

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

**Parkinsonmedikation und Mundtrockenheit – eine empirische Untersuchung
der xerogenen Wirkmechanismen, ihrer Effekte auf die Oralgesundheit und
der Möglichkeiten antixerogener Stimulation durch Kaupräparate**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Weber, Elena geb. Wagner
aus Marburg

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

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

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

2. Berichterstatter: Dr. med. Dr. med. dent. J. Kleinheinz

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Anatomie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Hildebrand
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. dent. U. Stratmann
Koreferent: Dr. med. Dr. med. dent. J. Kleinheinz

ZUSAMMENFASSUNG

Weber Elena

Parkinsonmedikation und Mundtrockenheit: Eine empirische Untersuchung zur an-xixerogenen Wirkung von Kaugummiprodukten

In der vorliegenden Studie wurde bei einer Gruppe von an Morbus Parkinson erkrankten Probanden, die regelmäßig Medikamente zur Therapie ihrer Erkrankung einnahmen, untersucht, ob die nebenwirkungsbedingten Mundtrockenheitsbeschwerden durch den regelmäßigen Gebrauch eines Kaukörpers gelindert werden können, d. h. ob eine signifikante Erhöhung der Speichelfließraten erreicht werden kann, die dadurch zur Verbesserung der Mundgesundheit und zur Erhöhung des allgemeinen Wohlbefindens beiträgt. Insgesamt nahmen 16 männliche und 16 weibliche Probanden an dieser Studie teil. Das Probandenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 67,43 Jahren wurde nach dem Zufallsprinzip in zwei Versuchsgruppen mit je 8 männlichen und 8 weiblichen Teilnehmern eingeteilt. In der standardisierten Eingangsuntersuchung wurde sowohl eine Anamnese wie auch eine klinische Befunderhebung (Oralstatus) durchgeführt. Der Oralstatus umfasst die Indizes DMF/T, API, SBI, OHI, CPITN und den Mukosaindex OMI. Weiterhin wurde die Ruhespeichelfließrate (RSF) und die stimulierte Speichelfließrate (SSF) in 10 aufeinanderfolgenden 2-minütigen Messintervallen dokumentiert und anschließend die pH-Werte der Speichelproben bestimmt. Die Kaugruppe sollte für 8 Wochen zweimal täglich ein xilitol-sorbitol-mannitolhaltiges Kaugummiprodukt kauen. Während dieser 8 Wochen wurden sowohl Kau- wie auch Kontrollgruppe angewiesen die Intensität und das zeitliche Auftreten ihrer Mundtrockenheitsbeschwerden stündlich von 7h - 22h, an drei vorher ausgewählten Tagen innerhalb der Stimulationsphase in einen Tagesprofilbogen einzutragen. Nach Ablauf der Untersuchung wurde erneut die klinische Befunderhebung und die Messung der Fließraten durchgeführt. Bei der Eingangsuntersuchung lag die RSF bei 15,62 % der Probanden im Bereich der Normsalivation, bei 65,62 % im Bereich der Hyposalivation, und bei 18,7 % im Bereich für Xerostomie. Für die SSF die entsprechenden Werte bei 64,62 % (Norm), 15,67 % (Hypo) und 18,75 % (Xerox). Bei der Endmessung erhöhte sich der Anteil der Probanden im Bereich der Normsalivation in der RSF auf 46,78 % und in der SSF auf 71,88 %. Entsprechend fielen die Werte für Hyposalivation und Xerostomie. Diese positive Änderung der Werte beruht auf der signifikanten Zunahme der RSF und SSF für die Kaugruppe. Weiterhin konnte für diese Gruppe auch eine signifikante Erhöhung des pH-Wertes des Ruhe- und des stimulierten Speichels, eine signifikante Verbesserung der Oralindizes –Steigerung der Mundgesundheit- und ein signifikanter Rückgang der Beschwerdestärke -Verbesserung des Wohlbefindens- im Tagesprofil nachgewiesen werden, wobei sich die Ergebnisse der Kontrollgruppe kaum veränderten, bzw. tendenziell eine leichte Verschlechterung aufwiesen und sich bei der Beschwerdestärke sogar signifikant verschlechterten. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die regelmäßige Verwendung von zuckerfreien Kaugummiprodukten zur Linderung von medikamenteninduzierten Speichelsekretionsstörungen mit Mundtrockenheit durch Präparate zur Behandlung von Parkinson sehr zu empfehlen.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2006

I. Inhaltsverzeichnis

1	DAS SPEICHELDRÜSENSYSTEM	4
1.1	Anatomie der Speicheldrüsen	4
1.1.1	Makroskopische Anatomie der großen Mundspeicheldrüsen	4
1.1.2	Mikroskopische Anatomie der Speicheldrüsen	9
1.2	Histophysiologie der Speicheldrüsen	12
1.2.1	Sekretion von Flüssigkeiten und Elektrolyten	14
1.2.2	Proteinsynthese und Proteinsekretion	16
1.2.3	Glykoproteinsynthese	17
1.3	Zusammensetzung des Speichels	17
1.4	Speichelfließraten	19
1.5	Aufgaben des Speichels	20
1.5.1	Funktion des Speichels bei der Nahrungsaufnahme	20
1.5.2	Selbstreinigung der Mundhöhle	20
1.5.3	Speichel als Teil des Abwehrsystems	21
1.5.4	Einfluss des Speichels auf die Hydratation des Körpergewebes	22
1.5.5	Funktion des Speichels zum Schutz von Schleimhäuten und Zähnen	22
1.6	Endo- und exogene Einflüsse auf Speichelfließraten und Speichelzusammensetzung	24
1.7	Mundtrockenheit, klinische Anzeichen, Ursache und Therapie	26
1.7.1	Klinische Anzeichen der Mundtrockenheit	26
1.7.2	Ursachen von Hyposalivation und Xerostomie	27
1.7.3	Therapiekonzepte zur Behandlung der Mundtrockenheit	28
2	ANTIPARKINSONMITTEL	30
2.1	Einführung in das Parkinson-Syndrom	30
2.2	Grundprinzipien der Pharmakotherapie des Parkinson-Syndroms	31
2.3	Wirkungsweise, Struktur und Stoffeigenschaften	33
2.3.1	Levodopa (L-Dopa)	33
2.3.2	Dopaminagonisten	35
2.3.3	Amantadin	37
2.3.4	MAO – B Hemmer: Selegin / Deprenyl	38
2.3.5	Anticholinergika (Biperidin)	39
2.3.6	COMT – Hemmer	41
3	PROBLEMSTELLUNG	44
4	MATERIAL UND METHODIK	45
4.1	Auswahl der Probanden	45
4.2	Studienkonzept	45

4.3	Anamnese	46
4.4	Extraorale Befunderhebung und intraorale Staten	47
4.4.1	Extraorale Untersuchung	47
4.4.2	Erhebung des Oralstatus	48
4.5	Sialometrie	53
4.6	PH – Wert – Messung	54
4.7	Erhebung des Tagesprofilbogens	55
4.8	Statistische Auswertung	55
5	ERGEBNISSE	57
5.1	Alters und Geschlechtsstruktur	57
5.2	Anamnese	58
5.3	Oralstatus	60
5.4	Zuordnung der Probanden zu den Referenzbereichen für Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie	64
5.5	Zeitverlauf der Fließraten in der Kontroll- und Kaugruppe	66
5.5.1	Speichelfließraten der Anfangs- und Endmessung in der Kontroll- und Kaugruppe	67
5.5.2	Zeitverlauf der Fließraten	68
5.6	Entwicklung der Speichel - pH – Werte	73
5.7	Entwicklung der subjektiven Beschwerdegrade während der Stimulations- beziehungsweise Kontrollphase	75
5.8	Oralbezogene Indizes	78
5.8.1	Approximalraum – Plaque – Index (API)	78
5.8.2	Oralhygiene – Index (OHI)	79
5.8.3	Sulkus – Blutungs – Index	80
5.8.4	Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN)	81
5.8.5	Kariesindex (DMF/T)	82
5.8.6	Oraler Mukosa – Index (OMI)	83
5.9	Statistische Auswertung	85
6	DISKUSSION	91
6.1	Faktoren mit möglichen Auswirkungen auf die sialometrischen Untersuchungen	91
6.2	Beeinflussung der Fließraten infolge mastikatorischer Stimulation	92
6.3	Beeinflussung der Fließraten durch verschiedenartige stimulierende Mittel	102
6.4	Zusammenhang zwischen Fließraten und pH – Werten	111
6.5	Beeinflussung der Fließraten durch medikamentöse Charakteristika	112

6.6	Beeinflussung der Beschwerdesymptomatik durch die Fließraten	114
6.7	Beeinflussung des Status der Mundhöhle durch die Fließraten	119
6.8	Auswirkungen Xerostomie erzeugender Medikamente auf die Speicheldrüsen	130
6.8.1	Grundsätzliche Auswirkungen	130
6.8.2	Spezielle Effekte der pharmakologischen Therapie des Parkinsonsyndroms	132
6.9	Diskussion der alltagspraktischen Bedeutsamkeit der Arbeitsergebnisse	132
7	LITERATURVERZEICHNIS	135

1 Das Speicheldrüsensystem

Das Speicheldrüsensystem setzt sich aus den großen paarigen Speicheldrüsen (glandula parotis, glandula submandibularis, glandula sublingualis) und vielen kleinen sich in der Mundschleimhaut befindlichen kleinen Speicheldrüsen zusammen und produzieren etwa 0,5-2 Liter Speichelflüssigkeit pro Tag. Dieser bildet mit Speise- und Getränke- resten, Leukozyten, abgeschilferten Epithelresten, Bronchialsekret und Sulkusflüssigkeit (Fox 1989) die Mundflüssigkeit. In der Ruhe wird anteilig von der Glandula submandibularis 70%, der Glandula parotis 25% und von der Glandula sublingualis 5% der Speichelmenge produziert, nach Stimulation 63%, 34% und 3% (Schmidt 1997). Das Speicheldrüsensekret befeuchtet die Schleimhaut der Mundhöhle und deren Inhalt und dient der Verdauung. Der Speichel hat bakterizide Wirkung und hat Anteil an der immunologischen Abwehr. Er scheidet u.a. Jod und Kalium aus und reabsorbiert Natrium aus den Ausführungsgängen.

1.1 Anatomie der Speicheldrüsen

1.1.1 Makroskopische Anatomie der großen Mundspeicheldrüsen

Bei den großen Mundspeicheldrüsen handelt es sich um die paarig angelegten exokrinen Drüsen

- Glandulae parotidaeae
- Glandulae sublinguales
- Glandulae submandibulares

Die Mundspeicheldrüsen werden von einer kollagenfaserreichen Bindegewebeorgankapsel (Tunica fibrosa) umgeben, von der Bindegewebssepten in das Organinnere ziehen und sie durch Septa interlobaria und Septa interlobularia in Lappen und Läppchen unterteilen. Das Parenchym besteht aus Drüsenendstücken und Ausführungsgängen die von Bindegewebefasern umhüllt werden. Die Bindegewebestrukturen werden von den sezernierenden bzw. ableitenden Strukturen durch eine Basalmembran getrennt.

Am Ostium glandulae treten Blut-, Lymphgefäße und Nerven ein, die im Bindegewebe verlaufen und um die Drüsenendstücke und Ausführungsgänge Kapillarnetze und dichte Nervenfasergeflechte bilden. Gemeinsam sind den großen Mundspeicheldrüsen das Ausführungsgangsystem aus intralobulären Schalt- und Streifenstücken sowie die interlobär und interlobulär sammelnden Abschnitte (Ductus interlobulares, Ductus interlobares) die in den Ductus excretorius münden.

