Unterschrift vorgelegt.

In diesem Schreiben wurden folgende Erläuterungen abgegeben:

- Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission
- Art der wissenschaftlichen Untersuchung
- möglicher Nutzen für den Teilnehmer
- Risiko bezüglich denkbarer Folgen
- Freiwillige Teilnahme ohne finanzielle Verpflichtung oder Unterstützung zwischen Teilnehmer und Betreuer sowie die Möglichkeit, die Einwilligung jederzeit zu widerrufen bzw. die Studie abzubrechen.

Die Probanden erhielten folgende Verhaltensinstruktionen für den Tag der Untersuchung mit der Maßgabe diese gewissenhaft einzuhalten:

- ausreichende Flüssigkeitsaufnahme mit Verzicht auf säuerliche Getränke
- intensive Reinigung von Zähnen und Zahnersatz ca. 2 Stunden vor dem vereinbarten Termin ohne weitere Nahrungsaufnahme.

In Zusammenarbeit mit einem Facharzt für Allgemeinmedizin erfolgte die Rekrutierung von anfänglich 30 möglichen Probanden. Bei 2 Probanden war eine Teilnahme aus beruflichen Gründen nicht möglich. Insgesamt 28

Probanden erklärten sich bereit an der Studie teilzunehmen. 2 Probanden brachen nach anfänglicher Zusage ab, da sie für die weiteren Untersuchungen und Befragungen unzuverlässig erschienen. 26 Probanden verblieben bis zum Ende der Studie deren Daten in die Auswertung einbezogen werden konnten.

2.2 Studienkonzept

Nach dem Konzept der vorliegenden Studie sollten die Probanden an zwei unabhängigen Terminen untersucht werden. Beim ersten Untersuchungstermin erfolgte im Anschluss nach Aufklärung über die Untersuchungsabläufe und Speichelvolumenmessung mit deren pH- Wert Bestimmung die Erhebung der Anamnese und der Oralindizes mit ergänzenden extraoralen Untersuchungen. Nach 8 Wochen wurde eine erneute Speichel- und pH- Wert Bestimmung unter gleichen Bedingungen durchgeführt und die Abweichungen zur Ausgangsmessung dokumentiert. Die Teilung der Patienten in Kau- und Kontrollgruppe erfolgte rein zufällig. Während der 8- wöchigen Untersuchungsphase waren die Probanden der Kaugruppe angewiesen 2 mal täglich (vormittags 8- 9 Uhr, nachmittags 15-16 Uhr) für ca. 20 Minuten Kaugummi zu kauen, alle anderen Ernährungsgewohnheiten beizubehalten und von einer zahnärztlichen Behandlung abzusehen. Durch Selbsteinschätzung eines jeden Probanden sollte die Intensität der Mundtrockenheitsbeschwerden stündlich auf einem eigens dafür erstellten Tagesprofilbogen dokumentiert werden. Die Probanden der Kontrollgruppe sollten sich während des Versuchszeitraumes entsprechend den Probanden der Kaugruppe verhalten und sich demnach nur durch den fehlenden Gebrauch des Kaugummis unterscheiden.

2.3 Anamnese

Für die Dokumentation der spezifischen Anamnese wurde ein detailliertes Dokument mit 53 Fragen verwendet. Dieses Dokument wurde für jeden Probanden in der Anfangsuntersuchung ausgefüllt. Aus Gründen des

Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht wurden auf dem Anamnesebogen die Probandennamen mit laufenden Nummern verschlüsselt. Die Zuordnung der Nummern zu den einzelnen Probanden erfolgte auf einem separaten Blatt, sodass eine Repersonalisierung bei Bedarf möglich war. Auf dem Anamnesebogen wurden persönliche Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Beruf erfasst. Anschließend erfolgte die Beantwortung der anamnestischen Fragen im Rahmen eines persönlichen Gespräches. Es wurde nach besonderen Ernährungsgewohnheiten, insbesondere nach regelmäßigem Kaugummigebrauch (zur Erfassung der täglichen gustatorisch-olfaktorischen und mastikatorischen Speichelstimulation) nach weiteren Gewohnheiten mit direkter Beeinflussung der Speichelproduktion wie Kaffeingenuss, Alkohol, Nikotinkonsum und Trinkverhalten (tägliche Flüssigkeitszufuhr) sowie nach den individuellen Mundhygienemaßnahmen gefragt. Diejenigen Probanden ohne gewohnheitsmäßigen Kaugummigebrauch wurden nach ihrer grundsätzlichen Einstellung zum Kaugummikauen befragt. Die chronische Mundatmung wurde bewertet, da durch die Verdunstung des Speichels und Austrocknung der Mundschleimhaut eine sekundäre Xerostomie ausgelöst werden kann. Die Frage nach der Akzeptanz der prothetischen Versorgung half bei der Einschätzung des Kaukomforts und konnte Hinweise auf einen möglichen verringerten Speichelfluss geben. Im weiteren wurde nach früheren, zahnärztlich diagnostizierten Erkrankungen der Mundhöhle, nach Speicheldrüsenerkrankungen (z.B. Speichelsteine, Speicheldrüsentumore) und nach Speicheldrüsenoperationen sowie nach radiologischer Therapie in der Kopf- Hals- Region gefragt. Ein wichtiger Abschnitt des Anamnesebogens stellten die Fragen der subjektiven Beschwerden der Mundtrockenheit dar. Die Probanden wurden nach der Art einer Ja/Nein Entscheidung befragt nach dem Beginn (zeitlicher Zusammenhang zum Einnahmebeginn der Medikamente) und die Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit (Rauhigkeitsgefühl der Schleimhäute mit z.B. an den Zähnen klebende Lippen, am Gaumen klebende Zunge oder Fremdkörpergefühl im Rachenraum), verstärktem Durstgefühl, Zungenbrennen, Schleimhautbrennen, Schleimhautbluten (z.B. Zungen- oder Zahnfleischbluten), Geschmacksstörungen (schlechter Geschmack im Mund), Mundgeruch, Kau- und Schluckbeschwerden (Schwierigkeiten beim Verzehr von trockener Nahrung), Schluckbeschwerden beim Leerschlucken und

Sprechstörungen als Folge der Adhäsion der Schleimhäute oder eines insuffizienten Prothesensitzes. Mit Fragen nach Entzündungen und Beschwerden im Hals-, Nasen- und Rachenraum (z.B. Geruchsstörungen) sollten Hinweise auf mögliche gestörte Drüsenfunktionen im Nasopharynx, im Larynx oder im Tracheobronchialbaum als mögliche extraorale Begleitsymptome der Xerostomie erfasst werden. In diesem Zusammenhang wurde auch nach vermindertem Tränenfluss, Augentrockenheit und Augenbrennen gefragt. Mit Fragen nach Beschwerden im Magen- Darm- Trakt (Sodbrennen, Verstopfung, Appetitlosigkeit, Brechreiz, Durchfall) als Ausdruck einer Störung der Verdauungsdrüsen sollten weitere extraorale Begleitsymptome abgedeckt werden.

Neben der Dokumentation der Grunderkrankung wurden weitere bestehende oder frühere Erkrankungen eruiert, die Einfluss auf die Speicheldrüsensekretion nehmen könnten (z.B. Diabetes mellitus, Herz- Kreislauferkrankungen, Nieren und Nebennierenerkrankungen sowie neurologische und rheumatische Erkrankungen).

Anschließend erfolgte die Erfassung des Medikamentenprofils (Anzahl der täglich eingenommenen Medikamente, Tagesdosis, Beginn und voraussichtliches Ende der Therapie, begleitende Einnahme weiterer Medikamente, langfristige Einnahme früherer Medikamente), das bei ungenauen Probandenangaben durch Rücksprache mit dem behandelnden Arzt ergänzt wurde.

2.4 Oralstatus und extraorale Untersuchungen

Die Erhebung des Oralstatus umfasste die Aufnahme des Dentalstatus, des Prothetikstatus, des Mukosastatus und des Parodontalstatus.

Die intraorale Untersuchung erfolgte nach der Speichelmessung, um eine Verunreinigung der Speichelproben durch eine eventuelle Blutung bei der Sondierung zu vermeiden.

I. Dentalstatus:

Für die Aufnahme des Zahnstatus wurde ein Schema verwendet, in das die Füllungen mit Flächenausdehnung und Material, die fehlenden Zähne und der flächenmäßige Kariesbefund eingetragen wurden. Diese Basiseintragungen wurden gegebenenfalls durch die Eintragung von Schliffacetten, keilförmigen Inzisionen, Stellungsanomalien, Schmelzrissen, Abrasionen, Erosionen, Kronenfrakturen und Verfärbungen ergänzt. Bei vorliegenden Röntgenbildern wurden die Zahnwurzeln bewertet und eventuelle Wurzelfüllungen, Wurzelreste, periapikale Granulome oder Zysten ergänzt.

Auf der Grundlage des Zahnstatus wurde für jeden Probanden der DMF/T-Index ermittelt. Der DMF/T-Index gibt die Anzahl der kariösen-, gefüllten- und infolge von Karies, Parodontalerkrankungen, kieferorthopädischen Eingriffen oder Traumata bereits extrahierten bzw. verlorenen Zähne pro Patient bzw. Proband an und kann bei einer Gesamtzahl von 28 Zähnen (ohne Berücksichtigung der Weisheitszähne) einen maximalen Wert von 28 annehmen.

Die Buchstaben des Index stehen für:

- D = Decayed oder Diseased (Anzahl der kariösen geschädigten Zähne)
- M = Missing (Anzahl der fehlenden Zähne)
- F = Filled (Anzahl der gefüllten Zähne) Tooth
- T = Tooth

Der DMF/T-Index kann in 3 Unterindizes (D/F- Index, F/T- Index, M/T- Index) aufgelöst werden. Ergänzend zum DMF/T- Index wurde der DMF/S- Index (S= Surface) berechnet, der die 5 bzw. die 4 Flächen der Zahnkrone berücksichtigt. Dabei wird die Zahl der betroffenen Zahnflächen in Relation zur Gesamtfläche aller Zahnflächen (n= 128) gesetzt, wobei fehlende Zähne mit 5 gewertet werden. Obwohl der DMF/S- Index eine wesentlich differenziertere Aussage als der DMF/T-Index erlaubt, hat er den Nachteil, dass freiliegende Wurzelflächen und ggf. Zementkaries nicht erfasst werden.

II. Prothetikstatus:

Für die Aufnahme des Prothetikstatus wurde ein Schema verwendet, in das der prothetische Befund (Typ und Material der Restauration) eingetragen wurde.

III. Mukosastatus:

Zur Dokumentation des oralen Mukosastatus wurden 12 Schleimhautregionen durch Inspektion und Palpation untersucht:

1. Oberlippe und Mundwinkel
2. Unterlippe und Mundwinkel
3. Alveolarmukosa und Gingiva (Unterkiefer rechts)
4. Alveolarmukosa und Gingiva (Unterkiefer links)
5. Alveolarmukosa und Gingiva (Oberkiefer rechts)
6. Alveolarmukosa und Gingiva (Oberkiefer links)
7. Harter und weicher Gaumen
8. Mundboden/ Sulcus glossoalveolaris (rechts)
9. Mundboden/ Sulcus glossoalveolaris (links)
10. Wange (rechts)
11. Wange (links)
12. Zunge

In einem allgemeinen Befund wurden die verschiedenen Schleimhautregionen mit 0 (= gesund, normale Farbe, Oberfläche und Konsistenz) oder 1 (= verändert, auffällig, erkrankt) bewertet und in eine Tabelle eingetragen.

Aus den Daten des allgemeinen Befundes wurde ein neuentwickelter oraler Mukosaindex (OMI) berechnet, der den prozentualen Anteil an veränderten bzw. erkrankten Schleimhautregionen angibt:

$$\frac{\text{Summe der Einzelbewertungen}}{12} \times 100$$

12

In einem speziellen Befund wurden die Schleimhautveränderungen oralpathologisch genauer spezifiziert und mit einem entsprechenden Code in die Tabelle eingetragen.

Code	Befund	Symptome(S)/ Diagnose (D)
1	Entzündung	S: Hyperämie, entzündliche Schwellung, Blutung, Dolenz, Fistelung, Eiterung, Abszess D: Druckstelle, Stomatitis, Scharlach, Aktinomykose, Glossitis
2	Nekrose/ Atrophie	S: Ulzerationen, Ulkus mit Entzündung/Eiterung, Erosion, Blutung, Fibrinabscheidung, Dolenz, Papillenatrophie der Zunge D: Rhagaden, Aphthen, ANUG (Plaut- Vincent), Leukämie-, Strahlen-, traumatischer-, tuberkulöser Ulkus
3	Bläschenbildung	D: Pemphigus, Erythema exsudativum, Herpes zoster, Arzneimittelexanthem
4	Verfärbungen/Beläge/ Pseudomembranen (gelb/weiß)	D: Leukoplakie, Nävus spongiosus albus, Lichen planus, Soor, Stomatitis nicotina, Lupus erythematodes, Diphtherie, belegte Zunge
5	Verfärbungen/Beläge/ Pseudomembranen (rotbraun)	D: Lingua geographica, hämorrhagische Diathesen, Petechien, Hämochromatose, Hämangiome
6	Verfärbungen/Beläge/ Pseudomembranen (blauschwarz)	D: Metalleinlagerungen, schwarze Haarzunge, Acanthosis nigrans, blauer Naevus
7	Tumor	S: nicht-entzündliche Hyperplasie, Verhärtungen D: Epulis granulomatosa, Hämangiome, Lentigo, Melanom
8	Tumor mit Ulzeration	

Tabelle 3: Codierung der Schleimhautveränderungen

Der Schweregrad der jeweiligen Schleimhautveränderung wurde nach seiner Ausdehnung mit 1 (= lokalisiert) oder 2 (= großflächig ausgedehnt) bewertet. Die Behandlungsbedürftigkeit der jeweiligen Region wurde vom Untersucher mit 0 (= keine Behandlungsnotwendigkeit) und (=Behandlungsnotwendigkeit) bewertet. Ein Index zur Behandlungsbedürftigkeit (OMBI) mit Angabe des prozentualen Anteils an behandlungsbedürftigen Schleimhautregionen wurde analog zum Mukosaindex ermittelt:

$$\frac{\text{Summe der zu behandelnden Regionen}}{\text{Gesamtzahl der Regionen}} \times 100$$

12

In Ergänzung zum oralen Mukosa Index wurde eine klinische Speichelbewertung durchgeführt. Hierbei wurde in einer Gesamtbewertung aller Mundhöhlenschleimhäute eines Probanden beurteilt, ob sie mit einem dünnflüssigen, niedrigviskösen Speichelfilm benetzt waren und eine glatte bzw. glänzende Oberfläche zeigten (normaler Speichel) oder ob sie eine trockene bzw. matt oder stumpf erscheinende Oberfläche bei Präsenz eines zähflüssigen,

fadenziehenden Sekretes zeigten (pathologischer Speichel bzw. Probanden mit klinisch diagnostizierter Mundtrockenheit). In diesem Zusammenhang wurde auch auf eingerissene oder fissurierte Oberflächen an Lippen und Mundwinkel oder auf einen fehlenden Speichelsee geachtet.

IV. Parodontalstatus:

Für die Aufnahme des Parodontalstatus wurde ein modifiziertes Zahnschema verwendet. Zunächst wurde die marginale und die befestigte Gingiva nach Entzündungszeichen (Schwellung, Rötung, Druckdolenz, Blutungsneigung) und Strukturveränderungen (Hyperplasie, Rezessionen mit freiliegenden Zahnhälsen, freiliegende Wurzeloberflächen mit/ohne Zementkaries) untersucht und qualitativ beurteilt.

Zur quantitativen Bewertung des Gesundheitszustandes der Gingiva wurde die modifizierte Version des Sulkusblutungsindex nach Mühlemann und Son (1971) verwendet. Anstelle des für den zahnärztlichen Praktiker etwas umständlichen Systems der Gradeinteilung von 0 – 4 im Originalindex, wird hier eine Ja/Nein-Entscheidung zum Auftreten von Blutungszeichen getroffen und in einen separaten SBI/API- Erhebungsbogen eingetragen. Die Sondierung erfolgt mit einer starren Parodontalsonde durch schonende Sondierung der gingivalen Sulkuswand in den Approximalräumen bzw. Papillenbereichen beim 1. Quadranten von buccal, beim 2. Quadranten von palatinal, beim 3. Quadranten von buccal und beim 4. Quadranten von lingual. Die Berechnung des prozentualen Index basiert auf folgender Formel:

$$\frac{\text{Summe der positiven Sulkus- Blutungs- Punkte im Approximalraum bzw. im Papillenbereich} \times 100}{\text{Gesamtzahl der Messpunkte}}$$

Die klinische Interpretation dieses Index erfolgt nach folgender Einteilung:

- SBI 50-100% = starke und generalisierte Entzündung der Gingiva mit intensivem Behandlungsbedarf
- SBI 20-50% = mittelschwere Gingivaentzündung
- SBI 10-20% = schwächere Gingivaentzündung
- SBI <10% = normaler Zustand einer gesunden Gingiva

Mittels des Approximalplaque- Index nach Lange et al. (1977) wurde die Plaqueakkumulation im Approximalraum objektiviert. Bei den Probanden wurde aus Gründen der Compliance auf eine Anfärbung mit Relevatoren (Eosin) verzichtet. Die Identifizierung der approximalen Plaque erfolgt durch Sondierung mit einer stumpfen Parodontalsonde und durch optische Kontrolle (Positiv-/Negativentscheidung). Die Untersuchung wird komplementär zum SBI im 1. und 3. Quadranten von oral und im 2. und 4. Quadranten von vestibulär durchgeführt und in den SBI/API- Erhebungsbogen eingetragen. Die Berechnung des prozentualen Index basiert auf folgender Formel:

$$\frac{\text{Summe der positiven Plaquebestimmungen}}{\text{Gesamtzahl der untersuchten Approximalräume}} \times 100$$

Nach dem API- Wert wird das Mundhygieneverhalten folgendermaßen beurteilt:

- API 70 – 100% = unzureichende, stark verbesserungswürdige Mundhygiene mit hohem Karies- und Parodontopathierisiko
- API 40 – 70% = verbesserungsbedürftige, mäßige Mundhygiene
- API 25 – 40% = akzeptable Mundhygiene mit geringem Karies- und Parodontopathierisiko
- API < 25% = optimale Mundhygiene mit Schutz vor Karies und Parodontopathien

Zur Erfassung der Mundhygiene wurde bei den Probanden zunächst der vereinfachte Mundhygieneindex (OHI- S) nach Greene und Vermillion (1964) erhoben, weil dieser Index der Erfassung der Mundhygiene im epidemiologischen Sinne dient.

Der OHI- S setzt sich aus 2 Komponenten zusammen, die an entsprechender Stelle im Befundbogen getrennt erfasst wurden:

- Debrisindex (DI)
- Zahnsteinindex (CI = Calculusindex)

Die weichen und harten Beläge werden im natürlichen Zustand ohne Anfärbung an bestimmten Indexzähnen getrennt beurteilt und in jeweils 3 Grade für die

- Bukkalflächen von Zahn 16 und 26

- Lingualflächen von Zahn 36 und 46
- Labialfläche von Zahn 11
- Lingualfläche von Zahn 31

eingeteilt.

Wenn Indexzähne fehlen bzw. nicht vollständig durchgebrochen sind, werden diese durch Substituenden ersetzt. So tritt an Stelle des ersten bleibenden Molars der zweite bleibende vollständig durchgebrochene Molar bzw. seltener der vollständig durchgebrochene dritte Molar. Ist kein vollständig durchgebrochener Molar vorhanden, erfolgt keine Bewertung im entsprechenden Seitenzahnggebiet. Fehlen die Indexzähne 11 bzw. 31 oder sind diese nicht vollständig durchgebrochen, so werden sie durch die Zähne 21 bzw. 41 – falls vorhanden und vollständig durchgebrochen – substituiert. Anderenfalls gilt der entsprechende Frontzahnbereich als nicht bewertbar.

Grad	Beläge	Zahnstein
0	Keine	Keiner
1	weiche Beläge bedecken nicht mehr als 1/3 der Zahnoberfläche	Zahnstein bedeckt nicht mehr als 1/3 der Zahnoberfläche
2	weiche Beläge bedecken mehr als 1/3 der Zahnoberfläche	Zahnstein bedeckt mehr als 1/3 der Zahnoberfläche
3	weiche Beläge bedecken mehr als 2/3 der Zahnoberfläche	Zahnstein bedeckt mehr als 2/3 der Zahnoberfläche oder ringförmige Anlagerung von Konkrementen im Zahnhalsbereich

Tabelle 4: Graduierung der Zahnbeläge

Der individuelle Durchschnittswert für den DI und für den CI ergibt sich rechnerisch durch Bildung des einfachen arithmetischen Mittels aus den jeweils registrierten Gradzahlen 0 bis 3. Der individuelle Durchschnittswert für den OHI-S wird analog aus allen jeweils registrierten Gradzahlen 0 bis 3 aus DI und CI berechnet.

$$\text{OHI- S} = \frac{\text{Summe Beläge} + \text{Summen Zahnstein}}{\text{untersuchte Zähne}}$$

Individuelle DI- Werte im Bereich:

- von 0.0 bis 0.6 entsprechen einem guten Mundhygieneniveau
- von 0.7 bis 1.8 entsprechen einem mäßigen Mundhygieneniveau
- von 1.9 bis 3.0 entsprechen einem schlechten Mundhygieneniveau

Individuelle CI- Werte lassen keine verlässlichen Aussagen bezüglich der Einschätzung des Mundhygieneniveaus zu.

Individuelle OHI- S- Werte im Bereich:

- von 0.0 bis 1.2 entsprechen einem guten Mundhygieneniveau
- von 1.3 bis 3.0 entsprechen einem mäßigen Mundhygieneniveau
- von 3.1 bis 6.0 entsprechen einem schlechten Mundhygieneniveau

Die Beurteilung des Lockerungsgrades der Zähne erfolgte in Anlehnung an den Parodontopathie- Index nach Köttschke (1964) in vier Gradeinteilungen:

Grad 0 = Normale, physiologische Beweglichkeit

Grad 1 = verstärkte physiologische Beweglichkeit (fühlbar)

Grad 2 = sichtbare Lockerung durch Fingerdruck (bis 2 mm)

Grad 3 = sichtbare Lockerung bei dynamischer Okklusion

Grad 4 = Beweglichkeit durch leichten Weichteildruck (Zunge, Lippen, Wangen)

Die Erhebung des Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) nach Ainamo et al. (1985) ermöglichte die weitere Objektivierung des Parodontalbefundes und die Beurteilung der parodontalen Behandlungsnotwendigkeit. Dieser Index ist allgemein anerkannt, weil er sehr gut reproduzierbar ist und daher zuverlässige Daten über die Epidemiologie von Parodontalerkrankungen liefert. Für die Erhebung des CPITN ist eine Einteilung des Gebisses in Sextanten notwendig.

Für jeweils einen Kiefer bilden die ersten beiden Molaren und die Prämolaren einen Sextanten, wobei der dritte Sextant durch die Frontzähne von Eckzahn zu Eckzahn gebildet wird. Die Weisheitszähne werden nur dann in die Bewertung mit einbezogen, wenn sie die Stelle des zweiten Molaren einnehmen.

In den 4 Seitenzahnsextanten bilden der erste und der zweite Molar ein Indexpaar.

Im oberen und im unteren Frontzahnsextanten gilt jeweils ein Inzisivus als Indexzahn. Bei der Bewertung müssen entsprechend der CPITN- Methode nach Merte (1992) folgende Bedingungen beachtet werden:

- Ausschluss eines Sextanten (Code X) bei weniger als einem bewertbaren Zahn (z.B. bei stark zerstörten oder gelockerten Zähnen)
- falls ein Sextant nur noch einen bewertbaren Zahn enthält, wird dieser Sextant mit Code X gekennzeichnet und der Zahn dem Nachbar-Sextanten zugeordnet.
- der zu dokumentierende Bewertungscode entspricht in den 4 Seitenzahnquadranten immer dem höchsten Bewertungscode, der an einem Indexpaar erhoben werden kann. Ist einer der beiden Indexzähne des Indexzahnpaares nicht zu bewerten, erfolgt keine Substitution des entsprechenden Indexzahnes. In diesem Fall wird lediglich der verbleibende Indexzahn des Indexzahnpaares untersucht. Sind beide Indexzähne nicht bewertbar, werden die Prämolaren untersucht und es wird der höchste Bewertungscode an diesen Zähnen dokumentiert.
- Substituenten im anterioren Sextanten bilden die Zähne 21 und 41. Sind einer oder beide nicht bewertbar, so werden alle verbleibenden Zähne des Sextanten untersucht und der höchste gemessene Bewertungscode dokumentiert.

Die Untersuchung wurde mit einer standardisierten WHO- Parodontalsonde (CPITN- Typ E) nach Cutress et al. (1985) durchgeführt.

Um die maximale Sondierungstiefe zu erfassen wurde zirkulär um den Zahn sondiert. Der CPITN- Index umfasst folgende Codes:

Code X = Ausschluss eines Sextanten

Code 0 = Keine Erkrankungszeichen

Code 1 = Blutung nach vorsichtiger Sondierung

Code 2 = supragingivaler Zahnstein und/oder subgingivale Konkremente und/oder andere plaqueretentive Faktoren (überhängende Kronenränder und Füllungs-ränder)

Code 3 = pathologisch vertiefte Zahnfleischtaschen von 3,5 bis 5,5 mm

Code 4 = pathologisch vertiefte Zahnfleischtaschen über 5,5 mm

Aus den Codes der einzelnen Indexzähne wurde ein mittlerer CP- Indexwert berechnet. Den einzelnen Codes ist ein definierter, 3-stufiger Behandlungsbedarf zugeordnet (TN = Treatment Needs). Der höchste Bewertungscode definiert den endgültigen Indexwert und damit den Behandlungsbedarf des Probanden.

Bei vorliegenden Röntgenbildern wurde der Zustand des knöchernen Parodontiums bzw. des Parodontalspaltes (Knochenabbau, Knochenkrater, parodontale Zysten etc.) auf dem Parodontalschema ergänzt.

Die Erhebung des Oralstatus wurde mit der Aufnahme von kieferorthopädischen Geräten abgeschlossen.

Nach der intraoralen Stuserhebung wurde eine extraorale Untersuchung durchgeführt. Die Inspektion beschränkte sich auf ophthalmologische Befunde der Hornhaut, der Bindehaut und der Lider sowie auf Befunde der Nasenregion. Eine Lymphknotenpalpation der Weichteilregionen wurde zum Ausschluss von Tumoren und entzündlichen Schwellungen vor allem am Hals durchgeführt. Anschließend erfolgte die Palpation der Glandula parotis und ihres Ausführungsganges von extraoral und die Palpation der Glandula submandibularis, der Glandula sublingualis und der Plica sublingualis durch Druck auf den Mundboden bei gleichzeitiger extraoraler Abtastung, um Druckdolenzen, Konsistenzveränderungen (Verhärtungen, Speichelsteine) oder Oberflächenveränderungen der Speicheldrüsen auszuschließen.

2.5 Sialometrie

Die Speicheluntersuchungen wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die Messung von Ruhespeichel und stimulierten Speichel der Anfangs- und Enduntersuchung erfolgten vormittags zwischen 9.00 und 11.00 Uhr. Dieser Zeitraum gilt in der Fachliteratur als häufigster Messzeitpunkt. Die Raumtemperatur des Untersuchungszimmers lag während der gesamten Messperiode konstant zwischen 20- 22°C. Die Untersuchung selbst wurde in ruhiger und entspannter Atmosphäre bei einem durch vorherige Kontaktaufnahme bekannten Probandengut durchgeführt. Stressfaktoren und Angstzustände wurden versucht auszuschalten. In einem Vorgespräch wurden

die Probanden über die Vorgehensweise der sialometrischen Messung informiert und über ihre Verhaltensmaßnahmen vor der Testung aufgeklärt. Zu Beginn der Untersuchung wurden die Probanden gebeten eine aufrecht sitzende, den Oberkörper leicht nach vorn gebeugte Haltung einzunehmen. Zur Stabilisierung dieser Haltungsposition und Reduzierung des Schluckreflexes wurden die Probanden angewiesen die Unterarme auf den Oberschenkeln leicht abzustützen. Während der gesamten Untersuchungsreihe sollte diese Sitzposition nicht verändert, auf eine Bewegung von Wange, Lippe und Zunge verzichtet sowie nicht gesprochen werden .

Zu Beginn erfolgte eine Probespeichelsammlung die vollständig abgeschluckt wurde. Danach wurden die Probanden gebeten erneut Speichel im Mund zu sammeln und nach Ablauf einer Messzeit von 2 Minuten über einen Glastrichter in ein Reagenzglas zu entleeren. Während der Sammelphase wurden die Probanden genau beobachtet, um Würgereize oder Schluckreflexe zu registrieren. Bei Probanden mit einer Speichelmenge unter 1ml nach 2-minütiger Messung wurde das Messintervall auf 5 Minuten ausgeweitet. In standardisierten Reagenzglashaltern wurden die Speichelproben abgestellt. Die Beurteilung der Speichelmenge erfolgte erst nach Rückbildung des Speichelschaums und dem Absetzen der korpuskulären Bestandteile am Glasboden. Speichelproben die durch Blutpartikel oder Nahrungsrückstände verunreinigt waren mussten, um einer Verfälschung der Volumenmessung vorzubeugen, verworfen werden. Für die Volumenmessung wurden Zylinder mit einer Skalierung von 0,1 ml (Ablesefehler nach Herstellerangaben: 0,02 ml) verwendet. Aus den Speichelvolumina wurden für jeden Probanden die Ruhespeichelfließraten in ml/min gemessen. Für weitere laborchemische Analysen wurden die Proben tiefgefroren und bei -25°C verschlossen in Transportröhrchen gelagert. Im unmittelbaren Anschluss erfolgte die Messung des stimulierten Speichels. Dazu wurde ein Kaugummistreifen mit einem Gewicht von 2,7 Gramm der Firma Wrigley's Extra als mechanische und gustatorische Stimulans an die Probanden verteilt. Es handelt dabei um einen zuckerfreien Kaugummistreifen bestehend aus Sorbit (44%), Xylit (16%), Manuit (4%) und Maltitsirup (1%). Weitere 35 % verteilen sich auf Weichmacher, Kaugummigrundmasse (Kaugummibase) und Geschmacksträger (Pepermint oder Mentholmint).

Vor Beginn der 2. Messung wurden die Probanden instruiert den Kaugummi 30 sec. vorzukauen und dann den gesamten Speichel abzuschlucken. Im Anschluss wurde unter den Bedingungen der Ruhespeichelsammlung und probandenspezifischer Kauintensität und Kaufrequenz der Speichel 2 Minuten im Mund gesammelt und über den Glastrichter in das entsprechende Röhrchen entleert. Weitere 9 Speichelsammlungen in 2- minütigen Intervallen schlossen sich an.

Der Zeitabstand zwischen Speichelentleerung und Beginn der folgenden Sammelphase sollte 15 Sekunden nicht überschreiten. Die Vergabe eines Sammelintervalls von 2 Minuten stützt sich auf die Angaben aus der Fachliteratur die sich an einer Sammelzeit von 2- 4 Minuten orientiert.

2.6 pH- Wert Messung

Für die pH- Wert Messung wurden Indikatorstäbchen der Firma Merck Darmstadt mit einem Messbereich von 5- 10 verwendet.

Die Beurteilung erfolgte nach der Speichelentleerung der Ruhespeichelmessung und der Messung des ersten stimulierten Speichels (0- 2 min). Dazu wurde der Indikatorstreifen in den Speichel getaucht und nach 60 Sekunden feucht abgelesen. Der Farbumschlag des Indikatorpapiers wurde mit der Referenzfarbskala in Schritten von 0,5 pH- Wert Einheiten verglichen.

Für das angewandte pH- Wert-Messverfahren konnte für den relevanten pH- Wert- Bereich der vorliegenden Studie ein Messfehler von maximal 10% bestätigt werden, der unter den Bedingungen akzeptabel war.

2.7 Stimulationsphase und Tagesprofilbogen

Die mastikatorische Stimulationsphase lag während des 8- wöchigen Untersuchungszeitraumes zwischen zwei konstanten Untersuchungsterminen. Während dieser Periode kauten alle Probanden täglich Kaugummi. Im Allgemeinen wurde die Zeit zwischen 8 und 9 Uhr und nachmittags zwischen 15 und 16 Uhr als Kauzeit für jeweils 20 Minuten bestimmt. Mit einem in

Tabellenform konzipierten Anamnesebogen war es den Probanden möglich zu jeder Stunde den Grad oder die Intensität ihrer Beschwerden selbst einzuschätzen und zu dokumentieren. Die Gradeinteilung lag in Skalenschritten von 10 Stufen, beginnend mit 0 (keine Beschwerden) bis 100 (Maximale Beschwerden). Die Eintragung sollte stündlich und mindestens 14 mal pro Tag erfolgen. Während der mastikatorischen Stimulationsphase sollten die Probanden die alltäglichen Gewohnheiten sowie die oralhygienischen Maßnahmen nicht ändern und keine zahnärztliche Behandlung durchführen lassen.

2.8 Statistische Methodik

Für die deskriptive Statistik wurden als Standardkennwerte die absolute und die relative Häufigkeit, der Mittelwert mit Standardabweichung, der Median, der Minimalwert und der Maximalwert kalkuliert.

Für die analytische Statistik wurde das Computerprogramm WINSTAT verwendet.

Für alle statistischen Prüfungen wurde ein Signifikanzniveau α von 5% gewählt, das einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ entspricht.

Mittels des Kolmogorov- Smirnov-Anpassungstests wurde auf Normalverteilung und mittels des Bartlett- Tests auf Varianzhomogenität geprüft.

Die zu prüfenden Variablen waren als abhängige Variablen die Ruhe- und stimulierte Speichelfließrate, der pH- Wert, die verschiedenen Oralindices, sowie der Beschwerdegrad bzw. die positive oder negative Beschwerdeangabe und als unabhängige Variablen die kurzfristigen Stimulationen (20 min.), die langfristige Stimulation (8 Wochen) sowie das Alter und das Geschlecht der Probanden. Zunächst wurde der Einfluss der kurzfristigen Stimulation auf die Fließrate und der Einfluss der langfristigen Stimulation auf die Ruhe- bzw. die stimulierte Fließrate, den pH- Wert und die Oralindices geprüft. Weiterhin sollte der Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Fließraten und der Einfluss der Stimulation auf den pH- Wert geprüft werden. Neben den Prüfungen der Einflussgröße eines Faktors wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der stimulierten Speichelfließrate und dem Zeitverlauf der 20- minütigen Stimulation

sowie zwischen dem Beschwerdegrad und der Dauer der 8- wöchigen Stimulationsphase und zwischen der Ruhespeichelfließrate und den Oralindices durchgeführt. Die zu prüfenden Stichproben waren das gesamte Probandenkollektiv (Kaugruppe und Kontrollgruppe) und die Probanden der Fließratengruppe Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie.

Folgende statistische Prüfungen wurden durchgeführt:

- Paarvergleich zwischen verbundenen Stichproben mit Normalverteilung (t-Test)
- Paarvergleich zwischen verbundenen Stichproben ohne Normalverteilung (Wilcoxon- Test)
- Paarvergleich zwischen nicht-verbundenen Stichproben mit Normalverteilung (t- Test)
- Paarvergleich zwischen nicht- verbundenen Stichproben ohne Normalverteilung (Mann- Whitney- U- Test)
- Chi- quadrat- Test (z.B.: 4- Felder- Test) für Prüfung auf Zusammenhang von nominalskalierten Merkmalen
- Vorzeichenrangtest zur Prüfung von signifikanten Veränderungen (Verbesserung oder Verschlechterung) von nominalskalierten Merkmalen
- Spearman- Rang- Korrelationsanalyse für ordinalskalierte Variablen
- mehrfaktorielle Varianzanalyse zum Vergleich mehrerer Stichproben
- Pearsson- Korrelationsanalyse (Regressionsanalyse) zur Definition des Verlaufs stimulierter Speichelfließraten über die verschiedenen Erfassungsintervall.

3. Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsstruktur

Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag das Alter des gesamten Probandenkollektives zwischen 13 und 60 Jahren mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 35 + 13,05 Jahren.