1.1.1.1 Glandula parotis

Die rein seröse Ohrspeicheldrüse, die Glandula parotis, ist die größte Speicheldrüse. Sie ist von der Fascia parotideomasseterica umhüllt und liegt in der Parotisloge. Kranial wird die Glandula parotis vom Jochbogen und der Kiefergelenkkapsel begrenzt. Der Drüsenkörper liegt zum Teil auf dem M. masseter vor dem Ohr, er reicht in die Tiefe der Fossa retromandibularis zwischen dem Hinterrand des Ramus mandibulae, dem M. sternocleidomastoideus und dem äußeren Gehörgang bis in den Parapharyngealraum, bedeckt den Processus styloideus, grenzt an die dort entspringenden Muskeln und reicht nach unten bis zum Angulus mandibulae. Die Glandula parotis besteht aus 1-3 mm großen Drüsenläppchen die im Bereich der bindegewebigen Interlobularsepten verschieblich sind und somit die plastische Verformung beim Kauakt gewährleistet. Der 3-5 cm lange Ductus parotideus entspringt aus einem intraglandulär liegenden oberen und unteren Zufluss und verlässt die Drüse am oberen vorderen Rand. Er zieht etwa 1cm unter dem Jochbogen über den M. masseter und den Wangenfettpropf nach vorne, durchbohrt den M. buccinator und mündet in der Papilla parotidea in Höhe des 2. Molaren in das Vestibulum oris.

1.1.1.2 Glandula submandibularis

Die seromuköse Glandula submandibularis liegt caudal des M. mylohyoideus unter dem Diaphragma oris im Trigonum submandibulare das durch den Unterkiefer und den beiden Bäuchen des M. digastricus gebildet wird und ist durch

das Ligamentum stylomandibulare von der Parotis getrennt. Nach außen wird sie von der Lamina superficialis fasciae cervicalis, dem Platysma und der Haut begrenzt.

Der 5-6 cm lange Ausführungsgang, der Ductus submandibularis, gelangt über den M. hyoglossus an die mediale Seite der Unterzungendrüse wo er zusammen mit der Arteria und Vena sublingualis zu seiner Mündungsstelle, der Caruncula sublingualis, zieht. Diese liegt lateral des Zungenbändchens hinter den unteren Incisivi.

1.1.1.3 Glandula sublingualis

Die überwiegend muköse Unterzungendrüse, Glandula sublingualis, ist die kleinste der paarigen Speicheldrüsen und besteht aus bis zu 50 Einzeldrüsen mit eigenen Ausführungsgängen, den D. sublinguales minores, die auf der Plica sublingualis münden. Ein größerer Anteil der Drüse, die Glandula sublingualis major, besitzt einen eigenen Ausführungsgang, den D. sublingualis major, der auf der Caruncula sublingualis mündet. Der Vorteil der kleinen Drüsenpakete liegt in der leichteren Verformbarkeit beim Kauakt und einfacherem Sekretabfluss. Der Gesamtdrüsenkörper liegt in der Fovea sublingualis auf dem M. mylohyoideus seitlich des M. genioglossus und wölbt die Schleimhaut des Mundhöhlenbodens vor. Medial ziehen der N. lingualis und der D. submandibularis entlang. Seitlich wird die Drüse von der Mandibula begrenzt und vorne wird sie durch die Muskelplatte des M. Mylohyoideus von der Gl. submandibularis getrennt, die sie hinten berühren kann.

1.1.1.4 Glandulae salivariae minores

Die zahlreichen kleinen Speicheldrüsen liegen in der Mukosa und der Tela submucosa der Lippen, Gaumen, Wange, Zunge und Schlund und werden nach ihrer Lage benannt (z.B. Glandulae labiales). Sie bestehen aus Paketen mit vorwiegend mukösen Endstücken und enden mit kurzen Ausführungsgängen in der Mundhöhle. In der Zunge befinden sich außerdem die serösen von Ebner'schen Spüldrüsen, die im Bereich der Geschmacksknospen münden.

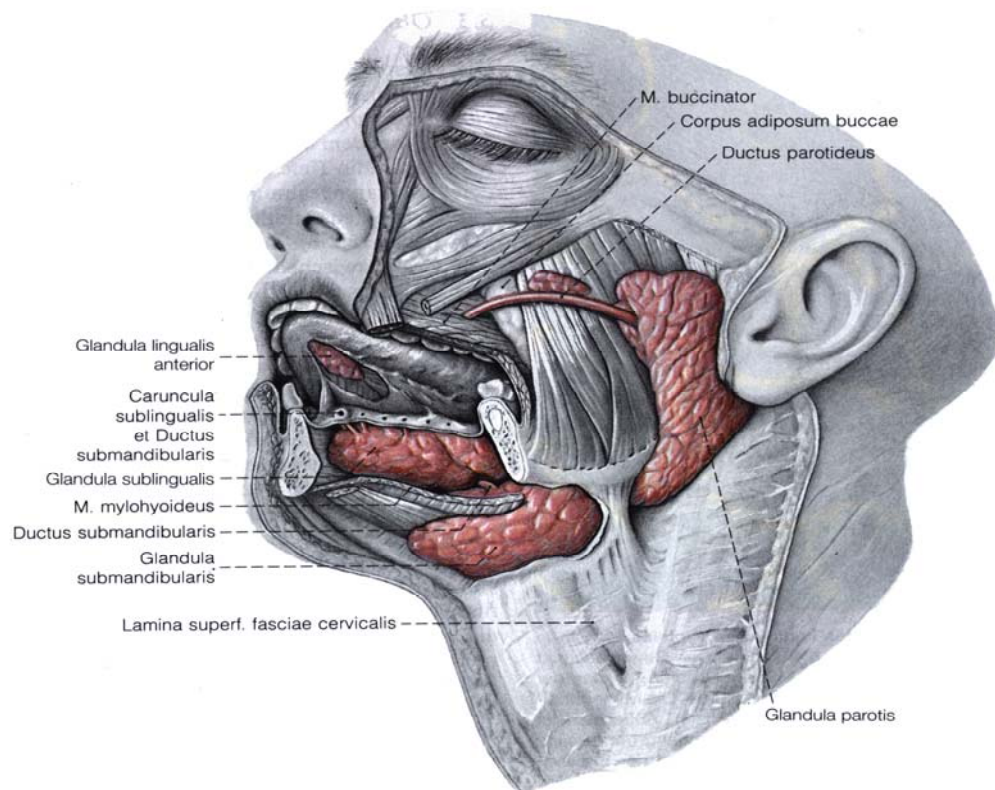


Abb.1: Topographie der 3 großen Speicheldrüsen und ihrer Ausführungsgänge in der Ansicht von lateral. Die Mundhöhle ist durch Abtragen von Teilen der Mandibula, des M. buccinator und der Unterlippe eröffnet. Die oberflächlichen Faszien der großen Drüsen sind entfernt (Benninghoff, Anatomie Bd.1).

1.1.1.5 Innervation der Speicheldrüsen

Die Speicheldrüsen werden sympathisch und parasympathisch innerviert. Dabei erhält die Glandula parotis die parasympathischen Fasern vom Nucleus inferior in der Medulla oblongata. Diese ziehen über die Jakobsonsche Anastomose über den Nervus tympanicus des Nervus glossopharyngeus und dem Nervus petrosus minor zum Ganglion oticum. Postganglionär schließen sie sich dem Nervus auriculotemporalis des Nervus mandibularis an, ziehen über eine Anastomose mit dem Nervus facialis in die Drüse und verteilen sich intraglandulär über den Ramus communicans entlang der Äste des Nervus facialis bis zu den Drüsenzellen.

Die anderen Speicheldrüsen erhalten ihre parasymphatischen Fasern vom Nucleus salivatorius superior der Pons, die über den Nervus intermedius des Nervus facialis, via Nervus petrosus major und Nervus canalis pterygoidei zum Ganglion pterygopalatinum und via Chorda tympani und Nervus lingualis zum Ganglion submandibulare ziehen.

Vom Ganglion submandibulare werden die Glandula submandibularis, die Glandula sublingualis, die Drüsen der Unterlippe und die Drüsen in den vorderen zwei Dritteln der Zunge versorgt, und vom Ganglion pterygopalatinum ziehen die Fasern zu den Gaumen- und Oberlippendrüsen. Aus dem Nucleus salivatorius inferior über den Nervus glossopharyngeus und dem Nucleus dorsalis n. vagi über den Nervus vagus werden die Drüsen des Zungengrundes und des Rachenraums parasymphatisch innerviert.

Die sympathische Innervation verläuft gemeinsam für alle Drüsen aus dem Nucleus intermediolateralis im Seitenhorn der Thorakalsegmente 1 und 2 über die Rami interganglionares zum Ganglion cervicale superius und von da als Plexus caroticus externus über die periarteriellen Geflechte der Blutgefäße in das Drüsenparenchym und schließen sich den parasymphatischen Rami glandulares an.

Die restlichen kleinen Speicheldrüsen produzieren stetig etwa gleichbleibende Speichelmengen da sie vermutlich nicht neurovegetativ stimulierbar sind.

1.1.1.6 Gefäßversorgung der Speicheldrüsen

Die Glandula parotis wird arteriell aus dem Endstück der A. carotis externa, die sich am Innenrand der Parotis in der Tiefe der Fossa retromandibularis in die A. maxillaris und die A. temporalis superficialis teilt, versorgt, indem die Äste dieser Arterien und Äste der A. transversa faciei in das Drüsenparenchym ziehen. Das venöse Blut fließt über die in das Drüsenparenchym eingebettete V. retromandibularis in die V. jugularis interna und die V. jugularis externa ab.

Die Lymphe gelangt über Lymphkapillaren aus dem Bindegewebe in der Umgebung der Streifenstücke in die Kollektoren im interlobulären Bindegewebe entlang der Ausführungsgänge und fließt über die in der Kapsel und den großen Bindegewebssepten gelegenen Noduli lymphatici parotidei superficiales und

Noduli lymphatici profundi über die Lymphgefäßgeflechte Plexus jugularis superficialis und profundus ab.

Die Blutversorgung der Glandula submandibularis erfolgt über die A. submentalis und aus kleinen Ästen der A. facialis. Der venöse Abfluss verläuft über die gleichnamigen Venen zur V. jugularis interna. Die Lymphe fließt über die Nodi lymphatici mandibulares zwischen Drüse und Unterkieferrand in die Lymphknoten der Halsregion.

Die Glandula sublingualis wird arteriell von der A. sublingualis aus der A. lingualis versorgt, wobei der Abfluss über die gleichnamigen Venen erfolgt. Die Lymphe wird über die Nodi submentales und die Nodi submandibulares in die oberflächlichen und tiefen Halslymphknoten abgeleitet.

Die Glandulae salivariae minores werden durch die regionalen Blutgefäße, die in den Lippen, der Wangenschleimhaut, der Zunge und dem Gaumen verlaufen, versorgt.

1.1.2 Mikroskopische Anatomie der Speicheldrüsen

Die großen Speicheldrüsen sind von einer Bindegewebskapsel umgeben, von der Bindegewebssepten in das Drüseninnere ziehen. Die Organkapsel besteht aus kollagenfaserreichem Bindegewebe (Tunica fibrosa). Die Bindegewebssepten (Septa interlobaria und Septa interlobularia) unterteilen die Drüsen in Baueinheiten aus Lobi und Lobuli. Bindegewebefasern (Stroma glandulae) umhüllen auch die Drüsenendstücke und das Ausführungsgangsystem (Interstitium glandulae). Im Bindegewebe, das durch eine Basalmembran abgegrenzt ist, verlaufen Blut- und Lymphgefäße und Nerven. Um die sekretorischen Endstücke bilden sich dichte Kapillar- und Nervenfasernetzwerke wogegen die Streifenstücke von parallel längs verlaufenden Blutkapillaren umhüllt werden. Die Drüsenendstücke bestehen immer aus sezernierenden Zellen und zwischen der Basalmembran und der Zellbasis befinden sich Myoepithelzellen. Das Ausführungsgangsystem setzt sich aus den intralobulär liegenden Schalt- und Streifenstücken und aus den interlobulär und interlobär sammelnden Abschnitten (Ductus interlobulares, Ductus interlobares), die im Ductus excretorius münden, zusammen. Die Schaltstücke sind in der Regel kurz und englumig. Sie werden

von platten bis kubischen Epithelzellen gebildet. Die Haftung zu den Nachbarzellen wird apikal durch Desmosomen gewährleistet.

Die Zellen weisen basal ein rauhes endoplasmatisches Retikulum und zentral den Zellkern und den Golgi-Apparat auf. Die Streifenstücke bestehen aus einschichtigem iso- bis hochprismatischem Epithel mit zentralem Zellkern und weisen eine basale Streifung auf, die durch Einfaltung der basalen Zellmembran und Mitochondrien in Palisadenstellung zur Oberflächenvergrößerung und Energiebereitstellung zustande kommt. Apikal findet man häufig Sekretgranula. Die benachbarten Zellen sind durch Desmosomen verbunden. Da sich mehrere Schaltstücke zu einem Streifenstück vereinigen ist der Lumendurchschnitt größer als der der Schaltstücke. Anschließend gelangt der Speichel in den Ductus excretorii (beginnt als Ductus interlobulares und interlobares interlobulär) der in der Nähe des Streifenstückes aus einreihigem hochprismatischem Epithel, ähnlich der Streifenstückzellen, besteht. Später wird das Epithel flacher (kubisch) und zweireihig. Das Lumen nimmt nach distal stetig zu da sich immer mehr Gangabschnitte vereinigen. Extraglandulär wird das Epithel mehrreihig mit kubisch bis hochprismatischem Epithel und deutlicher Schlußleiste. Vor der Vereinigung mit dem Mundhöhlenepithel können gelegentlich Flimmerepithelzellen auftreten.

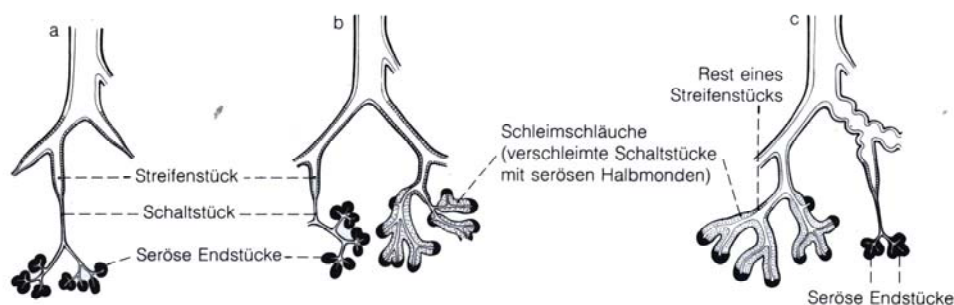


Abb. 2: Schema zum Bau des Ausführungsgangsystems in den großen Speicheldrüsen des Menschen. (a) Glandula parotis, (b) Glandula submandibularis und (c) Glandula sublingualis. (Benninghoff, Anatomie Bd 1)

1.1.2.1 Glandula parotis

Die Glandula parotis besteht zu 90% aus Drüsenzellen, zu 5% aus Streifenstücken und zu 5% aus Ausführungsgängen, Gefäßen, Bindegewebe und Nerven. Sie ist eine verzweigte azinöse Drüse mit ausschließlich serösen Drüsenendstücken und ist auf die Synthese bzw. Sekretion von Proteinen, Flüssigkeiten und Elektrolyten spezialisiert. Die Azinuszellen sind hohe, pyramidenförmige Zellen die strukturell und funktionell polarisiert sind, da sie sich in der Morphologie und der biochemischen Struktur der Zellpole grundlegend unterscheiden. Ihr Feinbau zeigt alle Charakteristika proteinbildender Zellen. Basal kommen freie und membrangebundene Ribosomen an einem stark entwickelten, rauhen endoplasmatischen Retikulum (Ergastoplasma) vor. Auch der rundliche Zellkern befindet sich im basalen Drittel. Im Zytozentrum liegt ein großer Golgiapparat. Apikal stellen sich zahlreiche eiweißreiche Sekretgranula dar. Die Zellen sind von einer Basalmembran umgeben, die das Parenchym vom Bindegewebe trennt. Sie sind mit den benachbarten Zellen durch einen Haftmechanismus bestehend aus der macula adhaerens, der zonula adhaerens und der zonula occludens verbunden. Dadurch ist eine Selektion beim interzellulären Ionentransport zwischen den beiden Membranteilen möglich. Die Drüsenzellen verfügen an ihrer apikalen Oberfläche über Mikrovilli. Zwischen angrenzenden Zellen gibt es oft interzelluläre Sekretkanälchen die aus dem Lumen der Endstücke gelegentlich bis zur Basalmembran reichen. Im Ausführungsgangsystem sind die Schaltstücke lang und verzweigt und die basalen Zellmembranen sind in den Streifenstücken tief eingefaltet. Im interstitiellen Bindegewebe kommen Fettzellen, Lymphozyten und Plasmazellen vor.

1.1.2.2 Glandula submandibularis

Die Unterkieferdrüse ist eine gemischte tubuloazinöse Drüse deren sezernierenden Abschnitte sich aus serösen und mukösen Drüsenzellen zusammensetzen. 80% des Drüsengewebes besteht aus serösen Anteilen die der Parotis ähnlich sind. Neben den rein serösen Anteilen erkennt man muköse Schläuche mit halbmondförmig aufgelagerten serösen Kappen (v. Ebner-Halbmonde) wo-

bei es keine rein mukösen Endstücke gibt. Es kommen gestreckte Abschnitte mit mukösen Zellen vor (verschleimte Schaltstücke). Die ebenfalls pyramidenförmigen mukösen Zellen haben einen flachen, nahe an der Zellbasis gelegenen Zellkern mit dichtem Chromatin. Stoffwechselbedingt besitzt sie einen stärker entwickelten Golgi-Apparat und ein weniger auffälliges rauhes endoplasmatisches Retikulum. Andere Zellorganellen liegen basal in der Umgebung des Zellkerns. Im gesamten Zytoplasma befinden sich Granula mit gereiftem Sekretmaterial. Im Gegensatz zu den serösen Zellen gibt es keine Interzellulären Sekretkanälchen, auch sind die Haftkomplexe zwischen den Zellen schwächer ausgebildet. Die Zellen weisen laterale Interdigitationen und basale Einfaltungen der Zellmembran auf, die die Oberfläche um das 60-fache vergrößern. Die Anzahl der Schalt- und Streifenstücke ist geringer als bei der Glandula parotis.

1.1.2.3 Glandula sublingualis

Die Glandula sublingualis besteht zu 60% des Drüsenvolumens aus mukösen Zellen und zu 30% aus serösen Zellen und ist daher eine tubuloazinöse Drüse. Die serösen Zellen treten fast nur als seröse Halbmonde in den mukösen Endstücken auf. Bei den mukösen Endstücken handelt es sich zum Teil um verschleimte Schaltstücke. Schalt und Streifenstücke fehlen fast vollständig.

1.1.2.4 Glandulae salivariae minores

Zu den kleinen Speicheldrüsen lässt sich nur erwähnen, dass sie hauptsächlich aus tubulösen Endstücken bestehen, die selten eine Läppchenorganisation zeigen.

1.2 Histophysiologie der Speicheldrüsen

Als sekretorische Drüsen des Verdauungstraktes liefern die Speicheldrüsen Verdauungssäfte die für die Verflüssigung und die chemische Aufbereitung der Nahrung unerlässlich sind. Die Zusammensetzung des Speichels variiert je nach Drüse, doch die Bildung verläuft nach einheitlichen Prinzipien. In den Azi-

ni, den Drüsenendstücken wird das plasmaitotone Primärsekret gebildet. Dieses Primärsekret wird durch Resorption und Sekretion von Salzen im sogenannten sekundären Sekretionsprozess in den Schalt- und Ausführungsgängen modifiziert. Während die Enzyme nur in den Azinuszellen synthetisiert werden und in Form von Vesikel durch Exocytose in das Lumen abgegeben werden, erfolgt die Regulation der Sekretmenge durch nervale und hormonale Einflüsse auch im Gangsystem.

Die Speicheldrüsen werden vom autonomen Nervensystem kontrolliert, wobei die entsprechenden Rezeptoren für den Empfang von parasympathischen und sympathischen Signalen in den End- und Streifenstückzellen liegen. Als Neurotransmitter dienen für das parasympathische System Acetylcholin und die Substanz P, und für das sympathische System Adrenalin, Noradrenalin und VIP.

Der Primärspeichel ist anfänglich blutisoton und beruht auf aktiven und passiven Ionenbewegungen vom Blut in das Lumen des Drüsenganges. Die Ionen bewegen sich transzellulär mit Hilfe von in der Zellmembran verankerten Transporterproteinen, die sich in Kanalproteine für den passiven Transport und Carrierproteine für den aktiven Transport unterteilen lassen.

Ionenkanäle sind z.B. der in der basolateralen Membran gelegene K^+ -Kanal und der in der apikalen Membran gelegene Cl^- -Kanal.

Die Carrier beziehen als primär aktive Carrier aus einer ATP-ase Energie direkt aus der ATP Spaltung oder aus dem elektrochemischen Gradienten eines zweiten Stoffes durch Symport oder Antiport.

Die treibende Kraft der Speichelproduktion ist in der basalen Azinuszellmembran die $3Na^+ - 2K^+ - ATPase$. Entlang des Na^+ -Gradienten werden Na^+ , Cl^- - und K^+ - Ionen von den Zellen der Drüsenazini über einen $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ -Kotransport aus dem Blut in die Zelle aufgenommen. Chlorid wird aktiv über einen Chloridkanal in das Azinulumen sezerniert, Natrium und Wasser folgen passiv während K^+ die Zelle in Richtung Blutraum verlässt.

Der in der basolateralen Zellmembran gelegene $Na^+ - H^+$ - Exchanger ist ein Beispiel für ein Antiportsystem.

In den Ausführungsgängen sinkt die Osmolarität des Primärspichels von 290 mosmol/l auf bis zu 50 mosmol/l ab. Die endgültige Osmolalität ist von der Sekretionsrate abhängig.