Die Altersverteilung in Kau- und Kontrollgruppe zeigt Abbildung 1:

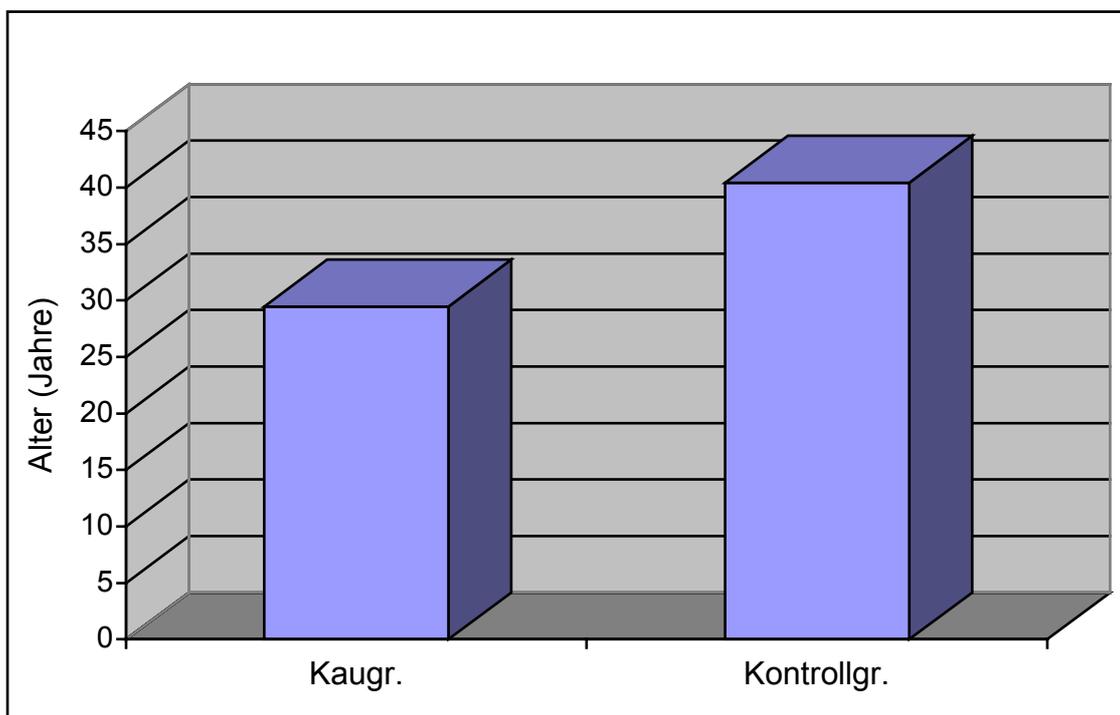


Abb.1: Altersverteilung in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe	n	MW	S	Median	Minimum	Maximum
Kaugruppe	15	29,47	13,47	36,00	13,00	51,00
Kontrollgruppe	12	40,42	12,79	41,00	18,00	60,00

In Tabelle 5 ist die Altersverteilung in 5 Bereiche gruppiert:

Alter in Jahren	Anzahl	Prozent
14- 20	8	30,77
21- 35	4	15,39
36- 45	7	26,92
46- 55	5	19,23
56- 60	2	7,69

Tabelle 5: Altersverteilung der Probanden

Der prozentuale Anteil der weiblichen Probanden (69%) lag deutlich höher als der Anteil der männlichen Probanden (31%) im gesamten Probandenkollektiv.

Die Altersspanne der weiblichen Probanden lag zwischen 15 und 54 Jahren bei einem Durchschnittswert von 36,6 + 13,48 Jahren.

Die Altersspanne der männlichen Probanden lag zwischen 13 und 60 Jahren bei einem Durchschnittswert von 30,8 + 11,81 Jahren.

Die Abbildung 2 zeigt die Geschlechtsverteilung von Kau- und Kontrollgruppe:

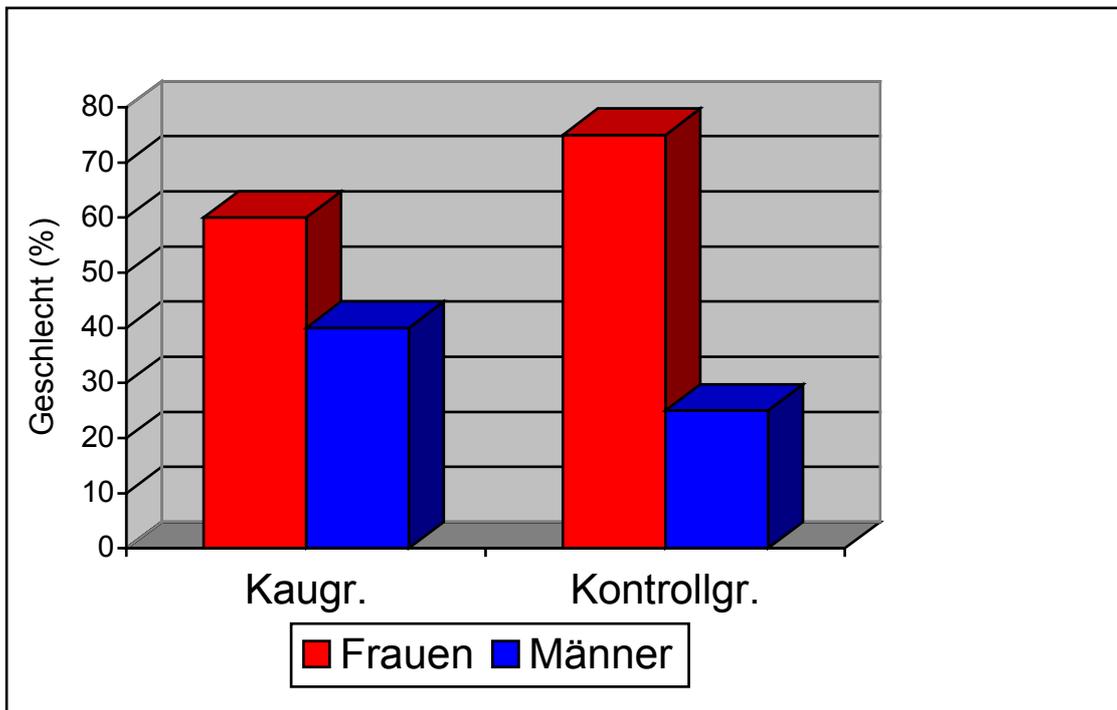


Abb. 2: Geschlechtsverteilung (%) in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe	n	Frauen		Männer	
		N	%	n	%
Kaugruppe	15	9	60	6	40
Kontrollgruppe	12	9	75	3	25

3.2 Anamnese

Die Einnahme von Lisino war auf Grund der in Tabelle 6 aufgeführten Erkrankungen verordnet worden.

Diagnosen	Anzahl
Pollinose, Heuschnupfen, allergische Rhinitis	18
Hausstauballergie (Milben)	2
Neurodermitis	1
Allergisches Asthma, spastische Bronchitis	5

Tabelle 6: Grunderkrankungen der Probanden

Aus dem Gesamtkollektiv von 26 Probanden wurden bei 11 Probanden weitere Erkrankungen dokumentiert, die während der Studiendauer medikamentös behandelt wurden.

Insgesamt 4 Probanden wurden auf Grund von Herz- Rhythmusstörungen mit Beta- Blockern behandelt. Eine xerogene Nebenwirkung bei den verordneten Substanzen Beloc- Zock und Nebilet wurde nicht beschrieben.

Ein Proband mit einem neurologischen Anfallsleiden erhielt Tegretal als Dauermedikation. Dem Medikament sind keine xerogenen Eigenschaften zuzuordnen.

Bei 5 Probanden mit allergischen Asthma bronchiale wurden inhalative Bronchokortikoide und Bronchodilatoren als Dauertherapie verordnet. Im Zustand eines Status asthmaticus sind die Probanden selbstständig dazu angehalten einen kurzwirksamen Bronchodilatator zusätzlich einzunehmen.

Während der gesamten Untersuchungsreihe ist bei den Probanden ein Akutzustand nicht aufgetreten.

6 Probanden gaben an im jugendlichen Alter an Mumps erkrankt zu sein mit komplikationsloser Ausheilung.

Eine Probandin berichtete über eine Tumoroperation im Oberbauch mit anschließender Chemotherapie vor 7 Jahren. 2 Probanden nehmen pflanzliche Wirkstoffe, wie Johanniskraut und Esberitox, zur Stärkung des Immunsystems.

Von fast allen Probanden wird die allergische Rhinitis und Konjunktivitis symptomatisch mit Nasen- und Augentropfen und Salben behandelt.

Die Therapie mit Lisino erfolgt in Form von Tabletten die täglich 1 mal eingenommen werden musste. Das entspricht 10 mg Loratadin mit einem Wirkstoffschutz von 24 Stunden.

Nach eingehender anamnestischer Befragung klagten die Probanden über spezifische Mundtrockenheitsbeschwerden besonders nach dem Aufstehen und am Vormittag. Das Medikament wurde von allen Probanden am Vormittag zwischen 7.00 und 8.30 Uhr eingenommen. Ein zeitlicher Zusammenhang zum Einnahmebeginn von Lisino und den Beschwerden lässt sich vermuten.

Über Mundgeruch klagten 6 Probanden, über einen schlechten Geschmack im Mund berichteten 3 Probanden. Unter Zungenbluten litt keiner der Probanden. 8 Probanden klagten über Zungenbrennen und Mundtrockenheit, wobei Zahnfleischbluten bei allen 8 Probanden beobachtet wurde. Die Flüssigkeitszufuhr betrug bei diesen Probanden mehr als 3 Liter nichtalkoholischer Getränke. Die Nahrungsaufnahme lag durchschnittlich bei 4 bis 5 kleineren Mahlzeiten. Die restlichen Probanden zeigten einen Flüssigkeitsverbrauch von 2- 3 Litern/Tag , vor allem Mineralwasser, und eine regelmäßige Eßgewohnheit von 3- 4 Mahlzeiten. Insgesamt 12 Probanden gaben an überhaupt keinen Alkohol zu trinken. Die restlichen 14 Probanden konsumierten nur gelegentlich und nicht regelmäßig alkoholische Getränke. 5 Probanden berichteten, dass sie täglich mehr als 6 Tassen Kaffee trinken, 8 Probanden genießen nur Tee, 5 Probanden erklärten weder Kaffee noch schwarzen Tee zu sich zu nehmen und die verbleibenden 8 Jugendlichen tranken nur Mineralwasser und Säfte. Über chronische Mundatmung berichteten 20 Probanden. Probleme mit trockener Nasenschleimhaut und Krustenbildung äußerten 12 Probanden. 10 Probanden berichteten über chronische

Augenentzündung und Augentrockenheit mit reduziertem Tränenfluss. Geruchsstörungen lag bei keinem der Probanden vor. 1 Proband gab an, nur einmal am Tag die Zähne zu reinigen. 5 Probanden reinigten 3 mal am Tag die Zähne und die verbleibenden 20 Probanden gaben an, zweimal am Tag die Zähne zu reinigen. Mit zusätzlichen Hilfsmitteln wie Zahnseide oder Munddusche reinigten 3 Probanden regelmäßig die Zähne. Von den insgesamt 26 Probanden benutzten 4 Probanden regelmäßig Mundspüllösungen. 2 Probanden berichteten über bereits in der Vergangenheit durchgeführte parodontalchirurgische Maßnahmen. 4 Probanden waren in kieferorthopädischer Behandlung während des gesamten Untersuchungszeitraumes und trugen ein festsitzendes kieferorthopädisches Gerät.

Von den insgesamt 26 Probanden waren 4 Zigarettenraucher. 2 Probanden gaben an nur gelegentlich zu rauchen und 1 Proband hatte vor 8 Jahren aufgehört Zigaretten zu rauchen und ist auf Zigarren umgestiegen. Die verbleibenden 19 Probanden gaben an noch nie geraucht zu haben. Zur Verbesserung des Mundgeschmacks gaben 14 Probanden positive Erfahrungen mit Kaugummikauen an, 3 Probanden kauten ohne besondere Bedeutung. Nach Abschluss der Studie gaben von den 8 Probanden mit subjektiver Mundtrockenheit insgesamt 5 Probanden an, auch weiterhin Kaugummi unterstützend und zur Verringerung der Beschwerden zu verwenden. 4 von den älteren Probanden lehnten einen weiteren Verzehr aus ästhetischen Gründen ab.

3.3 Oralstatus und extraorale Untersuchung

Die Ergebnisse zu den einzelnen Oralindizes werden in Kapitel 5. vorgestellt.

Dentalstatus:

Deutliche Abrasionen an der gesamten Kaufläche, bzw. der Inzisalflächen der Frontzähne zeigte sich bei 3 Probanden. Kronenfrakturen waren bei keinem Patienten festzustellen. Deutliche Verfärbungen an den Zahninnen- und Außenflächen zeigten sich bei 7 Probanden, von denen 4 zu den starken Rauchern zählten.

Keilförmige Defekte wurden bei einem Probanden im Seitenzahnbereich diagnostiziert. Schmelzrisse an den Inzisivi des Oberkiefers zeigten sich bei 2 Probanden.

Alle Probanden befanden sich in einer regelmäßigen zahnärztlichen Kontrolle. Der Sanierungsgrad der 26 Probanden war sehr gut. Bei 2 Probanden war durch Sekundärkaries eine Erneuerung vorhandener Füllungen notwendig. Insgesamt wurden 4 kariöse Läsionen festgestellt. Die Seitenzähne waren im Rahmen einer allergenen Fokussuche bei fast allen Probanden mit Compositefüllungen oder einer Inlay- und Kronenversorgung saniert. 3 Probanden wiesen noch Amalgamfüllungen auf. 4 Probanden verfügten noch über ein primär gesundes Gebiss. Dentale Stellungsanomalien wurden bei 4 Probanden feststehend kieferorthopädisch korrigiert. Röntgenbilder lagen für die Bewertung der Zahnwurzeln nur bei 5 Probanden vor.

Die Entuntersuchung wies keine Veränderung zum Ausgangsbefund auf.

Prothetikstatus:

4 Probanden waren mit Goldinlays 1 Proband mit Keramikinlays im Seitenzahngebiet versorgt. 14 Probanden waren prothetisch mit Kronen und Brücken, vorwiegend Metallkeramik, saniert. Einen kombinierten feststehend-herausnehmbaren Zahnersatz trugen 3 Probanden, wovon 1 Proband mit einer Teleskopkonstruktion versorgt war. 2 Probanden trugen Modellgussprothesen in Kombination mit Metallkeramikronen. Probanden mit totalem Ersatz des Ober- und Unterkiefers waren bei der Studie nicht zugegen. Röntgenbilder zur Beurteilung der prothetischen Versorgung lagen nicht vor.

Zwischen Anfangsbefund und Enduntersuchung waren keine Veränderungen ersichtlich.

Mucosastatus:

Zur Dokumentation des Mucosastatus (OMI) wurden 13 Schleimhautregionen untersucht. In der nachfolgenden Tabelle 7 ist die Verteilung der Schleimhautveränderungen zwischen Anfangs- und Endbefund dargestellt. Dabei sind die Gesamtzahlen der Probanden aufgeführt, die jeweils mindestens eine der beschriebenen Schleimhautveränderungen aufwiesen. Mehrfachnennungen von Befunden sind möglich.

Die am häufigsten betroffene Lokalisation waren die Mundwinkel, die Alveolarmucosa, die Schleimhaut der Lippe, der Wangenbereich und die Zunge. Die Symptomatik war unterschiedlich in ihrer Ausdehnung und Intensität. In einigen Fällen kam es durch bakterielle oder virale Superinfektionen zusätzliche zur Herpesbildung in dieser Region und an der Oberlippe. Lokale entzündliche Läsionen und eine erhöhte Blutungsneigung wurden diagnostiziert. Die Zungenoberfläche war meist belegt, gerötet und bei den Rauchern durch Nikotinablagerungen verfärbt. Als typische Schleimhauterkrankungen wurden lokale Gingivitiden, Stomatitis aphtosa und Herpes labiales festgestellt.

	Anfangsunter- Suchung (n)	Anfangsunter- Suchung %	Endunter- suchung (n)	Endunter- Suchung %
Entzündung	25	96	16	61,5
Nekrose, Aphten, Rhagaden	23	88,5	16	61,5
Bläschenbildung Herpes	4	15,5	3	11,5
Verfärbung Gelb/Weiß	18	69	12	46
Verfärbungen Rotbraun	0	0	0	0
Verfärbungen (blauschwarz)	0	0	0	0
Tumor	0	0	0	0
Tumor mit Ulzeration	0	0	0	0

Tabelle 7: Art und Anzahl der Schleimhautveränderungen gPK

In der Tabelle 8 sind die Art und Anzahl der Schleimhautveränderungen bei Probanden mit subjektiven Xerostomiebeschwerden zu Beginn der Untersuchung und nach 8- wöchiger Kontrolle dargestellt:

	Befund Anfangsunter- Suchung (n)	Befund Anfangsunter- Suchung %	Befund Endunter- Suchung (n)	Befund Endunter- Suchung %
Entzündung	8	100	4	50
Herpes	4	50	3	37,5
Aphten, Rhagaden	5	62,5	3	37,5
Verfärbung/ Beläge	7	87,5	5	62,5
Trockenheit	8	100	5	62,5

Tabelle 8: Art und Anzahl der Schleimhautveränderungen bei Probanden mit subjektiven Xerostomiebeschwerden (Mehrfachnennungen möglich) n= 8

Die oralpathologisch spezifizierten Schleimhautveränderungen mit den entsprechenden Codenummern 5- 8 wurden bei keinem der Probanden diagnostiziert.

Bei der Enduntersuchung waren klinische Veränderungen nachweisbar.

Parodontalstatus:

Die Untersuchungen der marginalen und befestigten Gingiva zeigten folgende Ergebnisse.

Bei insgesamt 25 von 26 Probanden wurden Entzündungszeichen der marginalen und oder der befestigten Gingiva festgestellt. Die Symptome Rötung, Schwellung und erhöhte Blutungsneigung bei Provokation durch die Sonde traten bei 17 Probanden lokalisiert in unterschiedlichen Regionen auf. 4 Probanden erklärten ein Wechsel zwischen lokalen und generalisierten Entzündungen. Diese Schleimhautveränderung konnte allerdings während der Untersuchungsreihe nicht bestätigt werden. Eine generalisierte Entzündung konnte bei 3 Probanden nachgewiesen werden. Eine entzündliche Hyperplasie wurde durch die Einnahme von Tegretal bei einem Probanden nachgewiesen. Nur bei einem Probanden konnte eine völlig gesunde und entzündungsfreie Gingiva diagnostiziert werden.

Gingivale Rezessionen mit freiliegenden Wurzeloberflächen waren bei 2 Probanden festzustellen. Zahnstein- und Konkrementbildung wurde bei insgesamt 20 Probanden von 26 nachgewiesen. Das klinische Bild einer Parodontitis marginalis superficialis zeigte sich bei 3 Probanden, eine Parodontitis marginalis profunda konnte nicht diagnostiziert werden.

Die Beurteilung der Zahnlockerung erfolgte in 4 Gradeinteilungen. Bei insgesamt 16 Probanden war keine Lockerung der Zähne erkennbar. Der Lockerungsgrad 1 wurde bei 6 Probanden festgestellt, Lockerungsgrad 2 bei 3 Patienten.

Eine Bewertung des Alveolarknochens und des Parodontalspalt es war aufgrund nicht vorliegender Röntgenaufnahmen nicht möglich. Bei der Enduntersuchung war ein klinisch auffallender Rückgang der Entzündungszeichen nachweisbar

Bei der extraoralen Untersuchung konnte bei 8 Probanden eine Keratokonjunktivitis und bei 5 Probanden eine Rhinitis in der Anfangsuntersuchung festgestellt werden. Zusätzlich zeigten diese Patienten eine auffallend trockene Haut im Kopf- und Halsbereich. Unter der Therapie von Lisino wurde zur Enduntersuchung ein leichter Rückgang der Keratokonjunktivitis auf 6 Probanden registriert. Alle anderen Symptome blieben unverändert.

3.4 Zuordnungen der Probanden zu den Referenzbereichen für Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie gPK, Kau- und Kontrollgruppe

Bei der Anfangsmessung des gesamten Probandenkollektives wurden die Ruhespeichelfließraten von 19 Probanden dem Referenzbereich der Normsalivation und 7 Probanden dem Referenzbereich Hyposalivation zugeordnet. Im Bereich Xerostomie der Ruhespeichelfließrate lag 1 Proband. Da eine Gruppenbildung des Probanden des Referenzbereiches Xerostomie wegen der geringen Anzahl statistisch nicht zulässig ist, wird dieser Patient später dem Referenzbereich Hyposalivation zugeordnet. Für die stimulierten Speichelfließraten lagen 19 Probanden im Bereich Normsalivation, 8 Probanden im Bereich Hyposalivation und kein Proband im Xerostomiebereich. Bei der Endmessung wurden die Ruhespeichelfließraten von 23 Probanden der Normsalivation, 2 Probanden der Hyposalivation und 1 Proband dem Referenzbereich Xerostomie zugeordnet, der wiederum bei der Berechnung statistischer Werte der Hyposalivation zugeordnet wird.

Nach der Endmessung der stimulierten Speichelfließrate gab es 24 Probanden im Normsalivationsbereich und 2 Probanden im Hyposalivationsbereich. Der Xerostomie wurde kein Proband zugeordnet.

Die nachfolgende Tabelle 9 gibt einen Überblick über die numerische Verteilung des gesamten Probandenkollektives und von Kau- und Kontrollgruppe bei Anfang und Endmessung.

Ruhespeichel		Stimulierter Speichel	GPK		Norms		Hypos		Kaugr.		Kontr.	
			A	E	A	E	A	E	A	E	A	E
Normsalivation	und	Normsalivation	19	23	16	18		5	10	15	9	8
Hyposalivation	und	Hyposalivation	7	1		1	4		5		2	1
Xerostomie	und	Xerostomie										
Normsalivation	und	Hyposalivation			3							
Normsalivation	und	Xerostomie										
Hyposalivation	und	Normsalivation		1			3	1				1
Hyposalivation	und	Xerostomie										
Xerostomie	und	Normsalivation										
Xerostomie	und	Hyposalivation	1	1			1	1			1	1

Tabelle 9 : Numerische Verteilung der Probanden auf Kombinationen von Fließratengruppen bei der Anfangs- und Endmessung bei Probanden des gesamten Probandenkollektivs (gPk), bei Probanden mit Norm- und Hyposalivation sowie in der Kau- und Kontrollgruppe

Bei der Anfangsmessung der Kaugruppe lagen 10 Probanden der Ruhespeichelfließrate im Referenzbereich der Normsalivation und 5 Probanden im Bereich der Hyposalivation. Im Referenzbereich Xerostomie lag keiner der Probanden. Für die Anfangsmessung der stimulierten Speichelfließraten kam es zu keiner Veränderung in der Aufteilung der Referenzbereiche. Nach der Endmessung lagen die Ruhespeichelfließraten und die stimulierte Speichelfließraten für alle 15 Probanden im Referenzbereich der Normsalivation. Die Kontrollgruppe wies zu Beginn der Ruhespeichelfließrate 9 Probanden im Normsalivationsbereich, 2 Probanden im Hyposalivationsbereich und im Referenzbereich Xerostomie 1 Probanden auf. Für die stimulierten Fließraten der Anfangsmessung wurden 9 Probanden der Normsalivation und 3 Probanden dem Referenzbereich Hyposalivation zugeordnet. Bei der Endmessung lagen die Ruhespeichelfließraten von 8 Probanden im Normsalivationsbereich, 2 Probanden im Hyposalivationsbereich und 1 Proband im Referenzbereich der Xerostomie. Nach Speichelstimulation zeigte sich bei der Endmessung die Verteilung von 9 Probanden in den Referenzbereich Normsalivation, 2 Probanden in den Bereich der Hyposalivation und kein Proband für den Bereich Xerostomie.

3.5 Probanden mit Xerostomiebeschwerden

3.5.1 Zuordnung zu den Referenzbereichen für Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie

Bei der anamnestischen Untersuchung wurden im gesamten Probandenkollektiv 8 Probanden mit Xerostomiebeschwerden dokumentiert. Bei der Anfangsmessung lagen 5 Ruhespeichelfließraten der Probanden mit Xerostomiebeschwerden im Referenzbereich für Normsalivation. Im Referenzbereich für Hyposalivation lagen die Ruhespeichelfließraten von 2 Probanden mit Xerostomiebeschwerden und im Referenzbereich für Xerostomie lag die Ruhespeichelfließrate von 1 Probanden. Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Probanden auf die einzelnen Kombinationen der Fließraten:

Ruhespeichel		Stimulierter Speichel	Anfangsmessung	Endmessung
Normsalivation	Und	Normsalivation	5	5
Hyposalivation	Und	Hyposalivation	2	1
Xerostomie	Und	Xerostomie		
Normsalivation	Und	Hyposalivation		
Normsalivation	Und	Xerostomie		
Hyposalivation	Und	Normsalivation		1
Hyposalivation	Und	Xerostomie		
Xerostomie	Und	Normsalivation	1	1
Xerostomie	Und	Hyposalivation		

Tabelle 10: Numerische Verteilung der Probanden mit Xerostomiebeschwerde in der Anfangsuntersuchung (n= 8) auf Kombinationen von Fließratenbereichen bei der Anfangs- und Endmessung

3.5.2 Beschwerdeprofil

In der nachfolgenden Tabelle 11 ist das Beschwerdeprofil der Probanden mit Xerostomiebeschwerden bei der Anfangs- und Enduntersuchung dargestellt:

Beschwerden	Anfangsuntersuchung %	Enduntersuchung %
Mundtrockenheit	100	75
Geschmackstörung	75	62,5
Zungenbrennen	62,5	37,5
Mundschleimhautbrennen	87,5	75
Kaubeschwerden	25	25
Schluckbeschwerden		
Zahnfleischbluten	75	50
Sprechstörungen	25	25
Mundgeruch	75	62,5
Durstgefühl	100	87,5

Tabelle 11: Prozentuale Verteilung des subjektiven Beschwerdeprofils bei Probanden mit Xerostomiebeschwerden (n= 8)

3.5.3 Vergleich zwischen Anfangs- und Enduntersuchung

In der nachfolgenden Tabelle 12 ist die Veränderung des subjektiven Beschwerdeprofils dargestellt:

Proband	Anfangsuntersuchung Anzahl der Beschwerden	Enduntersuchung Anzahl der Beschwerden	Verbesserung %
Proband 1	5	4	20
Proband 2	5	5	0
Proband 3	6	5	17
Proband 4	6	4	33
Proband 5	9	7	22
Proband 6	7	6	14
Proband 7	6	4	33
Proband 8	6	5	17

Tabelle 12: Verbesserung des Beschwerdeprofils der Probanden mit subjektiven Xerostomiebeschwerden (n= 8) im Vergleich zwischen Anfangs- und Enduntersuchung

3.6 Zeitverlauf der Fließraten

In den nachfolgenden Abbildungen 3 und 4 sowie den dazugehörigen Tabellen sind der Zeitverlauf der Fließraten des stimulierten Speichels des gesamten Probandenkollektives und für die Fließratengruppen bei der Anfangs- und Endmessung über den Zeitraum von 20 Minuten dargestellt.

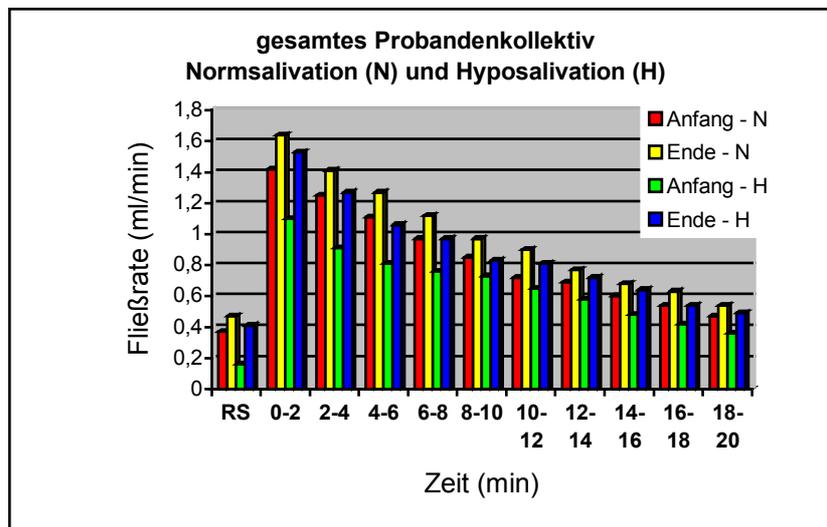
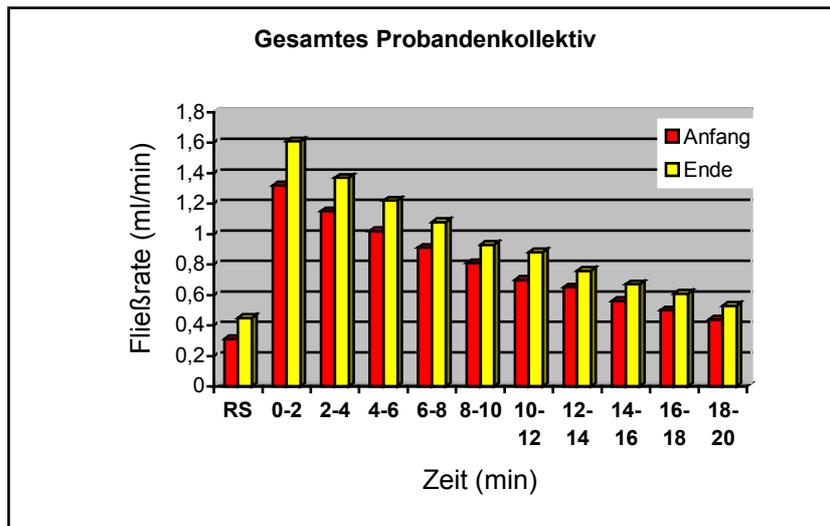


Abb. 3: Zeitverlauf der Fließrate des Ruhespeichels und des stimulierten Speichels über 20 Minuten bei den Probanden im gesamten Probandenkollektiv sowie bei Probanden mit Normsalivation und Hyposalivation am Anfang und am Ende der Untersuchung

Deskriptive Statistik zu den Abbildungen:

		Stimulierter Speicher																					
Ruhe-speichel		0-2		2-4		4-6		6-8		8-10		10-12		12-14		14-16		16-18		18-20			
min	Stichprobe	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s		
	gPK-Anfang	0,31	0,14	1,32	0,44	1,15	0,44	1,02	0,39	0,91	0,33	0,81	0,24	0,70	0,27	0,65	0,21	0,56	0,20	0,50	0,19	0,44	0,17
	gPK-Ende	0,45	0,20	1,61	0,46	1,37	0,39	1,22	0,37	1,08	0,35	0,93	0,27	0,88	0,27	0,76	0,21	0,67	0,20	0,61	0,21	0,53	0,17
	N-Anfang	0,37	0,12	1,42	0,46	1,25	0,46	1,11	0,41	0,97	0,34	0,85	0,23	0,72	0,28	0,69	0,19	0,60	0,19	0,54	0,19	0,47	0,17
	N-Ende	0,47	0,16	1,64	0,48	1,41	0,43	1,27	0,40	1,12	0,38	0,97	0,29	0,90	0,30	0,77	0,22	0,68	0,20	0,63	0,22	0,54	0,17
	H-Anfang	0,16	0,05	1,10	0,32	0,91	0,27	0,81	0,22	0,76	0,27	0,73	0,26	0,65	0,24	0,58	0,22	0,48	0,19	0,42	0,17	0,36	0,16
	H-Ende	0,41	0,28	1,53	0,43	1,27	0,29	1,06	0,21	0,97	0,21	0,83	0,20	0,81	0,17	0,72	0,19	0,64	0,20	0,54	0,18	0,49	0,17

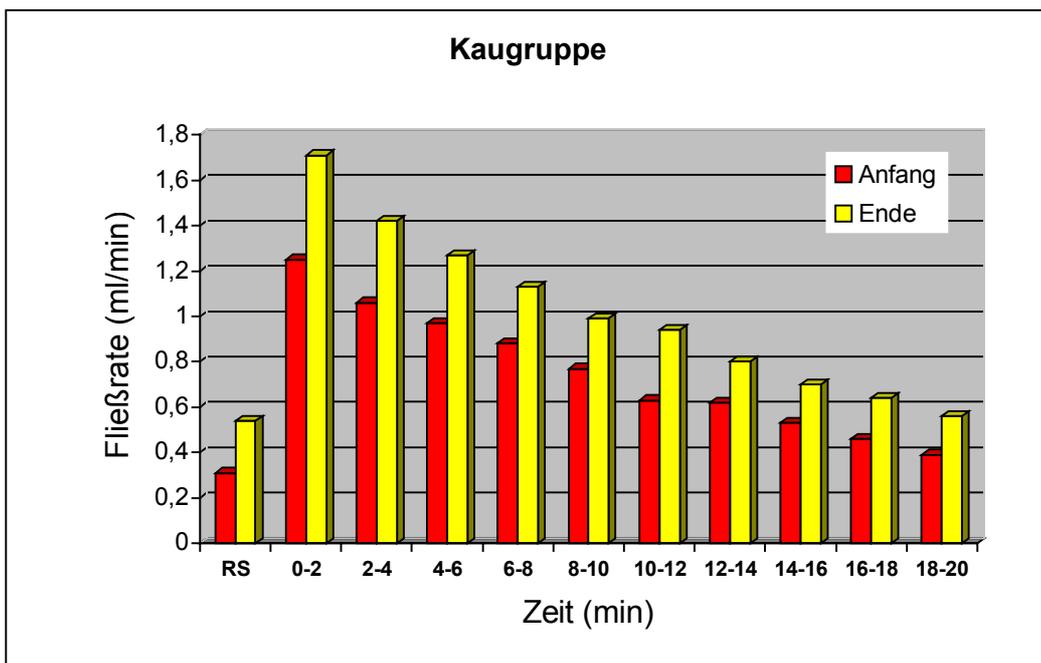
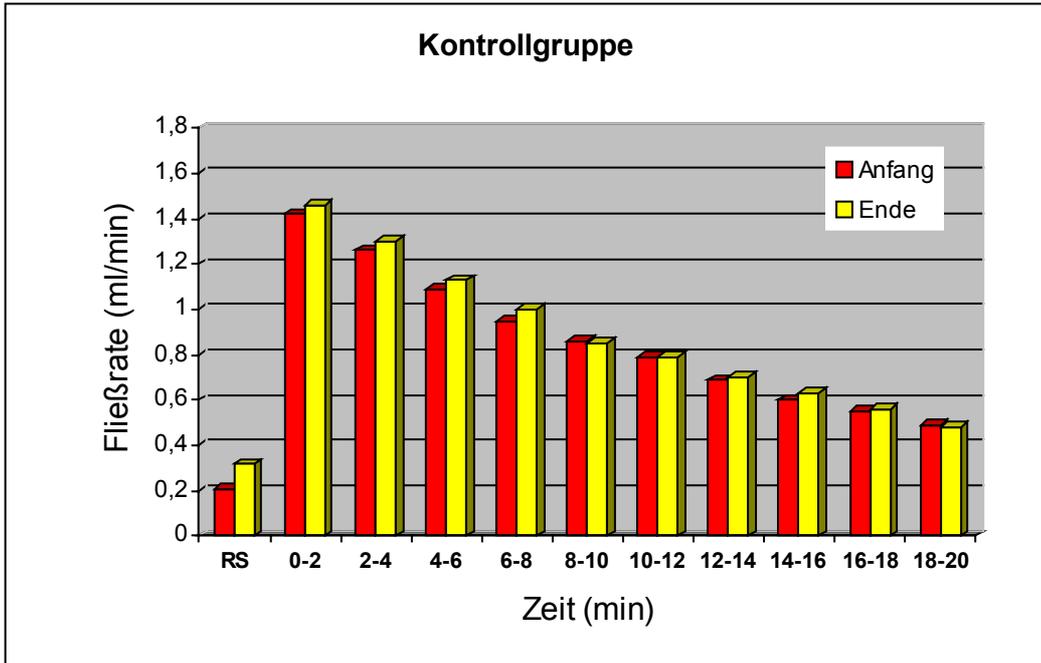


Abb. 4: Zeitverlauf des Ruhespeichels und des stimulierten Speichels über 20 Minuten bei den Probanden der Kau- und Kontrollgruppe am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zu den Abbildungen:

		stimulierter Speichel																					
		Ruhe- speichel		0-2		2-4		4-6		6-8		8-10		10-12		12-14		14-16		16-18		18-20	
Minuten		MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s
Stichprobe																							
Kaugruppe –Anfang		0,32	0,14	1,25	0,35	1,06	0,35	0,97	0,37	0,88	0,34	0,77	0,24	0,63	0,27	0,62	0,20	0,53	0,18	0,46	0,20	0,39	0,16
Kaugruppe – Ende		0,54	0,16	1,71	0,40	1,42	0,37	1,27	0,40	1,13	0,34	0,99	0,25	0,94	0,30	0,80	0,18	0,70	0,14	0,64	0,21	0,56	0,14
Kontrollgr. – Anfang		0,29	0,15	1,42	0,54	1,26	0,53	1,09	0,42	0,95	0,33	0,86	0,24	0,79	0,25	0,69	0,21	0,60	0,21	0,55	0,18	0,49	0,18
Kontrollgr. - Ende		0,33	0,18	1,46	0,51	1,30	0,44	1,14	0,38	1,00	0,37	0,85	0,29	0,79	0,28	0,70	0,24	0,63	0,26	0,56	0,22	0,48	0,20