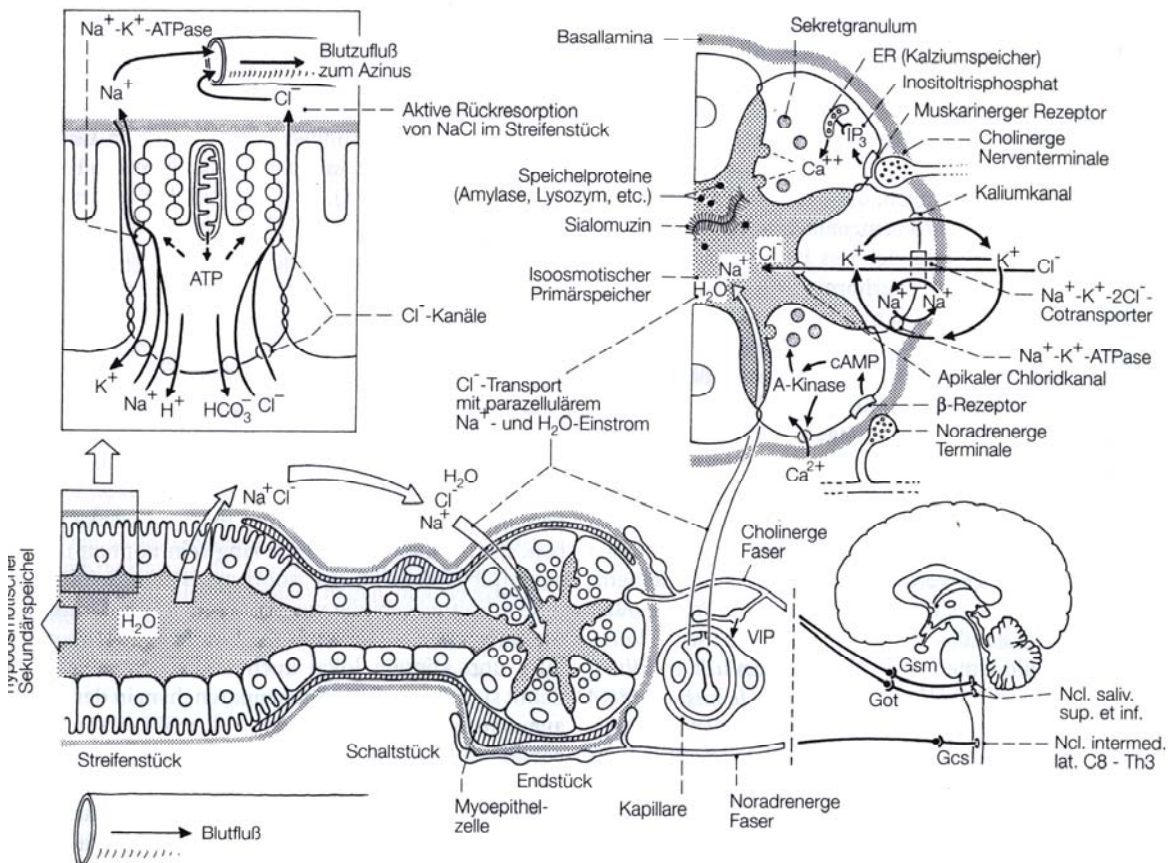


Abb. 3: Histophysiologie der Speicheldrüsen

Abkürzungen: Got = Ganglion oticum, Gsm = Ganglion submandibulare, Gcs = Ganglion cervicale superius. (Benninghoff Anatomie Bd. 1)

1.2.1 Sekretion von Flüssigkeiten und Elektrolyten

Der Übergang vom isotonen zum hypotonen Speichel ergibt sich durch die Wasserundurchlässigkeit der lumenseitigen Streifenstückzellmembranen (dichte Zonulae occludentes) bei gleichzeitiger Rückresorption von Natrium- und Chloridionen. Die Kontrolle der Wasser- und Elektrolytsekretion wird durch die

Phospholipase C gewährleistet, die durch Bindung von Acetylcholin oder Substanz P an die entsprechenden Rezeptoren aktiviert wird.

Auch wirkt sie als Katalysator bei der Bildung des Diacylglycerol, das an der Proteinsynthese beteiligt ist, und bei der Bildung des Inositoltriphosphats, das die Öffnung von Ca^{2+} – Kanälen in der Membran des glatten endoplasmatischen Retikulums bewirkt und somit Ca^{2+} aus dessen Speicher in das Zytosol entlässt. Die Erhöhung der Ca^{2+} –Konzentration bewirkt einen erhöhten Ausstrom von K^+ – Ionen in den Interzellularraum durch die Öffnung von K^+ – Kanälen in den basolateralen Zellmembranen. Anschließend werden die Ca^{2+} – Ionen durch entsprechende Pumpen in das endoplasmatische Retikulum zurückgeschleust. Das Na^+ – K^+ – 2Cl^- –Kotransportsystem wird durch die K^+ – Ionen aktiviert, fördert den Einstrom von Na^+ und Cl^- und den Ausstrom von K^+ – Ionen. Auch die Na^+ – K^+ –Pumpe schleust K^+ –Ionen zurück und die Na^+ – Ionen wieder aus. Cl^- wird durch einen apikal gelegenen Chloridtransporter in das Drüsenlumen abgegeben und erhöhen die Permeabilität der Haftkomplexe für Na^+ –und K^+ –Ionen. Entsprechend des osmotischen Druckgradienten fließt Wasser nach. Intrazelluläres CO_2 wird durch die Carboanhydrase zu Kohlensäure hydratisiert, die zu H^+ Ionen, die der Stabilisierung des intrazellulären pH-Wertes dienen, und Hydrogenkarbonat (HCO_3^-), das die Zelle durch Kanäle in der luminalen Membran verlässt, dissoziiert. Sowohl für die Sekretion von Kalzium wie auch für den organischen Phosphatanteil wird vermutet, daß sie intrazellulär nach Synthese des organischen Trägers oder getrennt von der organischen Matrix mittels Exozytose entsprechend dem oben beschriebenen Transportmechanismus in das Lumen geschleust wird.

Im Streifenstück werden weitere HCO_3^- – Ionen sezerniert. Na^+ - und Cl^- - Ionen werden vom Lumen in die Streifenstückzelle hauptsächlich in Form von passiver Diffusion durch luminale Na^+ und Cl^- Kanäle in der Streifenstückzellmembran rückresorbiert. Die Natriumionenrückresorption wird in geringerer Anzahl aktiv auch durch einen Na^+ – H^+ –Antiport gewährleistet. Der nachfolgende Ausstrom von Na^+ – und Cl^- –Ionen erfolgt aktiv über die basolaterale Membran durch einen Na^+ – H^+ Antiport bzw. durch einen Na^+ – K^+ – 2Cl^- –Cotransporter.

1.2.2 Proteinsynthese und Proteinsekretion

Die für den Export gebildeten Proteine werden an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums synthetisiert. Dafür gelangen Aminosäuren aus den Blutkapillaren mit Hilfe von Transportsystemen in die Drüsenzelle. Die Synthese beginnt, indem sich die Aminosäuren mit Transferribonukleinsäuren verknüpfen und durch Basenpaarung ihren Platz auf der mit einem oder mehreren Ribosomen besetzten Messenger- (m-)RNA finden. Die m-RNA, die die Information der Aminosäuresequenz des zu bildenden Exportproteins besitzt, lagert sich nach Bildung eines Signalpeptids über ein Rezeptorprotein des Ribosoms an das endoplasmatische Retikulum an und wird in die Zisternen des endoplasmatischen Retikulums aufgenommen. Nach Erreichen der zisternalen Membranseite spaltet eine in der Membran gelegene Signalpeptidase das Signalpeptid von der Proteinkette ab. Die fertiggestellten Proteine wandern zu den Zisternenenden und werden vom endoplasmatischen Retikulum zum Golgi-Apparat transportiert. Das geschieht indem sich die Membran des ribosomenfreien endoplasmatischen Retikulums zur Bildung von Transportbläschen abschnürt. Diese Vesikel verschmelzen mit der konvexen cis-Seite zum rER. In den Zisternen des Golgiapparates kommt es zur Konzentration und gegebenenfalls zur chemischen Modifikation. Die zur Sekretion vorhergesehenen Proteine wandern an die konkave trans-Seite und gelangen als Sekretgranula durch Abschnürungen ins Zytoplasma der Drüsenzelle. Auf der Wanderung zur Abgabeseite der Zelle verdichtet sich der Inhalt zur reifen Granula. Beim Ausschleusen der Sekrete ins Lumen durch Exozytose verschmelzen Plasmalemm und Membrangranula um auf stimulierende Reize die Freisetzung des Granulainhaltes einzuleiten. Die Energie für diese Vorgänge wird mit Hilfe von Mitochondrien durch oxidative Phosphorylierung gewonnen. Geringe Speichelproteinmengen werden kontinuierlich ohne spezifischen Reiz, d.h. ohne nervale Steuerung, freigesetzt. Das Plasmalemm schnürt wiederum Bläschen ab, die z.T., zurück zum Golgi-Apparat gelangen.

1.2.3 Glykoproteinsynthese

Glykoproteinhaltige Sekrete sind die typischen Produkte der Mundspeicheldrüsen. Prinzipiell findet die Biosynthese entsprechend der einfachen Proteine am endoplasmatischen Retikulum und im Golgiapparat statt. Dabei sind die Proteine über zwei Gruppen glykosidischer Bindungen mit Kohlehydratresten verbunden.

Die N-glykosidischen Bindungen zwischen N-Acetylglucosamin (GluNAc) und Asperaginresten haben einen geringen Kohlehydratgehalt. Zu ihnen gehören Schleimschutzfaktoren und die α -Amylase. Bei ihrer Synthese werden im endoplasmatischen Retikulum Oligosaccharidstrukturen an die Asperaginreste der Proteine gebunden. Im Golgi-Apparat werden die endgültigen Verbindungen (terminal glycosilation) durch Abspaltung von Glukose- und Mannoseresten vom Zuckeranteil und Bindung anderer Saccharidreste in Anwesenheit spezifischer Glykosyltransferasen gebildet.

Bei den Glykoproteinen mit O-glycosidisch gebundenen Zuckerketten findet die Synthese vermutlich nur in den Zisternen des Golgiapparates statt. Sie enthalten O-glycosidische Bindungen zwischen N-Acetylgalaktosamin (GalNAc) und den Serin- und Threoninresten der Proteine die stufenweise erfolgt. Die Verbindungen haben einen hohen Kohlehydratgehalt und sind überwiegend für die physikalischen Eigenschaften des mukösen Speichels verantwortlich.

Im Golgi-Apparat finden weitere chemische Modifikationen wie die Sulfatierung von Glykoproteinen durch kovalente Bindung von Sulfatresten an GluNAc und GalNAc, oder die Phosphorylierung zur Bildung des wichtigsten Phosphoproteins, des Speichelstatherins, statt.

1.3 Zusammensetzung des Speichels

Der Speichel besteht zu 94% aus Wasser und hat einen pH-Wert bei Ruheseekretion von 5,5-6,5 der bei Stimulation auf 7,7 ansteigt. Das wichtigste Puffersystem des Speichels ist das Hydrocarbonatsystem, das zum Schutz des Zahnschmelzes die in der Plaque gebildeten Säuren neutralisiert. Wichtige Bestandteile des Speichels die zur oralen Gesundheit beitragen sind auch, da sie zur Remineralisation des Zahnschmelzes dienen, die Kalzium- und Phosphationen.

Neben der im Speichel enthaltenen Elektrolyte (ca. 1/3 der Trockensubstanz) sezernieren die Speicheldrüsen verschiedene organische Makromoleküle (ca. 2/3 der Trockensubstanz) von denen die funktionell wichtigste, die α -Amylase, die Spaltung von Stärke und damit deren Verdauung einleitet.

In der folgenden Tabelle 1 sind die Bestandteile des Ruhespeichels, deren Konzentration und der Vergleich zu den im Blutplasma gelösten Stoffe dargestellt.

Tab.1: Durchschnittliche Konzentrationen gelöster Speichelbestandteile des menschlichen Gesamtruhespeichels im Vergleich zu den Normalwerten im Blutplasma

Bestandteile	Konzentration im Menschlichen Gesamtspeichel (mmol/l oder mg/l)	Normalwerte der Blutplasmakonzentration (mmol/l oder mg/l)
Anorganisch (mmol/l)	1-2	2,5
Ca ²⁺	0,2-0,5	1,0
Mg ²⁺	6-26	140
Na ⁺	14-32	4
K ⁺	1-7	0,03
NH ₄ ⁺	2-23	2
H ₂ PO ₄ , HPO ₄ ²⁻ , PO ₄ ³⁻	17-29	103
CL ⁻	20-60	27
HCO ₃ ⁻	0,0005-0,005	0,01
F ⁻	0,1-2,0	—
SN ⁻		
Organisch (mmol/l)	2-6	5
Harnstoff	0,2	3
Harnsäure	1-2	2
Freie Aminosäuren	0,05	5
freie Glukose	0,1	1
Lactat	0,1	1

Makromoleküle	1400-2000	70.000
(mg/l)	110-300	1400
Proteine	380	—
Glykoproteine	109	—
Amylase	3	—
Lysozym	10	3000
Peroxidase	194	1300
Fettsäuren	14	13000
IgA	2	1000
IgG	20-30	5500
IgM	20-30	5500

(aus Edgar und O'Mullane 1996)

Sowohl die Elektrolytzusammensetzung wie auch die Konzentration der Proteine verändert sich mit ansteigender Fließrate, der Dauer und Häufigkeit der Reize und unterliegt zirkadianen Schwankungen.

1.4 Speichelfließraten

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu den Referenzbereichen der Speichelfließraten. Aus den Literaturdaten und den Forschungsergebnissen aus der Universität Münster (Stratmann) wurden folgende Referenzbereiche für die Fließratengruppen vorgeschlagen die als einheitliche Norm zur Weiterverwendung empfohlen werden. Dabei müssen standardisierte Bedingungen für die sialometrischen Untersuchungen geschaffen werden die dann reproduzierbare Daten liefern. Im Gegensatz zur Ruhespeichelfließrate ist die stimulierte Speichelfließrate zeitabhängig. Daher sollten alle sialometrischen Untersuchungen zur stimulierten Speichelsekretion eine Stimulations- und Sammeldauer von 2-4 min für die Berechnung der Fließrate einhalten.

Die empfohlenen Referenzbereiche für die Speichelfließraten sind:

Hypersalivation: RS > 1.0 ml/min, SS > 3.5 ml/min

Normalsalivation : RS : 0.25 – 1.0 ml/min, SS : 1.0 – 3.5 ml 7min

Hyposalivation : RS : 0.1 – 0.25 ml/min, SS : 0.5 – 1.0 ml/min
Xerostomie : RS < 0.1 ml/min, SS < 0.5 ml/min

1.5 Aufgaben des Speichels

Der Speichel leitet die Verdauung ein, wirkt bakterizid, ist essentiell zum Schutz und für die Gesundheit von Schleimhäuten und Zähnen, dient der immunologischen Abwehr, feuchtet den Mundhöhleninhalt an und erleichtert Kauen, Schlucken und Sprechen.

1.5.1 Funktion des Speichels bei der Nahrungsaufnahme

Durch das Zufügen von Flüssigkeit und Schleim (Muzine) werden Kauen und Schlucken erleichtert. Der Speichel reduziert die Adhäsion zwischen dem Speisebrei und den Schleimhäuten, hilft bei der Bolusbildung und leitet die Verdauung ein. Bereits beim Kauen wird mit Hilfe der α -Amylase (Ptyalin) Stärke durch Spaltung der α -1,4-glykosidischen Bindungen zu Oligosacchariden (2 - 9 Glucosemoleküle) abgebaut. Sie kann im pH-Bereich von 3.8 – 9.4 wirken, ihr Wirkungsoptimum liegt jedoch im neutralen Bereich. Dabei neutralisiert der hohe Gehalt an Bicarbonationen den pH-Wert des Speichels.

Auch die Geschmackswahrnehmung wird durch den Speichel unterstützt, da nur gelöste Stoffe auf die Geschmackssinneszellen wirken können. Der Speichel fungiert hier als Lösungsmittel für trockene Nahrungsmittel. Durch die Geschmackswahrnehmung können u.a. ungenießbare Lebensmittel identifiziert und letztlich entfernt werden.

1.5.2 Selbstreinigung der Mundhöhle

Die dauernde Bildung des Speichels sowie Kauen, Schlucken, und die Kontrolltätigkeit der Zunge fördert durch die Spülwirkung die Selbstreinigung der Mundhöhle und hat eine protektive Funktion.

Das heißt, die Spülwirkung des Speichels soll einerseits schädliche oder giftige Stoffe beseitigen und andererseits die orale Reinigungs- bzw. Clearancewirkung einleiten.

Der seröse Speichel entfernt durch Verdünnung und mechanisch mit Hilfe der Bewegungen der Lippen-, Zungen- und Wangenmuskulatur die weichen Beläge wie Nahrungsreste, Materia alba und Plaque sowie Mikroorganismen von den Zahnoberflächen und der Mukosa, die entweder verschluckt oder expektoriert werden.

1.5.3 Speichel als Teil des Abwehrsystems

Im normalen Speichel befinden sich durchschnittlich 10-400 Mill. Keime /ml, vorwiegend Diplokokken, Streptokokken, Spirochäten, Spaltpilze und andere pathogene Keime. Der immunologischen Abwehr dienen die im Speichel enthaltenen Immunglobuline IgG, IgM und besonders das IgA. Sie bewirken die Agglutination von Bakterien und Viren die dadurch im Wachstum gehemmt und durch Makro- und Mikrophagen vernichtet werden können.

Bakterizid wirken das von Azinus- und Schaltstückzellen abgesonderte Lysozym, eine Endoglykosidase, das eine Komponente der Bakterienwand, die Muraminsäure, durch Hydrolisierung spaltet, und Laktoferrin, welches das für das Bakterienwachstum notwendige Eisen an sich bindet. Kationische Peptide wirken bakterizid, bakteriostatisch und vermutlich fungizid (Mackay et al. 1984). Weitere schützende Systeme sind das antibakteriell wirkende Peroxidase-Thiocyanat-H₂O₂-System und die gegen Virusinfektionen schützenden Glykoproteine.

Diese Abwehrmechanismen dämmen auch das übermäßige Wachstum von Mikroorganismen auf der Mundschleimhaut und in der Plaque ein und vermindern so oralpathologische Auswirkungen wie Gingivitis, Parodontitis und Karies. Über den Speichel werden aber auch pathogene Viren und Bakterien ausgeschieden.

Durch die auch im Speichel vorkommenden Koagulationsfaktoren und den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) verringert sich die Gerinnungszeit blutender Wunden und es zeigt sich in Zusammenarbeit mit den im Speichel vorhan-

denen Abwehrmechanismen eine wundheilende Wirkung von mit Speichel benetzten Wunden (das Wundlecken bei Tieren).

1.5.4 Einfluss des Speichels auf die Hydratation des Körpergewebes

Bei trockenem Mund und im Zustand der Dehydratation entsteht im Durstzentrum des Hypothalamus ein Durstgefühl mit dem Verlangen nach Flüssigkeitsaufnahme. Daher ist der Speichel und das Speicheldrüsensystem Teil eines Kontrollsystems, das den Körper vor Austrocknung schützt und einen physiologischen Hydrationsgrad im Körper aufrechterhält.

Durch die reflektorische Auslösung eines erhöhten Speichelflusses wird die oropharyngeale Mukosa vor dem Austrocknen geschützt.

1.5.5 Funktion des Speichels zum Schutz von Schleimhäuten und Zähnen

Ein intakter Speichelfilm überzieht die Zähne und die Mundschleimhaut, isoliert sie gegenüber chemischen, thermischen und mikrobiologischen Reizen und verhindert das Austrocknen der Gewebe. Der Speichelfilm verhindert die Diffusion und Permeation schädlicher, toxischer oder kanzerogener Stoffe durch die Schleimhaut. Dazu gehören z.B. Alkohol, Nikotin oder Enzyme von Mikroorganismen. Diese Schutzfunktionen werden durch die Speichelmuzine übernommen, die eine hohe Viskosität und Adhäsivität und eine geringe Löslichkeit besitzen. Weiterhin wird die Mutagenitätsrate von Kanzerogenen wie Zigarettenkondensat, Aflatoxin u.a. stark herabgesetzt.

An der Zahnschmelzoberfläche findet ständig eine Gleichgewichtsreaktion im Sinne von De- und Remineralisation statt. Dabei werden ionale Mineralbausteine zwischen Speichel und Schmelzkristallen bis zu einer Tiefe von 10µm ausgetauscht. Dabei sind im Speichel alle Mineralbausteine des Zahnschmelzes wie Kalzium-, Phosphat-, Hydroxyl- und Karbonationen enthalten. Bei sinkendem pH-Wert (kritischer Wert für Demineralisation und Kariespathogenese ca. 5.5) überwiegt die Schmelzdemineralisation. Statherin und andere anionische, prolinreiche Phosphoproteine verhindern, dass die in übersättigter Lösung vorliegenden Kalzium- und Phosphationen vorzeitig Kalziumphosphatkristallite bil-

den, und die damit einhergehende Zahnsteinbildung begünstigen. Vermutlich können sie sogar die Reparatur kleiner Schmelzläsionen vermitteln (Hay et al. 1979).

Kariogene Säuren werden von den Plaquebakterien auf den Zahnoberflächen aus den Zuckern der Nahrungsmittel gebildet oder gelangen direkt über die Nahrung in die Mundhöhle. Die Entkalkungsangriffe auf den Zahnschmelz werden durch das Speichelpuffersystem gebremst und die Remineralisation von Mikroläsionen nimmt mit der Erhöhung des pH-Wertes, der Fließrate und der Anwesenheit von Kalzium und Phosphat zu. Messbare Unterschreitungen des pH-Wertes ergeben sich bei anhaltender Säurebildung durch Plaquebakterien. Die Pufferkapazität ist das Maß für die Stärke der Pufferlösung (Substanzgemische) ihren pH-Wert in wässrigen Lösungen nach Zugabe von Säuren oder Basen relativ konstant zu halten.

Das Puffersystem des menschlichen Speichels setzt sich aus drei verschiedenen Systemen, nämlich dem Hydrogenkarbonatsystem, dem Phosphatsystem und dem Proteinsystem, zusammen. Dabei ist das Hydrogenkarbonatsystem, das hauptsächlich von der Glandula parotis und der Glandula sublingualis sezerniert wird, mit einem Anteil von ca. 85% das wichtigste Puffersystem.

Kariogene Säuren werden neutralisiert, indem durch das Hydrogenkarbonat eine Verschiebung über Kohlensäure zu Wasser und Kohlendioxid stattfindet.

Die Relation zwischen pH-Wert und Hydrogenkarbonatkonzentration wird durch die Henderson-Hasselbach-Gleichung $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$ beschrieben. Der Hydrogenkarbonatgehalt, und damit auch der pH-Wert steigt mit zunehmender Fließrate an. Zusätzlich wird das Puffersystem durch die bakterielle Urease die aus Speichelharnstoff Ammoniak bildet, das durch die weitere Anlagerung von H^+ Ionen zu Ammonium wird, unterstützt.

Der pH-Wert des Ruhespeichels liegt im Bereich von 6.5-6.9, während der pH-Wert des stimulierten Speichels auf 7.0-7.5 ansteigt.