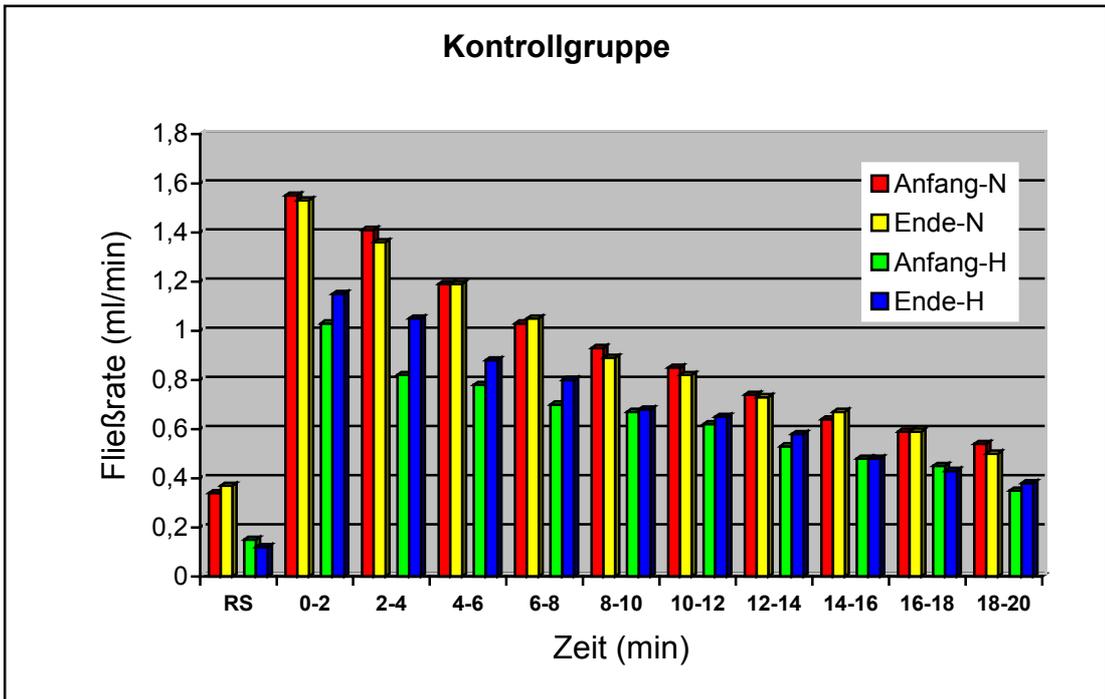
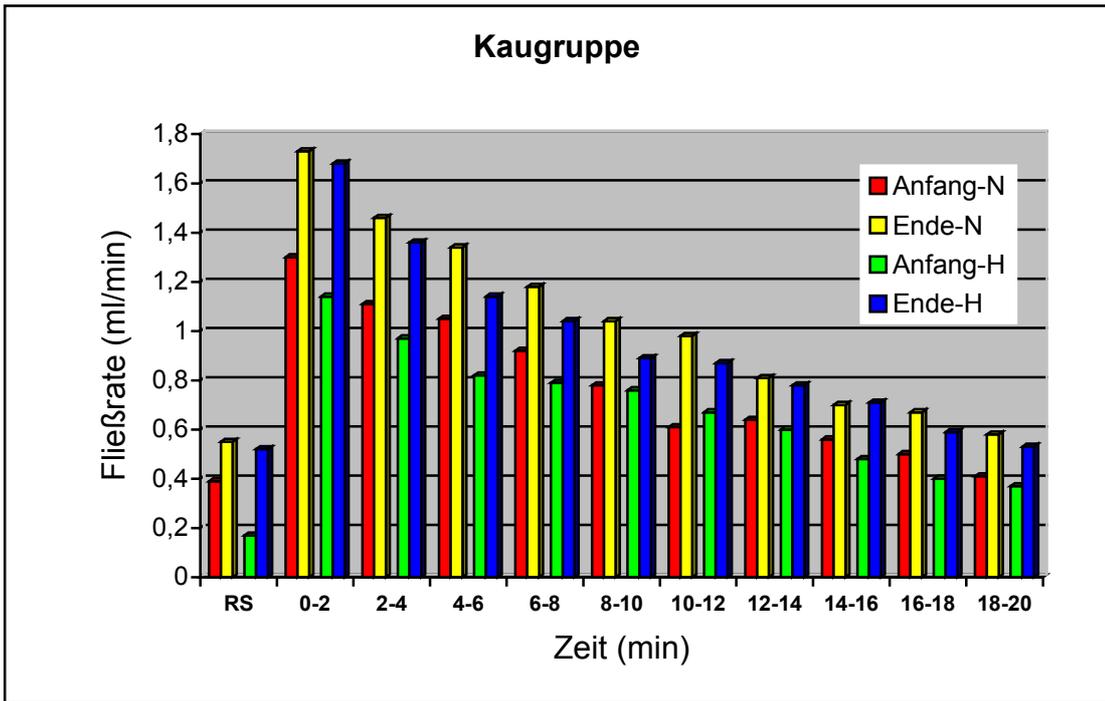


Abb. 5: Zeitverlauf der Fließraten des Ruhespeichels und des stimulierten Speichels über 20 Minuten bei Probanden mit Norm- und Hyposalivation und Kau- und Kontrollgruppe am Anfang und am Ende der Untersuchung

Deskriptive Statistik zu den Abbildungen

		Stimulierter Speichel																				
Ruhe-Speichel		0-2		2-4		4-6		6-8		8-10		10-12		12-14		14-16		16-18		18-20		
Kaugruppe	MW	S	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s		
Min																						
Anfang-N	0,39	0,12	1,30	0,36	1,11	0,37	1,05	0,40	0,92	0,37	0,78	0,23	0,61	0,28	0,64	0,18	0,56	0,18	0,50	0,20	0,41	0,16
Ende-N	0,55	0,12	1,73	0,45	1,46	0,43	1,34	0,42	1,18	0,40	1,04	0,28	0,98	0,31	0,81	0,20	0,70	0,14	0,67	0,22	0,58	0,15
Anfang-H	0,17	0,03	1,14	0,34	0,97	0,31	0,82	0,26	0,79	0,29	0,76	0,30	0,67	0,26	0,60	0,25	0,48	0,19	0,40	0,18	0,37	0,18
Ende-H	0,52	0,24	1,68	0,33	1,36	0,22	1,14	0,16	1,04	0,16	0,89	0,16	0,87	0,12	0,78	0,16	0,71	0,16	0,59	0,18	0,53	0,14

		Stimulierter Speichel																				
Ruhe-speichel		0-2		2-4		4-6		6-8		8-10		10-12		12-14		14-16		16-18		18-20		
Kontrollgruppe	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s		
min																						
Anfang-N	0,34	0,13	1,55	0,54	1,41	0,53	1,19	0,43	1,03	0,32	0,93	0,22	0,85	0,24	0,74	0,21	0,64	0,20	0,59	0,18	0,54	0,17
Ende-N	0,37	0,15	1,53	0,51	1,36	0,44	1,19	0,39	1,05	0,38	0,89	0,29	0,82	0,30	0,73	0,24	0,67	0,27	0,59	0,23	0,50	0,19
Anfang-H	0,15	0,09	1,03	0,36	0,82	0,21	0,78	0,19	0,70	0,26	0,67	0,21	0,62	0,25	0,53	0,20	0,48	0,24	0,45	0,18	0,35	0,13
Ende-H	0,12	0,11	1,15	0,49	1,05	0,42	0,88	0,25	0,80	0,28	0,68	0,25	0,65	0,21	0,58	0,25	0,48	0,25	0,43	0,18	0,38	0,25

3.7 Fleißraten des Ruhespeichels und des stimulierten Speichels

In den nachfolgenden Abbildungen 6 und 7 und den zugehörigen Tabellen sind die Speichelfließraten der Anfangs- und Endmessung von Kau- und Kontrollgruppe sowie von Norm- und Hyposalivation beider Gruppen dargestellt.

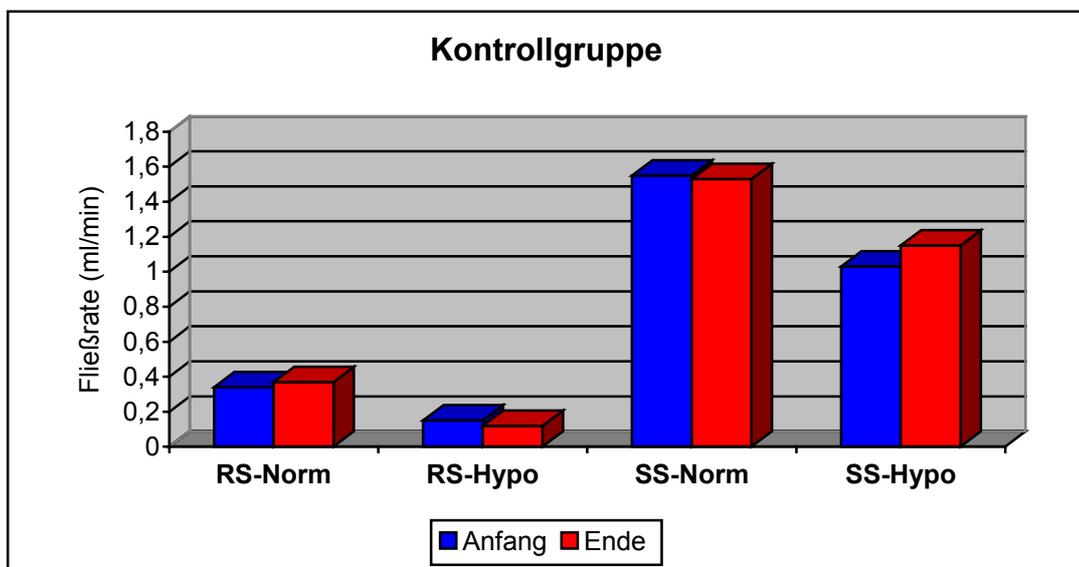
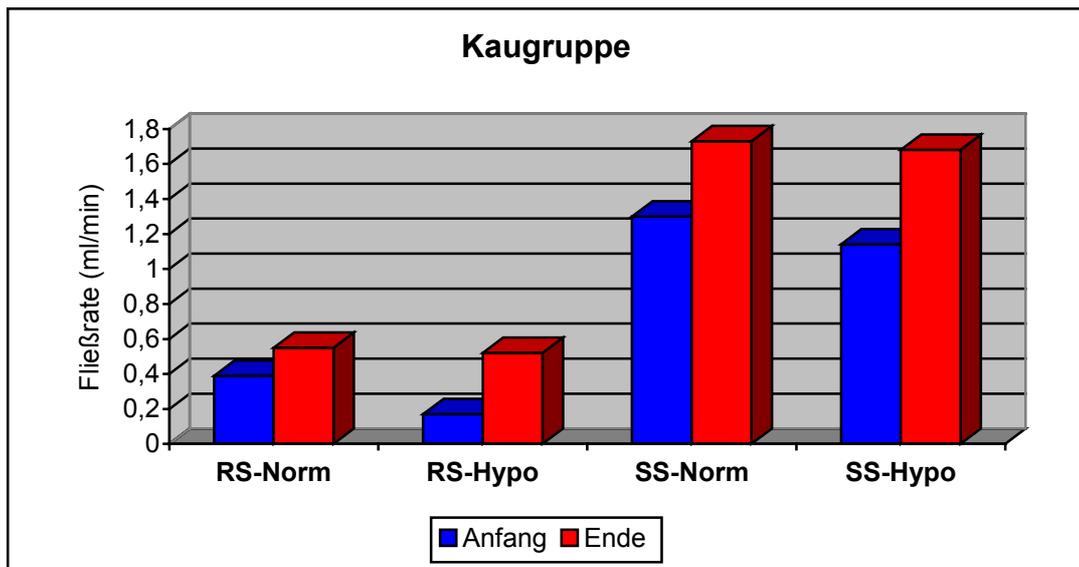


Abb.6 : Speichelfließrate der Anfangs- und Endmessung bei den Probanden mit Norm- und Hyposalivation in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistiken zur Abbildung:

Stichprobe	N	Ruhespeichel					stimulierter Speichel				
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum
Kaugruppe Normalsal.											
Anfang	10	0,39	0,12	0,40	0,25	0,60	1,30	0,36	1,20	0,85	1,90
Ende	10	0,55	0,12	0,55	0,40	0,70	1,73	0,45	1,70	1,20	2,80

Stichprobe	N	Ruhespeichel					stimulierter Speichel				
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum
Kaugruppe Hyposal.											
Anfang	5	0,17	0,03	0,15	0,15	0,20	1,14	0,34	0,90	0,90	1,60
Ende	5	0,52	0,24	0,50	0,30	0,90	1,68	0,33	1,70	1,25	2,00

Stichprobe	n	Ruhespeichel					stimulierter Speichel				
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum
Kontroll- gruppe Normalsal.											
Anfang	9	0,34	0,13	0,25	0,25	0,60	1,55	0,54	1,50	0,75	2,50
Ende	9	0,37	0,15	0,35	0,15	0,70	1,53	0,51	1,55	0,75	2,20

Stichprobe	n	Ruhespeichel					stimulierter Speichel				
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum
Kontroll- gruppe Hyposal.											
Anfang	3	0,15	0,09	0,20	0,05	0,20	1,03	0,36	0,85	0,80	1,45
Ende	2	0,12	0,11	0,12	0,04	0,20	1,15	0,49	1,15	0,80	1,50

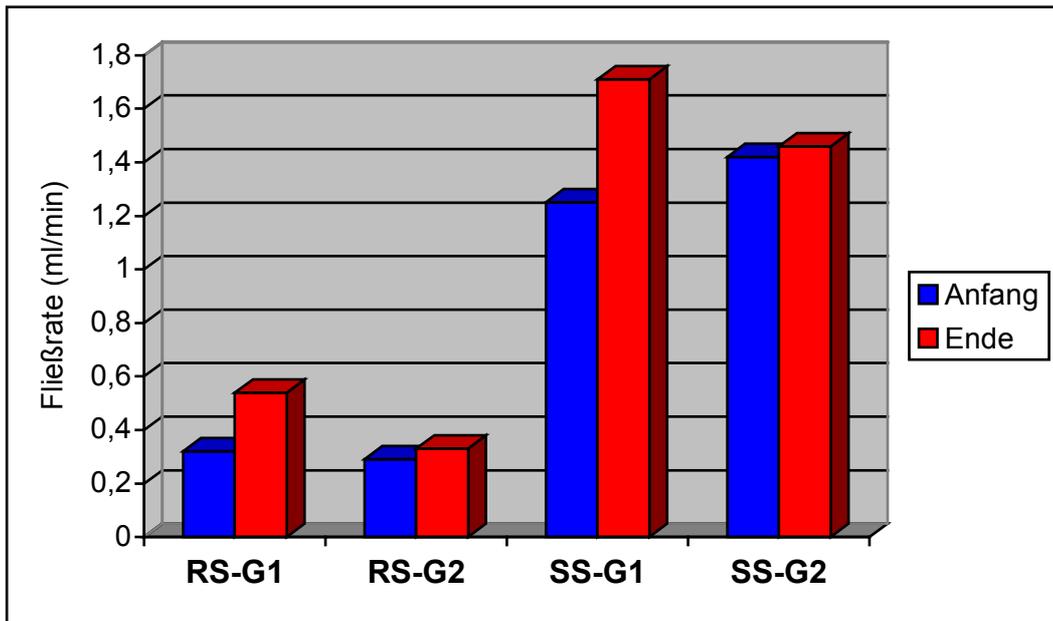


Abb.7: Speichelfließrate der Anfangs- und Endmessung bei Probanden der Kaugruppe (G1) und der Kontrollgruppe (G2) am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe	N	Ruhespeichel					stimulierter Speichel				
		MW	s	Me-dian	Mini-mum	Maxi-mum	MW	s	Me-dian	Mini-mum	Maxi-mum
Gruppe 1											
Anfang	15	0,32	0,14	0,3	0,15	0,60	1,25	0,35	1,20	0,85	1,90
Ende	15	0,54	0,16	0,55	0,30	0,90	1,71	0,40	1,70	1,20	2,80

Stichprobe	N	Ruhespeichel					stimulierter Speichel				
		MW	s	Me-dian	Mini-mum	Maxi-mum	MW	s	Me-dian	Mini-mum	Maxi-mum
Gruppe 2											
Anfang	12	0,29	0,15	0,25	0,05	0,60	1,42	0,54	1,35	0,75	2,50
Ende	12	0,33	0,18	0,30	0,04	0,70	1,46	0,51	1,50	0,75	2,20

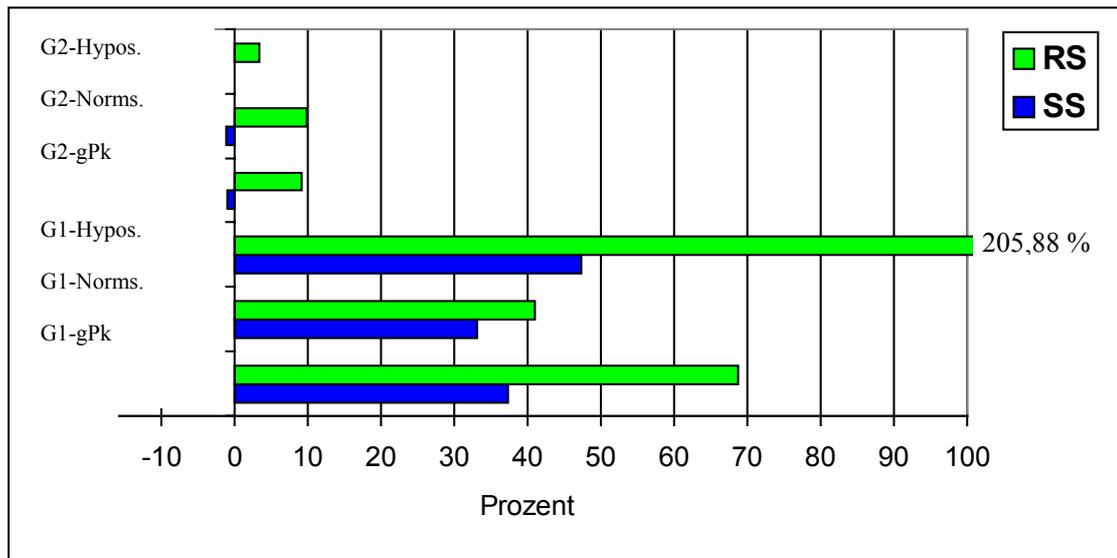


Abb. 8: Prozentualer Anstieg der Speichelsekretion beim Ruhespeichel (RS) simulierten Speichel (SS) nach zweimonatiger Stimulation im gesamten Probandenkollektiv und bei Probanden mit Normsalivation und Hyposalivation in der Kau- (G1) und Kontrollgruppe (G2)

Deskriptive Statistik zur Abbildung :

Stich- Probe	n	Anstieg der Speichelfließrate beim Ruhespeichel (ml/min)						Anstieg der Speichelfließrate beim stimulierten Speichel (ml/min)						
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	%	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	%	
Gruppe 1														
GKp	15	0,22	0,18	0,15	0,10	0,75	68,75	0,47	0,30	0,40	0,15	1,10	37,34	
Norms.	10	0,16	0,11	0,13	0,10	0,45	41,03	0,43	0,23	0,40	0,15	0,90	33,08	
Hypos.	5	0,35	0,24	0,35	0,15	0,75	205,9	0,54	0,33	0,40	0,30	1,10	47,37	

Stich- probe	n	Anstieg der Speichelfließrate beim Ruhespeichel (ml/min)						Anstieg der Speichelfließrate beim stimulierten Speichel (ml/min)					
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	%	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	%
Gruppe 2													
GKp	11	0,03	0,09	0,05	-0,10	0,20	9,10	-0,01	0,21	-0,05	-0,30	0,50	-0,96
Norms.	9	0,03	0,10	0,05	-0,10	0,20	9,79	-0,02	0,23	-0,10	-0,30	0,50	-1,08
Hypos.	2	-0,01	0,01	0,01	-0,01	0,00	3,33	0,00	0,07	0,00	-0,05	0,05	0,00

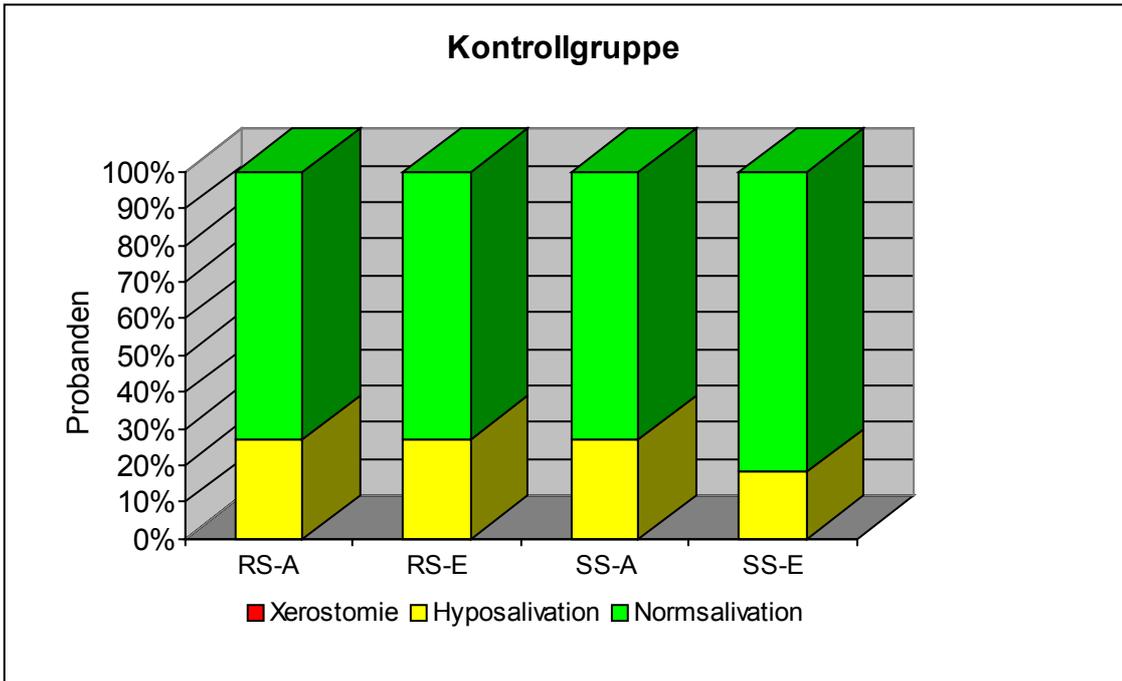
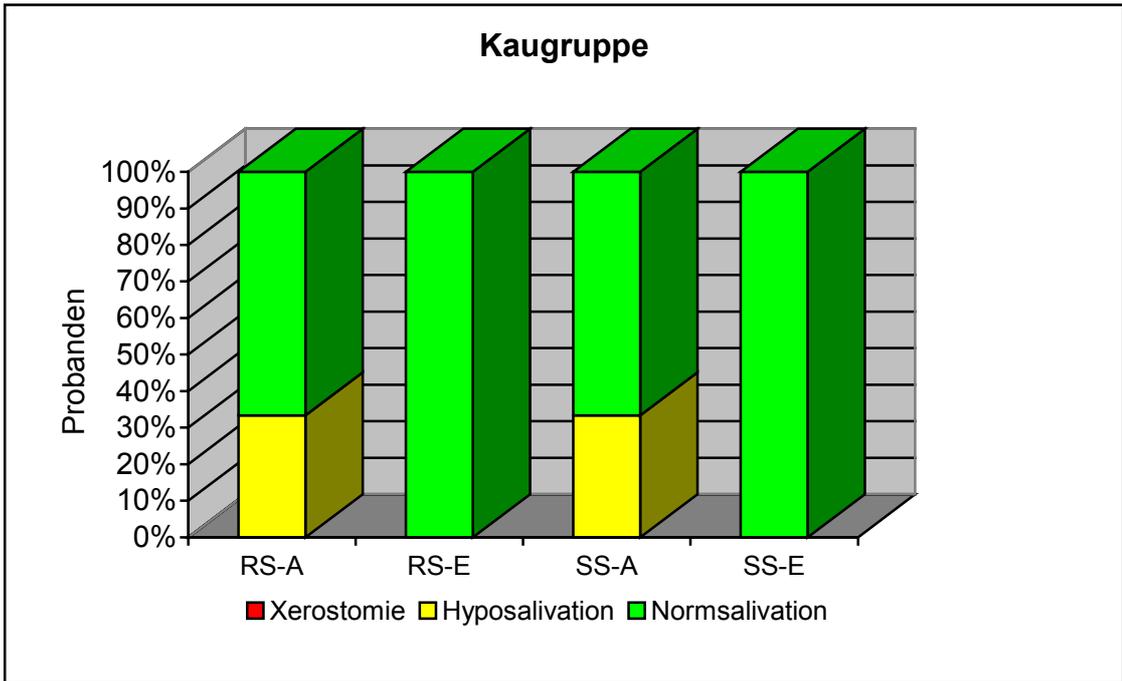


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der Probanden mit Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie im Ruhe- und stimulierten Speichel in der Kau- und Kontrollgruppe am Anfang (A) und Ende (E) der Untersuchungen (RS = Ruhespeichel, SS = stimulierter Speichel)

Die Tabelle 13 zeigt den Zeitverlauf der Fließraten des stimulierten Speichels als prozentuale Steigerung gegenüber der Ruhespeichelfließrate in der Kau- und Kontrollgruppe während der 20- minütigen Messung.

Messintervall	Kaugruppe				Kontrollgruppe			
	Anfang		Ende		Anfang		Ende	
	ml/min	%	ml/min	%	ml/min	%	ml/min	%
RS	0,32	100	0,54	169	0,29	100	0,33	114
SS 2 min	1,25	390	1,71	534	1,42	490	1,46	503
SS 4 min	1,06	331	1,42	444	1,26	434	1,30	448
SS 6 min	0,97	303	1,27	397	1,09	376	1,14	393
SS 8 min	0,87	272	1,13	353	0,95	328	1,00	345
SS 10 min	0,77	241	0,99	309	0,86	297	0,85	293
SS 12 min	0,63	197	0,94	293	0,79	272	0,79	272
SS 14 min	0,62	194	0,80	250	0,69	238	0,70	241
SS 16 min	0,53	166	0,70	219	0,60	207	0,63	217
SS 18 min	0,46	144	0,64	200	0,55	190	0,56	193
SS 20 min	0,39	122	0,56	175	0,49	169	0,48	166

Tab.13: Prozentuale Steigerung der Fließrate des stimulierten Speichels im Vergleich zur Ruhespeichelfließrate bei Anfangs- und Endmessung

3.8 Tagesprofil des Beschwerdegrades

In den nachfolgenden Abbildungen 10- 12 sind die zeitliche Entwicklung des subjektiven Beschwerdegrades während der Stimulationsphase und das Tagesprofil des Beschwerdegrades von Kau- und Kontrollgruppe dargestellt.

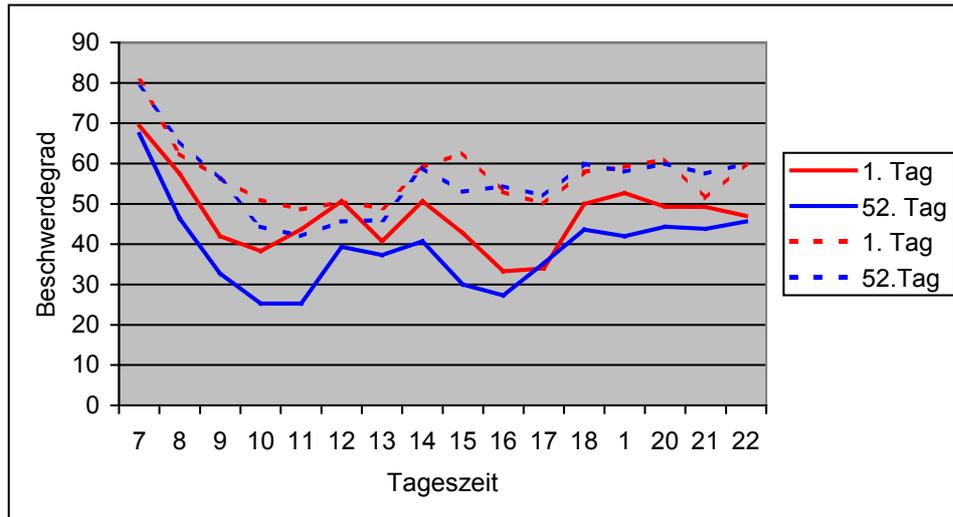


Abb. 10: Tagesprofil des Beschwerdegrades zu den einzelnen Tageszeiten am 1. und 52. Tag in der Kaugruppe G1 (durchgezogene Linie) und der Kontrollgruppe G2 (gestrichelte Linie)

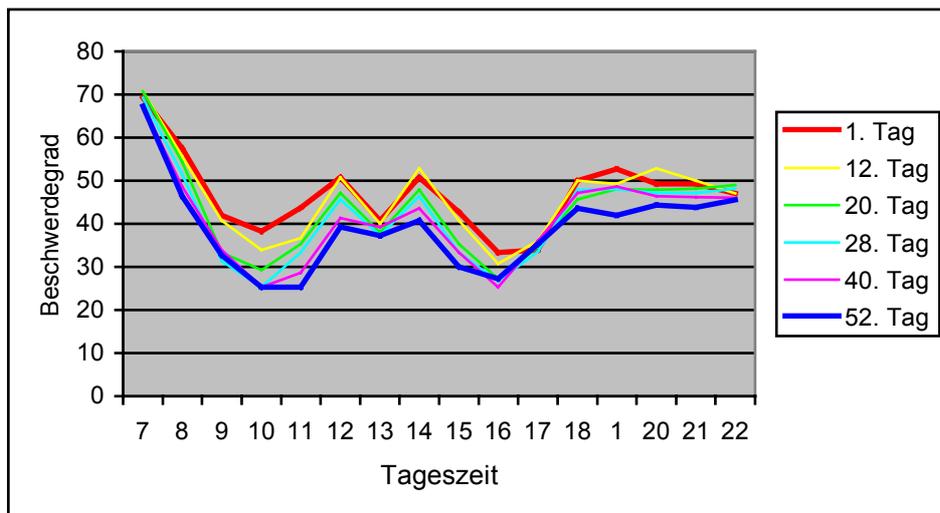


Abb.11: Tagesprofil des Beschwerdegrades zu den einzelnen Tageszeiten am 1., 12., 20., 28., 40. und 52. Tag in der Kaugruppe G1

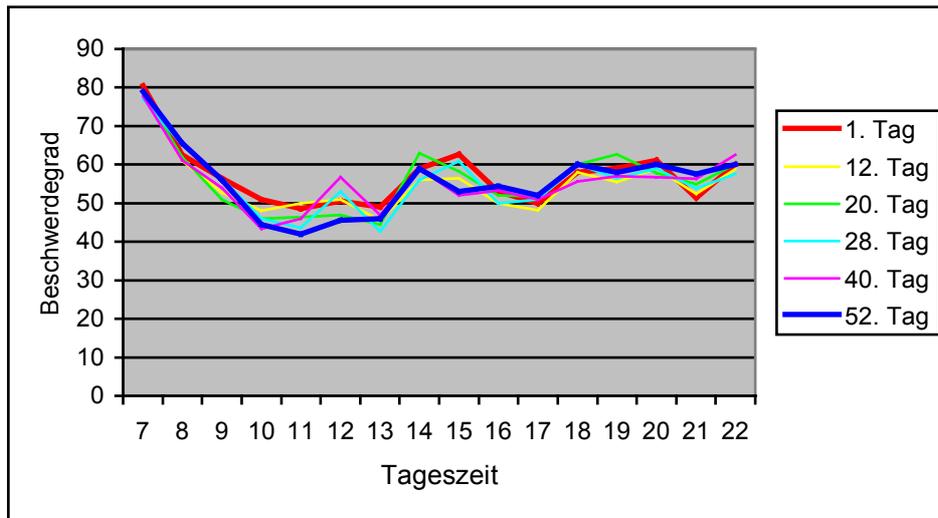


Abb. 12: Tagesprofil des Beschwerdegrades zu den einzelnen Tageszeiten am 1., 12., 20., 28., 40. und 52. Tag in der Kontrollgruppe G2

3.9 pH- Werte im Vergleich zwischen Anfangs- und Endmessung

In den nachfolgenden Abbildungen 13 bis 15 und den zugehörigen Tabellen sind die pH- Werte für die Probanden von Kau- und Kontrollgruppe und für die Fließratengruppen im Vergleich zwischen Anfangs- und Endmessung dargestellt.

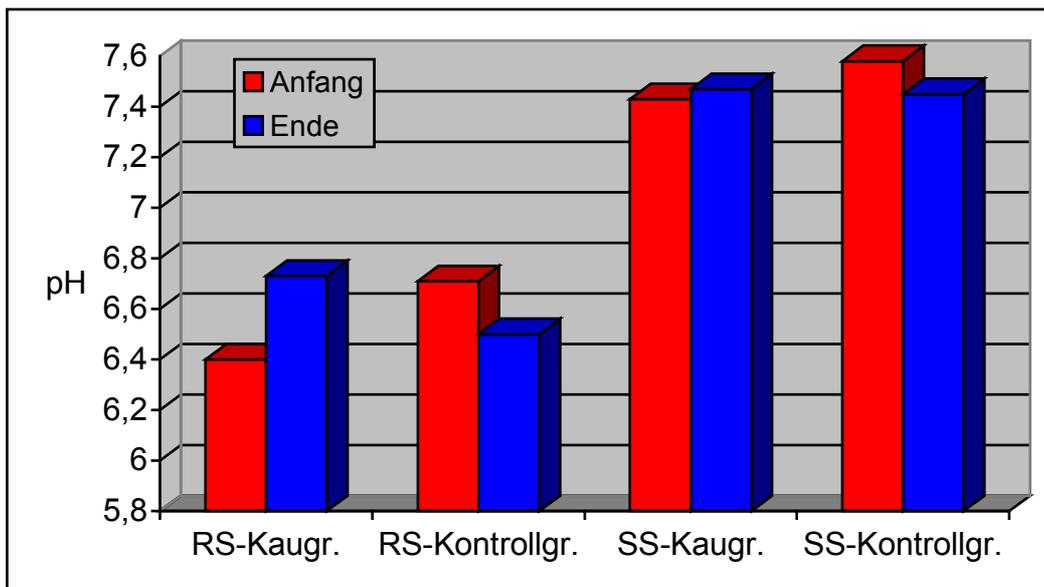


Abb. 13: pH-Werte im Ruhe (RS) und stimulierten Speichel (SS) bei den Probanden in der Kau- und Kontrollgruppe am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Gesamtes Probandenkollektiv	n	Ruhespeichel					Stimulierter Speichel				
		MW	S	Median	Minimum	Maximum	MW	s	Median	Minimum	Maximum
Kaugr. – Anfang	15	6,40	0,47	6,50	5,50	7,00	7,43	0,26	7,50	7,00	8,00
Kaugr. – Ende	15	6,73	0,56	7,00	6,00	7,50	7,47	0,13	7,50	7,00	7,50
Kontrollgr.- Anfang	12	6,71	0,54	7,00	5,50	7,50	7,58	0,47	7,50	7,00	8,50
Kontrollgr. - Ende	12	6,50	0,44	6,50	5,50	7,00	7,45	0,35	7,50	7,00	8,00

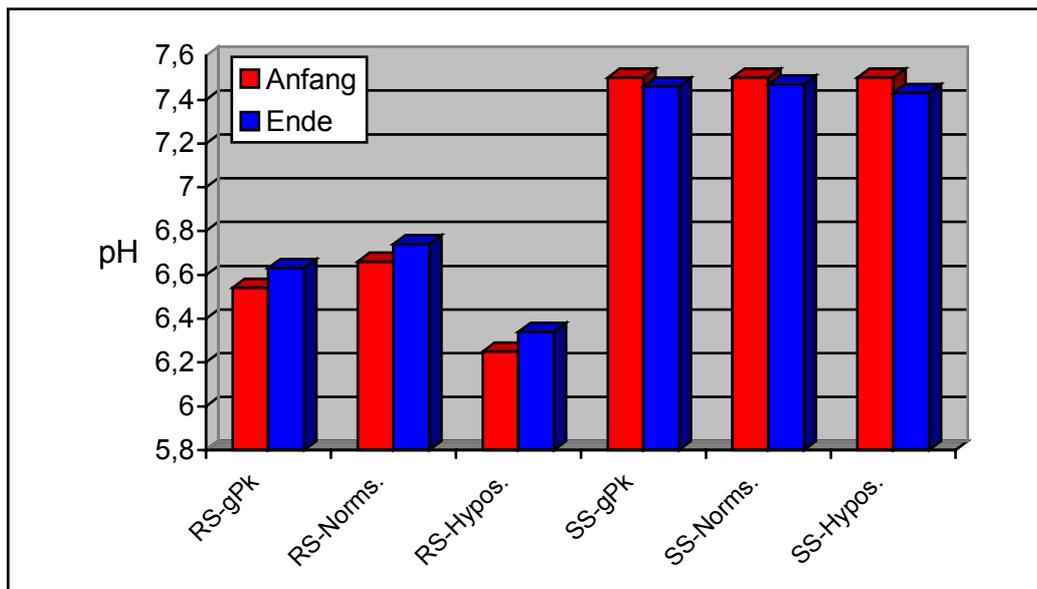


Abb.14: pH- Werte im Ruhe (RS) und stimulierten Speichel (SS) bei den Probanden des gesamten Probandenkollektivs (gPk) sowie bei denen mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.) am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

	n	RS					SS				
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum
gPk – Anfang	27	6,54	0,52	6,50	5,50	7,50	7,50	0,37	7,50	7,00	8,50
gPk – Ende	27	6,63	0,52	6,50	5,50	7,50	7,46	0,24	7,50	7,00	8,00
Norms.- Anfang	19	6,66	0,44	6,50	6,00	7,50	7,50	0,41	7,50	7,00	8,50
Norms. – Ende	19	6,74	0,48	6,50	6,00	7,50	7,47	0,26	7,50	7,00	8,00
Hypos. – Anfang	8	6,25	0,60	6,25	5,50	7,00	7,50	0,27	7,50	7,00	8,00
Hypos. – Ende	8	6,36	0,56	6,50	5,50	7,00	7,43	0,19	7,50	7,00	7,50

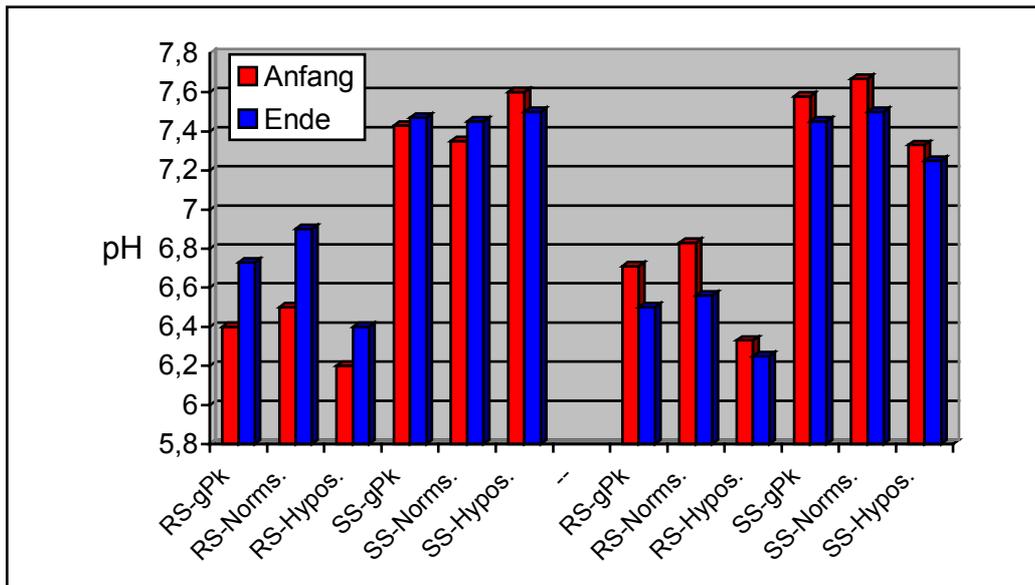


Abb. 15: pH- Werte im Ruhe (RS) und stimulierten Speichel (SS) bei den Probanden des gesamten Probandenkollektivs (gPk) sowie bei denen mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.) in der Kau- und Kontrollgruppe am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Kaugruppe	n	RS					SS				
		MW	s	Me-dian	Mini-mum	Maxi-mum	MW	s	Me-dian	Mini-mum	Maxi-mum
gPk – Anfang	15	6,40	0,47	6,50	5,50	7,00	7,43	0,26	7,50	7,00	8,00
gPk – Ende	15	6,73	0,56	7,00	6,00	7,500	7,47	0,13	7,50	7,00	7,50
Norms.- Anfang	10	6,50	0,41	6,50	6,00	7,00	7,35	0,24	7,50	7,00	7,50
Norms. – Ende	10	6,90	0,57	7,00	6,00	7,50	7,45	0,16	7,50	7,00	7,50
Hypos. – Anfang	5	6,20	0,57	6,00	5,50	7,00	7,60	0,22	7,50	7,50	8,00
Hypos. – Ende	5	6,40	0,42	6,50	6,00	7,00	7,50	0,00	7,50	7,50	7,50

Kontrollgruppe	n	RS					SS				
		MW	s	Me-dian	Mini-mum	Maxi-mum	MW	s	Me-dian	Mini-mum	Maxi-mum
gPk – Anfang	12	6,71	0,54	7,00	5,50	7,50	7,58	0,47	7,50	7,00	8,50
gPk – Ende	11	6,50	0,45	6,50	5,50	7,00	7,45	0,35	7,50	7,00	8,00
Norms.- Anfang	9	6,83	0,43	7,00	6,00	7,50	7,67	0,50	7,50	7,00	8,50
Norms. – Ende	9	6,56	0,30	6,50	6,00	7,00	7,50	0,35	7,50	7,00	8,00
Hypos. – Anfang	3	6,33	0,76	6,50	5,50	7,00	7,33	0,29	7,50	7,00	7,50
Hypos. – Ende	2	6,25	1,06	6,25	5,50	7,00	7,25	0,35	7,25	7,00	7,50

3.10 Oralindices

In den nachfolgenden Abbildungen und den zugehörigen Tabellen sind die Oralindices für das gesamte Probandenkollektiv, Kau- und Kontrollgruppe und für Norm- und Hyposalivation dargestellt. Der DMF/T Index wurde nur bei der Anfangsuntersuchung erhoben. Alle anderen Indices sind bei Anfangs- und Enduntersuchung dokumentiert worden.

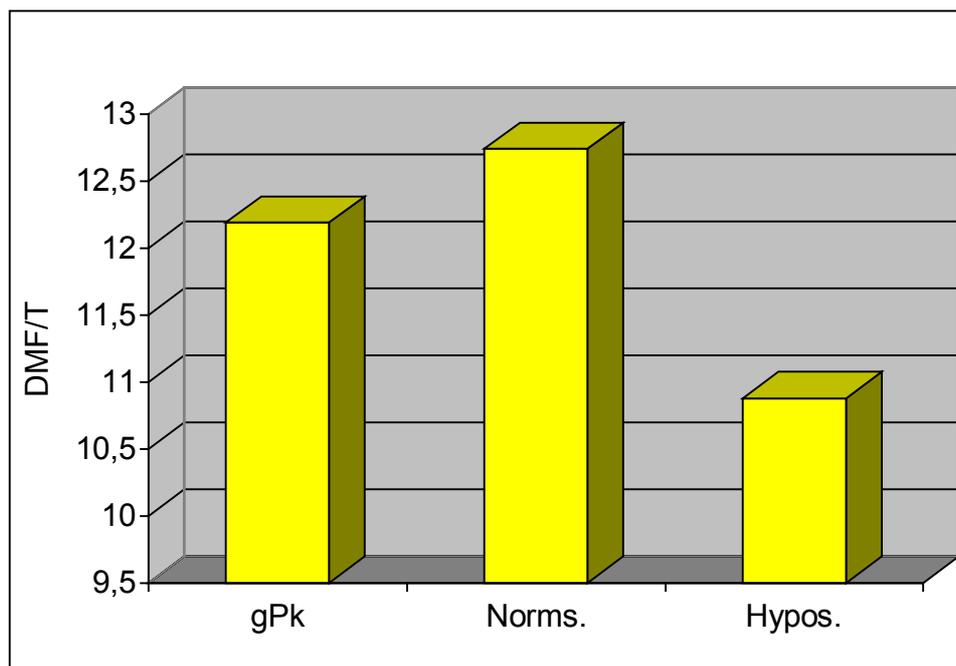


Abb. 16: DMF/T-Indizes im gesamten Probandenkollektiv (gPk) und bei Probanden mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.)

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
GPk	27	12,19	7,07	12,00	0,00	28,00
Normsalivation	19	12,74	7,40	14,00	0,00	28,00
Hyposalivation	8	10,88	6,56	10,50	2,00	24,00

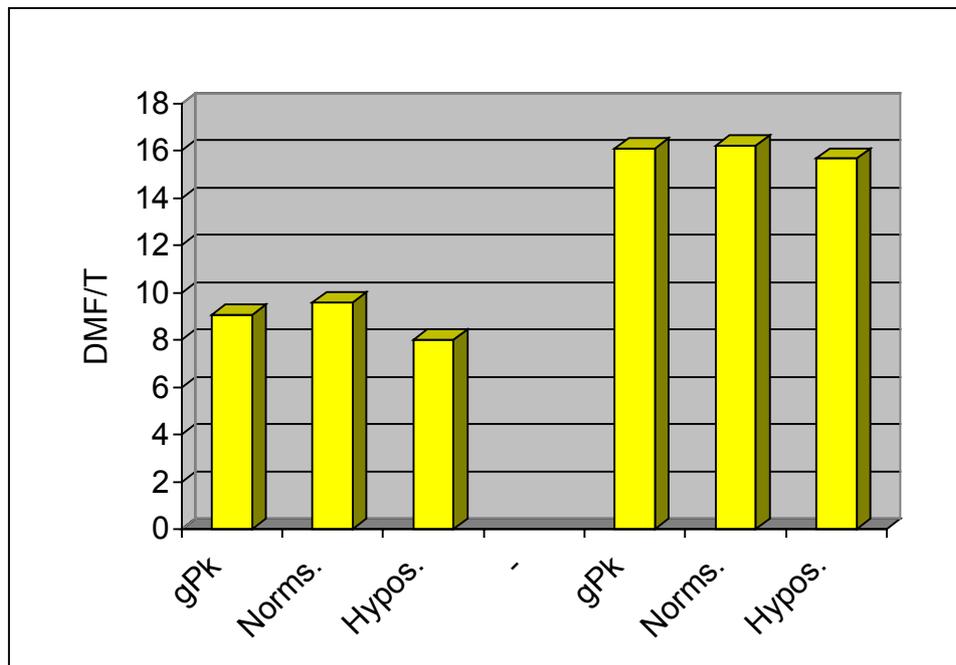


Abb. 17: DMF/T-Indizes im gesamten Probandenkollektiv (gPk) und bei Probanden mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.) in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Kaugruppe	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
GPk	15	9,07	5,79	10,00	0,00	18,00
Normsalivation	10	9,60	6,45	12,00	0,00	18,00
Hyposalivation	5	8,00	4,64	9,00	2,00	14,00

Kontrollgruppe	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
GPk	12	16,08	6,75	15,50	6,00	28,00
Normsalivation	9	16,22	7,03	17,00	6,00	28,00
Hyposalivation	3	15,67	7,23	12,00	11,00	24,00

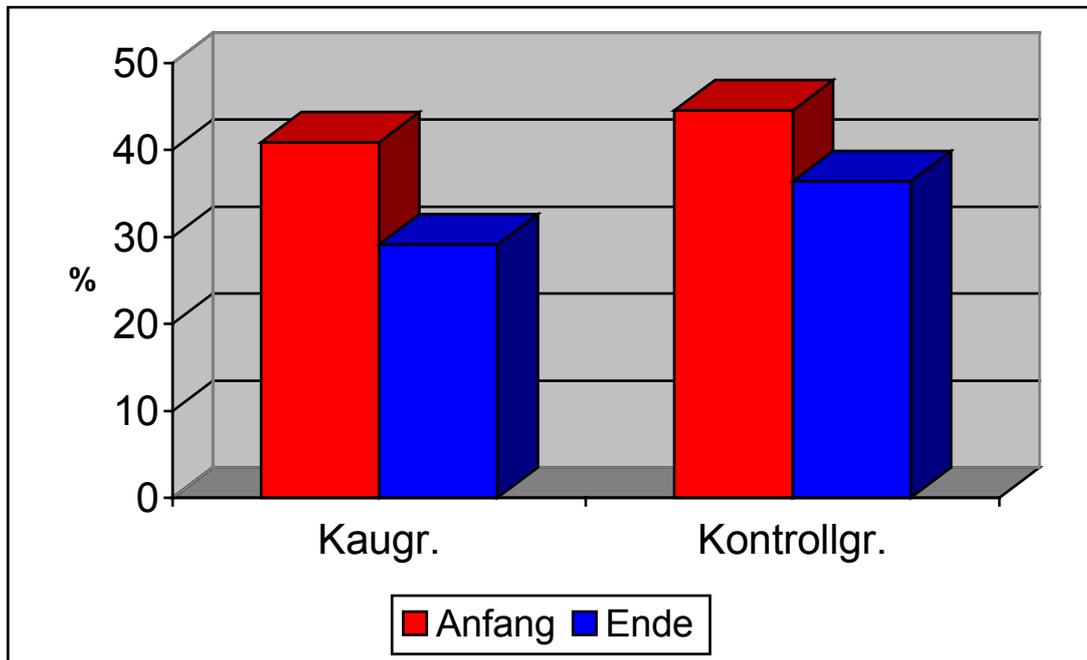


Abb. 18: API am Anfang und Ende der Untersuchungen in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Gruppe	N	MW	s	Median	Minimum	Maximum
Kaugruppe/ Anfang	15	40,87	18,91	37,00	15,00	100,00
Kaugruppe/ Ende	15	29,13	16,00	27,00	15,00	82,00
Kontrollgruppe/ Anfang	12	44,58	9,32	41,50	35,00	62,00
Kontrollgruppe/ Ende	12	36,42	9,47	34,00	25,00	56,00

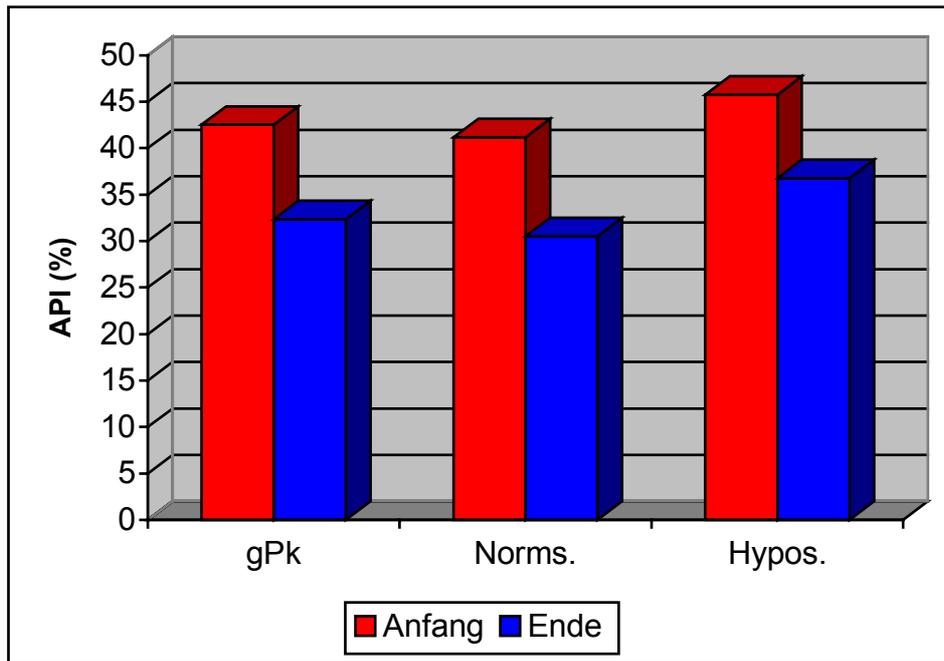


Abb. 19: API am Anfang und Ende der Untersuchungen im gesamten Probandenkollektiv (gPk) sowie bei Probanden mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.) am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Gruppe	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
gPk - Anfang	27	42,52	15,26	39,00	15,00	100,00
gPk - Ende	27	32,37	13,77	31,00	15,00	82,00
Norms. – Anfang	19	41,16	8,96	39,00	25,00	62,00
Norms. - Ende	19	30,53	9,62	31,00	18,00	56,00
Hypos. – Anfang	8	45,75	25,32	37,50	15,00	100,00
Hypos. - Ende	8	36,75	20,87	29,50	15,00	82,00

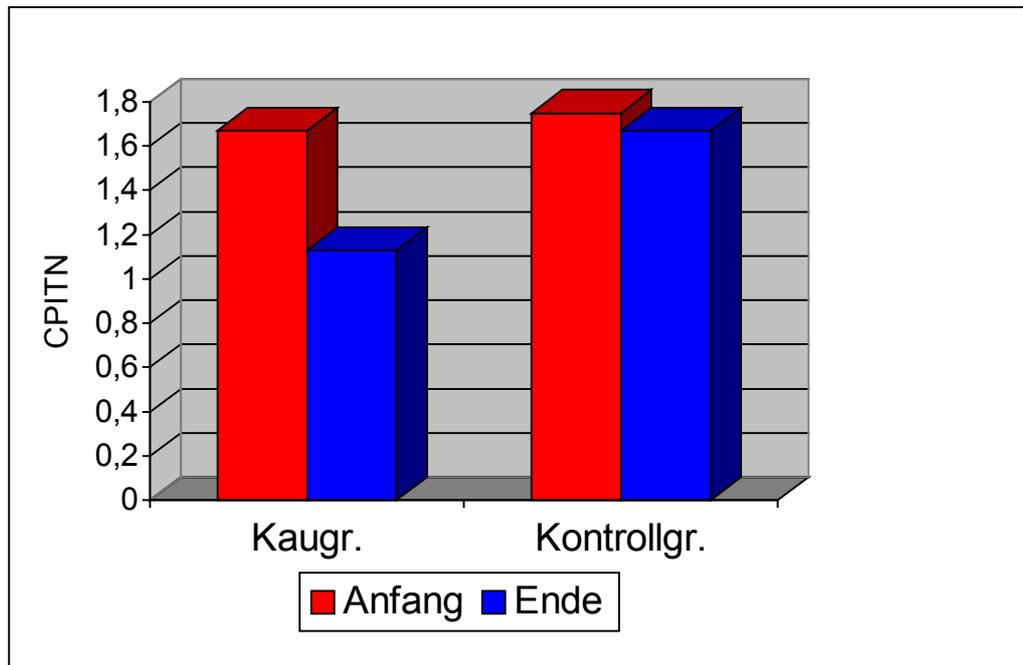


Abb. 20: CPITN am Anfang und Ende der Untersuchung in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
Kaugruppe – Anfang	15	1,67	0,72	2,00	0,00	3,00
Kaugruppe – Ende	15	1,13	0,52	1,00	0,00	2,00
Kontrollgruppe - Anfang	12	1,75	0,45	2,00	1,00	2,00
Kontrollgruppe - Ende	12	1,67	0,49	2,00	1,00	2,00

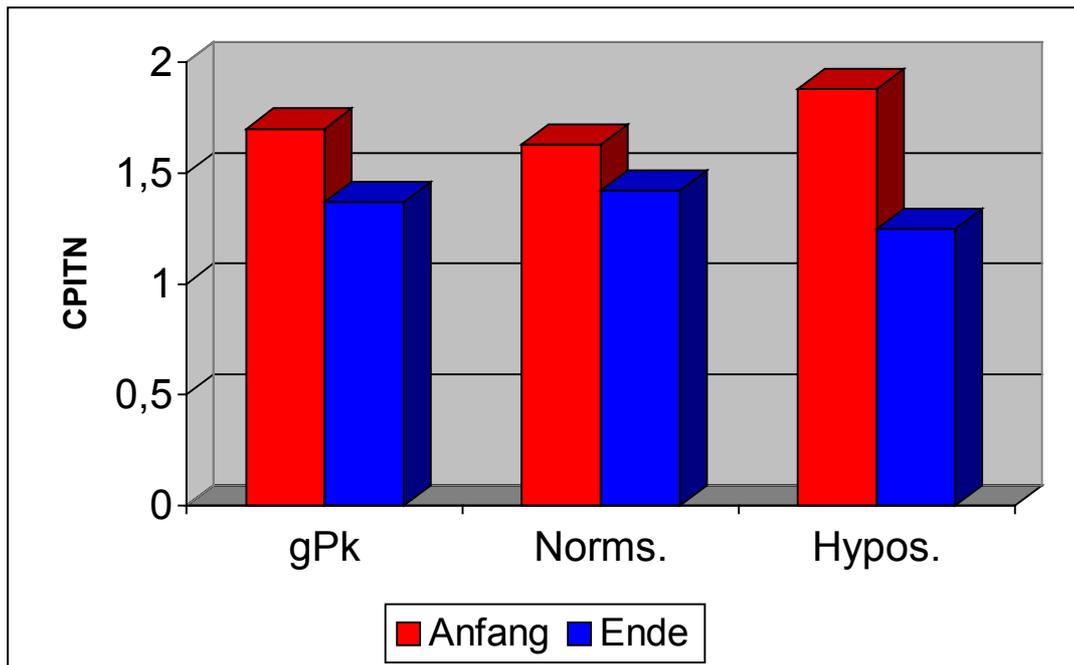


Abb. 21: CPITN am Anfang und Ende der Untersuchungen im gesamten Probandenkollektiv (gPk) sowie bei Probanden mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.) am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Gruppe	N	MW	s	Median	Minimum	Maximum
gPk – Anfang	26	1,70	0,61	2,00	0,00	3,00
gPk – Ende	26	1,37	0,56	1,00	0,00	2,00
Norms. – Anfang	19	1,63	0,60	2,00	0,00	2,00
Norms. - Ende	19	1,42	0,61	1,00	0,00	2,00
Hypos. – Anfang	8	1,88	0,64	2,00	1,00	3,00
Hypos. - Ende	8	1,25	0,46	1,00	1,00	2,00

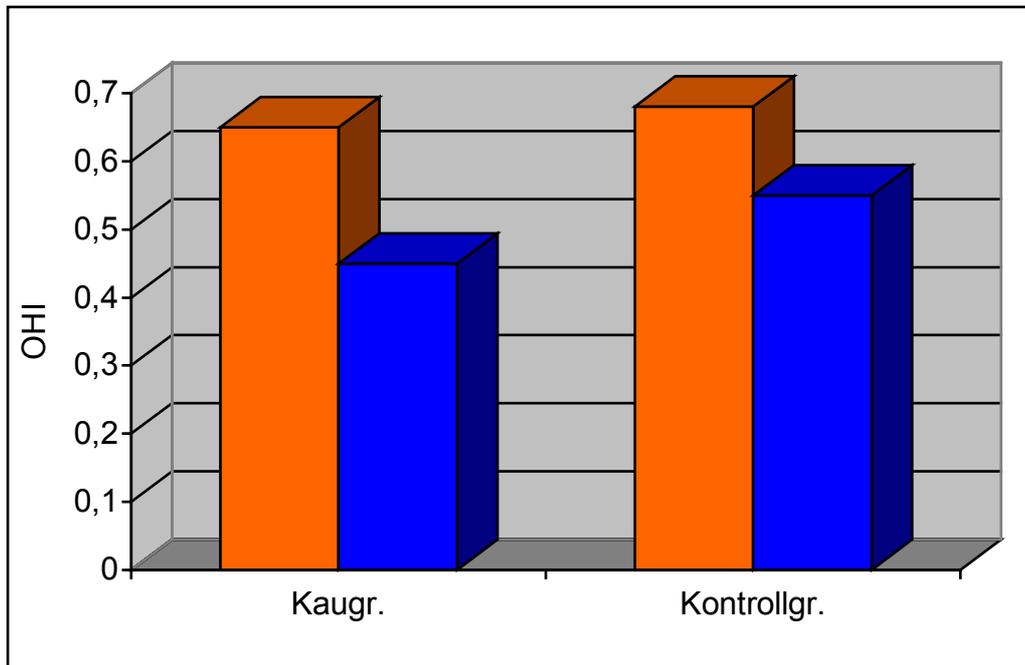


Abb. 22: OHI am Anfang und Ende der Untersuchungen in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe	N	MW	s	Median	Minimum	Maximum
Kaugruppe – Anfang	15	0,65	0,44	0,53	0,28	2,14
Kaugruppe – Ende	15	0,45	0,78	0,37	0,17	1,78
Kontrollgruppe – Anfang	12	0,68	0,14	0,67	0,53	0,95
Kontrollgruppe – Ende	12	0,55	0,14	0,53	0,39	0,80

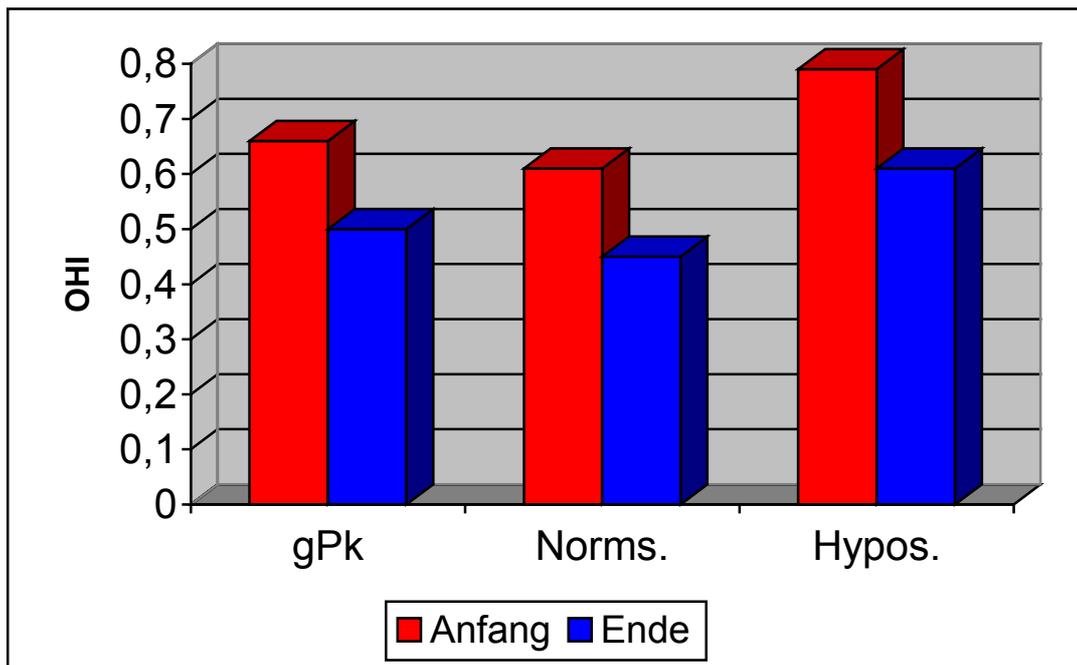


Abb. 23: OHI am Anfang und Ende der Untersuchungen im gesamten Probandenkollektiv (gPk) sowie bei Probanden mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.) am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Gruppe	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
gPk - Anfang	27	0,66	0,33	0,57	0,28	2,14
gPk - Ende	27	0,50	0,30	0,43	0,17	1,78
Norms. – Anfang	19	0,61	0,14	0,58	0,28	0,88
Norms. - Ende	19	0,45	0,15	0,45	0,17	0,77
Hypos. – Anfang	8	0,79	0,60	0,57	0,29	2,14
Hypos. - Ende	8	0,61	0,50	0,41	0,29	1,78

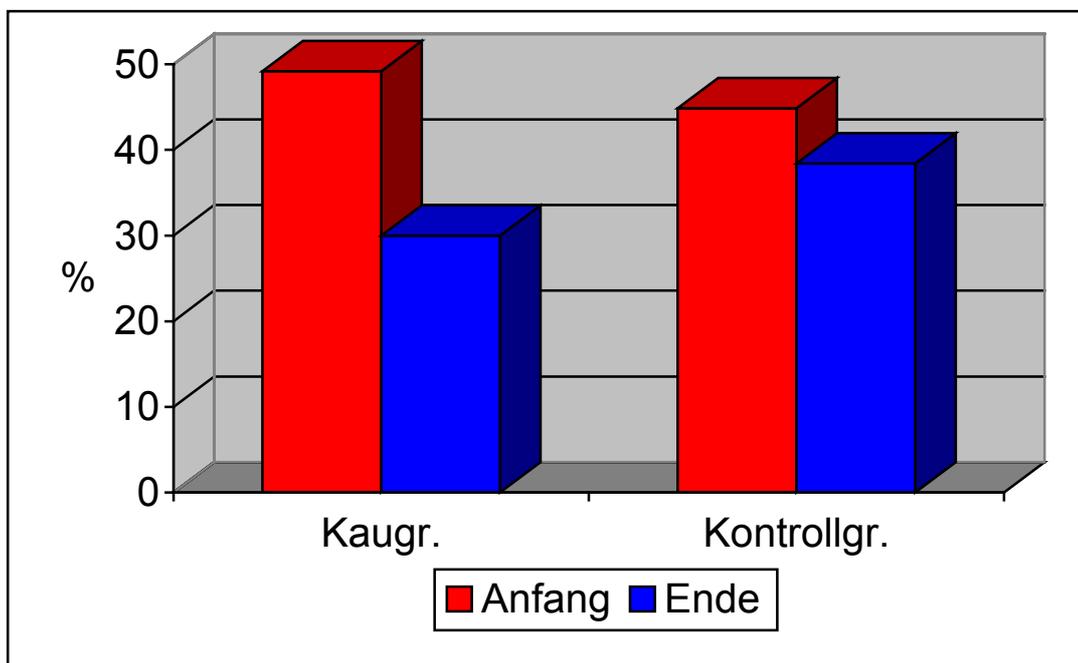


Abb. 24: OMI am Anfang und Ende der Untersuchungen in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

OMI	N	MW	s	Median	Minimum	Maximum
Kaugruppe - Anfang	15	49,17	18,36	46,00	15,30	84,60
Kaugruppe - Ende	15	29,98	10,13	30,70	15,30	53,80
Kontrollgruppe – Anfang	12	44,85	11,30	46,10	23,00	61,50
Kontrollgruppe – Ende	12	38,40	12,72	38,40	15,30	61,50

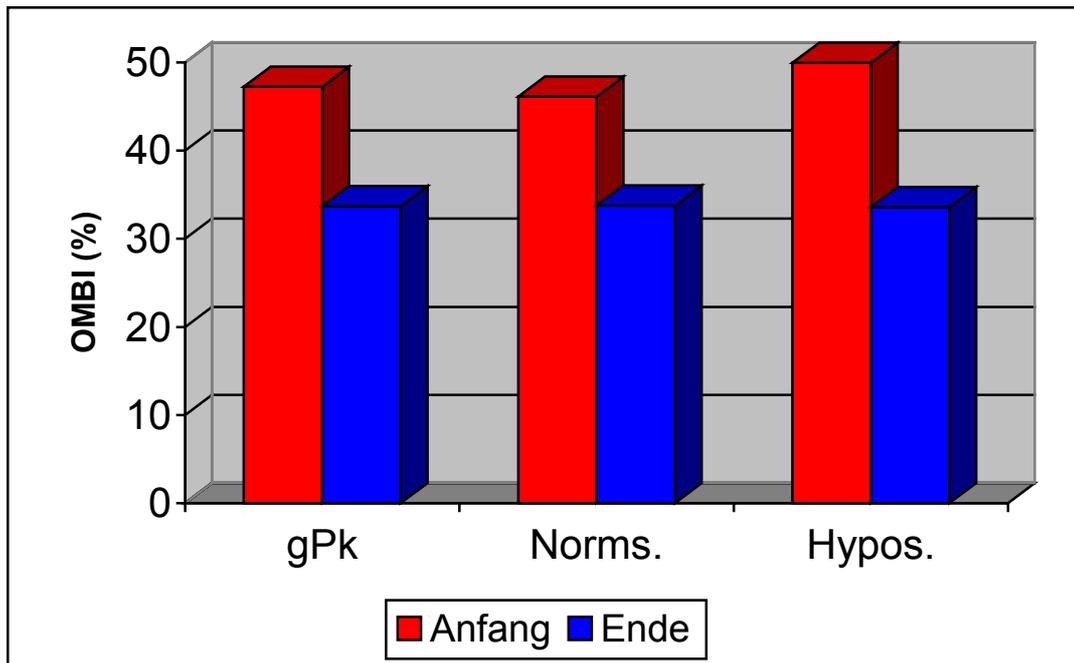


Abb. 25: OMBI am Anfang und Ende der Untersuchungen im gesamten Probandenkollektiv (gPk) sowie bei Probanden mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.) am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Gruppe	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
gPk - Anfang	27	47,25	15,50	46,10	15,30	84,60
gPk - Ende	27	33,72	11,91	30,70	15,30	61,50
Norms. - Anfang	19	46,11	13,08	46,10	15,30	69,20
Norms. - Ende	19	33,78	10,32	38,40	15,30	53,80
Hypos. - Anfang	8	49,95	20,99	46,10	23,00	84,60
Hypos. - Ende	8	33,59	15,91	30,70	15,30	61,50

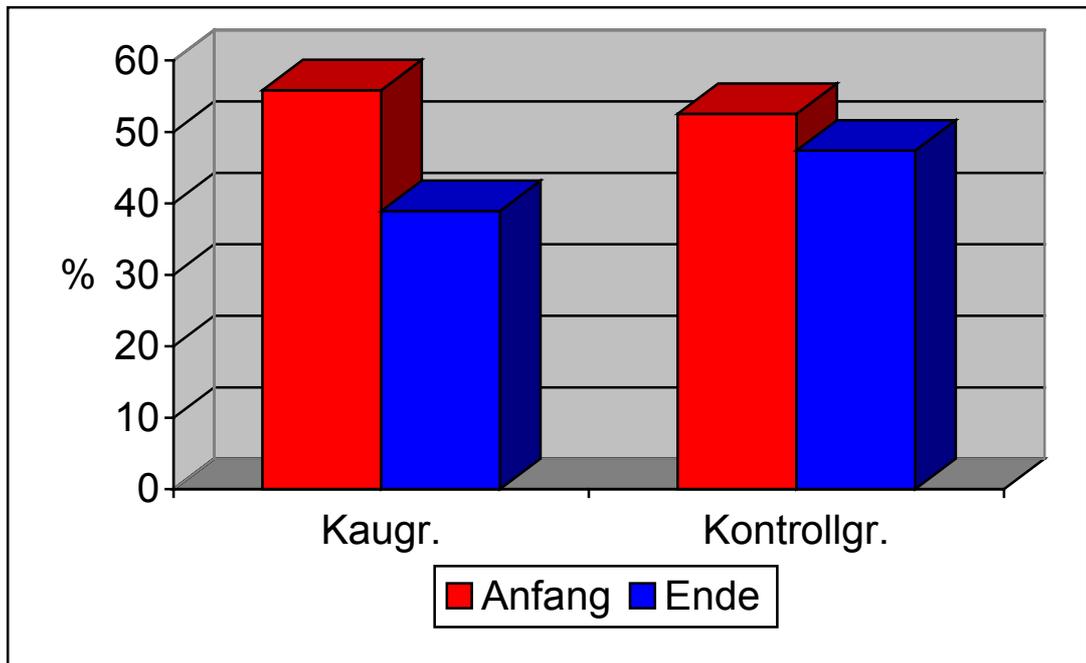


Abb. 26: OMI am Anfang und Ende der Untersuchungen in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

OMI	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
Kaugruppe - Anfang	15	55,82	14,99	58,80	30,70	84,60
Kaugruppe - Ende	15	38,94	12,16	38,40	23,00	61,50
Kontrollgruppe – Anfang	12	52,52	11,30	53,80	30,70	69,23
Kontrollgruppe – Ende	12	47,38	10,30	49,95	23,00	61,50