1.6 Endo- und exogene Einflüsse auf Speichelfließraten und Speichelzusammensetzung

Während die Ruhespeichelfließraten der Speicheldrüse unabhängig von ihrer Größe sind, ist das Maximum der stimulierten Fließrate von der Drüsengröße abhängig (Edgar und Mullane 1996).

Für die Ruhespeichelsekretion sind verschiedene Faktoren bestimmend. Dazu gehört der Hydrationsgrad des Körpers als wichtigster physiologischer Faktor. Der Ruhespeichelfluss kommt bei einer Reduktion des Wassergehaltes um 8% fast zum Erliegen und stellt sich bei weiterem Wasserverlust völlig ein (Edgar et al. 1996). Hyperhydration hingegen kann den Speichelfluss steigern.

Als biologische Faktoren gelten das Alter und Geschlecht, Tages-, Jahres- und Lichtschwankungen. Die tägliche Ruhespeichelsekretion zeigt die Form einer Sinuskurve mit dem Minimum in der Nacht und den frühen Morgenstunden und dem Maximum am späten Nachmittag (Edgar und Mullane 1996). Im Jahresrhythmus berichten die gleichen Autoren von einem 35% geringeren Ruhespeichelfluss im Sommer und einer erhöhten Fließrate im Winter. Bei Versuchspersonen mit verbundenen Augen oder im Dunkeln vermindert sich die Speichelproduktion um ca. 30–40%. Einen Abfall der Ruhespeichelfließrate verzeichnet man auch in liegender Position (Edgar und Mullane 1996). Möglicherweise wird dadurch der Abfall der Ruhespeichelproduktion während der Nacht erklärt.

Zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden gibt es verschiedene Untersuchungen die keine signifikanten Abweichungen der Speichelfließraten ergaben (Heft und Baum 1984, Cowman et al. 1994, Edgar et al. 1996), und Untersuchungen die von einer geringeren Ruhespeichelfließrate bis 20% bei Frauen berichten (Percival et al. 1994)

Auch bei den Untersuchungen zu den Fließraten mit zunehmenden Alter zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Heft und Baum (1984), Österberg et al. (1992), Cowman et al. (1994) sowie Ship et al. (1995) fanden keine Veränderungen der Fließraten. Percival et al (1994) stellten hingegen eine Altersabhängigkeit des Ruhespeichels fest, die Abnahmen um das 40. und 80. Lebensjahr bis auf 40% der Ruhespeichelfließrate von 20- bis 39-jährigen zeigten. Daraus

lässt sich folgern, dass gesunde ältere Menschen nicht unbedingt Mundtrockenheitserscheinungen entwickeln.

Psychogen bedingt kann es einerseits über die Dämpfung des Speichelzentrums zu einer Stress- oder Angstxerostomie kommen und andererseits durch positive Konditionierung wie Hunger, visuelle oder olfaktorische Reizung oder kortikale Impulse (Pawlowscher Reflex) eine reflektorische Speichelstimulation auslösen.

Normalerweise wird der Speichelfluss auf mastikatorisch mechanische oder gustatorische Weise durch Kauen oder Lutschen stimuliert. Dabei hängt die Fließrate von der Art der Nahrung und ihrer Beschaffenheit ab, d.h., die Sekretionsrate steigt je nach Konsistenz, Art und Geschmacksintensität an. Saure Geschmacksqualitäten üben den stärksten Reiz aus, bitter, süß und salzig lösen geringere Stimulationen aus. Olfaktorische Reize haben einen geringen Effekt auf die Speichelfließrate (Edgar 1996).

Beeinflusst wird die Fließrate auch durch die Dauer der Stimulation, d.h., mit zunehmender Dauer fällt sie von dem hohen Anfangswert exponentiell gegen den Wert der Ruhespeichelfließrate ab (Maiwald 1995).

Nicht nur die Fließrate, auch die chemische Zusammensetzung des Speichels kann durch Stimulation verändert werden.

Bei einem Anstieg der Fließrate steigen der pH-Wert und die Konzentration von Proteinen, Natrium, Chlorid und Hydrogenkarbonat. Bei den Proteinen gibt es einen Anstieg der niedermolekularen Proteine (z.B. Amylase) durch den höheren Anteil des Parotisspeichels bei Stimulation. Natrium und Chlorid werden verstärkt ausgeschieden da sie aufgrund der schnelleren Passage durch das Streifenstück nur mangelhaft rückresorbiert werden. Mit der Zunahme der Sekretionsleistung läuft die Hydrogenkarbonatsekretion im Streifenstück verstärkt ab und kann auf den dreifachen Wert der Ruhespeichelkonzentration, nämlich auf 60 mmol/l ansteigen (Edgar 1996). Es verringern sich die Konzentrationen von Kalium, Magnesium und Phosphat (Mosebach 1986), die Konzentration des Kalziums bleibt bei ansteigender Fließrate konstant.

Durch den überwiegenden Anstieg von Speichelbestandteilen erhöht sich die Osmolarität des stimulierten Speichels die bei maximaler Stimulation Isotonie erreichen kann.

1.7 Mundtrockenheit, klinische Anzeichen, Ursache und Therapie

1.7.1 Klinische Anzeichen der Mundtrockenheit

Das Hauptsymptom der Hypo- oder Xerostomie ist das Mundtrockenheits- oder Rauigkeitsgefühl verbunden mit verstärktem Durst. Patienten klagen erst über Mundtrockenheitsbeschwerden, wenn ihre individuelle Speichelfließrate auf die Hälfte reduziert ist (Dawes 1987). Häufig wird auch über Kau- und Schluckbeschwerden, Geschmacks- und Artikulationsstörungen, Zahnfleisch und/oder Zungenbluten, Zungen- und/oder Mundbrennen, schmerzhaft Stellen und Taubheitsgefühl in der Mundhöhle, Mundgeruch und Schwierigkeiten mit herausnehmbarem Zahnersatz durch fehlende Haftung (kein Ansaugeneffekt) und Druckstellen geklagt. Bei Inspektion der Mundhöhle ergeben sich folgende Befunde wie der fehlende Flüssigkeitssee auf dem Mundboden verbunden mit Glanzlosigkeit und trockener Oberfläche der Mundschleimhaut, pathologische Veränderungen der Schleimhautoberflächen wie Rissbildungen und Fissurierungen des Epithels bis zu ulzerierenden Mukosadefekten, Leukoplakien, atrophische Veränderungen der Zungenpapillen, Verfärbungen und Blutungsneigungen.

Je nach Ursache der Xerostomie zeigen sich auch extraorale Symptome wie Augentrockenheit und Augenbrennen, Hauttrockenheit, trockene Nasenschleimhaut mit Schorfbildung und Nasenbluten, Störungen des Geruchssinnes bis hin zum völligen Verlust, Trockenheit im Hals verbunden mit Schluckstörungen, Heiserkeit und chronischem Husten, Miktionsbeschwerden mit verstärktem Harndrang und Verdauungsstörungen die mit Sodbrennen, Verstopfung, Appetitlosigkeit, Brechreiz oder Durchfall einhergehen können. Diese Symptome können den entsprechenden Befunden wie Xerophthalmie, Keratokonjunktivitis, Rhinitis mit Parosomie, Pharyngitis, Laryngitis, Bronchitis, Inkontinenz, Refluxösophagitis, Dyspepsie und Konstipation zugeordnet werden.

Da die oben erwähnte Selbstreinigung durch die Mundtrockenheit stark eingeschränkt ist, setzen sich auf den Zahnoberflächen, dem Zahnersatz und in Schleimhautnischen weiche Beläge ab, die ihrerseits als Nährboden der oralen Mikroflora zur Bildung opportunistischer Erreger fungieren. Bakterielle, mykotische (*Candida albicans*) und virale Schleimhautinfektionen werden dadurch initiiert. Aufgrund dieser Verschiebung der Mundflora wird durch die verstärkte Säurebildung die Pufferkapazität und die Remineralisierung beeinträchtigt. Untersuchungen von Imfeld (1995) zeigen, dass sich bei Patienten mit Xerostomiebeschwerden Kariesbefall in 15-facher Geschwindigkeit im Gegensatz zu Personen mit Normsalivation entwickelt, der ohne Therapiemaßnahmen zur völligen Zerstörung der Zähne führen würde.

Durch die oben beschriebenen Befunde entwickelt sich bei Patienten mit Hyposalivation oder Xerostomie häufig ein Foetor ex ore.

1.7.2 Ursachen von Hyposalivation und Xerostomie

Eingeschränkter Speichelfluss kann entweder endogen oder exogen verursacht werden.

Zu den endogenen Ursachen gehören Erkrankungen der Speicheldrüsen wie Tumore und Infektionskrankheiten, z.B. die virale Parotitis, die zur parenchymatösen Fibrosierung als Spätfolge führen kann. Dauerhafte Verengungen der Ausführungsgänge treten nach chronischen Infektionen, Traumata, operativen Eingriffen, Tumoren und selten bei angelegten Missbildungen auf. Auch andere Erkrankungen haben Auswirkungen auf das Speicheldrüsensystem. Dazu zählen das Sjögren-Syndrom mit einer Dysfunktion der exokrinen Drüsen, Erkrankungen des Wasserhaushaltes mit Einfluss auf den Metabolismus der Drüse und zentralnervöse Störungen die auf die Innervation der Drüse wirken. Auch die radiologische Bestrahlung, die das Drüsenparenchym irreversibel schädigt, kann zur Mundtrockenheit führen. Temporäre Hyposalivation findet man bei Speichelsteinen.

Hyposalivation und Xerostomie werden am häufigsten durch Medikamente mit der unerwünschten Nebenwirkung der Mundtrockenheit hervorgerufen, die fast immer reversibel ist. Sreebny und Schwarz (1986) veröffentlichten eine Liste mit

Mundtrockenheit auslösenden Inhaltsstoffen die über 400 verschiedene Medikamente umfasst. Dazu gehören z.B. als geläufige Substanzen Antiparkinsonmittel, Atropin, Antidepressiva und Zytostatika.

Medikamente können zentralnervös oder peripher-nerval wirken und werden als anticholinerg bezeichnet. Zentrale Anticholinergika können die Hirnschranke überwinden und hemmen wahrscheinlich direkt das medulläre Speichelzentrum. Die peripheren Anticholinergika wirken auf den Acetylcholinrezeptor der Drüsenzellmembran und verhindern durch kompetitive Hemmung die Signalübertragung des Transmitters.

Die Xerogenität ist abhängig von der Dosis, dem Wirkungsmechanismus und der Applikation, wobei systemisch verabreichte Arzneimittel stärker xerogen wirken als lokal applizierte.

Weitere Faktoren die zu eingeschränktem Speichelfluss führen sind Flüssigkeitsverluste die durch Blutverlust, Wasserverlust, z.B. durch Diuretikatherapie, oder Störungen des Wasserhaushaltes aufgrund von Erkrankungen eintreten. Durch dauerhaft verminderte Kauaktivität, durch Erkrankung oder mangelhafte prothetische Versorgung, kann es zu einer Atrophie der Speicheldrüsen mit Verminderung des Speichelflusses kommen.

1.7.3 Therapiekonzepte zur Behandlung der Mundtrockenheit

Nach der Diagnosestellung sind therapeutische Maßnahmen mit dem Ziel der kausalen oder heilenden Behandlung oder der symptomatischen Therapie zur Linderung der Beschwerdesymptomatik erforderlich.

Bei der kausalen Therapie, die nur bei der reversiblen Xerostomie möglich ist, muß die Ursache bestimmt und beseitigt werden. Dazu gehört z.B. die Operation von Speichelsteinen oder der Ersatz von xerogenen Medikamenten durch alternative nicht xerogen wirkende Substanzen mit gleicher Wirkung.

Die irreversible Xerostomie oder wenn die xerostomieauslösenden Faktoren nicht zu eliminieren sind, bedarf einer symptomatischen Behandlung mit dem Ziel das Allgemeinbefinden der Patienten zu verbessern.

Prinzipiell ist eine hochwertige und gut sitzende prothetische Versorgung notwendig. Außerdem ist im Rahmen einer Xerostomitherapie eine intensive

zahnärztliche Betreuung notwendig, die beginnend mit Mundhygiene- und Ernährungsberatung, professioneller Zahnreinigung, Parodontalbehandlung bis zu Fluoridierungen und der regelmäßigen Anwendung antibakterieller Spülungen reicht.

Eine Möglichkeit der Behandlung ist die medikamentöse Speichelstimulation durch Pilocarpin, Neostigmin und Nikotinamid (Klimek 1995) wobei man auf Neben- und Wechselwirkungen mit der bestehenden Medikation achten muss. Weiterhin stehen künstliche Speichellösungen als Spray in verschiedenen Geschmacksrichtungen zur Verfügung. Diese Lösungen enthalten Muzine oder Carboximethylzellulose als Gleitmittel und wirken zusätzlich durch Addition von Fluoriden und Mineralsalzen der Entstehung von Karies entgegen. Ein anderer Therapieansatz liegt in der mastikatorischen Stimulation durch Kaukörper (Kaugummi, Paraffinkörper, andere Kaukörper). Die Beschwerden werden dabei zuerst in der Stimulationsphase gelindert und mit der Zeit, bei regelmäßiger Kaustimulation (mindestens zweimal am Tag), kann eine Erhöhung der Ruhespeichelfließrate erreicht werden. Durch Hinzufügen von Geschmacksstoffen (süße oder saure Komponenten) kann der stimulierte Speichelfluss weiter gesteigert werden.

2 Antiparkinsonmittel

2.1 Einführung in das Parkinson-Syndrom

Als 'shaking palsy' hat J. Parkinson 1817 die Krankheit erstmalig beschrieben. Synonym verwendet man auch die Bezeichnungen Morbus Parkinson, Parkinson's disease, Parkinsonismus oder Schüttellähmung.

Das Parkinson – Syndrom ist eine häufige neurologische Erkrankung. Es handelt sich hierbei pathogenetisch um eine Degeneration der nigrostriatalen dopaminergen Neurone die chronisch und progredient verläuft (Systematrophie). Der Erkrankung liegt somit ein ausgeprägter Dopaminmangel in den Stammganglien (Corpus striatum und Nucleus niger) zugrunde der zu einem Ungleichgewicht im Regelkreis der Neurotransmitter mit dem Überwiegen der cholinergen Impulse führt, und über absteigende Bahnen die motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark beeinflusst. Der Schweregrad der Erkrankung steigt mit der Abnahme des striatalen Dopamins, wobei die charakteristischen Symptome erst auftreten, wenn 70 – 80 % der dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra verloren gegangen sind. Der degenerative Prozess beschränkt sich nicht nur auf die Substantia nigra, sondern schließt weitere Areale des Hirnstammes mit ein.

Die Kardinalsymptome werden auch als Parkinson – Trias nämlich Tremor (Zittern), Rigor (Muskelsteifigkeit) und Akinese (Bewegungsarmut) bezeichnet, die mit Veränderungen des Gangbildes und der Körperhaltung einhergehen. Zu den frühen Symptomen gehören die Verlangsamung der Bewegungsabläufe, seltener Lidschlag und die Verarmung an Mimik und sonstiger spontaner Gestik. Bei voller Ausprägung der Krankheit zeigen sich gebeugte Haltung, schlurfender Gang, Steifheit, Langsamkeit der Bewegungen, teilnahmsloser Gesichtsausdruck, verwaschene monotone Sprache mit schwacher Phonation und rhythmischer Tremor der Extremitäten. Mit dem weiteren Fortschreiten der Krankheit kommen Haltungsinstabilität, vegetative Störungen und neuropsychische Manifestationen wie Depressionen, Agitiertheit, Verwirrtheit, kognitive Störungen und gegebenenfalls Demenz erschwerend hinzu. Das Mortalitätsrisiko ist unbehandelt je nach Schwere der Krankheit um das 2- bis 5fache erhöht.

Das Parkinson – Syndrom tritt eher im höheren Lebensalter auf. In der Bundesrepublik leiden etwa 250000 Menschen daran. Die Zahl der Neuerkrankungen beträgt cirka 20 auf 100000 Einwohner pro Jahr, in der Altersgruppe der über 65-jährigen erkrankt einer von 100. Durch den kontinuierlichen Anstieg der Lebenserwartung stellt die Erkrankung eine zunehmende soziale und finanzielle Belastung dar.

Der chronische Verlauf der Erkrankung erfordert eine Langzeittherapie. Da eine kurative Therapie bisher nicht möglich ist, beschränkt sich die Behandlung auf einen individuell angepassten Plan durch den bei den meisten Patienten eine deutliche Linderung ihrer Symptome erreicht werden kann. Die Therapie umfasst ein breites Spektrum von medikamentösen, krankengymnastischen und operativen Maßnahmen

2.2 Grundprinzipien der Pharmakotherapie des Parkinson-Syndroms

Die Lebenserwartung der Parkinson - Patienten ist mit Hilfe der heutzutage zur Verfügung stehender Medikamente der allgemeinen Lebenserwartung angenähert worden. Dabei richtet sich die medikamentöse Therapie nach der qualitativen Vielfalt und dem Schweregrad der klinischen Symptomatik, das heißt, die Therapie bemüht sich die funktionellen Konsequenzen des nur ungenügend zur Verfügung stehenden Neurotransmitters Dopamin auszugleichen.

Die Degeneration der Dopaminneuronen führt zu einem Mangel von verfügbarem Dopamin und somit zu einer Verstärkung der motorischen Hemmfunktion efferenter Bahnen aus dem Corpus striatum. Somit kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen den hemmenden dopaminergen und den erregenden cholinergen Einflüssen innerhalb des Corpus Striatum. Die Therapie die sich daraus ergibt beruht auf zwei Grundprinzipien, nämlich auf der Substitution von Dopamin und / oder auf der Unterdrückung von cholinergen Einflüssen.

Es wird meist mit einer initialen symptom-spezifischen Monotherapie begonnen, die dann frühzeitig in eine Kombinationstherapie von

Levodopa (L – Dopa)

Dopaminrezeptoragonisten

Monoaminoxidase – B – Hemmer (MAO – Hemmer)

N – Methyl – D – Aspartat (NMDA) - Rezeptor Agonisten (Amantadin)

Anticholinergika

Hemmstoffe der Katechol – O – Methyltransferase (COMT - Hemmer)

β- Rezeptorenblocker

übergeht.

Tab. 2: Übersicht der Antiparkinson – Medikamente

Freiname	Handelsname	Akinese	Rigor	Tremor	Mechanismus
L – Dopa + Benserazid + Carbidopa	Madopar Nacom	+++	++	+	Substitution der Transmittervor- stufe
Dopaminagonisten Bromocriptin Lisurid Pramipexol Ropi- nirol	Pravidel Dopergin Sifrol ReQuip	++	+ / +++	+	Stimulation der Dopamin- rezeptoren
Amantadin - Sulfat	PK - Merz	++	+ / +++	+	Unbekannt, erhöhte Dop- aminfreisetzung ?
MAO – B Hemmer Selegilin Deprenyl	Movergan	++	+ / +++	+	Hemmung des Transmitter – Metabolismus
Anticholinergika Biperiden Metixen Trihexyphenidil	Akineton Tremarit Artane	(+)	+	++	Hemmung der Acetylcholin – wirkung
COMT – Hemmer Tolcapon Entacapon	außer Handel Comtess	++	+ / +++	+	Hemmung des Transmitter – Metabolismus

(Aus: Karow: Pharmakologie 2001)

2.3 Wirkungsweise, Struktur und Stoffeigenschaften

2.3.1 Levodopa (L-Dopa)

Bei stärker ausgeprägter Symptomatik ist die Substitutionstherapie erforderlich. Levodopa wirkt in allen Stadien und auf alle Kardinalsymptome der Erkrankung. Dadurch hat sich die Lebensqualität, die Dauer der Berufstätigkeit, Selbständigkeit und die erhöhte Mortalität erheblich verbessert. Durch die Steigerung der körperlichen Beweglichkeit wie Gang, Haltung, Schlucken, Sprache und Handschrift wird die psychische Lage der Patienten wieder aufgeheitert und die charakteristische Bradyphrenie wird durch Interesse an Familie und Umwelt abgelöst.

Da Dopamin die Blut – Hirn – Schranke nicht passieren kann, wird die Vorstufe in der Biosynthese, die Aminosäure L – Dopa, gegeben, die im Zentralnervensystem zu dem therapeutisch wirksamen Dopamin decarboxyliert wird. Inzwischen wird Levodopa nur noch mit einem hauptsächlich peripher wirkenden Decarboxylasehemmer verabreicht der außerhalb des Gehirns die ubiquitär vorkommende Dopa – Decarboxylase hemmt, ansonsten würde über 95% des oral verabreichten Levodopa in extrazerebralen Organen decarboxyliert. Die Nebenwirkungen in der Peripherie werden dadurch deutlich reduziert und die Dosierung von L – Dopa für den Transport in das Zentralnervensystem kann erheblich verringert werden

2.3.1.1 Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die sowohl durch das peripher wie auch durch das zentral gebildeten Dopamin hervorgerufen werden, zählen

- a) vegetativ - Übelkeit, Erbrechen. Appetitlosigkeit
orthostatische Hypotension, reflektorische Tachykardie,
Arrhythmien, Taubheitsgefühle, Mundtrockenheit, bitterer
Geschmack, Zungenbrennen, Speichelfluss, Dysphagie,
Obstipation

- b) motorisch - hypokinetische Phänomene: End – of – dose Akinesie,
Freezing, On-Off-Phänomene
Hyperkinetische Phänomene: meist als peak-dose-
Dyskinesie auf dem Höhepunkt der L - Dopa Wirkung, d.h. L –
Dopa Überschuss
- c) psychisch - Unruhe, Ängstlichkeit, Verwirrtheit, Psychosen,
Halluzinationen, Überaktivität, Depression

2.3.1.2 Pharmakokinetik

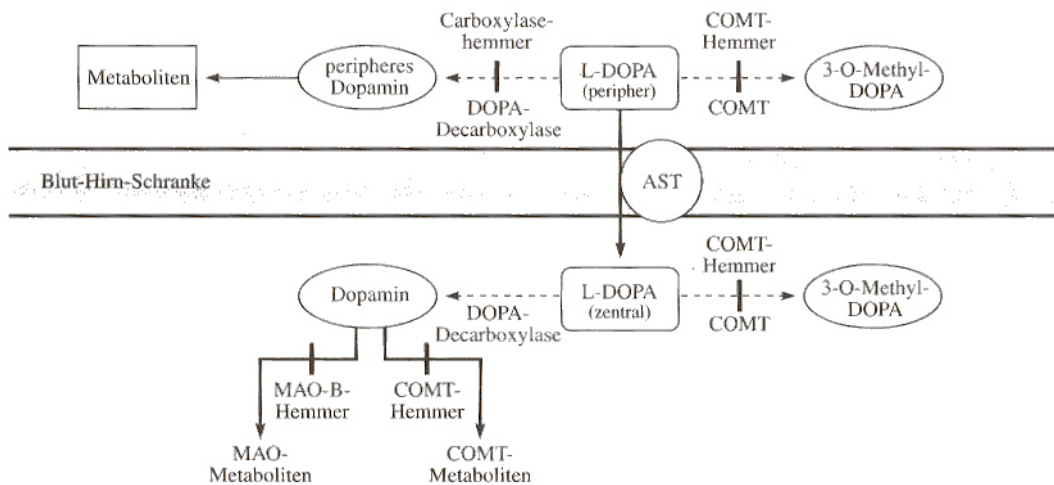
L – Dopamin wird zu 70 – 80 % durch ein aktives Transportsystem für aromatische Aminosäuren – ein ähnliches bewirkt auch die Überwindung der Blut – Hirn – Schranke für L – Dopa - relativ schnell aus dem Dünndarm resorbiert. In Kombination mit Carbidopa wird die maximale Plasmakonzentration in 0,6h – 0,7h erreicht, die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 1 Stunde, steigt aber mit zunehmender Carbidopadosierung. Die Plasmaclearance ist bei Kombination mit Carbidopa halb so groß wie bei der Monotherapie. Die Eliminationszeit liegt zwischen 7.7h und 11.7h.