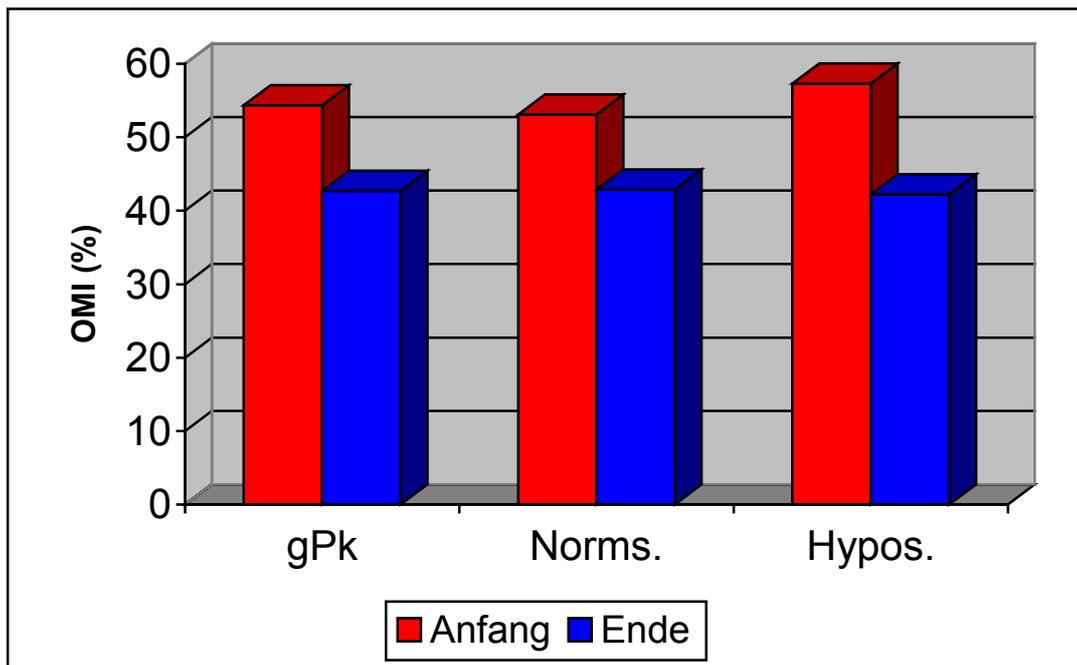


Abb. 27: OMI am Anfang und Ende der Untersuchungen im gesamten Probandenkollektiv (gPk) sowie bei Probanden mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.) am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Gruppe	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
gPk - Anfang	27	54,35	13,34	53,80	30,70	84,60
gPk - Ende	27	42,69	11,95	38,50	23,00	61,50
Norms. - Anfang	19	53,11	11,30	53,80	30,70	69,20
Norms. - Ende	19	42,88	10,67	46,10	23,00	61,50
Hypos. - Anfang	8	57,32	17,89	60,15	30,70	84,60
Hypos. - Ende	8	42,25	15,40	38,40	23,00	61,50

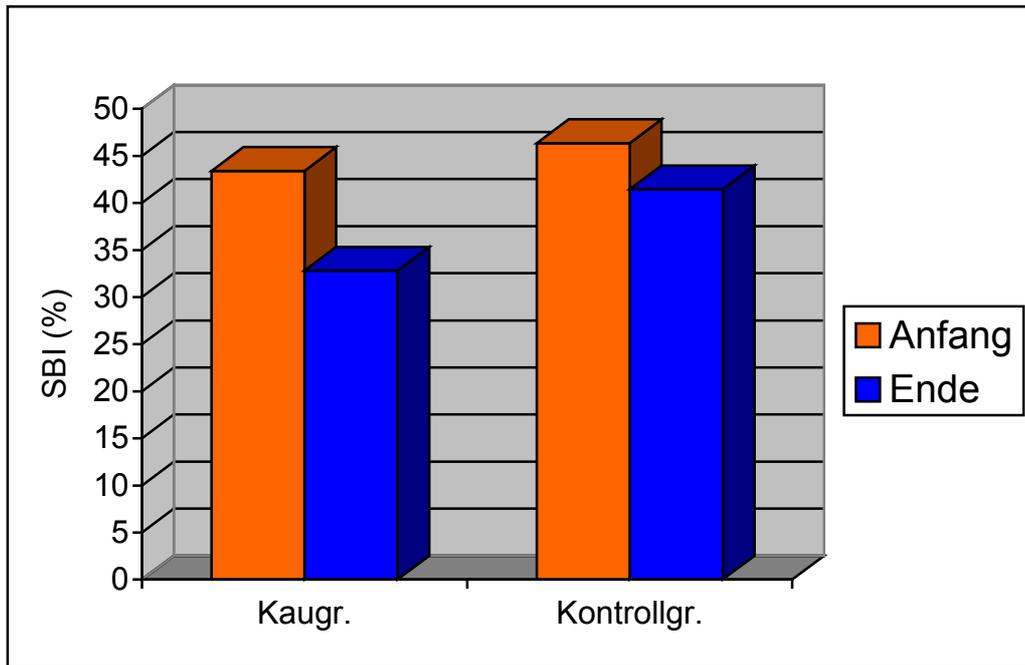


Abb. 28: SBI am Anfang und Ende der Untersuchungen in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
Kaugruppe – Anfang	15	43,40	20,20	42,00	14,00	100,00
Kaugruppe – Ende	15	32,80	12,38	32,00	11,00	64,00
Kontrollgruppe – Anfang	11	46,36	20,68	43,00	21,00	100,00
Kontrollgruppe – Ende	11	41,45	15,82	38,00	21,00	77,00

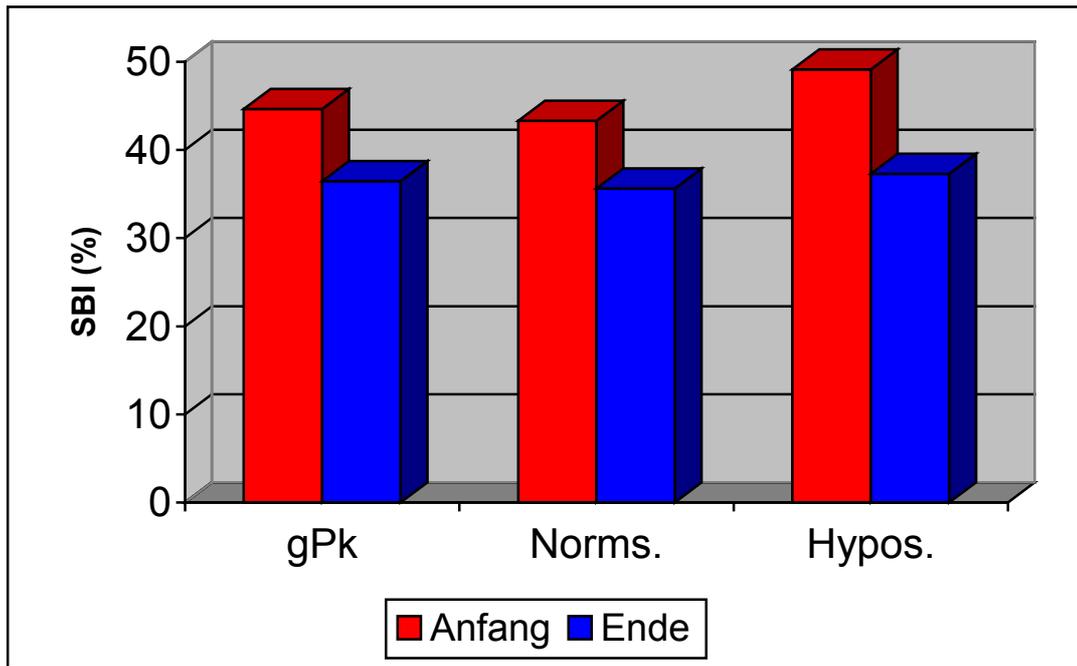


Abb. 29: SBI am Anfang und Ende der Untersuchungen im gesamten Probandenkollektiv (gPk) sowie bei Probanden mit Normsalivation (Norms.) und Hyposalivation (Hypos.) am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Gruppe	n	MW	s	Median	Minimum	Maximum
gPk - Anfang	26	44,65	20,04	42,50	14,00	100,00
gPk - Ende	26	36,46	14,31	36,00	11,00	77,00
Norms. – Anfang	19	43,32	19,12	46,00	14,00	100,00
Norms. - Ende	19	35,63	15,25	36,00	11,00	77,00
Hypos. – Anfang	7	49,14	23,34	39,00	36,00	100,00
Hypos. - Ende	7	37,29	12,70	36,00	25,00	64,00

3.11 Fließraten in Beziehung zum Alter und Geschlecht

In den nachfolgenden Abbildungen und den zugehörigen Tabellen sind die Fließraten des gesamten Probandenkollektives in zwei verschiedenen Altersabschnitten und die Fließraten der weiblichen und männlichen Probanden dargestellt.

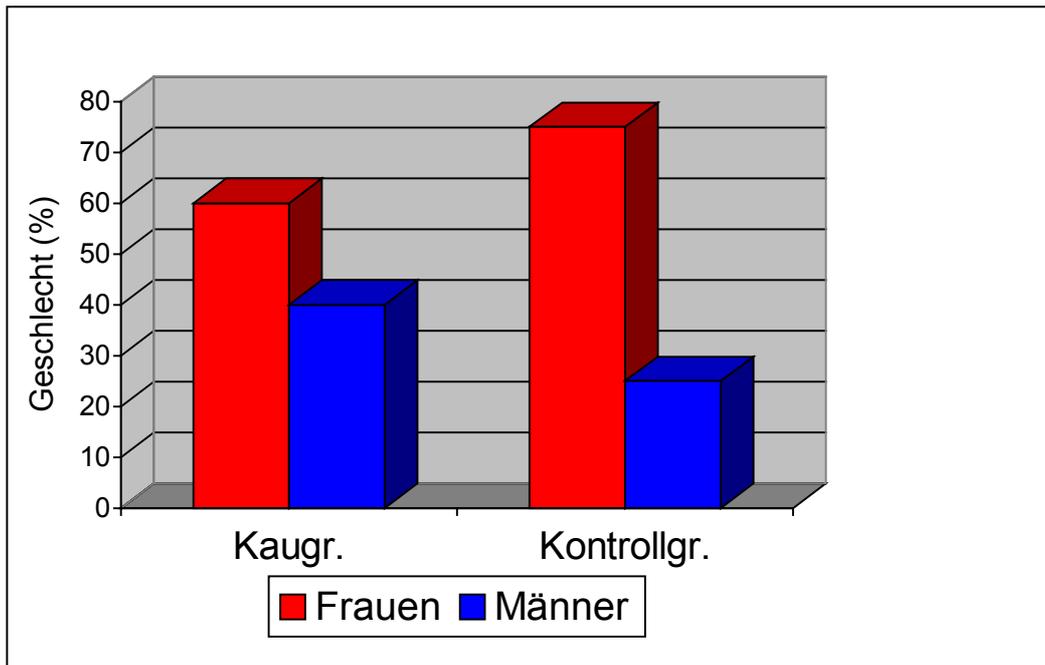


Abb. 30: Geschlechtsverteilung (%) in der Kau- und Kontrollgruppe

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe	n	Frauen		Männer	
		N	%	n	%
Kaugruppe	15	9	60	6	40
Kontrollgruppe	12	9	75	3	25

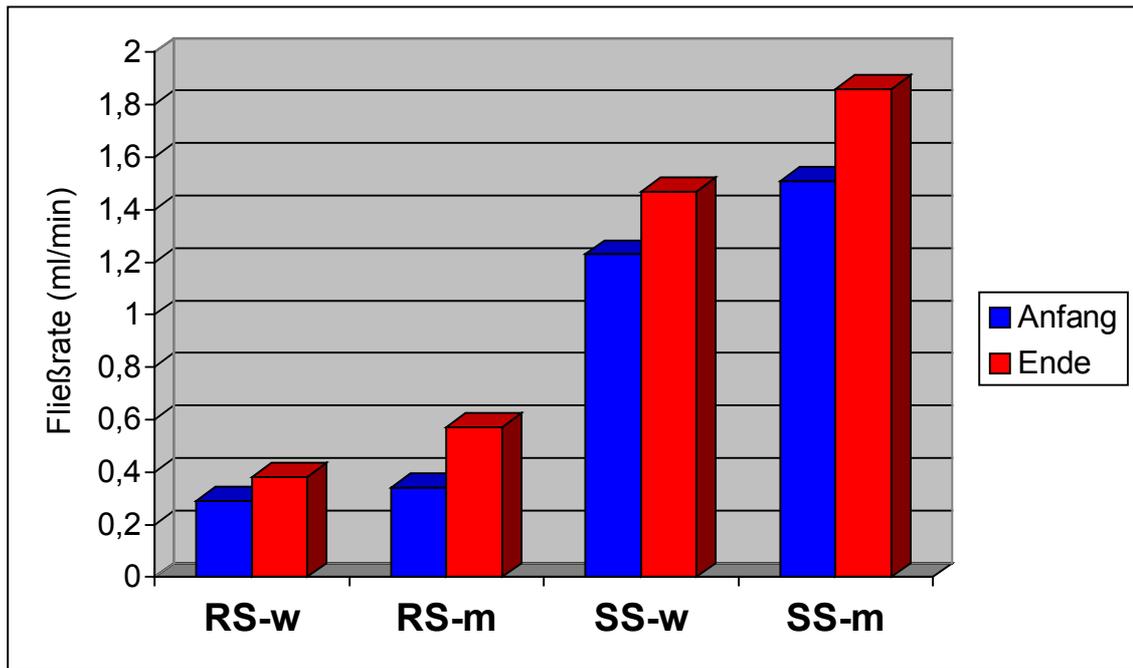


Abb. 31: Speichelfließrate der Anfangs- und Endmessung bei weiblichen (w) und männlichen (m) Probanden des gesamten Probandenkollektivs RS = Ruhespeichel, SS = stimulierter Speichel

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe	n	Ruhespeichel					stimulierter Speichel					
		MW	s	Median	Minimum	Maximum	MW	s	Median	Minimum	Maximum	
Weiblich												
Anfang	18	0,29	0,11	0,25	0,01	0,50	1,23	0,44	1,20	0,75	2,50	
Ende	18	0,38	0,17	0,40	0,01	0,70	1,47	0,42	1,45	0,75	2,20	

Stichprobe	n	Ruhespeichel					stimulierter Speichel				
		MW	s	Median	Minimum	Maximum	MW	s	Median	Minimum	Maximum
männlich											
Anfang	9	0,34	0,19	0,25	0,15	0,60	1,51	0,41	1,60	0,90	2,00
Ende	9	0,57	0,20	0,55	0,30	0,90	1,86	0,44	1,90	1,30	2,80

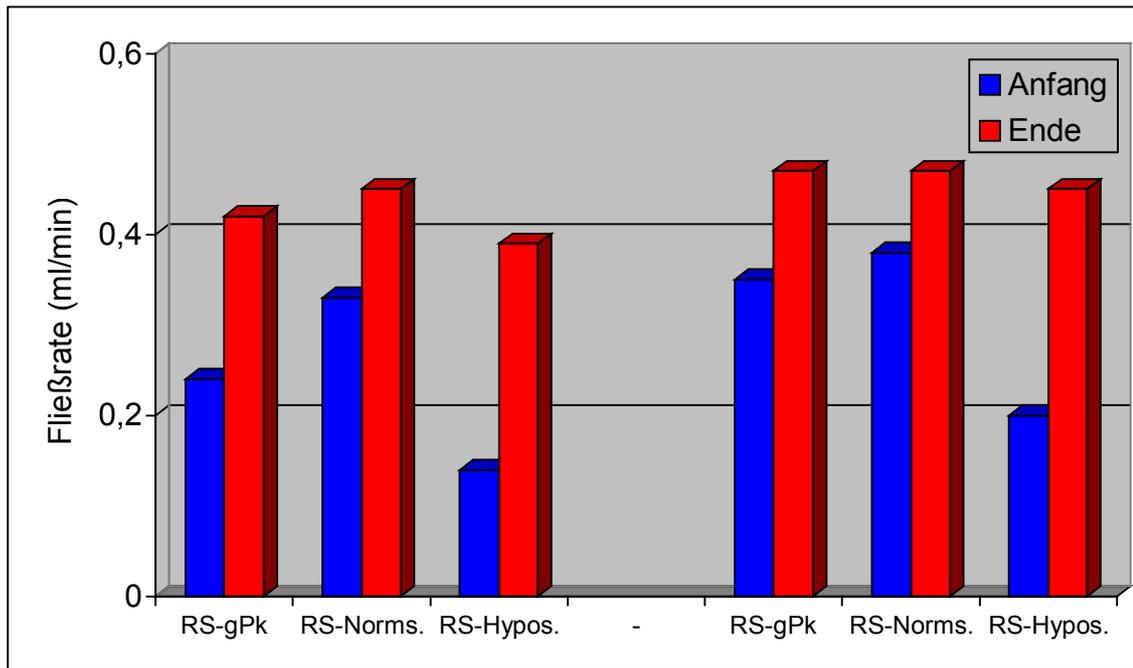


Abb. 32: Ruhe-Speichelfließrate bei Probanden bis und über 35 Jahre im gesamten Probandenkollektiv sowie bei Probanden mit Normsalivation sowie Hyposalivation am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe bis 35 Jahre	n	Ruhespeichel – Anfang					Ruhespeichel - Ende				
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum
GPk	11	0,24	0,12	0,25	0,05	0,40	0,42	0,22	0,40	0,04	0,90
Norms.	6	0,33	0,08	0,33	0,25	0,40	0,45	0,10	0,45	0,30	0,55
Hypos.	5	0,14	0,05	0,15	0,05	0,20	0,39	0,33	0,30	0,04	0,90

Stichprobe über 35 Jahre	n	Ruhespeichel – Anfang					Ruhespeichel - Ende				
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum
GPk	16	0,35	0,14	0,30	0,20	0,60	0,47	0,18	0,40	0,15	0,70
Norms.	13	0,38	0,14	0,30	0,25	0,60	0,47	0,19	0,40	0,15	0,70
Hypos.	3	0,20	0,00	0,20	0,20	0,20	0,45	0,14	0,45	0,35	0,55

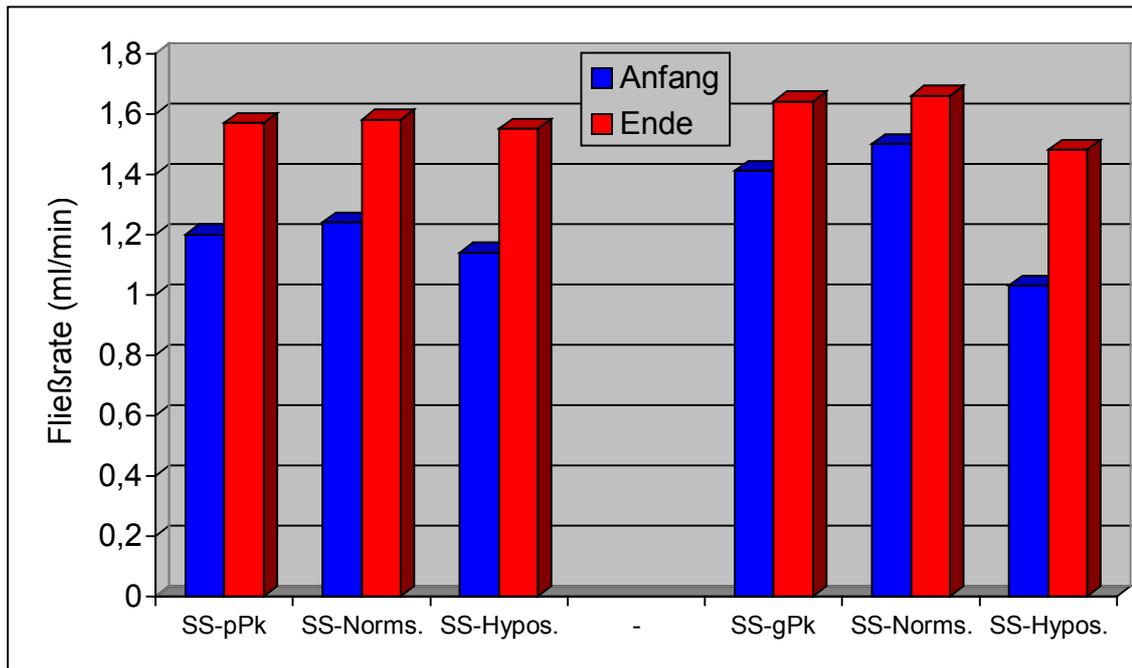


Abb. 33: Stimulierte Speichelfließrate bei Probanden bis und über 35 Jahre im gesamten Probandenkollektiv sowie bei Probanden mit Normsalivation sowie Hyposalivation am Anfang und Ende der Untersuchungen

Deskriptive Statistik zur Abbildung:

Stichprobe	n	stimulierter Speichel – Anfang					stimulierter Speichel - Ende				
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum
bis 35 Jahre											
GPk	11	1,20	0,30	1,20	0,85	1,60	1,57	0,41	1,50	0,80	2,00
Norms.	6	1,24	0,28	1,23	0,85	1,60	1,58	0,38	1,60	1,15	2,00
Hypos.	5	1,14	0,35	0,90	0,85	1,60	1,55	0,49	1,50	0,80	2,00

Stichprobe	n	stimulierter Speichel – Anfang					stimulierter Speichel - Ende				
		MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	MW	s	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum
Über 35 Jahre											
GPk	16	1,41	0,51	1,30	0,75	2,50	1,64	0,50	1,60	0,75	2,80
Norms.	13	1,50	0,51	1,40	0,75	2,50	1,66	0,53	1,60	0,75	2,80
Hypos.	3	1,03	0,32	0,90	0,80	1,40	1,48	0,32	1,48	1,25	1,70

3.12 Statistische Auswertung

Die Fließrate des Ruhespeichels zeigte sich in beiden Untersuchungsgruppen bei der Anfangs- und Endmessung bei den gegebenen Sammelintervallen (0-20 Minuten = 2 Minutenintervall) im Vergleich zur Fließrate des stimulierten Speichels als signifikant niedriger. Diese zeitverlaufsbezogene Aussage ließ sich mittels Wilcoxon-Test belegen. Bei beiden Salivationsgruppen (Hyposalivation, Normsalivation) konnten generell die gleichen Beziehungen wie für die gesamte Kaugruppe bestätigt werden. Für die Kontrollgruppe hätte eine solche Differenzierung unter signifikanztestenden Gesichtspunkten kaum Bedeutung, da 9 der 12 Probanden Normsalivation und nur 3 Hyposalivation aufwiesen. Ein Vergleich der Ruhespeichelfließrate am Anfang mit denen am Ende und ein Vergleich der stimulierten Speichelfließrate am Anfang mit der Endmessung zeigten, dass für die Kaugruppe insgesamt und für ihre Salivationsgruppen die Ruhespeichelfließrate als auch die stimulierte Speichelfließrate in der Endmessung signifikant höher waren als das jeweilige Pendant in den Ausgangswerten.

Für die Kontrollgruppen hatten sich keine signifikanten Veränderungen ergeben. Zur Erfassung der Relation zwischen der stimulierten Speichelfließrate (Kriteriumsvariable y) und dem Zeitfaktor x , wurde anhand der jeweiligen Fließratenmittelwerte eine Regressionsanalyse auf der Basis einer exponentiellen Regressionsgleichung $[y = a \cdot \exp(b \cdot x)]$ vollzogen. Die gewonnenen regressionsanalytischen Kennwerte können einen signifikant-exponentiellen Abfall im Zeitverlauf der stimulierten Speichelfließrate für die einzelnen Gruppen bestätigen. Regressionsanalytische Kennwerte für die Anfangsmessung und in Klammern Endmessung.

Kaugruppe gesamt	a=1,41 (1,85)	b= -0,06 (-0,06)	R=-0,98 (-0,99)
Kaugruppe Normsalivation	a=1,46 (1,91)	b= -0,06 (-0,06)	R=-0,97 (-0,99)
Kaugruppe Hyposalivation	a=1,28 (1,73)	b=-0,06 (-0,06)	R=-0,97 (-0,98)
Kontrollgruppe gesamt	a=1,57 (1,63)	b=-0,06 (-0,07)	R=-0,99 (-0,99)
Kontrollgruppe Normsalivation	a=1,72 (1,71)	b=-0,06 (-0,07)	R=-0,98 (-0,99)

Der Ruhespeichel pH- Wert lag in der Kau- und Kontrollgruppe sowie in deren Salivationsgruppe signifikant niedriger als der pH- Wert des stimulierten Speichels.

In der Kaugruppe kam es beim pH- Wert des Ruhe- und des stimulierten Speichels zu einem signifikanten Anstieg von Anfangs- zur Endmessung. Für die Salivationsgruppe Normsalivation der Kaugruppe wurde dieser signifikante Anstieg nur für den Ruhespeichel pH- Wert nachgewiesen, nicht für den pH- Wert des stimulierten Speichels.

Für die Probanden der Hyposalivationsgruppe erwies sich die Veränderung für den pH- Wert des Ruhe- und des stimulierten Speichels nicht signifikant, jedoch muss hierbei betrachtet werden, dass durch die geringe Fallzahl das Erreichen des Signifikanzkriteriums maßgeblich beeinflusst wird.

Zwischen der Ruhespeichelfließrate und den pH- Werten RS/SS in Anfangs- und Endmessung ergaben sich überwiegend positive Korrelationen.

Trotzdem wurde auf Grund des Fallzahldefizits das Signifikanzkriterium verfehlt.

	RS- 1- pH	SS- 1- pH	RS- 2- pH	SS- 2- pH
Kaugruppe gesamt	0,24	-0,30	0,39	-0,01
Kaugruppe Normsalivation	0,06	-0,05	0,39	-0,03
Kaugruppe Hyposalivation	-0,32	-0,41	0,47	0,00
Kontrollgruppe gesamt	0,71 (sig.)	0,31	0,33	0,19
Kontrollgruppe Normsalivation	0,62 (sig.)	0,08	0,04	-0,06

Wiederum positive Korrelationen dominieren beim Vergleich zwischen stimulierter Fließrate und RS/SS pH- Werten in Anfangs- und Endmessung.

	RS- 1- pH	SS- 1- pH	RS- 2- pH	SS- 2- pH
Kaugruppe gesamt	0,33	0,12	0,15	-0,06
Kaugruppe Normsalivation	0,55	0,06	0,20	-0,06
Kaugruppe Hyposalivation	-0,77 (sig.)	0,78 (sig.)	-0,11	0,00
Kontrollgruppe gesamt	0,24	0,47	0,69 (sig.)	0,35
Kontrollgruppe Normsalivation	0,07	0,38	0,70 (sig.)	0,21

Für die Oralindizes API, OHI, SBI, OMI, OMBI und CPITN wurde eine signifikante Verbesserung zwischen Anfangs- und Endbefund in der Kaugruppe

festgestellt. In der Kontrollgruppe waren mit Ausnahme des CPITN Index ebenfalls signifikante Verbesserungen zwischen Anfangs- und Endstatus zu erkennen. Eine treatmentbedingte Verbesserung kann hier nicht vorliegen, vielmehr praktizieren die Probanden angesichts der zu erwartenden Kontrolluntersuchung eine intensivere Mundhygiene.

Bei der geschlechtsbezogenen Gegenüberstellung zeigten männliche Probanden gegenüber den weiblichen Probanden eine signifikant höhere stimulierte Speichelfließrate und RS- pH- Wert Ausprägung. Die Konstellation RS-Fließrate und SS- pH- Wert erreichte das Signifikanzniveau nicht.

Ältere Probanden wiesen eine signifikant höhere Ruhespeichelfließrate als jüngere Probanden auf. Die Probanden mit Hyposalivation zeigten im Unterschied zu den Probanden mit Normsalivation eine signifikante Reduktion des Ruhespeichel pH- Wertes.

Die Korrelation zwischen der RS- sowie der stimulierten Speichelfließrate und den verschiedenen Oralindizes zeigt nur eine Tendenz und keine signifikante Veränderung.

Es ist auf recht homogener Weise zu belegen, dass ein ungünstiger Oralstatus (hohe Ausprägung) mit reduziertem Speichelfluss (negative Vorzeichen) einhergeht.

	Ruhespeichel	Stimulierter Speichel
API	-0,13	-0,10
OHI	-0,23	-0,15
SBI	-0,20	-0,24
OMI	-0,15	-0,12
OMB	-0,08	-0,24
CPITN	-0,20	-0,02
DMFT	-0,05	-0,09

Die vorgenommene Auswertung der Tagesprofilkurven belegte, dass sich die Beschwerden vom 1. bis 52. Tag in der Kaugruppe signifikant verringerten. Ausnahmen hiervon waren zu den Tageszeiten 7, 13, 17, 18, 21 und 22 Uhr gegeben, wobei auch hier eine klare Tendenz zur Reduktion der Beschwerdegade zu erkennen war. Die Tagesprofilkurven in der Kontrollgruppe

wiesen hingegen keine signifikante Abnahme der Beschwerden von Anfangs- zu Endmessung auf.

Die Tagesprofilkurven des ersten Erfassungstages in der Kau- und Kontrollgruppe unterschieden sich im Wesentlichen nicht signifikant beziehungsweise nicht systematisch voneinander. Die Tagesprofilkurven am letzten Erfassungstag wiesen allerdings signifikante Unterschiede zwischen der Kau- und Kontrollgruppe auf, wobei die Beschwerdegrade der Kaugruppe deutlich niedriger ausfielen.

4. Diskussion

4.1 Subjektive und objektive Fehlerquellen

Für vergleichbare Ergebnisse ist es notwendig standardisierte Untersuchungs- und Messbedingungen zu schaffen. Beeinflusst werden die Ergebnisse von objektiven Faktoren, Untersuchungsablauf und- methode, und den subjektiven Faktoren, die hauptsächlich durch den Probanden und ihr Verhalten ausgelöst werden.

Um die objektiven Einflussfaktoren so gering wie möglich zu halten wurden konstante Ausgangsbedingungen geschaffen. Alle Untersuchungen sind im Zeitraum von 9 bis 11 Uhr durchgeführt worden, bei einer Raumtemperatur von 23°C, im gleichen Untersuchungszimmer, mit gleichbleibender Position des Behandlungsstuhles und unter konstanten Lichtbedingungen. Helligkeitsschwankungen mit einem möglichen Einfluss auf die Speichelsekretion und intraindividuelle, zirkadiane Schwankungen der Probanden sollten dadurch ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde für die jeweiligen Speichelmessungen der Anfangs- und Endmessung zu Beginn der Untersuchungsreihe und während der 8- wöchigen Stimulationsphase zur Erzeugung eines gleichen mastikatorischen und gustatorischen Reizes immer die gleiche Kaugummistimulans verwendet. Die Durchführung der Untersuchungen wurden mit genormten Messzylindern und Reagenzgläsern durchgeführt und war für die Probanden ein vertrauter Umgang.

Zu den subjektiven Einflüssen gehören das Verhalten der Probanden und die Befolgung der Anweisungen des Untersuchers. Neben der Anweisung am Tag der Speichelmessung genügend Flüssigkeit aufzunehmen, um einen ausreichenden Hydratationsgrad der Probanden zu garantieren, war auch eine Kontrolle der regelmäßigen Kaugummistimulans nicht möglich. Andere Faktoren wie der individuelle Jahresrhythmus, der psychische Zustand, Körpergröße und Gewicht blieben unberücksichtigt.

Schließlich sei noch auf zwei Einflussfaktoren hingewiesen. Dabei ist es möglich auf einige Probanden durch genauere Untersuchungen, intensivere Therapie oder ungewollte Aufteilung in den Vergleichs- und Untersuchungsgruppen Einfluss auf die Ergebnisse zu nehmen. Dieser

systematische Fehler der zur Verzerrung von Studienergebnissen führen kann wird auch als Bias bezeichnet.

Insbesondere bei epidemiologischen, klinischen und prognostischen Beobachtungsstudien treten sogenannte confounder als Störgrößen auf. Sie sind selbst kein Risikofaktor für eine Erkrankung sind aber mit Risikofaktoren assoziiert. Sind confounder bekannt können sie bei der Planung der Studie berücksichtigt werden und durch Stratifizierung in den verschiedenen Gruppen gleich verteilt werden.

4.2 Wirkung von Kaugummi auf die Ruhe- und stimulierte Speichelfließrate

Aus den Ergebnissen der Fließraten des Ruhe- und stimulierte Speichels der unterschiedlichen Salivationsgruppen lässt sich erkennen, dass es bei einer regelmäßigen unterstützenden Mastikation zu einer Steigerung der Sekretionsleistung der Speicheldrüsen kommt. So lag der Wert des Ruhespeichels der Probanden der Kaugruppe mit Normsalivation in der Anfangsmessung bei $0,39 \pm 0,12$ ml/min, nach 8- wöchiger Stimulation bei $0,55 \pm 0,12$ ml/ min. Die Ruhespeichelfließrate der Probanden mit Normsalivation aus der Kontrollgruppe (RS- A= $0,34 \pm 0,13$ ml/min; RS- E= $0,37 \pm 0,15$ ml/min) veränderte sich statistisch nicht signifikant. Der Wert des stimulierten Speichels der Probanden mit Normsalivation der Kaugruppe lag in der Anfangsmessung bei $1,30 \pm 0,36$ ml/min und in der Endmessung bei $1,73 \pm 0,45$ ml/min (Kontrollgruppe SS- A= $1,55 \pm 0,54$ ml/min; SS- E= $1,53 \pm 0,51$ ml/min).

Die Fließrate des Ruhespeichels erwies sich in beiden Untersuchungsgruppen bei Anfang- und Endmessung im Vergleich zur Fließrate des stimulierten Speichels mit Ausnahme der Kaugruppe als signifikant niedriger.

Für die Kaugruppenprobanden mit reduziertem Speichelfluss (Probanden mit Hyposalivation/ Xerostomie im Ruhespeichel) wurde für die Anfangsmessung eine Ruhespeichelfließrate von $0,17 \pm 0,03$ ml/min (Kontrollgruppe= $0,15 \pm 0,09$ ml/min) und für die Endmessung ein Wert von $0,52 \pm 0,24$ ml/min (Kontrollgruppe= $0,12 \pm 0,11$ ml/min) berechnet. Die Erhöhung der

Ruhspeichelfließrate in der Kaugruppe nach der Stimulationsphase war wie bei der gesamten Kaugruppe statistisch signifikant. Für die Kontrollgruppe konnte keine signifikante Steigerung festgestellt werden.

Die Anfangsmessung des stimulierten Speichels ergab für diese Kaugruppe $1,14 \pm 0,34$ ml/min (Kontrollgruppe $=1,03 \pm 0,36$ ml/min) und in der Endmessung $1,68 \pm 0,33$ ml/min (Kontrollgruppe $1,15 \pm 0,49$ ml/min). Die Steigerung der stimulierten Speichelfließraten beider Probandengruppen fiel nicht signifikant aus.

Für die Adaptation der Syntheseleistung der Speicheldrüsen existieren grundsätzlich 3 mögliche Mechanismen:

1. Das Drüsenvolumen nimmt aufgrund einer parenchymatösen Hypertrophie und/oder Hyperplasie zu.
2. Die nervale Regulation der Drüse verändert sich im Sinne einer Verstärkung des nervalen „Basistonus“ für den Ruhspeichel und der Impulsintensität für den stimulierten Speichel mit nachfolgender funktioneller Anpassung im Sinne einer Verstärkung der Synthese- und Sekretionsleistung der Drüsenepithelzellen.
3. Die Kombination aus 1 und 2 ist am wahrscheinlichsten, da der strukturelle Zustand einer Drüsenepithelzelle (z.B. ein hypertropher Zustand) bzw. ihr jeweiliger Status im Zellzyklus (z.B. eine verstärkte Mitoserate mit folgender Gewebhyperplasie) direkt von ihrer nervalen Aktivierung oder Reizung abhängig ist.

Zur Anregung der Mastikation erhielten Versuchsratten eine Testdiät, bestehend aus unterschiedlichem Nährstoffgehalt. Im Vergleich dazu erhielt die Kontrollgruppe ein normalkalorisches Futter. Nach Extripation der Parotis wurden neben der Messung von DNA-, RNA-, Amylase- und Proteingehalt die Syntheseleistung mittels vor der Drüsenentnahme durchgeführten Injektion von ^3H -leucin radioaktiv bestimmt. Ein Anstieg der Drüsenleistung wurde nach 2 Wochen in Verbindung mit der niederkalorischen Testdiät ermittelt (Johnson und Sreebny 1982). In einer ähnlich angeordneten Studie wurde die Testdiät unterteilt in grobkörnige und gemahlene Nahrungsstoffe. Nach Drüsenentnahme zeigte sich eine Erhöhung in Messergebnissen von DNA-, RNA-, Amylase- und Proteingehalt der Testgruppe mit grobkörniger Nahrung im Vergleich zur gemahlenden Diät.

Die Zunahme von sekretorischer Aktivität und Drüsengröße durch grobe Nahrungskonsistenz konnte bestätigt werden (Johnson 1981). An Ratten konnten Johnson und Sreebny (1971) bei Verabreichung von nur flüssiger Nahrung oder Nahrungskarenz eine Speicheldrüsenatrophie bereits nach 4-6 Tagen nachweisen. Sreebny et al. (1987) konnten in einer weiterführenden Studie die Reversibilität der Drüsenatrophie aufzeigen.

Schon 1964 konnte durch tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten durch Hall und Schneyer die Reduktion von Syntheserate, Gewicht und Amylasegehalt der Rattenparotis nachgewiesen werden.

Den mastikatorischen Einfluss auf die glandula submandibularis konnten Anderson und Smith (1981) in gleicher Versuchsanordnung nicht bestätigen. Nach 14 Tagen wurden keine Unterschiede beim DNA- und RNA-Gehalt sowie Gewicht der Drüse zwischen den Versuchs- und Kontrolltieren registriert. Schneyer und Hall (1976) durchtrennten nach Gabe einer nährstoffreduzierten Diät bei den Versuchstieren die sympathischen oder parasympathischen Afferenzen zur Parotis. An den nach 14 Tagen entnommenen Parotisdrüsen wurden Messungen des DNA-, des RNA-Gehaltes und des Gewichtes sowie eine histologische Bestimmung des Mitoseindex durchgeführt. Die Autoren konnten zeigen, dass die durch eine verstärkte Mastikation ausgelöste Aktivitätssteigerung (z.B. die Mitoseaktivität) nach Parasympathikotomie nicht nachweisbar war und nach Sympathikotomie deutlich geringer ausgeprägt war als bei Kontrolltieren.

Neben tierexperimentellen Untersuchungen wurde der Einfluss der Mastikation auf die Speicheldrüsensekretion auch an klinischen Studien nachgewiesen.

Eine verringerte Mastikation bei weicher Nahrung oder bei flüssiger Diät sowie bei ausgedehnten parodontalen Erkrankungen, bei zerstörtem Gebiss oder Zahnverlust ohne prothetische Versorgung und bei posttraumatischen bzw. postoperativer, intermaxillärer Fixierung führt beim Menschen zu einer Atrophie der Speicheldrüsen mit Verringerung der Sekretionsleistung (Menard et al. 1985).

11 gesunde Frauen wechselten von einer Normaldiät (1.- 4. Tag) über eine feste 900 kcal Diät (5.- 12.Tag), eine Normaldiät (13.- 19. Tag), eine 900 kcal Flüssigdiät vom 20.- 27. Tag und eine Normaldiät vom 28.- 31. Tag. Im Zeitraum der 8- tägigen Flüssigdiät wurde eine kontinuierliche Abnahme der

Gesamtruhespeichelfließrate und der Gesamtfließrate des stimulierten Speichels mit einer Wiederherstellung der Normalwerte bei der abschließenden Normaldiät registriert. Johansson und Ericson (1989) führten den Rückgang der Fließraten auf den hohen Wasserverlust in der Niedrigkalorienphase zurück. Bei 8 Probanden die ebenfalls eine Flüssigdiät über einen Zeitraum von 8 Tagen durchführten reduzierte sich die Fließrate des stimulierten Speichels der Parotis um 34%, während die Fließrate der Gl. submandibularis unverändert blieb (Hall et al. 1967). In einer Untersuchung an 66 Kindern die nach einer 45-tägigen Diät mit härteren Nahrungsingredientien im Vergleich zur gewohnten Nahrung standen registrierte de Muniz et al. (1983) eine signifikante Steigerung der stimulierten Speichelfließrate des Parotisspeichels von 1,0 ml/min auf 1,5 ml/min und begründete die Aktivitätssteigerung mit der Härte der Nahrung. Andere Stimulanzen zur Steigerung der Sekretionsleistung wurden von Buhmann et al. (1991) eingesetzt. 20 gesunde Probanden kauten 2 mal täglich nach den Hauptmahlzeiten jeweils für 30 Minuten ein zuckerfreies Kaudragee über einen Zeitraum von 4 Wochen. Die Messergebnisse der signifikanten Steigerung der stimulierten Speichelsekretionsrate im Endbefund und die Zunahme der Speichelpufferkapazität wurden auf eine gesteigerte reflektorisch-nervale Aktivierung der Speicheldrüsen zurückgeführt.

Zu ähnlichem Ergebnis kamen Fure et al. (1998) in einer Studie mit 30 normalsalivierenden Probanden, die mit 5 mal täglichem Gebrauch eines zuckerfreien, harnstoffhaltigen Kaugummis über 3 Monate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe einen leichten aber signifikanten Anstieg der stimulierten Speichelfließrate nachweisen konnten. Ebenfalls zu einem Anstieg der Ruhespeichelfließraten führten Untersuchungen von Mäkinen et al. (1996a). Als Probanden standen 10 jährige gesunde Schüler zur Verfügung. In 3 unterschiedlichen Probandengruppen wurde 3- 5 mal täglich über 40 Monate xylitol-, sorbito- oder zuckerhaltige Kaugummi gekaut. Das Ergebnis war ein Anstieg in allen Gruppen der Ruhespeichelfließraten der Anfangs- zur Endmessung, doch diskutierten die Autoren diesen Effekt nicht als reflektorische Aktivierung der Speicheldrüsen, sondern als Ausdruck eines normalen physiologischen Alterungsprozesses in der Entwicklungszeit zwischen 10,2 Jahren und 13,5 Jahren.

Jenkins und Edgar (1989) führten eine umfassende Studie an unterschiedlichen Orten durch. In der Newcastle- Studie wurden bei 73 Studenten mit Durchschnittsalter von 19 Jahren der Gesamtruhespeichel und der stimulierte Gesamtspeichel in einer Anfangsmessung bestimmt. Weitere 3 Speichelmessungen wurden im Abstand von 2 Wochen durchgeführt. Danach schloss sich eine 8- wöchige Testzeit an, in der die Versuchsgruppe 4 mal täglich einen zuckerfreien Kaugummi kauten und harte Nahrung zu sich nahmen, dagegen die Kontrollgruppe ohne Kaugummi weiche Nahrung verzehrte. Im Abstand von 2 Wochen wurden die Speichelmessungen durchgeführt und nach einem weiteren 8- wöchigem Zeitraum mit einer Endmessung abgeschlossen. Im Ergebnis stieg die Ruhespeichelfließrate während der Kauperiode bis zur 2. Messung signifikant und fiel danach wieder ab. Die Fließraten des stimulierten Speichels änderten sich nicht signifikant. Bei der Endmessung waren die Ruhespeichelfließraten der Kaugruppen im Vergleich zu den Messwerten der Kontrollgruppe signifikant höher. Ein Anstieg der Ruhespeichelsekretion wurde mit erhöhter neuronaler Aktivität nicht jedoch mit einer möglichen Drüsenhypertrophie in Verbindung gebracht. Das fehlende Signifikanzniveau bei der stimulierten Speichelfließrate wurde mit dem zu geringen mastikatorischen Effekt des Kaugummikauens erklärt. Für die Toronto- Studie standen 42 Studenten, an denen 3 Vormessungen, 4 Speichelmessungen in der Kau- und Kontrollzeit und keine Endmessung durchgeführt wurde, über 7 Wochen zur Verfügung. Im Ergebnis dieser Studie änderte sich weder die Fließrate des Ruhespeichels noch des stimulierten Speichels. Den Misserfolg der Toronto-Studie erklärten die Autoren mit der fehlenden Bereitschaft der teilnehmenden Probanden den Kaugummigebrauch mit zusätzlicher harter Nahrung zu kombinieren.

Ähnlich dem Ergebnis der Toronto- Studie konnte auch in anderen Untersuchungen kein statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen verstärkter Kaugummimastikation und einer Fließratenerhöhung im Ruhespeichel und/oder im stimulierten Speichel nachgewiesen werden. Ohne Interpretation des Ergebnisses untersuchte Rekola et al. (1989) die Wirkung von Xylitkaugummi auf den stimulierten Gesamtspeichel und die Zahnplaque bei 20 kariesaktiven Personen und konnte nach einer 4- wöchigen Kauperiode mit 5

mal täglichen Kaugummigebrauch keine Erhöhung der Speichelsekretionsrate nachweisen.

Aguirre- Zero et al. (1993) unterteilte 10 normalsalivierende Probanden in 3 Gruppen und ließ für einen Zeitraum von 14 Tagen jeweils 5 mal täglich für 10 Minuten entweder einen xylitol-haltigen-, einen saccharose-haltigen- oder einen sorbitol- haltigen Kaugummi kauen. Gegenüber der Kontrollgruppe zeigten die Werte aller 3 Kaugruppen keine signifikante Veränderung des Ruhe- und des stimulierten Speichels im Vergleich zwischen Anfangs- und Endmessung. Neben dem zu kurz gewählten Untersuchungszeitraum vermuteten die Autoren, dass eine Speichelstimulation bei Probanden mit Normsalivation nicht mehr möglich ist. Mit den Daten der vorliegenden Studie kann diese Vermutung allerdings dahingehend widerlegt werden, dass nach 8- wöchiger Stimulation bei den Probanden mit Normsalivation der Kaugruppe eine statistisch signifikante Steigerung der Speichelfließrate nachgewiesen wurde. Mit einem ebenfalls zu kurz gewählten Untersuchungszeitraum von nur 14 Tagen erklärten Söderling et al. (1997) ihre Ergebnisse aus den Untersuchungen an 37 gesunde Zahnmedizinstudenten zwischen 23 und 25 Jahren, die vor der Studie mindestens ein Jahr xylitol- haltige Produkte konsumiert hatten. Nach einer einmonatigen Karenz von xylitolhaltigen Nahrungsmitteln vor der 1. Untersuchung kauten die Probanden 3- 5 mal täglich einen xylitolhaltigen, einen xylitol- sorbitolhaltigen oder einen ungesüßten Kaugummi. Zwischen Anfangs- und Endmessung der Fließraten des Ruhe- und stimulierten Speichels konnten keine signifikanten Unterschiede gesichert werden. Neben einem zu kurz gewählten Untersuchungszeitraum ist auch eine zu kurz gewählte Kauphase ausschlaggebend für keinen signifikanten Anstieg der Fließraten. Wennerholm et al. (1994) untersuchten bei 20 gesunden Probanden im Alter von 25,5 Jahren den Gesamtruhespeichel und den stimulierten Gesamtspeichel in einer 25- tägigen Versuchsreihe, wobei die Probanden 12 mal täglich für 5 Minuten Kaugummi verschiedener Süßstoffkonzentrationen kauten und keinen signifikanten Anstieg der Fließrate zum Ergebnis hatten.

In einer groß angelegten Studie mit 324 Kinder im Alter von 11- 14 Jahren ließen Mäkinen et al. (1989) über 3 Jahre jedes Kind 3 Kaugummis pro Tag kauen. Im Abstand von einem Jahr wurden die stimulierten Gesamtspeichelfließraten gemessen und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Eine signifikante Veränderung der Fließraten konnte nicht nachgewiesen werden. Es wird vermutete, dass eine langfristige, reaktive Sekretionssteigerung des stimulierten Speichelflusses durch mastikatorische Reize bei noch wachsenden Speicheldrüsen von Kindern nicht auslösbar ist.

Untersuchungsergebnisse von Probanden mit reduziertem Speichelfluss sind in der Literatur nur gering verfügbar und liefern unterschiedliche Resultate.

Bei 53 Probanden mit einer medikamentenbedingten objektiven Xerostomie wurde die Beeinflussung der Speichelfließraten von Simons et al. (1997) untersucht. Im Abstand von 14 Tagen wurden stimulierte Speichelproben entnommen und die Probanden geteilt. Während die Testgruppe 2 mal täglich einen xylitol- chlorhexidinhaltigen Kaugummi nach dem Essen für 10 Minuten kaute, bekam die Vergleichsgruppe nur einen xylitol-haltigen Kaugummi. Nach 14 Tagen konnte unabhängig der Kaugummizusammensetzung kein signifikanter Unterschied zwischen den Fließraten der stimulierten Speichelproben nachgewiesen werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Aagaard et al. (1992) die 43 Probanden mit subjektiven Xerostomiebeschwerden untersuchten, von denen 28 Probanden über einen Gesamtruhespeichel $< 0,1\text{ml/min}$ verfügten (objektive Xerostomiebeschwerden). Während einer 14- tägigen Kauperiode von 2 Kaugummiarten mit Geschmackszusatz und einer geschmacksneutralen und einer zufälligen Verteilung auf die Probanden konnte nach Abschluss der Untersuchung zwar eine Erhöhung oder Reduzierung der Speichelfließraten stichprobenartig erfasst werden aber für keine der 3 Kaugummiarten eine signifikante Erhöhung der Ruhespeichelfließrate und stimulierten Speichelfließrate im Vergleich zur Ausgangsmessung festgestellt werden. Einen Vergleich von Kaugummistimulation und dem Gebrauch von Lutschpastillen führte ebenfalls zu keiner signifikanten Veränderung der stimulierten Speichelfließrate. Zu diesem Ergebnis gelangten Rinsheim und Arneberg (1993) in dem sie die Speichelfließraten von 18 Rheumatikern im Alter von $57,5 \pm 8,6$ Jahren mit objektiven Xerostomiewerten untersuchten. Der Einfluss von Xylitolkaugummi, der vom 1.- 4. Tag 2x täglich und vom 5.-14. Tag 5x täglich für je 30 Minuten gekaut wurden, ist mit den 4- 8x täglich für 6- 10 Minuten gelutschten xylitol-gesüßte Lutschpastillen verglichen worden. Innerhalb der 2- wöchigen Versuchszeit zeigte sich keine Signifikanz zwischen Ruhespeichel und

stimuliertem Speichel in der Anfangs-, Zwischen- und Endmessung. Ursache der geringen Sekretionssteigerung vermuteten die Autoren in einem zu kurz gewählten Vergleichszeitraum von 2 Wochen. Eine signifikante Steigerung der Speichelfließrate durch mastikatorische Stimulation ist nur unter Einhaltung einer längeren täglichen Kauaktivität durch Stimulans zu erreichen. Dabei ist eine funktionelle Anpassung des Drüsenparenchyms möglich, die jedoch nach Einstellung des mastikatorischen Reizes reversibel ist und in den Ausgangszustand zurückgleitet. Über den zeitlichen Verlauf der Rückbildung und der zeitlich unbegrenzten Stimulation bis zum sogenannten Sättigungsbereich fehlen noch Ergebnisse. Umgekehrt konnte der Minimalzeitraum für eine signifikante Steigerung der Fließraten noch nicht definiert werden. Die in der vorliegenden Studie gewählte tägliche Kauphase von 20 Minuten und der Stimulationszeitraum von 8 Wochen hat sich für den Nachweis einer Sekretionssteigerung als optimal erwiesen.

Ein Anfangswert der stimulierten Speichelfließrate wurde bei den Kaugruppenprobanden mit Normsalivation im Ruhespeichel nach den ersten beiden Minuten von $1,30 \pm 0,36$ ml/min gemessen und lag um 333 % höher als die Fließrate des Ruhespeichels ($0,39 \pm 0,12$ ml/min). Die stimulierten Speichelfließraten ($1,55 \pm 0,54$ ml/min) der Kontrollgruppenprobanden mit Normsalivation waren um 455 % höher als die Ruhespeichelfließrate ($0,34 \pm 0,13$ ml/min). Mit fortschreitender Stimulationsdauer fiel die Fließrate des stimulierten Speichels bis zu einer Plateauphase ab und lag nach 20 Minuten bei einem Wert von $0,41 \pm 0,16$ ml/min (Kontrollgruppe $0,54 \pm 0,17$ ml/min) immer noch um 105% (Kon= 158%) höher als die Ruhespeichelfließrate.

Noch deutlicher fielen die Messwerte bei den Probanden mit Hyposalivation/Xerostomie aus. Hier betrug die Steigerung gegenüber dem Ruhespeichel ($0,17 \pm 0,03$ ml/min) sogar 670% ($1,14 \pm 0,34$ ml/min) bei der Kaugruppe und 687 % bei der Kontrollgruppe (RS= $0,15 \pm 0,09$ ml/min; SS= $1,03 \pm 0,36$ ml/min). Nach 20 Minuten lag der stimulierte Speichel der Kaugruppe noch 218% ($0,37 \pm 0,18$ ml/min) über dem Ruhespeichelwert. In der Kontrollgruppe wurden $0,35 \pm 0,13$ ml/min errechnet und damit 233 % mehr als die Ruhespeichelfließrate.

Bei der Endmessung wurde dieser abfallende Zeitverlauf der stimulierten Speichelsekretion bestätigt. Bei den Probanden der Kontrollgruppe wurden mit

einer Ruhespeichelfließrate von $0,37 \pm 0,15$ ml/min bei den Normprobanden sowie $0,12 \pm 0,11$ ml/min in der Hypo/Xero Gruppe und einer Steigerung von 413 % auf $1,53 \pm 0,51$ ml/min (Norm) bzw. 958% $1,15 \pm 0,49$ ml/min (Hypo/Xero) ähnliche Werte wie in der Anfangsmessung ermittelt. Auch die Kaugruppenprobanden mit Normsalivation kamen bei $0,55 \pm 0,12$ ml/min im Ruhespeichel und 314% Erhöhung auf $1,73 \pm 0,45$ ml/min zum 1. stimulierten Speichel auf vergleichbare Werte wie zur Anfangsmessung. Die Steigerung der stimulierten Speichelfließrate gegenüber dem Ruhespeichel bei den Probanden mit Hyposalivation/Xerostomie fiel wegen der gesteigerten Ruhespeichelfließrate mit 323% von RS= $0,52 \pm 0,24$ ml/min auf $1,68 \pm 0,33$ ml/min erheblich geringer als zur Anfangsmessung aus und bewegte sich im Bereich der Messwerte von Probanden mit Normsalivation.

Ein Vergleich der Stimulationswirkung von 6 geschmackstoffhaltigen Kaugummis zu 2 Kaugummirohmassen und 2 verschiedenen Lutschpastillen wurde von Dawes und Macpherson (1992) an 22 normalsalivierenden Probanden durchgeführt, indem Messungen des Gesamtruhspeichels und des stimulierten Gesamtspeichels in 1-, 2-, und 5- minütigen Zeitabständen erfolgten. Die stimulierten Fließraten aller Kaugummis waren initial 10- 12 mal höher als die Ruhespeichelfließrate und fielen exponentiell mit der Zeit bis auf ein Plateau ab, sodass nach 20 min nur noch das 2,7- fache der Ruhespeichelfließrate gemessen werden konnte. Die Speichelfließraten der Rohmassen zeigten einen ähnlichen Verlauf und die der Lutschpastillen waren initial 6- 7 mal höher als die Fließraten des Ruhespeichels, zeigten jedoch keinen exponentiell-progredienten Abfall, sondern nur eine leicht abnehmende Tendenz bis zu einem plötzlichen Abfall auf das Ruhespeichelniveau nach ihrer Auflösung. In einer anderen Studie wurde die Speichelfließrate unter Einnahme anderer gustatorischer Wirkstoffe untersucht. Macpherson und Dawes (1993) verglichen bei 33 normalsalivierenden Probanden den Speichelfluss von saccharosehaltigem Kaugummi mit Zitronendrops, die bei beginnender Auflösung erneuert wurden. In 1-, 2- und 5- minütigen Zeitabständen wurden Ruhespeichel, stimulierter Speichel gemessen, der Speichelsaccharosegehalt analysiert und die Speichelfilmfließgeschwindigkeit bestimmt. Nach der Initialmessung war die durch Kaugummi und Zitronendrops stimulierte Speichelfließrate 10 mal höher als die Ruhespeichelfließrate und fiel exponentiell mit der Zeit bis zu einer

Plateauphase ab und blieben beide während der 20-minütigen Stimulationsphase auf gleichem Niveau .

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass durch die 20-minütige Stimulation in der Gruppe mit reduziertem Speichelfluss (Probanden mit Hyposalivation/Xerostomie im Ruhespeichel) in der Anfangsmessung eine signifikante Steigerung der Fließrate um 688% (nach den ersten beiden Minuten, $SS1 = 1,1 \pm 0,32 \text{ ml/min}$) im Vergleich zur Ruhespeichelfließrate ($RS = 0,16 \pm 0,05 \text{ ml/min}$) erzielt wurde. Das Ausmaß dieser Steigerung lag nach 20 Minuten immerhin noch bei 225%.

Im Vergleich dazu betrug die Steigerung der entsprechenden Sekretionsraten bei Probanden mit Normsalivation nur 384% ($RS = 0,37 \pm 0,12 \text{ ml/min}$ zu $SS1 = 1,42 \pm 0,46 \text{ ml/min}$) bzw. 127% (RS zu SS 10 nach 20 min.). Hierbei erfolgte keine getrennte Darstellung von Kau- und Kontrollgruppe da beide Gruppen ähnliche Verlaufsmuster zeigten.

Für den in der hier vorliegenden Studie und in anderen Studien gleichermaßen bestätigten kontinuierlich-exponentiellen Abfall der stimulierten Speichelfließrate nach Kaugummistimulation existieren 3 verschiedene Arbeitshypothesen:

1. Die in den Drüsenzellen gespeicherten Depots werden initial entleert und der weitere Nachschub der Metaboliten und der Elektrolyte für die Speichelneusynthese kann diese initiale Sekretionsleistung nicht aufrecht erhalten.
2. Eine „zentrale Ermüdung“ im Speichelzentrum oder eine Adaptation der peripheren Mechanorezeptoren lässt den Reflex zur Sekretion und Neuproduktion verringern.
3. Das Stimulansmittel wird durch Änderung seiner Konsistenz (weicher), durch Volumreduktion und Gewichtsverlust sowie in seiner Zusammensetzung schwächer.

Auf der Basis des Nachweises einer gleichbleibend hohen Sekretionsleistung für einen Zeitraum von 20 Minuten, bei Stimulationen durch saure Geschmacksstoffe bis zu 3 Stunden und konstanter Reizintensität, können die Hypothesen 1 und 2 verworfen werden (Macpherson und Dawes, 1993; Shannon et al. 1974). Eine „zentrale Ermüdung“ tritt vermutlich erst nach Stunden auf. Eine relativ konstante Sekretionsrate konnten Gerke und Klemm (1952) nach mehrstündigem Kauen feststellen und erst eine Reduktion der

Sekretionsleistung von 20% nach 6- 8 stündigem Gebrauch. Die verschiedenen Stimulantien zur Speichelsekretion können den mastikatorischen und den chemisch-gustatorischen Stimulationsmitteln zugeordnet werden, die in Abhängigkeit von Konzentration und chemischer Struktur einen unterschiedlichen Stimulationsreiz auslösen können.

Wegen der Abweichung vom Konzept (z.B. anderer Kaugummityp, unterschiedliche Sammelzeit für die stimulierten Speichelmengen, Speichelart etc.) sind die nach folgenden Studien zur Effektivität verschiedener Stimulantien mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie nur begrenzt vergleichbar. Die durch unterschiedliche Konzentrationen von Zitronensäure (0,5%, 1%, 2%) im Kaugummi erzeugte Speichelfließrate wurde von Guinard et al. (1997) an 13 Probanden untersucht. Die Sekretionsrate verstärkte sich mit steigender Säurekonzentration. Keine lineare Zunahme der Sekretionsrate konnte Ericson (1971) beim Vergleich verschiedenen Konzentrationen von Zitronensäure (1%, 6%, 10%) feststellen. Unterschiedliche Geschmackstimuli verwandte Feller et al. (1965) an 9 männlichen Probanden. Er verabreichte 4 verschiedene Konzentrationen von Zitronensäure, eine Saccharoselösung, eine Natriumchloridlösung und eine Kombination aller dieser Lösungen. Süße und salzige Geschmackskomponenten zeigten bei der Messung des Parotisspeichels eine lineare Korrelation, während die saure Komponente eine mehrfach höhere Sekretionsrate ohne lineare Korrelation erzeugte. Bei Verwendung der Kombinationslösungen wurde eine geringere Sekretionsrate als bei der Summe der Einzelkomponenten nachgewiesen. In einer ähnlichen Studie wies Froehlich et al. (1987) unter Verwendung von 3 verschiedenen Konzentrationen von Zitronensäure, von Saccharoselösung, von Natriumchloridlösung und Stärkelösung nach Messung des unilateral stimulierten Parotisspeichels eine lineare Korrelation zwischen Konzentration und Fließrate bei abnehmender Sekretionsrate in der Reihenfolge Natriumchlorid, Saccharoselösung, Stärke nach. Bei der Zitronensäure korrelierten Konzentration und Fließrate nicht genau, jedoch wurde eine ca. 300% höhere Sekretionsrate gemessen.

Die mastikatorische Komponente zur Steigerung der Sekretionsrate wurde an 10 gesunden Probanden untersucht, indem Brot und Sellerie mit Parafilm und destilliertem Wasser bei 2 unterschiedlichen Kaufrequenzen verglichen wurden.

Messungen des stimulierten Parotisspeichels ergaben die höchste Fließrate nach Mastikation von Brot, eine schwächere Fließrate nach Sellerieverzehr, danach Parafilm und destilliertes Wasser. Mackie und Pangborn (1990) kamen zu dem Resultat, dass die Stärke der Fließrate durch die Konsistenz des Kaukörpers und die Kaukraft der Zerteilung des Speisebolus bestimmt wird.

Der Einfluss von Zitronensäure (2%) als Speichelstimulans bei Xerostomikern wurde von Ben-Arey et al. (1985) in einer Studie nachgewiesen. Von den 295 teilnehmenden Probanden gehörten 11% der Gruppe der Xerostomiker an die gegenüber den normalsalivierenden Probanden einen prozentual deutlichen Anstieg der stimulierten Speichelfließrate zeigten.

Untersuchungen zur Speichelstimulation bei 34 Xerostomikern führten Abelson et al. (1990) mit sorbitolhaltigen Lutschpastillen durch. Im Ergebnis zeigte die Verwendung von Sorbitolzusatz in den Pastillen eine signifikante Erhöhung der stimulierten Gesamtspeichel- und Parotisspeichelfließrate im Vergleich zu den nicht stimulierten Fließraten. 1990 konnte unter Verwendung von sorbitolhaltigem Kaugummi die signifikante Erhöhung von Gesamtruhespeichel und Parotisspeichel von Abelson et al. bei 20 Xerostomikern bestätigt werden. Mit gleichen Stimulantien untersuchte Markovic et al. (1988) und berichteten von einer signifikanten Zunahme des Gesamt- und Parotisspeichelflusses nach Stimulation bei 19 Probanden mit Xerostomiebeschwerden. Sorbitol- xylitolhaltiger Kaugummi, sorbitolhaltige Lutschpastillen und Speichellersatzspray wurde in einer Studie mit 80 Xerostomikern von Stewart et al. (1988) verglichen. Im Ergebnis konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Stimulationsintensität zwischen Kaugummi und Lutschpastillen nachgewiesen werden, signifikant niedriger hingegen fiel die Fließrate nach Speichelspraygabe aus. Die Daten dokumentieren eine stärkere Effizienz der stimulatorischen Wirkung von Kaugummis und anderen gustatorisch-mastikatorisch wirksamen Stimulantien bei Probanden mit reduziertem Speichelfluss gegenüber Probanden mit Normsalivation.

4.3 Wirkung von Kaugummi auf die pH- Werte

Die statistische Auswertung der pH- Werte bestätigte eine nicht signifikante Veränderung der pH- Mittelwerte des Gesamtruhespeichels im Vergleich zwischen Anfangs- und Endmessung von $6,62 \pm 0,47$ auf $6,66 \pm 0,54$ in der Kaugruppe und von $6,33 \pm 0,51$ auf $6,42 \pm 0,43$ in der Kontrollgruppe. Eine signifikante Veränderung des pH- Mittelwertes des stimulierten Speichels (Kaugruppe von $7,41 \pm 0,20$ auf $7,29 \pm 0,19$, Kontrollgruppe von $7,28 \pm 0,33$ auf $7,48 \pm 0,21$) war ebenfalls nicht nachweisbar. In der vorliegenden Studie konnte eine statistisch strenge Korrelation zwischen dem pH- Wert und der Speichelfließrate (RS; SS) nachgewiesen werden, die den Zusammenhang zwischen abnehmender Fließrate und kleiner werdendem pH- Wert (und vice versa) belegt. Anderslautende Ergebnisse von Dawes und Macpherson (1992) ergaben ein relatives konstantes pH- Wert- Niveau des stimulierten Speichels nach Kaugummistimulation, obwohl die Fließrate graduell abfiel, und erklärten diesen Verlauf auf der Basis einer Studie von Dawes (1969) mit der Zunahme der Hydrogenkarbonatkonzentration bei fortschreitender Dauer der Stimulation. Eine statistisch strenge Korrelation zwischen Pufferkapazität und Sekretionsrate bezogen auf den Gesamtruhespeichel und den stimulierten Speichel ergaben Untersuchungen von Fure und Zickert (1990). Das Bikarbonatsystem stellt mit 85% das effektivste Puffersystem des Speichels mit einer breiten Pufferkapazität dar (Schmidt 1982), das erst nach Überschreiten dieser Pufferkapazität zu einer Veränderung des pH- Wertes führt. Eine erhöhte Bikarbonatkonzentration durch eine verstärkte Sekretionsleistung bewirkt eine erhöhte Pufferkapazität, eine Reduzierung der Säurekonzentration und verhindert den Abfall des Speichel- pH- Wertes. Bei einer reduzierten Ruhespeichelfließrate ist die Pufferkapazität des Speichels zur Stabilisierung des pH- Wertes bei einem hohen Säuregehalt der Plaque sehr gering, der pH- Wert bewegt sich weiter in Richtung saures Milieu. Demgegenüber steht eine erhöhte Pufferkapazität nach Speichelstimulation für neutrale Plaque pH- Werte und für ein ökologisches Gleichgewicht in der Mundhöhle.

4.4 Altersgruppenvergleich und Geschlechtsvergleich

Die Altersgruppen des gesamten Probandenkollektives bis 35 Jahre und über 35 Jahre wurden miteinander verglichen. Männliche Probanden zeigten im Vergleich zu den weiblichen Probanden eine signifikant höhere Fließrate des stimulierten Speichels, die Ruhespeichelfließrate war erhöht erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau.

Eine bis zu 25% geringere Ruhespeichelfließrate bei 61 gesunden Frauen im Alter von 20- 80 Jahren gegenüber einer männlichen gesunden Probandengruppe gleichen Alters konnten Percival et al. (1994) nachweisen und auch Untersuchungen von Heintze et al. (1983) an 286 gesunden weiblichen Probanden ergaben eine signifikant niedrigere Ruhe- und stimulierte Speichelfließrate im Vergleich zu gesunden Männern (n= 343) in der Altersspanne von 15- 74 Jahren. Unberücksichtigt blieb bei beiden Untersuchungen der Einfluss der Menopause bei den weiblichen Probanden, da nur die Gesamtprobandenzahl weiblicher Patienten den männlichen Probanden gegenüberstand. Gesunde Frauen zeigten in Untersuchungen von Wardrop et al. (1989) während und nach der Menopause eine höhere orale Beschwerdesymptomatik, demgegenüber wurden vor der Menopause keine Beschwerden diagnostiziert. Mit Beginn der Menopause fiel zudem die Ruhespeichelfließrate rapide ab. Bei einem Vergleich von 117 gesunden Frauen nach der Menopause und 199 gesunden Probandinnen vor der Menopause wurde von Parvinen (1984) bei ersterer Gruppe eine signifikant niedrigere stimulierte Speichelfließrate gegenüber der zweiten Gruppe festgestellt. Die Ergebnisse erklärten die Autoren mit dem Östrogendefizit in der Menopause, das sich nach Hormontherapie wieder normalisieren kann.

In Untersuchungen außerhalb der Menopause an 212 Frauen der Altersgruppe 76, 81 und 86 mit Medikamenteneinnahme wurde in einem Vergleich von Närhi et al. (1992) mit einer männlichen Gruppe von 76 Probanden gleicher Altersgruppe mit Medikamenteneinnahme zwar eine signifikant niedrigere Gesamtruhespeichelfließrate der Frauen festgestellt, einen Unterschied der stimulierten Gesamtspeichelfließrate jedoch nicht nachgewiesen. Inwieweit die Medikation unterschiedlichen Einfluss auf die weiblichen und männlichen Probanden hat blieb unberücksichtigt.

Bei der Betrachtung des Alterseinflusses auf die Speichelsekretion wurden die Altersgruppen bis 35 Jahren und über 35 Jahren gegenüber gestellt. In ihrer Auswertung konnten aufgrund des relativ jungen Probandengutes keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Ruhespeichelfließrate und die stimulierte Speichelfließrate stieg in beiden Gruppen nach 8-wöchiger Untersuchungszeit an erreichte aber kein Signifikanzniveau. Eine Abnahme der Speichelsekretion mit zunehmendem Alter war aufgrund der Altersstruktur der Untersuchungsgruppen nicht zu erkennen.

Aus der Literatur sind Untersuchungen zu einer altersbedingten Speichelsekretionsminderung bekannt. Percival et al.(1994) wies nur eine altersbedingte Abnahme der Ruhespeichelfließrate beider Geschlechter nach, die stimulierte Fließrate des Parotisspeichels blieb unverändert. Dagegen wurde von Närhi (1992) in der bereits erwähnten Studie keine signifikante Abnahme der Ruhespeichelfließrate in der Altersgruppe 76, 81, 86 Jahre nachgewiesen, wobei die stimulierte Speichelfließrate in der Gruppe der 76-jährigen Probanden signifikant höher lag als in der Gruppe der 86-jährigen Probanden. In einem vergleichbaren Alterskollektiv von Mäkila (1977) konnte eine signifikante Veränderung der stimulierten Speichelfließrate aber nicht nachgewiesen werden. Heintze et al. (1983) stellten für die Ruhespeichelsekretion bei gesunden Frauen eine negative Korrelation zum Alter fest, die dagegen bei männlichen Probanden nicht nachweisbar war. Percival et al. (1994) konnten für beide Geschlechter eine altersabhängige Abnahme der Ruhespeichelfließrate verifizieren, die aber den stimulierten Parotisspeichel nicht betraf. Untersuchungen von Ship, Fox und Baum (1991) wurden bestätigt, die in einem gesunden Kollektiv von 102 Probanden beider Geschlechtes im Alter von 20-90 Jahren keine altersabhängigen Veränderungen der stimulierten Speichelfließrate nachwiesen. Auch Parvinen und Larmas (1992) konnte im Vergleich von 316 gesunden Frauen zu 326 gesunden Männern in einer Altersspanne von 30 – 70 Jahren keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Fließrate des stimulierten Speichels feststellen.

Die physiologischen Alterungsprozesse des gesunden Menschen werden auch in den Speichelorganen deutlich, indem sich möglicherweise die Regenerationsfähigkeit des epithelialen Drüsenparenchyms verlangsamt und bis hin zur Drüsenparenchymatrophie führen kann. Durch biologische

Kompensationsmöglichkeiten machen sich diese Veränderungen erst im hohen Alter bemerkbar und sind bei dieser Untersuchung unberücksichtigt geblieben.

4.5 Wirkung von Kaugummi auf den Oralstatus

Oralpathologische Veränderungen, ausgelöst durch reduzierten Speichelfluss, führen zu Störungen des biologischen Gleichgewichtes in der Mundhöhle. Der Schutz der Zähne, der Schutz für die Mundschleimhaut, die Begrenzung des Wachstums der Mikroorganismen, der Schutz vor pathogenen Keimen und die Selbstregulation (Maiwald 1993, Lehmann 1995) wären in notwendiger Weise nicht mehr möglich.

In der vorliegenden Studie konnte eine negative Korrelation zwischen der Ruhespeichelfließrate und den einzelnen Oralindices nachgewiesen werden. In der Anfangsuntersuchung wurde für den SB- Index bei den Probanden mit Hyposalivation/Xerostomie ein Mittelwert von $49,14 \pm 23,34$ gegenüber einem Mittelwert von $43,32 \pm 19,12$ bei Probanden mit Normsalivation registriert. Die damit dokumentierte höhere Blutungsneigung könnte als Symptom einer durch die verringerte bakterizide Speichelwirkung entstandene Gingivitis interpretiert werden. In der 2. Untersuchung nach 8 Wochen ergab sich ein SBI Wert von $37,29 \pm 12,70$ für Probanden mit Hyposalivation und $35,63 \pm 15,25$ für Normsalivation. Beim AP- Index lag der Anfangsmittelwert der Probanden mit Hyposalivation/Xerostomie bei $45,75\% \pm 25,32$ und bei $41,16\% \pm 8,96$ für die Probanden mit Normsalivation. Nach 8- wöchiger Stimulation veränderte sich der API auf $36,75\% \pm 20,87$ bei Probanden mit Hyposalivation und auf $30,53\% \pm 9,62$ bei Probanden mit Normsalivation. Auch bei der Auswertung der anderen Oralindizes wie CPITN und OHI wurden ähnlich schlechtere Werte der Probanden mit reduziertem Speichelfluss im Vergleich zu den Probanden mit Normsalivation dokumentiert. Der Mucosa- Index wurde vor und nach der 8- wöchigen Stimulationsphase erhoben. In der Anfangsuntersuchung entsprach der Mittelwert der Probanden mit reduziertem Speichelfluss $57,32\%$ und der Probanden mit Normsalivation $53,11\%$. Nach der Stimulationsphase wurde für die Normsalivationsgruppe ein Wert von $42,88\%$ und die verbleibenden Probanden ein Wert von $42,25\%$ ermittelt. Aufgrund des hohen Anteils jüngerer

Probanden ist nur ein tendenzieller Verlauf und keine statistisch signifikante Veränderungen zu erkennen.

Diese Daten liefern deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Oralgesundheitszustand (Zahn-, Gingiva- und Schleimhautstatus) und Speichelfluss. Dabei gibt es bei regelmäßiger und langfristiger (8-wöchiger) Stimulation Anzeichen für eine Verbesserung des oralen Gesundheitszustandes. Eine Verbindung zwischen Speichelfluss und Oralstatus ist in mehreren Studien vor allem im Hinblick auf die Kariesentwicklung bestätigt worden (Sreebny 1989, Edgar u. Geddes 1990, Klimek 1995, Maiwald 1992, Imfeld 1995).

Zahnhalbkaries und Bereiche freiliegender Zahnoberflächen sind prädestinierte Regionen der Kariesneubildung durch Störung oder Verlust der oralen Selbstreinigungsfunktion, der „oralen Clearance“. Spül-, Schutz- und Reinigungsfunktionen können nicht mehr aufrecht erhalten werden. Nahrungsreste verbleiben länger in der Mundhöhle und an den Zähnen, die Retention von Bakterien begünstigt Karies, Entzündungen sowie die Zahnstein- und Konkrementbildung.

Jenkins und Edgar (1991) wiesen in einem Reviewartikel auf die Beziehung zwischen hoher Kariesprävalenz und niedriger Fließrate sowie auf die strenge Korrelation zwischen hoher Kariesrate und geringer Pufferkapazität bei reduziertem Speichelfluss hin.

Mit dem Ziel der natürlichen Speichelstimulation zur Erhaltung der oralen Gesundheit sind viele Studie unter Anwendung von Kaugummi durchgeführt worden. Die Bedeutung des mechanischen Reinigungseffektes durch Kaugummikauen untersuchten schon Gerke und Klemt (1952) mit Hilfe von Fluoreszenzanfärbung der weichen Bekäge und stellten nach 25- minütiger Kauaktivität eine komplette Reinigung des Gebisses fest. In einer quantitativen Plaquemessung konnten Addy et al. (1982) nachweisen, dass eine signifikante Reduktion einer 3 Tage gewachsenen Plaquemenge durch 1- stündiges Kauen von sowohl zuckerhaltigen- als auch zuckerfreiem Kaugummi erreicht werden kann.

Mit der Steigerung der Speichelfließrate wird durch die erhöhte Pufferkapazität des stimulierten Speichels der Plaque- pH- Wert reduziert und damit das Kariesrisiko minimiert. In einem Spülversuch mit 10% Glucoselösung wiesen Stephan und Miller (1943) nach, dass die kariesauslösende Säurebildung an die

Plaque gebunden ist und am belagfreien Zahn ausbleibt. Nach Glucosespülung wurde ein Abfall des pH- Wertes registriert der sich allmählich erst wieder in Richtung Ausgangsniveau bewegte, während der gereinigt Zahn pH- Wert konstant blieb. Maiwald (1992) wies nach, dass ein durch Trinken einer 10%igen Zuckerlösung unter die kritische Marke von 5,5 gefallener pH- Wert durch das Kauen von Kaugummi wieder normalisiert werden kann.

Besondere Bedeutung kommt dem Zuckerersatzstoff Xylitol im Kaugummi zu, da dieser durch seine bakteriostatischen Wirkung gegenüber *Streptococcus mutans* für die Plaquereduktion mitverantwortlich ist (Assev und Scheie 1986, Dodds et al. 1991, Moss 1994, Wennerholm 1994). Xylitolhaltiger Kaugummi wurde auch überlegen den sorbitolhaltigen Stimulantien getestet. Mäkinen et al. (1995a) bestätigte in einer klinischen Studie mit 1277 Schulkindern die Senkung der Kariesrate durch Verwendung von xylitol- halten Kaugummi gegenüber sorbitolhaltigen Kaugummi. Ein leichter Kariesanstieg hingegen wurde bei der Verwendung von saccharosehaltigem Kaugummi festgestellt. Eine Studie des Plaquetrockengewichtes von Grenby et al. (1982) zeigte, dass xylitol- haltiger Kaugummi eine stärker Plaquereduktion vermittelt als saccharose- haltiger Kaugummi. Rekola et al. (1980) dokumentierten eine signifikante Reduktion des Plaquefrischgewichtes nach 4- wöchigem Gebrauch (6 mal täglich für 10 Minuten) gegenüber dem Gebrauch von sorbitol- xylitol-haltigen Produkten und sorbitolhaltigem Kaugummi die keine signifikante Veränderung zeigten bei einer Untersuchung an 33 Zahnmedizinstudenten. Nach einer 4- 6 jährigen Kauzeit eines xylitol- sorbitolhaltigen Produktes konnten Söderlin et al. (1991) eine Reduktion des Plaquefrischgewichtes gegenüber der Kontrollgruppe feststellen. In eine Anschlussstudie wurde eine signifikante Verringerung des Gewichtes der von allen verfügbaren Zahnflächen entnommenen frischen Plaque nach 3- 5 mal täglichen Kaustimulation eines xylitol-haltigen und eines xylitol- sorbitolhaltigen Kaugummis in einem Versuchszeitraum von 14 Tagen registriert (Söderling et al., 1997). Der alleinige Gebrauch einer Kaugummirohmasse brachte dagegen keinen Effekt auf die Plauegewichtesreduktion. Inwieweit die Reinigungs- oder Spülwirkung des Speichels durch die Kaugummistimulation ausschlaggebend für dieses Ergebnis ist können die Autoren nicht mit Bestimmtheit sagen. Sie führen den Plaquemengenrückgang eher auf die bakteriostatische Wirkung von Xylitol zurück, wobei Sorbitol den eher schwächeren Einfluss auslöste. Dieser

Zusammenhang kann für die Verbesserung der API- Werte in der Enduntersuchung der vorliegenden Studie nur eingeschränkt postuliert werden. Da die Verbesserung der API Werte gleichermaßen in der Kau- wie auch in der Kontrollgruppe zu registrieren war, ist hauptsächlich der psychologischen Wirkung der Teilnahme an dieser Studie und der damit verbundenen erhöhten Oralhygiene zu verdanken. Möglicherweise praktizieren die Probanden in beiden Gruppen angesichts der zu erwartenden Endmessung zwischenzeitlich eine verstärkte Mundhygiene die sich in verbesserten Oralindizes niederschlägt.

Keine signifikante Veränderung der Plaquebildung nach 33- tägiger Kaustimulation mit xylitol- und xylitol- sorbitolhaltigen Produkten konnte Scheie et al. (1998) mit Bestimmung des Plaquetrockengewichtes und des Plaqueproteingehaltes zwischen Anfang- und Enduntersuchung nachweisen.

Die Effektivität von xylitol- haltigem Kaugummi zur Unterstützung der Selbstreinigungsfunktion in der Mundhöhle nach Glucosezufuhr wies Mouton (1993) nach. Die Bestimmungen der Glucosekonzentration nach Spülung mit Glucoselösung führten Hase et al. (1992) durch, nach Verzehr kohlenhydratreicher Nahrung testeten Wennerholm und Emilson (1989). Beide Studien gelangten zu dem Ergebnis, dass durch mehrfach täglichen und mehrwöchigen Kaugummigebrauch die Glycoseclearance signifikant reduzieren werden kann. In einer Versuchszeit von 2 Jahren untersuchten Möller und Poulsen (1973) die Kariesprogression und den Plaquereinigungseffekt nach Gabe von sorbitol- haltigem Kaugummi bei 174 Schulkindern 3 mal täglich. Im Vergleich standen 166 Kinder ohne Kaugummigabe. Ein Vergleich des Loeplaque- index beider Gruppen zeigte keine signifikante Plaquereduktion der Kaugruppe.

Zu den kariesprotektiven Effekten des stimulierten Speichels gehören neben Pufferfunktion, Glucoseclearance und Verdünnung auch die Remineralisation. Unter Verwendung von xylitol- haltigen und zuckerhaltigen Kaugummi untersuchten Creanor et al. (1992) und Hall (1995) die Remineralisationsdynamik von Schmelzläsionen. Dazu wurde eine kariöse Läsion entweder 2 mal pro Tag mit einer natriumfluoridhaltigen Zahnpasta gereinigt oder 5 mal pro Tag nach jeder Mahlzeit für 20 Minuten Kaugummi gekaut. Nach Abschluss der 7- wöchigen Untersuchung wurde durch das Kaugummikauen eine höhere Remineralisation als nur durch Zahnreinigung

mittels Zahnpasta festgestellt. Im Remineralisationsgrad fand Manning (1992) keinen Unterschied zwischen der Verwendung von xylitolhaltigem oder xylitol-sorbitolhaltigem Kaugummi. In der vorliegenden Studie konnte bei der Enduntersuchung keine signifikante Verbesserung des DMF-T Index in der Kaugruppe nachgewiesen werden. Eine Remineralisation von initialen Kariesschäden durch erhöhten Speichelfluss war einerseits in einer 8- wöchigen Stimulationsphase nicht zu erwarten und andererseits durch den verwandten Index nicht zuverlässig erfasst.

Einen Anstieg der Sekretionsrate und der Pufferkapazität konnten Buhmann et al. (1991) nach 4- wöchiger Anwendung eines 2 mal täglich verordneten Kaudragees mit Hilfe des Gingivaindizes nach Silness und Loe ermitteln. Mäkinen et al. (1995 b) und Mäkinen et al. (1996b) berichteten in 2 Studien über eine Verbesserung des Gingivaindexes nach Silness und Loe, indem sie 87 Probanden über 2 Jahre 5 mal täglich einen xylitolhaltigen oder sorbitolhaltigen Kaugummi kauen ließen. Eine Abnahme der Silness-Loe-Gingivaindexwerte dokumentierten Steinberg et al. (1992) nach 6- wöchigem Gebrauch von xylitol- und sorbitolhaltigem Kaugummi, wobei sorbitolhaltiger Kaugummi einen signifikante Reduktion der Gingivaentzündung verdeutlichte. Ein Vergleich von chlorhexidinhaltigen Kaugummi mit Placebokaugummi ergab nach einer Kauzeit von 4 und 8 Wochen eine deutliche Verbesserung des Entzündungsgrades der Gingiva. Smith et al. (1996) verwandten für die Vergleichsuntersuchung ebenfalls den Gingivaindex nach Silness und Loe. Unter Betrachtung des Gingivablutungsindices konnten in Untersuchungen nach einer Kauperiode von 2 Wochen von Hajola und Liesmaa (1978), nach 60 Tagen von Pakkala et al. (1981) und nach 3 Monaten von Fure et al. (1998) Verbesserungen des Entzündungszustandes der Gingiva unter Verwendung von Xylitol und sorbitolhaltigen Produkten nachgewiesen werden. Die Anwendung von saccharosehaltigen Produkten ließ keine signifikante Veränderung erkennen.

In der vorliegenden Studie war eine Verbesserung sowohl der Mucosaindexwerte von 57,32% auf 42,25% als auch der SBI- Werte von 49,14% auf 37,25% bei den Probanden mit Hyposalivation/ Xerostomie im Vergleich von Anfangs- und Enduntersuchung nachweisbar. Bei den Probanden mit Normsalivation reduzierte sich der Mucosaindex von 53,11% auf 42,88% und der SBI Wert von 43,32% auf 35,63%.

Das Ziel der Behandlung von Probanden mit Mundtrockenheit ist es, das Speicheldefizit in der Mundhöhle auszugleichen und das biologische Gleichgewicht wiederherzustellen. Eine Möglichkeit der Therapie ist die natürliche Stimulation des Speichelflusses über die Kaufunktion. Da der Kauakt den physiologischen Reiz zur Speichelsekretion darstellt, ist es sinnvoll, den Patienten harte und kautensive Nahrungsmittel zu empfehlen. Auch Kaugummi eignet sich zur Speichelflussstimulation, da es eine sehr wirkungsvolle und kontinuierliche Speichelstimulans darstellt und durch Zusatzstoffe, wie zum Beispiel Xylit, mit seiner antiinflammatorischen Wirkung zur Verbesserung des gingivalen Entzündungszustandes beitragen kann.

Mit ähnlichen Stimulantien (sorbitol-xylitol-haltiger Kaugummi, sorbitol- gesüßte Lutschpastille, Speichelersatzspray) untersuchten Stewart et al. (1988) die Möglichkeiten zur Reduktion chronischer Xerostomiebeschwerden bei 80 Probanden. In der Reihenfolge Kaugummi, Spray und Lutschpastille nahm die Effizienz zur momentanen Verbesserung der Beschwerden ab.

Aus den vorliegenden Untersuchungen ist ein Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und Mundtrockenheitsbeschwerden zu erkennen, wobei nach Edgar und O'Mulane (1996) Xerostomiebeschwerden erst nach Reduktion der individuellen Ruhespeichelfließrate um ca. 50% auftreten.

4.6 Der Einfluss von Medikamenten mit xerogenen Nebenwirkungen

4.6.1 Allgemeine Wirkung xerogenen Medikamente an den Speicheldrüsen

Der Wirkungsmechanismus von Medikamenten mit xerogenen Nebenwirkungen basiert auf zwei unterschiedlichen Prozessen:

1. Xerogene Medikamente, deren Wirkstoff die nervale Regulation der Speicheldrüsen durch Blockade der aktivierenden Rezeptoren an den Drüsenepithelzellen, Myoepithelzellen oder den vorgeschalteten Ganglieneithelzellen stören. Dabei handelt es sich um anticholinerg bzw. parasymphatikolytisch wirkende oder adrenerg bzw. sympathomimetisch wirkende Medikamente. Anticholinerg bzw. adrenerg

wirkende Stoffe hemmen die neural gesteuerte Wasser- und Elektrolytsekretion bzw. fördern die Proteinsekretion. Außerdem kann durch adrenerg wirkende Stoffe die Durchblutung der glandulären Kapillargebiete beeinflusst werden. Die Einnahme von Parasympatholytika oder Sympathomimetika verursacht eine Verminderung der Speichelsekretionsrate, die von der Konzentration des Wirkstoffes im Blutspiegel abhängig ist (Edgar u. O'Mullane 1996).

2. Xerogene Medikamente, deren Wirkstoffe zu einer Störung der metabolischen Aktivität der Speicheldrüsen führen. Foth (1995) prägte dafür den Begriff des unspezifischen Angriffs, weil die einzelnen pharmakologischen Interaktionen dieser Störung noch nicht detailliert aufgeklärt sind. Die Sekretionsstörungen werden nicht über eine direkte Einwirkung auf das vegetative Nervensystem ausgelöst. Die Medikamente werden von den Drüsenepithelzellen aufgenommen und blockieren intrazellulär eine oder mehrere Stoffwechselkomponenten der Synthese oder des Sekretionspfades und bewirken eine metabolisch-funktionelle Irritation der Speicheldrüsenzelle.

Aus pharmakokinetischer Sicht haben systemisch applizierte Medikamente keine selektiv-lokale Wirkung auf die Speicheldrüsen, sondern können grundsätzlich über den hämatogenen Weg generalisiert auf alle Gewebe und Organe inklusive des zentralen Nervensystems wirken. Dabei reagieren unterschiedliche Zell- und Gewebetypen verschieden stark auf die Substanzen. Neben der Speicheldrüsenwirkung können daher auch Funktionsstörungen an anderen exkretorischen Organen bzw. Organsystemen oder Störungen in zentralnervösen Regelkreisen (z.B. als Hemmung des Speichelzentrums bzw. der Speichelkerne in der Medulla oblongata oder als Dämpfung der hypothalamischen Afferenzen) auftreten.

Eine objektive Bestimmung des Beschwerdegrades der Probanden ist durch den Einfluss vieler subjektiver Faktoren nicht ohne weiteres möglich. Die graduelle Einteilung unterliegt der Selbsteinschätzung und wird von psychischen und emotionalen Komponenten beeinflusst. Nicht nur die quantitative Erfassung der Beschwerden, sondern auch die durch Mundtrockenheit hervorgerufenen

Missempfindungen zeigen eine individuelle Variabilität die schwierig ist in ein Schema einzuordnen.

4.6.2 Wirkung der Antihistaminika

Zur Arzneimittelgruppe der Antihistaminika gehören chemisch unterschiedliche Substanzen. Während die Antihistaminika der 1. Generation oft die sedierende Wirkung als Nebenwirkung aufweisen und vor allem bei der Behandlung des allergischen Schocks Anwendung finden, gehört das Präparat Lisino mit dem Wirkstoff Loratadin zu den Antihistaminika der 2. Generation. Loratadin ist ein nichtsedierender langwirksamer Histaminantagonist mit einer selektiven, peripheren H₁-rezeptorantagonistischen Aktivität. Während die Aufnahme von Medikamenten in den meisten Geweben aufgrund der relativen Durchlässigkeit der Zell-Zell-Verbindungen der Kapillarwände primär eine Funktion des Blutstroms ist, spielt für die Aufnahme in das zentrale Nervensystem die Lipophilie einer Substanz die zentrale Rolle, denn die Kapillaren sind hier aufgrund von tight junctions zwischen den Endothelzellen und der Struktur der perikapillaren Gliazellen abgedichtet. Die Lipiddoppelschichten der Zellmembranen bilden die zu überwindende Barriere. Loratadin besitzt zwar eine hohe Hydrophilie (Wasserlöslichkeit < 0,05 mg/ml) ist dagegen aber wenig lipophil (Verteilungskoeffizient > 5000). Die wichtigsten erregenden und hemmenden Neurotransmitter (Acetylcholin, Glutamat) können unterschiedliche Rezeptoren aktivieren, die zu einem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration führen. So werden durch Ca²⁺ Ionen die K⁺ und Na⁺ Kanäle geöffnet und sorgen aufgrund ihrer positiven Ladung in der Zelle für eine lokale Depolarisation, während es beim Einstrom von negativen Cl⁻ Ionen zu einer Hyperpolarisation der Nervenzelle und damit einer synaptischen Hemmung kommt (spannungsabhängige Regulation). Eine rezeptorabhängige Regulation entsteht durch Bindung eines Transmitters an Rezeptoren, die zu einer Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Intrazellulärflüssigkeit, einer Aktivierung der in der Membran diffusiblen Proteine und deren Bindung an Enzyme zur Bildung von „second messenger“, wie z.B. Ca²⁺, führt.

So werden die in basolateralen Membranen gelegenen K^+ und Cl^- Kanäle durch Kalzium gesteuert. Neben den cholinergen Aktivitäten ist Kalzium der wichtigste „second messenger“ bei der Mobilisierung der Sekretionsmechanismen der submandibularen Speicheldrüsen. Ebenso werden auch durch freie cytoplasmische Kalziumkonzentrationen die stimulierte Flüssigkeitssekretionen der Speicheldrüsen durch cholinerge Aktivitäten beeinflusst (Wong und Foskett 1991). Inwieweit die Flüssigkeitssekretion unter dem Einfluss von intrazellulärem Kalzium steht ist noch unklar (Aub und Putney 1987, Tayler 1990). Daraus ist abzuleiten, dass die cholinerge Stimulation unter anderem von der Aktivierung der Kalzium-Kanäle abhängig ist (Morris et al 1987; Petersen 1992).

Antihistaminika besitzen eine hohe Affinität zum muskarinergen Membranrezeptor. Auf Grund der lipophilen Eigenschaft sind Mundtrockenheit und respiratorische Mindersekretion Ausdruck der antagonistischen Aktivität am Muscarinrezeptor.

Bei immunologisch aktiven Zellen (Mastzellen) werden bei Ablauf der allergischen Kaskade membrangängige Stoffe gebildet, die auf die vorgeschalteten Nervenendigungen, wie auf Gliazellen, zurückwirken können. Zu diesen Substanzen zählen Lipidabbauprodukte wie Arachidonsäure, ein neugebildeter Entzündungsmediator nach Allergenaktivierung. Diese Substanz kann über die Aktivierung von Kinasen und Phosphatasen wiederum auf Ionenkanäle und Transmitterrezeptoren einwirken (Lichtenstein et al.,2001). So ist wahrscheinlich nicht nur der Wirkstoff Loratadin allein für die anticholinerge Wirkung verantwortlich, sondern auch Abbauprodukte aus der Allergiekaskade. Wie weit solche Substanzklassen anschließend über retrograden Transport zu den Nervenzellsomata wandern können ist noch unklar. Neben den neuronalen Effekten sind zellulär- metabolische Wirkungen bis heute noch nicht nachgewiesen worden. In dieser Studie standen alle 26 Probanden unter der Therapie eines Antihistaminikums. Dabei lagen die Ruhespeichelfließraten in der Anfangsmessung bei einem Probanden im Referenzbereich der Xerostomie und bei 6 Probanden im Referenzbereich der Hyposalivation. Die Ruhespeichelfließraten der restlichen Probanden wurden der Normsalivation zugeordnet. Zudem litten bei der Anfangsuntersuchung nach eigenen Angaben der Probanden 8 unter Xerostomiebeschwerden, wogegen die verbliebenen 18 Probanden unterschiedliche Beschwerdeintensität der Mundtrockenheit

angaben. Für das Auftreten und das Ausmaß der Nebenwirkung sind insbesondere die Dosis, die Häufigkeit und Dauer der medikamentösen Therapie, sowie die pharmakologischen Eigenschaften des Medikaments und die individuelle Disposition (Eliminationsaktivität der Leber) von Bedeutung (Tomizawa 1971, Kiss 1992, Pratzel 1996). Es ist deshalb nicht sinnvoll, einem Arzneimittel die Nebenwirkung Mundtrockenheit generell zuzuordnen, ohne alle individuellen Faktoren des jeweiligen Patienten einzubeziehen (Foth 1995). Nach Sreebny und Schwartz (1986) besitzen über 400 verschiedene Medikamente ein xerogenes Potential. Die häufigste Verordnung von Antihistaminika erfolgt bei allergischer Rhinitis und Pollinose. Aufgrund der Erkrankung gehören die Patienten zu den Mundatmern, da durch Schwellung des Nasenplexus eine nasale Atmung erschwert wird. Das Erscheinungsbild der Mundatmung mit den Symptomen eines trockenen Hals- Nasen- und Mundbereiches verstärkt das subjektive Beschwerdebild der Mundtrockenheit und unterliegt stark individuellen Schwankungen. Eine klare Abgrenzung der Ursachen für Hyposalivation/ Xerostomie ob nur durch Antihistaminikatherapie oder ob nur oder mit der Mundatmung ist nicht möglich. Vielmehr stellt sich ein komplexes Zusammenspiel beider Parameter dar. Die Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit nach Antihistamintherapie wird in der Fachliteratur unterschiedlich beurteilt, wobei lediglich auf die Prävalenz von Mundtrockenheitsbeschwerden als Nebenwirkung ohne objektive Speichelmessung hingewiesen wird. Bei einer empfohlenen Tagesdosis von 5mg beträgt der Anteil der Nebenwirkungen gegenüber einem Placebo 4%. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen beträgt:

- > 1/100 ≤ 1/10 Kopfschmerzen
- > 1/1000 ≤ 1/100 Mundtrockenheit
- > 1/1000 ≤ 1/100 Müdigkeit

In der vorliegenden Studie lagen beide Speichelfließraten der Kau- und Kontrollgruppe mit Beschwerden sowohl in der Anfangs- als auch in der Endmessung signifikant niedriger als die entsprechenden Werte der Probanden ohne Beschwerden. Ein Zusammenhang zwischen positiver Beschwerdeangabe und reduziertem Speichelfluss konnte bestätigt werden.

Die orale Beschwerdeempfindung der Kaugruppenprobanden war während der 20- minütigen Kauphase am Vormittag und am Nachmittag über die 8- wöchige

Stimulationsphase am geringsten. In den Perioden dazwischen lag das Beschwerdeniveau deutlich höher mit einer Akrophase am Morgen und am späten Abend. Im Verlauf der Stimulationsphase vom 1. bis 52. Tag nahm die Beschwerdeintensität signifikant linear ab. Bei den Kontrollgruppenprobanden zeigten sich dagegen keine signifikanten Veränderungen des Beschwerdebildes über den gesamten Untersuchungszeitraum (Abb. 11- 13). Die Tagesprofilkurven am 1. Tag von Kau- und Kontrollgruppe unterscheiden sich im wesentlichen nicht signifikant, dagegen ist im Vergleich der Tagesprofilkurven am 52. Tag eine Signifikanz dahingehend zu erkennen, dass die Kaugruppe gegenüber der Kontrollgruppe einen deutlich niedrigeren Verlauf nimmt (Abb. 11- 13). Die Beschwerdehäufigkeit und der Beschwerdegrad sind von den Fließraten abhängig, d.h. höhere Fließraten reduzieren die Beschwerden, wobei die spezifischen Missempfindungen in erster Linie von der Ruhespeichelfließrate abhängen, die für eine regelmäßige Benetzung der Schleimhaut sorgen. Durch die Speichelstimulation kommt es zu einer positiven Veränderung der Missempfindungen, allerdings nur für die Dauer der Stimulation. Eine langfristige Verbesserung ist nur durch eine Ruhesekretionssteigerung zu vermuten.

Spezifische Xerostomiebefindlichkeiten wie Schluck- und Kaubeschwerden beim Verzehr von trockener Nahrung sind nur bedingt von der Speichelfließrate abhängig und können auch bei normaler Ruhespeichelfließrate auftreten. Die Ergebnisse fanden Übereinstimmung mit den Resultaten von Simons et al. (1997), die die Beschwerdeempfindung von 53 Xerostomikern mit xerogener Medikation unter Kaugummistimulation untersuchten. Nachdem die Probanden xylitolhaltigen und xylitol- chlorhexidinhaltigen Kaugummi pro Tag jeweils 10 Minuten kauten wurden die Fließraten des stimulierten Speichels 2x vor und einmal nach einer 14- tägigen Kauperiode gemessen und die Stärke und Intensität der Beschwerden am Anfang und Ende mittels einer Skala von 5 Abstufungen registriert. 55% der Probanden dokumentierten eine Verbesserung ihrer Beschwerden nach Kaugummigebrauch. Eine signifikante Korrelation zwischen Intensität der xerogenen Beschwerden und Speichelfließrate konnte nachgewiesen werden.

Durch eine langfristige Stimulation mit Kaugummi kann eine Erhöhung der Ruhespeichelfließrate und auch der Fließrate des stimulierten Speichels erreicht

werden. Vor allem die Erhöhung der Ruhespeichelfließrate bedeutet ein Schutzpotential für Zähne und Schleimhäute. Die Effektivität des Schutzpotentials des Ruhespeichels ist zwar nicht so hoch aber gegenüber dem stimulierten Speichel dauerhafter. Untersuchungen mit verschiedenen Speichelstimulantien führten Rinsheim und Arneberg (1993) durch, indem sie 18 Probanden mit objektiver Xerostomie 14 Tage entweder mehrmals täglich für 30 Minuten einen xylitolhaltigen Kaugummi kauten oder 4- 8 mal täglich für 10 Minuten xylitol- gesüßte Lutschpastillen lutschten. Die verbale Auswertung der 3 Stufen Beschwerdesymptomatik (anhaltende Verbesserung, Verbesserung nur in der Kau- oder Lutschphase, keine Verbesserung) am Anfang und Ende der Untersuchung, erbrachte bei 33% eine deutliche Verbesserung ihrer Beschwerden, bei 50% keine spürbare Veränderung weder nach Kaugummikauen noch nach den Lutschpastillen und bei 17% eine kurzfristige positive Veränderung.

Eine medikamenteninduzierte Xerostomie ist meistens reversibel. Nach Absetzung dieser Medikamente stellt sich dann ein normaler Speichelfluss wieder ein. Die Relevanz dieser Medikamente für den Behandlungserfolg kann ein Absetzen allerdings einschränken oder ausschließen. Im anderen Fall kann ein alternativer Medikamentenplan mit einer Ersatzmedikation oder einem veränderten Einnahmemodus hilfreich sein.

5. Empfehlung für die zahnärztliche Praxis

Das Problem der Mundtrockenheit wird künftig nicht nur auf Grund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung, sondern auch durch die medikamentös bedingte erhöhte Lebensqualität weiter an Bedeutung zunehmen.

Für den niedergelassenen Zahnarzt ist die Diagnosefindung der Hyposalivation bis hin zur Xerostomie oftmals schwierig, da die Probanden selten von sich aus die Mundtrockenheit als behandelbares medizinisches Problem erkennen und oft nicht den Mut haben es anzusprechen.

Im Vordergrund der anamnestischen Befragung steht ebenso die Frage nach Einnahme von Medikamenten mit xerogenen Nebenwirkungen. Häufig werden diese Substanzen als Dauertherapie oder Langzeitpräparat, wie bei den saisonalen allergischen Erkrankungen, (Rhinitis, Pollinose, Kontaktallergie etc.) verordnet. Eine regelmäßige intraorale Kontrolle mit Beurteilung der Parameter Karieshäufigkeit, Parodontopathien, trockene Lippen und Speichelsee auf dem Mundboden und Mundgeruch sind typische Hinweise und einfach und sicher zu diagnostizieren. Bei Vorliegen einer Veränderung kann mittels einer einfachen Messung der Fließrate des Gesamtspeichels die Vermutung bestätigt werden und die weitere Therapie eingeleitet werden. Oftmals reicht die Umstellung auf ein anderes Präparat und die Nebenwirkungen reduzieren sich um ein mehrfaches. Der in dieser Studie verwendete Anamnese- und Befunderhebungsbogen hat sich bewährt und ist für die Diagnosefindung geeignet. Vor allem zur Klärung der Ursachen, die ja meist ein multifaktorielles Geschehen sind, stellt er einen wesentlichen Beitrag dar.

In der vorliegenden Studie konnte während der 8- wöchigen Stimulationsphase durch 20- minütiges Kaugummikauen 2 mal täglich eine deutlich höhere Ruhespeichelfließrate nachgewiesen werden. Eine effektive Speichelstimulation durch regelmäßiges Kauen wurde unabhängig vom Lebensalter praktiziert. Während sich jüngere Probanden als unkompliziert erwiesen, kooperierten ältere Patienten erst nach einer kurzen Eingewöhnungsphase. Die Verwendung von zuckerfreien und sorbithaltigen Kaugummis führen dabei zu einer schnelleren Neutralisation des pH- Wertes und verhindern eine zu lange Demineralisation am Zahnschmelz. Dementsprechend sollte in die Planung von

Zahnersatz eine Versorgung mit gutem Kaukomfort zur Gewährleistung einer effektiven mastikatorischen Speichelstimulation einbezogen werden.

Nicht unberücksichtigt sollte die Aufklärung des Patienten über den täglichen Flüssigkeitskonsum bleiben. Um einen angemessenen Hydrationsgrad zu erreichen ist eine Mindesttrinkmenge von 2 Litern bestehend aus Mineralwasser oder ungesüßtem Tee anzuraten, während Kaffee mit seiner dehydrierenden Wirkung nur als zusätzliches Genussmittel zu empfehlen ist.

Das gezielte Kauen von Kaugummi hat sich bestätigt und ist eine therapeutische und praktikable Möglichkeit den xerogenen Nebenwirkungen bestimmter Medikamente entgegen zu wirken und das orale Gleichgewicht wieder zu normalisieren.

Ziel einer zeitgemäßen zahnmedizinischen Prophylaxe ist es die Risikofaktoren, die zu Parodontitis und Karies führen können, näher zu bestimmen. Die Vorhersage der Karies- und Entzündungsentstehung ist nicht das Ziel einer durchgeführten Speichelvolumenmessung, weil zu viele Faktoren Einfluss nehmen. Es kommt vielmehr darauf an, Risikofaktoren in ihrem Ausmaß für das mögliche Krankheitsgeschehen zu erkennen. Die Speicheldiagnostik kann die klinische Untersuchung und Evaluierung (Anamnese, Karieshistorie, Ernährung, Mundhygiene) keinesfalls ersetzen. Sie liefert aber wertvolle zusätzliche Informationen, um Risikofaktoren zu erkennen, zu behandeln, zu kontrollieren und vorzubeugen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aagard A, Godiksen S, Teglers PT, Shiodt M, Glenert U (1992) Comparison between new saliva stimulants in patients with dry mouth: a placebo controlled double-blind crossover study, *J Oral Pathol Med* 21:376-380
2. Abelson DC, Barton J, Mandel ID (1990) The effect of Chewing Sorbitol-Sweetened Gum on Salivary Flow and Cemental Plaque pH in subjects with Low Salivary Flow, *Journal of Clin Dent* 2(1):3-5
3. Addy M, Perriam E, Sterry A (1982) Effects of sugared and sugar-free chewing gum on the accumulation of plaque and debris on the teeth. *J Clin Periodontol* 9:346-354
4. Äguirre- Zero O, Proskin HM (1993) Effect of Chewing Xylitol Chewing Gum on Salivary Flow Rate and the Acidogenic Potential of Dental Plaque, *Caries Res* 27: 55-59
5. Ainamo J, Barmes D, Baegrie B, Cutress T, Martin J, Sardo- Infirri J (1982) Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Int Dent J* 32:281-291
6. Ainamo J, Asikainen S, Ainamo A, Lathinen A, Sjöblom M (1979) Plaque growth while chewing sorbitol and xylitol simultaneously with sucrose flavored gum. *J Clin Periodontol* 6:397-406
7. Anderson GB, McLean TN, Caffesse RG, Smith BA (1990) Effects of zirconium silicate chewing gum on plaque and gingivitis. *Quintessence Int* 21:479-489
8. Anderson LC, Smith TL (1981) Increased Mastication and Submandibular Gland Development in the Rat. *Comp Biochem Physiol* 70a:567-570
9. Arglebe C (1981) Biochemistry of Human Saliva. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 26:197-234
10. Assev S, Scheie A (1986) Xylitol metabolism in xylitol-sensitive and xylitol-resistant strains of streptococci. *Acta Pathol Mikrobiol Immunol Scand B* 94:231-237
11. Aub DL, Putney JW (1987): Mobilisation of intracellular calcium by methacholine and inositol 1,4,5-triphosphate in rat parotid acinar cells. *Dent. J. Res.* 66(2), 547-551
12. Blum M, Zurkowsky S, Gilad J, Aviram A (1979) Saliva phosphate calcium

- concentrations in uremia. Clin. Nephrol. 12:191-192
13. Bodner L (1991) Effect of parotid, submandibular and sublingual saliva on wound healing in rats. Comp. Biochem. Physiol. 4:887-890
 14. Bortz J: Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler. 2.Auflage Berlin, Heidelberg: Springer (1985)
 15. Bortz J.: Statistik für Sozialwissenschaftler. Berlin, Heidelberg: Springer 1993
 16. Bose M, Ott KHR (1994) Zur Abschätzung des Kariesrisikos mit Speicheltests. Dtsch Zahnärztl Z 867-872
 17. Bortz J, Lienert G A Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Berlin, Heidelberg :Springer (1998)
 18. Buddecke E (Hrsg.) (1981) Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin. Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York
 19. Buhmann AG, Brösch C, Rieth P (1991) Zahnschonende Kaudragees zur Einschränkung des Kariesrisikos, Oralprophylaxe 13:142-147
 20. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) gemeinsam mit dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) (Hrsg.) (1998) Rote Liste, Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA), des Bundesfachverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) und des Verbandes aktiver Pharmaunternehmer e.V. (VAP), Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH Aulendorf/Württ.
 21. Castle JD, Castle AM (1996) Two regulated secretory pathways for newly synthesized parotid salivary proteins are distinguished by doses of secretagogues. J Cell. Sci. 109:2591-2599
 22. Chauncey HH, Shannon IL (1960) Parotid secretion rate as a method for measuring response to gustatory stimuli in human. Proc. Soc. Exp. Med. 103:459-463
 23. Classen M, Dieh V I, Kochsieck K (1998) Innere Medizin 4.Auflage Verlag Urban und Schwarzenberg München; Wien; Baltimore ISBN 3-541-11674-9
 24. Cowman RA, Frisch M, Lassetter CJ (1994) Effects of beta-adrenergic antagonists on salivary secretory function in individuals of different ages. J Gerodont. 49:208-214
 25. Creanor SL, Strang R, Gilmour WH, Foye RH, Brown J, Geddes DAM, AF Hall

- (1992) The Effect of Chewing Gum Use on in situ Enamel Lesion Remineralization. *J Dent Res* 71:1895-1900
26. Dawes C (1969) The Effect of flow rate and duration of stimulation of the concentrations of proteins and the main electrolytes in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* 14:277-294
 27. Dawes C (1987) Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 66:648-653
 28. Dawes C, Dong C (1995) The flow rate and electrolyte composition of whole saliva elicited by the use of sucrose-containing and sugar-free chewing-gums. *Arch oral Biol* 8:699-705
 29. Dawes C, Macpherson LMD (1992) Effect of nine different chewing gums and lozenges on salivary flow rate and pH. *Caries Res* 26:176-182
 30. De Muniz BR, Maresca BM, Tumilascio R, Pereg CJ (1983) Effects of an experimental diet on parotid saliva and dental plaque pH in institutionalized children. *Arch. Oral Biol.* 28: pp 575-581
 31. Dodds MWJ, Hsieh SC, Johnson DA (1991) The effect of Increased Mastication by Daily Gum-chewing on Salivary Gland Output and Dental Plaque Acidogenicity. *J Dent Re.* 70: 474-478
 32. Edgar WM (1992) Saliva: its secretion, composition and functions. *Br. Dent. J.* 172:305-312
 33. Edgar WM, Geddes DAM (1990) Chewing Gum and Dental Health - A Review. *Br. Dent. J.* 168:173-177
 34. Edgar WM, O'Mullane DM (Hrsg.) (1996) *Saliva and Oral Health*, Thanet Press
 35. Edgar WM, Bibby GM, Mundorff S, Rowley J (1975) Acid production in plaques after eating snacks and modifying factors in food. *J. Am. Dent. Assoc.* 90:204-208
 36. European Allergy White Paper. The UCB Institute of Allergy, 1997
 37. Ericsson S (1971) The variability of human parotid flow rate on stimulation with citric acid with special reference to taste. *Arch. Oral Biol.* 16:9-19
 38. Fachinfo-Service 1997, Dilzem, Gödecke, Bundesverlag der Pharmazeutischen Industrie, Hrsg Aulendorf : ECV 1997
 39. Feller RP, Sharon JM, Chauncey HH, Shannon IL (1965) Gustatory perception of sour, sweet and salt mixtures using parotid gland flow rate. *J Appl Physiol*

20:1341-1344

40. Foth H (1999) Speichelsekretion und Arzneimittel beim alten Menschen. ZM 89 50-56
41. Foth H (1995a) Auswirkungen von Arzneimitteln auf die Mundgesundheit – Aspekte zur pharmakologisch induzierten Verminderung der Speichelsekretion, in: Reduzierter Speichelfluß und Mundtrockenheit: Herausforderung zur Zusammenarbeit in der Kariesprophylaxe. MCS Medizinischer Creativ Service GmbH München
42. Foth H (1995b) Verminderung der Speichelsekretion: Ein pharmakologischer Effekt mit Auswirkung auf die Mundgesundheit. MMP 18:350-357
43. Foth H.,(1995):Verminderung der Speichelsekretion: Ein pharmakologischer Effekt mit Auswirkungen auf die Mundgesundheit MMP 18,350-357, 1995
44. Fox PC (1989) Saliva composition and its importance in dental health. Compend. Contin. Educ. Dent. Suppl. No. 13
45. Fröhlich DA (1987) The effect of oral stimulation on human parotid salivary flow rate and alpha-amylase secretion. Physiol Behav 41:209-217
46. Fure S, Zickert I (1990) Salivary conditions and cariogenic microorganisms in 55, 65, and 75-year-old Swedish individuals. Scand J Dent Res 98:197-210
47. Fure S, Lingström P, Birkhed D (1998) Effects of three months frequent use of sugar-free chewing gum with and without urea on calculus formation. J Dent Res 77:1630-1637
48. Gerke J (1972) Spezialkaugummi als Zahn- und Mundpflegemittel. Zahnärztliche Welt 6:274
49. Gerke J, Klemm W (1952) Die Bedeutung des mechanischen Reinigungseffektes für die orale Hygiene. Dtsch Zahnärztl Z 7:807-814
50. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed. New York: Pergamon Press, 1990
51. Greene JC, Vermillion JR (1964) The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc 68:7-13
52. Gregory RL, Hobbs LC, Kindle JC, Vanto T, Malmstrom HS (1990) Immunodominant antigens of streptococcus mutans in dental caries-resistant subjects. Hum. Antibodies Hybridomas 1:132-136
53. Grenby TH, Bashaarati AH, Gey KF (1982) A clinical trial to compare the effects of

- xylitol and sucrose chewing gums on dental plaque growth. *Br Dent J* 152:339-344
54. Gron P (1973) The state of calcium and inorganic orthophosphate in human saliva. *Archs. Oral. Biol.* 16:1365-1378
 55. Gron P, Hay DJ (1976) Inhibition of calciumphosphate precipitation by human salivary secretion. *Archs. Oral. Biol.* 18:201-208
 56. Guinard JX, Zumas-Morse C, Walchak C, Simpson H (1997) Relation between salivary flow and flavour release from chewing gum. *Physiol Behav* 61:591-596
 57. Gutman D, Ben-Aryeh H (1974) The influence of age on salivary content and rate of flow. *Int J Oral Surg* 3:314-317
 58. Hall E, Creanor SL, Gilmore H, Foye RH, Brown J, Geddes DAM (1995) The effect of Sucrose-Containing Chewing Gum Use on in Situ Enamel Lesion Remineralization. *Caries Res* 29:477-482
 59. Hall HD, Schneyer CA (1964) Salivary gland atrophy in rat induced by liquid diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 117:789-793
 60. Hall HD, Merig JJ, Schneyer CA (1967) Metrecal-induced changes in human saliva. *Proc Soc Exp Biol Med* 124:532-536
 61. Harjola U, Liesmaa H (1978) Effects of polyol and sucrose candies on plaque, gingivitis and lactobacillus index scores. *Acta Odontol Scand* 36:237-242
 62. Hase JC, Birkhed D, Thornquist E, Grennert ML (1992) An individual training programme for speeding up prolonged oral sugar clearance in hospitalized elderly patients. *Swed Dent J* 16:239-245
 63. Hay D I, Moreno E C (1979) : Macromolekular inhibitors of calcium phosphate precipitation in human saliva: Their roles in providing a protective environment for the theeth. In : Kleinberg I, Ellison S A, Mandel I D, : *Saliva and dental caries*. New York Retrieval Inc. 1979
 64. Heft MW, Baum BJ (1984) Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. *J. Dent Res.* 63:1182-1185
 65. Heintze U, Birkhed D, Björn H (1983) Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed J Dent* 7(6):227-238
 66. Heppt W, Bachert C (1998) *Praktische Allergologie*. Thieme:Stuttgart
 67. Heppt W, Renz H, Röcken M (1998) *Allergologie*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York

68. Imfeld T (1995) Reduzierter Speichelfluß: Ursachen, Folgen und Diagnose in: Reduzierter Speichelfluß und Mundtrockenheit: Herausforderung zur Zusammenarbeit in der Kariesprophylaxe. MSC Medizinischer Creativ Service GmbH München
69. Imfeld T, Birkhed D, Lingstrom P (1995) Effect of urea in sugar-free chewing gums on pH recovery in human dental plaque evaluated with three different methods. *Caries Res* 29:172-180
70. Izutsu KT (1989) Physiological aspects of salivary gland function. *Compen. Contin. Educ. Suppl. No. 13*
71. Jenkins GN, Edgar WM (1991) Chewing and Saliva Flow- Effects on the oral environment. *Can Dent Hyg Probe* 25:910-913
72. Jenkins GN, Edgar WM (1989) The effect of daily gum chewing on salivary flow rates in man. *J Dent Res* 68:786-790
73. Jenkins N (1978) The physiology and biochemistry of the mouth. Blackwell Scientific Publications
74. Jensen JL, Karatsaidis A, Brodin P (1998) Salivary secretion: stimulatory effects of chewing gum versus paraffin tablets. *Eur J Oral Sci* 106:892-896
75. Jensen ME, Wefel JS (1989) Human plaque pH responses to meal and the effect of chewing gum. *Brit Dent J* 167:204-208
76. Johnson DA (1981) Effects of a ground versus a pelleted bulk diet on the rat parotid gland. *Arch Oral Biol* 26:1091-1093
77. Johnson DA, Sreebny LM (1971) Effect on food consistency and starvation on the diurnal cycle of the rat parotid gland. *Arch Oral Biol* 16:177-185
78. Johnson DA, Sreebny LM (1973) Effect of increased mastication on the secretory process of the parotid gland. *Arch Oral Biol* 18:1555-1557
79. Johnson DA, Sreebny LM (1982) Effect of increasing the bulk content on the diet on the rat parotid gland and saliva. *J Dent Res* 61:691-696
80. Jorde W (1999) Allergologische Grundlagen. Arbeitskreis zur Erarbeitung von diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen bei allergischen Erkrankungen für die Praxis des Allgemeinmediziners im Auftrag von und in Zusammenarbeit mit dem BDA. Allmed Pharma Vertriebs GmbH
81. Kerr AC (1961) The physiological regulation of salivary secretion in man. *Int Series of Monographs in Oral Biology*. Pergamon Press, Oxford

82. Ketterl W (Hrsg.) (1990) Parodontologie, Praxis der Zahnheilkunde 4 Urban Schwarzenberg München, Wien Baltimore
83. Klimek J (1995) Prophylaxe und Behandlung von reduziertem Speichelfluß und seine Folgeerscheinungen in: Reduzierter Speichelfluß und Mundtrockenheit: Herausforderung zur Zusammenarbeit in der Kariesprophylaxe. MCS Medizinischer Creativ Service GmbH München
84. Klimke R, Silbernagel St (1996) Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
85. Kohnen R, Krüger H-P, Dulin J (1995) Die humanexperimentelle Untersuchung sedierender Wirkungen von Medikamenten im Zusammenwirken mit Alkohol. Psycho 21:768
86. König KG (1991) Die Bedeutung des Speichels für die Mund- und Zahngesundheit in: Dentalforschung Der flüssige Zahn – stimulierter Speichelfluß, die neue Chance in der Kariesprophylaxe, Hrsg: Wrigley GmbH (Albrecht-Dürer-Straße 2, 8025 Unterhaching 1), Redaktion und Gestaltung: agentur für dialog-kommunikation (GPRA), Produktion: Agentur für Produktion Frankfurt am Main
87. König KG, Goepel Ch (1992) Die Bedeutung des Speichels für die Mund- und Zahngesundheit. Zahnärztl Mitt 82:42-46
88. Kötzschke H (1964) Über die Arbeit an der Abteilung für Parodontologie der Leipziger Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und ihren Parodontopathie-Index für Großuntersuchungen. Dtsch Stomatol 14:91-104
89. Kreher J M, Graser GN, Handelman SL, Eisenberg AD (1991) Oral yeasts, mucosal health, and drug use in an elderly denture-wearing population. Special Care in Dentistry 11:222-226
90. Kromrey, H: Empirische Sozialforschung. Stuttgart: UTB 2000.
91. Krstic RV (1991) Human microscopic anatomy. Springer Lausanne
92. Kuschinski G, H Lüllmann, K Mohr (1993) Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
93. Lange DE, Plagmann H-Chr, Eenboom A, Promesberger A (1977) Klinische Bewertungsverfahren zur Objektivierung der Mundhygiene, Dtsch Zahnärztl Z 32:44-47
94. Lazzari EP (1976) CRC handbook of experimental aspects of oral biochemistry. CRC Press Boca Raton

95. Leach SA, Lee GTR, Edgar WM (1989) Remineralization of artificial Caries-like lesions in human enamel in situ by chewing sorbitol gum. *J Dent Res* 68:1064-1068
96. Lee MG, Xu X, Zeng W, Diaz J, Kuo T, Wuytack F, Racymaekers L, Mullem S (1997) Polarized expression of Ca²⁺ pumps in pancreatic and salivary gland cells. *J Biol Chem* 272:1571-1576
97. Lehmann RR (1991) *Ökologie der Mundhöhle: Grundlagen der Vorsorge*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
98. Lehmann RR (1995) Alter und Speichel – Zahnerhalt und Zahnverlust, *ZWR* 104:547-548
99. Levine RS (1989) Xerostomia – Aetiology and Management. *Dent Update* 9:2-15
100. Levinkind M, Owens J, Morea C, Addy M, Lang NP, Baron I (1999) The development and validation of an occlusal site-specific plaque index to evaluate the effects of cleaning by tooth brushes and chewing gum. *J Clin Periodontol* 26:177-182
101. Levy BM (1974) *Monographs in oral science*. S. Karger Basel London New York
102. Lichtenstein LM, Schoeder JT, Schleimer RP, Kreutner W: Inhibition of Cytokine Generation and Mediator Release in Human Basophils by Desloratadine *J Allergy Clin Immunol* 107, 2 (2001), S. 162 (Abstract 532)
103. Lüpke N P (1999) *Pharmakologische Aspekte "Antiallergischer" Pharmaka in Allergie –Manual, Arbeitskreis zur Erarbeitung von diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen bei allergischen Erkrankungen für die Praxis des Allgemeinmediziners im Auftrag von und in Zusammenarbeit mit dem BDA*
104. Mackay BJ (1984) Growth-inhibitory and bactericidal effects of human parotid salivary histidine-rich polypeptid. *Infect Immun* 44:695-701
105. Mackie DA, Pangborn RM (1990) Mastication and its influence on human salivary flow and alpha-amylase secretion. *Phys and Behav* 47:593-595
106. Macpherson LMD, Dawes C (1993) An in vitro Simulation of the Effects of Chewing Sugar-free and Sugar-containing Chewing Gums on pH Changes in Dental Plaque, *J Dent Res* 72:1391-1397
107. Madapallimattam G, Bennick A (1986) Phosphorylation of salivary proteins by salivary gland protein kinase. *J Dent Res* 66:623-627

108. Maiwald H-J, Bánóczy J, Tietze W, Tóth Z, Vegh A (1982) The influence of the plaque-pH by chewing gum sucrose flavoured and without sucrose. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 70:598-604
109. Maiwald H-J, Beu M (1990) Die kariespräventive Wirkung von zucker-haltigem und zuckerfreiem Kaugummi. Ernährungsforschung 35:46-48
110. Maiwald H-J (1992) Remineralisation des Zahnschmelzes durch Speichelstimulierung. Zahnärztl. Gesundheitsdienst 2:8-11
111. Maiwald H-J, Fröhlich S (1992) Die Beeinflussung der kariogenen Wirkung von zuckerhaltigen Nahrungsmitteln. Zahnärztl Prax 43:485-489
112. Maiwald H-J (1993) Entstehung der Zahnkaries und Möglichkeiten ihrer Prävention unter besonderer Berücksichtigung der Ernährungsweise. ZWR 102:86-89
113. Maiwald H.J (Hrsg.) (1995) Kinderzahnheilkunde: Grundlagen, erfolgreiche Konzepte und neue Methoden der Kinderbehandlung in der Zahnarztpraxis. Spitta.-Losebl.-Ausg. (Spitta Fachbuchreihe) Balingen
114. Mäkila E (1977) Oral Health among the inmates of Old People Homes. Proc Finn Dent Soc 73:64-69
115. Mäkinen KK, Bennet CA, Hujoel PP, Isokangas PJ, Isotupa KP, Pape HR (1995a) Xylitol chewing gums and carie rates: A 40-months cohort study. J Dent Res 74:1904-1913
116. Mäkinen KK, Chen CY, Mäkinen PL, Bennet CA, Isokangas PJ, Isotupa KP, Pape HR (1996a) Properties of whole saliva and dental plaque in relation to 40-month consumption of chewing gums containing xylitol, sorbitol or sucrose. Caries Res 30:180-188
117. Mäkinen KK, Pemperton P, Mäkinen PV, Chency KJ, Lambert P (1996b) Polyol-combined salivary stimulation and oral health in veterans affairs patient. An exploratory study. Spec Care Dent 16:104-115
118. Mäkinen KK, Pemperton P, Mäkinen PV, Chency KJ, Lambert P (1995b) Salivary stimulants and the oral health of geriatric patients. Adv Dent Res 9:125-126
119. Mandel ID (1987) The Functions of Saliva. J Dent Res 66:623-627
120. Manning RH, Edgar WM (1992) Salivary stimulation by chewing gum and its role in the remineralization of caries-like lesions in human enamel in situ. J Clin Dent 3:71-74

121. Manstead AS, Semin GR: Techniken der Datenerhebung, Probleme des Experiments. In : Stroebe W., Hewstone M., et al (Hrsg.) Sozialpsychologie, Berlin, Heidelberg u.a.: Springer 1992 S.73-76 u. 81-82
122. Manstead, AS, Semin GR: Wahl einer Forschungsstrategie - Techniken der Datenerhebung. In: Stroebe, W., Hewstone, M., Codol, J.-P., Stephenson, G.M. (Hrsg.): Sozialpsychologie (2. Aufl.). Berlin, Heidelberg u.a.: Springer 1992, S. 63-81.
123. Manning RH, Edgar WM, Agalamanyi EA (1992) Effects of Chewing Gums Sweetened with Sorbitol or a Sorbitol/Xylitol Mixture on the Remineralisation of Human Enamel Lesions in situ. Caries Res 26:104-109
124. Markovich N, Abelson DC, Mandel ID (1988) Sorbitol gum in Xerostomics. The Effect on Dental Plaque pH and Salivary Flow Rates. Gerodont. 7(2):71-75
125. Markwardt, F (1983) Allgemeine und spezielle Pharmakologie. VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin
126. Martinez J R, (1987) Ion transport and water movement. J Dent Res 66:638-647
127. Martinez J R, Petersen O H, (1972) ; The importance of extracellular calcium for acetylcholine-evoked salivary secretion. Experientia 28 pp 167-168.
128. Menard T, Blomquist D, Izutsu K et al. (1985) Parotid salivary changes following orthognatic surgery. J Dent Res 24 (Spec Issue) Abstr.1363:326
129. Merte K (1992) Parodontologie für die Praxis. Johann Ambrosius Barth Leipzig Berlin Heidelberg
130. Michel H (1998) Speicheldiagnostik – Sinn und Wert BZB 4/98 31
131. Möller IJ, Poulsen S (1973) The effect of sorbitol containing chewing gum on the incidence of dental caries, plaque and gingivitis in Danish schoolchildren. Community Dent Oral Epidemiol 1:58-67
132. Mörike KD (1989) Biologie des Menschen. Bearbeitet von E Betz, K Reuter, D Mecke Quille u. Meyer Verlag Heidelberg
133. Morris AP, Fuller CM, Gallacher DV (1987): Cholinergic receptors regulate a voltage-insensitive but Na⁺-dependent calcium influx pathway in salivary acinar cells. FEBS Lett. 211(2), 195-199
134. Mosebach K-O (1986) Biochemie für Zahnmediziner. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
135. Mounton C, Scheinin A, Mäkinen KK (1975) Effect on plaque of a xylitol-containing

- chewing gum. *Acta Odontol Scand* 33:27-31
136. Mouton C (1983) The efficacy of chewing gum and xylitol to reduce oral glucose clearance time. *J Can Dent Assoc* 49:655-660
 137. Mühlemann HR, Son S (1971) Gingival Sulcus Bleeding – a Leading Symptom in Initial Gingivitis. *Helv. Odontol. Acta* 15:107-113
 138. Mutschler E (1997) *Arzneimittelwirkungen*. Wiss. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
 139. Närhi TO, Ainamo A (1995) Saliva and salivary micro-organisms in the elderly with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur. J. Sci.*103:14-19
 140. Närhi TO, Meurman JH, Ainamo A, Nevalainen JM, Schmidt-Kannisako KG, Siukasaari P, Valvanne J, Erkinjuntti T, Tilvis R, Mäkila E (1992) Association between Salivary Flow Rate and the Use of systemic medication Among 76, 81- and 86-year old Inhabitants in Helsinki, Finland. *J. Dent. Res.* 71:1875-1880
 141. Nauntofte B (1992) Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cells. *Am J Physiol* 236:823-837
 142. Navazesh M, Christensen C, Brightman V (1996) Clinical Criteria for the Diagnosis of Salivary Gland Hypofunction. *J Dent Res* 71:1363-1369
 143. Niedermeier W (1991) *Physiologie und Pathophysiologie der kleinen Speicheldrüsen*. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 15:6-15
 144. Niemczyk HM, Schöll A, Niemczyk-Tusch M (1976) Ausgewählte aspirations-cytologische Befunde bei einigen Tumoren im Bereich der Mundhöhle und der Speicheldrüsen. *Arch Otorhinolaryngol* 213:390
 145. Nikiforuk G (1985) *Understanding dental caries*. Karger Basel
 146. Nishioka H, Nishi K, Kyokane K: Human saliva inactivates mutagenicity of carcinogens, *Mutation Res* 85 (1981) 323-333
 147. Odusola F(1991) Chewing Gum as Aid in Treatment of Hyposalivation. *NYSDJ* 57:28-31
 148. Olsson H, Spark CJ, Axell T (1991) The Effect of a chewing gum on salivary secretion oral mucosa friction and the feeling of dry mouth in xerostomic patients. *Acta Odontol Scand* 49:273-279
 149. Österberg T, Birkhed D, Johansson C, Svanborg A (1992) Longitudinal study of stimulated whole saliva in an elderly population. *Scand J Dent Res* 100:340-345
 150. Österberg T, Landahl S, Hedegård B (1994) Salivary flow, saliva pH and buffering

- capacity in 70-year-old men and women. Correlation to dental health, dryness in the mouth, diseases and drug treatment. *J Oral Rehabil* 11:157-170
151. Pakkala U, Liesmaa H, Mäkinen KK (1981) The use of xylitol in the control of oral hygiene in mentally retarded children. *Proc Finn Dent Soc* 77:271-277
 152. Parvinen T (1984) Stimulated salivary Flow Rate in relation to Size and Sex. *Proc. Finn Dent Soc* 80: 127- 130
 153. Parvinen T, Larmas M (1992) Age dependency of stimulated salivary Flow Rate, pH, an Lactobacillus and yeast concentrations. *J Dent Res* 61:1052-1055
 154. Paul E (1991) Treatment of pruritic skin diseases with loratadine. Results of an open multicenter study. *Fortsch Med* Vol 109 P175-8
 155. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD (1994) Flow Rates of Resting Whole and Stimulated Parotid Saliva in Relation to Age and Gender. *J Dent Res* 73:1416-1420
 156. Petersen OH (1986) Calcium-activated potassium and fluid secretion by exocrine glands. *Am Physiol Soc* 12: 1-13
 157. Petersen OH (1986) Calcium-activated potassium and fluid secretion by exocrine glands. *Am Physiol Soc* 12:1-13
 158. Pschyrembel (1998) *Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter Berlin New York
 159. Przybilla B, Thomas P (1998) *Loratadin und die allergische Entzündung* Essex Pharma GmbH, München
 160. Rekola M, Läikkö J, Antinnen H, Scheinin A, Mäkinen KK (1989) Die Wirkung xylit- und sorbithaltiger Kaugummi auf Plaque und Speichel: Klinische Aspekte. *Kariesprophylaxe* 2:21-27
 161. Raven BH, Rubin JZ: *Social Psychology* (2.Auflage) New York : Wiley 1983
 162. Renggli H, Mühlemann H, Rateitschak (K 1984) *Parodontologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
 163. Riethe P, Volk B (1972) Kaugummi und Plaque. *Dtsch Zahnärztl Z* 27:261-267
 164. Ring J, (1992) *Allergieforschung: Probleme, Strategien und klinische Relevanz*, MMV Medizinischer Verlag München
 165. Rinsheim H, Arneberg P (1993) Salivary stimulation by chewing gum and lozenges in rheumatic patients with xerostomia. *Scand J Dent Res* 101:40-43
 166. Rochel H: *Planung und Auswertung von Untersuchungen im Rahmen des allgemeinen linearen Modells*. Berlin, Heidelberg: Springer 1983

- 167.** Schacter H (1981) Lysosomes and lysosomal storage diseases. Raven press New York
- 168.** Scheie AA, Fejerskov O, Danielsen B (1998) The effects of xylitol-containing chewing gums on dental plaque and acidogenic potential. J Dent Res 77:1547-1552
- 169.** Schmidt H (1982) Biochemie für Stomatologen. Johann Ambrosius Barth Leipzig
- 170.** Schneyer CA, Hall HD (1976) Neurally mediated increase in mitosis and DNA of rat parotid with increase of bulk in diet. Am J Physiol 230:911-914
- 171.** Schmutzler W (1997) Histamin als Mediator allergischer Reaktionen. Allergologie 20 : 536-542
- 172.** Schmutzler W (1998) Antiallergische und antientzündliche Pharmakotherapie. Allergologie Springer- Verlag Berlin,Heidelberg,New York: 160-174
- 173.** Schwabe : Arzneiverordnungsreport '97, Gustav Fischer Verlag 1997; 214-222
- 174.** Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (1999) Arzneiverordnungs-Report '98. Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart
- 175.** Schwabe U., Paffrath D. 2001 : Arzneiverordnungs-Report 2000 , Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York , ISBN 3-540-65207-8
- 176.** Schwitzky L (1998) Altersselektive Querschnittstudie zum Einfluß von Medikamenteneinnahme auf die Speichelsekretion beim Menschen. Unpublished results.
- 177.** Selg H, Bauer W: Forschungsmethoden (3. Aufl.). Stuttgart, Berlin u.a.: Kohlhammer 1976.
- 178.** Shannon und Frome (1974) zit. n. Edgar, WM, DM. O'Mullane (1996) in: Saliva and Oral Health. Thanet Press Limited Margate
- 179.** Ship JA, Nolan NE, Puckett SA (1995) Longitudinal analysis of parotid and submandibular salivary flow rates in healthy, different aged adults. J Geront 50:285-289
- 180.** Ship JA, Fox PC, Baum BJ (1991) How much saliva is enough? J American Dental Assoc 122:63
- 181.** Simons D, Brighton D, Kid EAM, Collier FL (1999) The effect of xylitol and chlorhexidine acetate/xylitol chewing gums on plaque accumulation and gingival inflammation. J Clin Periodontol 26:388-391
- 182.** Simons D, Kidd EAM, Beighton D, Jones B (1997) The effect of a Chlorhexidin/-

- Xylitol Chewing Gum on Cariogenic Salivary Microflora. A clinical Trial in Elderly Patients. *Caries Res* 31:91-96
- 183.** Smith AJ, Morgan J, Dangler LV, Leight RS, Addy M (1996) The efficacy of an anti-gingivitis chewing gum. *J Clin Periodontol* 23:19-23
 - 184.** Siegel S (1985) Nicht- parametrische statistische Verfahren. Eschborn FfP
 - 185.** Sobotta J (1988) Atlas der Anatomie des Menschen 1. Hrsg: J Staubesand Urban & Schwarzenberg München,Wien Baltimore
 - 186.** Söderling E, Mäkinen KK, Chen CY, Pape HR, Loesche W (1989) Effect of sorbitol, xylitol and xylitol/sorbitol chewing gums on dental plaque. *Caries Res* 23:378-384
 - 187.** Söderling E, Trahan L, Tammiala- Salonen T, Häkkinen L (1997) Effects of xylitol, xylitol-sorbitol and placebo chewing gums on the plaque of habitual xylitol consumers. *Eur J Oral Sci* 105:170-177
 - 188.** Söderling E, Alaräisänen L, Scheinin A, Mäkinen KK (1987) Effects of xylitol and sorbitol on polysaccharide production by and adhesive properties of streptococcus mutans. *Caries Res* 21:109-116
 - 189.** Söderling E, Isokangas P, Tenovou J, Mustakallio S, Mäkinen KK (1991) Long-term xylitol consumption and mutans streptococci in plaque and saliva. *Carie Res* 25:153-157
 - 190.** Sreebny L M (1989) Salivary flow in health and disease. A symposium on the endobenefits of saliva in oral health. *Compend Contin Educ Dent* 13:461-469
 - 191.** Sreebny LM, Valdini A (1987) Xerostomia A Neglected Symptom. *Arch Intern Med* 147:1333-1337
 - 192.** Sreebny LM, Valdini A, Yu A, Brook St (1989) Xerostomia. Part II: Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68:419-427
 - 193.** Sreebny LM, Schwartz S S (1986) A Reference Guide to Drugs and Dry Mouth. *Gerodontology* 5:75-99
 - 194.** Starke K (1996) Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. In: Forth W, D Henschler, W Rummel, K Starke Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford 1996
 - 195.** Starke K (1996) Pharmakologie cholinenger Systeme. In: Forth W, D Henschler, W Rummel, K Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford

196. Steinberg LM, Odusola F, Mandel ID (1992) Remineralizing potential, antiplaque and antigingivitis effects of xylitol and sorbitol sweetened chewing gum. *Clin Prev Dent* 14:31-34
197. Stephan RM, Miller BF (1943) The effect of synthetic detergents on pH changes in dental plaques. *J Dent Res* 22:53
198. Stewart RS (1988) Effects of medication on parotid salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65:234-237
199. Stratmann U, Mokrys K (2000) Ursachen und Symptomatik Mundgesundheit-Teil1, *ZM* 21 62-64
200. Tabak LA, Levine MJ, Mandel ID, Ellison SA (1982) Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *J Oral Pathol* 11:1-17
201. Tanzer JM (1995) Xylitol chewing gum and dental caries. *Int Dent J* 45:65-76
202. Taylor P (1990): Cholinergic agonists. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th edn. Vol 2, pp 1237-1238 Pergamon Press Oxford
203. Tellefsen G, Larsen G, Kaligithi R, Zimmerman G, Wikesjö U (1996) Use of chlorhexidine chewing gum significantly reduces dental plaque formation compared to use of similar xylitol and sorbitol products. *J Periodontol* 67:181-183
204. Thakkar S(1997): Researchers make flow headway in managing dry mouth. *J. Nat Cancer Institut* 89 (1997) 1337-1345.
205. Thesen R, Liekfeld H, Morck H, Schneider L (1989) Loratadine-nonsedative H1-blocker *Pharm Zeitung* Vol 134 P32-34 Ref 10
206. Thorselius I, Emilson CG, Österberg T (1988) Salivary conditions and drug consumption in older age groups of elderly Swedish individuals. *Gerodontology* 4:66-70
207. Waler SM, Roller M, Assev S, Ciardi JE (1984) The effect of xylitol on plaque metabolism. *Swed Dent J* 8:155-161
208. Wang SL, Chao Zt, Li J, Dong H, Zhang YG (1998) Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. *Arch Oral Biol* 43:39-43
209. Wardrop RW (1989) Oral discomfort in menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 67:535-540
210. Watanabe D, Dawes C (1988) The effect of different foods and concentrations of citric acid on the flow rate of whole saliva in man. *Arch Oral Biol* 33:1-5

- 211.** Wellhöner H-H 1997 Allgemeine u. systematische Pharmakologie u. Toxikologie 6. komplett korrigierte und erweiterte Auflage . Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York ISBN 3-540-61765-5
- 212.** Wellhöner H-H 1997: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie Springer Verlag Berlin Heidelberg NewYork 1997, ISBN 3-540-61765-5
- 213.** Wennerholm K, Emilson CG (1989) Effect of sorbitol- and xylitol-containing chewing gum on salivary microflora, saliva and oral sugar clearance. Scand J Dent Res 97:257-262
- 214.** Wennerholm K, Arends J, Birkhed D, Ruben J, Emilson CG, Dijkman AG (1994) Effect of Xylitol and Sorbitol in Chewing-Gums on Mutans Streptococci, Plaque pH and Mineral Loss of Enamel. Caries Res 28:48-5
- 215.** Willershausen- Zönnchen B, Gleissner C (1999) Veränderungen der oralen Gewebe im Alter. ZM 89 34-41
- 216.** Wong MM and Foskett JK (1991): Oscillations of cytosolic sodium during calcium oscillations in exocrine acinar cells. Science 254(5034), 1014-1016
- 217.** Wottawa H: Grundriß der Testtheorie. München: Juventa 1980
- 218.** Wottawa H: Psychologische Methodenlehre. München: Juventa 1986.
- 219.** Wright RD, Blair- West JR , Nelson JF (1988) : On the relation of calcium to the ovine parotid secretion. Quarterly Journal of Experimental Physiology (1989), 74, pp 153-168
- 220.** Yankell SL, Emling RC (1988) Clinical effects on plaque pH, pCa and swallowing rates from chewing a flavored or unflavored chewing gum. J Clin Dent 1:51-53
- 221.** Zenz M, Jurna J (Hrsg.) (1993) Lehrbuch der Schmerztherapie. Wiss. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

7. Anhang

Erklärung

**Ich gebe hiermit die Erklärung ab, daß ich die Dissertation mit dem Titel:
„Untersuchungen zum Einfluß des Antiallergikums Lisino auf die
Speichelsekretion beim Menschen“**

im :

Institut für Anatomie der Westfälischen Wilhelms - Universität zu Münster

unter Anleitung von :

Herrn Univ.- Prof. Dr. med. dent. U. Stratmann

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in - oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Der Vollständigkeit halber ist darauf hinzuweisen, daß sich die vorliegende Dissertation in eine Reihe weiterer Dissertationen einfügt, die ebenfalls unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. dent. U. Stratmann zum Einfluß anderer Medikamente auf die Speichelproduktion durchgeführt wurden beziehungsweise sich noch in Erstellung befinden. Aus diesem Grunde weisen - nach Abstimmung mit Betreuer und Fakultät sowie entsprechender Genehmigung - die entsprechenden Arbeiten in Bezug auf die theoretisch - wissenschaftliche Einbettung weitgehend identische Passagen auf. Die zugrundeliegenden

Hintergrundpublikationen reflektieren den aktuellen wissenschaftlichen Status und wurden gemeinsam von Betreuer und den verschiedenen Untersuchern aufgearbeitet.

Ingolstadt, 15.10.2003

.....

Danksagung

Bei dem wissenschaftlichen Betreuer dieses Forschungsvorhabens, Herrn Prof. Dr. med. dent. U. Stratmann, möchte ich mich auch an dieser Stelle noch einmal sehr herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und die stets engagierte Betreuung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Maiwald, der mir durch seine Veröffentlichungen bereits während meiner Studienzeit bekannt war, für die kontinuierlichen Hilfe bei der computergestützten Erstellung von Graphiken und Tabellen, insbesondere auch für die wertvollen Anregungen und Unterstützung im Verlauf der Arbeit.

Herrn Dr. T. Wink danke ich für die stets kurzfristige und sehr umfassende Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Mein Dank gilt meinem Mann, Dr. med. Jens Böhm, aus dessen allgemeinmedizinischen Praxis die Patienten rekrutierten und organisatorisch in die Untersuchungsreihen eingebunden wurden.

Ein Dank gilt auch all denen Patienten, die sich für die zeitaufwendigen wissenschaftlichen Untersuchungen als Probanden zur Verfügung gestellt haben und über den gesamten Testzeitraum kooperiert haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten :

Name: Maria Andrea Böhm, geb. Pinell
Anschrift: Rottenhammerstrasse 3, 85053 Ingolstadt
Geb.-dat/-ort: 24. April 1958 in Nordhausen
Eltern : Rudolf Pinell,
Diplom Ingenieur Kälte- und Wärmeisolierungen
Hannelore Pinell, geb.Schlegel,
Hauptbuchhalterin
Geschwister: keine
Familienstand: seit 1981 verheiratet
Ehemann : Dr.med. Jens Rudolf Böhm
FA f. Allgemeinmedizin
Tochter: Julia Böhm,
Medizinstudentin

Schulbildung:

1965-1973: Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule Nordhausen
1973-1977: Erweiterte Oberschule Nordhausen
1977 Abitur

Beruflicher Werdegang :

1977-1978: Praktisches vorklinisches Jahr an der Frauenklinik Nordhausen
1978-1983: Studium der Zahnheilkunde an der Karl- Marx- Universität Leipzig
1983-1988: Zahnärztliche Tätigkeit und Weiterbildung zum Fachzahnarzt für
Allgemeine Stomatologie in der Poliklinik für Allgemeine
Stomatologie in Leipzig und Annaberg
Fachzahnarzt Allgemeine Stomatologie
Seit 1990: Niederlassung in eigener Praxis in Manching / Ldkr.
Pfaffenhofen

Ingolstadt, 15.10.2003

.....