L-Dopamin wird durch die Dopa – Decarboxylase in der Peripherie zu Dopamin decarboxyliert und zu etwa 30% durch die Katechol – O – methyltransferase zu inaktivem 3 – O – Methyl – Dopa methyliert.

Die zahlreichen Metabolite, darunter Dopamin und Homovanillinsäure, des Levodopa werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Die Decarboxylasehemmer Carbidopa und Benserazid werden zu 60 – 70% aus dem Darm resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 2 – 3 Stunden. 50 – 60 % werden renal als Metabolite und zu einem Drittel als Carbidopa ausgeschieden.

Abb. 4: Angriffspunkte von therapeutisch verwendeten Enzymhemmstoffen im Stoffwechsel von L-DOPA und Dopamin (Estler Pharmakologie und Toxikologie)



2.3.2 Dopaminagonisten

Dopaminrezeptoragonisten stimulieren selektiv ein oder mehrere Subtypen der striatalen Dopaminrezeptoren und werden daher entweder alternativ oder ergänzend zur L – Dopa Therapie eingesetzt. In der Anfangsphase der Parkinson- Erkrankung werden Agonisten häufig als initiale Monotherapie geben, die den Einsatz des stärker wirksamen L – Dopa auf einen späteren Zeitpunkt verschiebt und somit die Entwicklung von Dyskinesien verzögert. Durch die Kombination von Agonisten mit L – Dopa lässt sich außerdem die L – Dopa Erhaltungsdosis verringern. Im Gegensatz zu L – Dopa sind die Substanzen der Dopaminrezeptoragonisten unabhängig von der metabolischen Kapazität der dopaminergen Nervenendigungen, wirken daher länger und können die On – Off – Symptomatik lindern.

Bromocriptin und Lisurid, Secalealkaloide, wirken als Agonisten an D2 - Rezeptoren und werden hauptsächlich wegen ihrer hemmenden Wirkung auf die Prolaktinfreisetzung eingesetzt. In höherer Dosierung (20 – 40 mg/Tag) mildern sie die Symptome der Parkinsonkrankheit. In der Kombination mit L – Dopa werden prä- und postsynaptische Neurone im nigrostriatalen dopaminergen System beeinflusst. So erreicht man bei niedriger Dosierung bessere therapeutische Effekte mit niedrigeren Nebenwirkungen.

Pergolid ist strukturverwandt mit Bromocriptin, ist ein Agonist an D1 - und D2 – Rezeptoren und mit dem Vorteil einer wesentlich geringeren Dosierung.

Pramipexol und Ropinirol, Antagonisten an D2 – D3 – Rezeptoren die kein intaktes Lysergsäuregerüst haben, dennoch mit den Secalealkaloiden verwandt sind.

Die Kombination von Dopaminagonisten mit L – Dopa verringert sowohl den Bedarf von L – Dopa wie auch das Auftreten von Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen.

2.3.2.1 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind ähnlich den unerwünschten Wirkungen von L – Dopa und treten insbesondere zu Beginn der Therapie, bei zu rascher Dosissteigerung, zu hoher Dosierung und Einnahme ohne gleichzeitige Mahlzeit auf. Zu ihnen gehören

- a) vegetativ - Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Hypotonie, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwitzen, Mundtrockenheit, nach Langzeitanwendung auch Pleuraergüsse, Pleurafibrose oder retroperitoneale Fibrose
- b) motorisch - Dyskinesien
- c) psychisch - Unruhe, Halluzinationen, Psychosen, Verwirrtheit und paranoide Reaktionen

Hypotone Kreislaufregulationsstörungen werden unter Ropinirol seltener beobachtet als unter Gabe von Bromocriptin und Pergolid.

2.3.2.2 Pharmakokinetik (Lisurid)

Lisurid wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Es sind jedoch nur 10 – 20 % der Dosis als unverändertes Lisurid bioverfügbar, da es während der Resorption und bei der ersten Leberpassage bereits metabolisiert wird. Die Ausscheidung erfolgt zu etwa gleichen Anteilen mit Harn und Stuhl fast ausschließlich

als Metabolite mit einer renalen Halbwertseliminationszeit von 10 – 24 h. Der maximale Wirkstoffspiegel im Plasma wird bereits nach $\frac{1}{2}$ - 1 h erreicht wobei die Konzentration anschließend mit einer Halbwertszeit von etwa 2 h sinkt. Durch die niedrige Plasmakonzentration und einer Plasma – Eiweißbindung von cirka 70 % gibt es keine Verdrängung anderer Arzneistoffe aus der Eiweißbindung. Auch gibt es keine Hinweise auf pharmakologisch aktive Metaboliten. Tierexperimente haben nachgewiesen, dass sowohl die Blut – Hirn – Schranke wie auch die Plazenta – Schranke überwunden wird.

2.3.3 Amantadin

Das Virustatikum Amantadin wurde zufällig als Antiparkinsonmittel entdeckt und bekämpft die drei Kardinalsymptome der Parkinsonkrankheit. Es hat einen schnellen Wirkungseintritt, verliert aber gelegentlich nach einigen Monaten an Wirkung. Neuere Forschungen besagen, dass Amantadin den NMDA – Rezeptor blockiert. Die Freisetzung von Acetylcholin wird reduziert da die Acetylcholinneurone des Corpus striatum NMDA – Rezeptoren besitzen. NMDA – Antagonisten wirken funktional gleichsinnig wie Dopamin, wodurch verhaltenspharmakologisch festgestellte dopaminartige Wirkungen erklärt werden können. Mit Amantadin lässt sich eine 20 – 30 %-ige Besserung der Symptomatik erzielen, und klinische Beobachtungen weisen auf eine verlängerte Lebenserwartung hin. Die Dosierung von L - Dopa kann durch die Kombination mit Amantadin häufig reduziert werden.

2.3.3.1 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen entsprechen weitgehend denen der Dopaminrezeptoragonisten, und sind gering im Vergleich zu L – Dopa oder den Anticholinergika. Es sind:

Vegetativ - Übelkeit, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation,
Schwindel, Livedo reticularis (marmorierte Haut)

Motorisch - motorische Unruhe

Psychisch - Schlafstörungen, psychische Unruhe, paranoid gefärbte mit

optischen Halluzinationen einhergehende exogene Psychosen

2.3.3.2 Pharmakokinetik

Die Eliminationszeit von Amantadin beträgt durchschnittlich 15 h (10 h – 30 h) und wird nahezu vollständig unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist altersabhängig. Bei älteren männlichen Patienten (62 – 76 Jahre) beträgt sie cirka 30 h, wobei es bei niereninsuffizienten Patienten zu einer Verlängerung bis zu 78 h kommen kann. In vitro beträgt die Plasmaproteinbindung 67 %. Amantadin passiert die Blut – Hirn – Schranke mit Hilfe eines Sättigbaren Transportsystems, überwindet die Plazenta – Schranke und gelangt in die Muttermilch. Amantadinsulfat wird vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, t_{max} schwankt zwischen 2 und 8 h nach oraler Einnahme einer Einzeldosis. Nach Einnahme von 100 mg Amantadinsulfat beträgt c_{max} 0.15 μ g / ml. Die Bindung an Plasmaproteine stellt sich in vitro auf 67% ein.

2.3.4 MAO – B Hemmer: Selegin / Deprenyl

Selegin und Deprenyl sind ein selektiver, irreversibler Hemmstoff der Monoaminoxidase B. Da Dopamin im ZNS vorwiegend durch die MAO – B desaminiert wird, verzögert sich der Abbau des aus L – Dopa gebildeten Dopamins im Corpus striatum. Nach 1 – 2 Tagen lässt jedoch die Hemmung durch Neubildung von MAO – B nach. Die Therapie der Parkinson – Krankheit lässt sich durch die Kombination mit L – Dopa und peripher wirksamen Decarboxylasehemmern verbessern da die Dosis von L – Dopa überproportional reduziert werden kann und sich die Wirkungsschwankungen von L – Dopa vermindern. Vermutlich verlangsamt sich die Progression der Erkrankung da MAO – B Hemmer neuroprotektiv wirken sollen, d.h., es hat sich experimentell gezeigt, dass sich die Bildung neurotoxischer Radikale reduziert, denen eine Bedeutung beim Fortschreiten der Erkrankung zugeschrieben wird.

2.3.4.1 Nebenwirkungen

Bei der Einnahme von MAO – B Hemmern in der Kombination mit Levodopa kommt es nicht nur zu den erwünschten Wirkungsverstärkungen, sondern auch zu einer Steigerung der oben angegebenen Nebenwirkungen von Levodopa.

Als Nebenwirkung der Monotherapie können Mundtrockenheit, Erhöhung der Leberenzyme ALT und AST, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (supraventrikuläre Arrhythmien) und Herzreizeleitungsstörungen (A V – Block) auftreten.

2.3.4.2 Pharmakokinetik

Selegilin ist eine lipophile Substanz die nach oraler Applikation aus dem Intestinaltrakt resorbiert wird und nach 0.5 – 2 h die maximale Serumkonzentration erreicht. Es bindet sich zu 94% an Plasmaproteine und passiert einschließlich seiner Metaboliten die Blut – Hirn – Schranke. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber zu drei Hauptmetaboliten die im Plasma, im Liquor cerebrospinalis und im Urin nachgewiesen werden. Es handelt sich um Desmethylselegilin, L – Methamphetamin und L – Amphetamin. Die Metaboliten werden zu 70 – 85 % mit dem Urin ausgeschieden, der geringere Anteil mit den Faeces. Selegilin hat eine Plasmaclearance von 1.7 ml / min / kg.

2.3.5 Anticholinergika (Biperidin)

Anticholinergika sollen durch die Blockade der striatalen Muscarinrezeptoren das cholinerge Übergewicht nach dem Verlust von Dopaminneuronen ausgleichen.

Sie werden häufig zu Beginn einer Behandlung oder bei leichteren Parkinsonerkrankungen, wie auch bei Patienten die entweder auf L – Dopa nicht ansprechen oder unter zu starken Nebenwirkungen leiden, eingesetzt. Ferner wird die Speichelsekretion bei ausgeprägter Sialorrhoe gehemmt.

In der Kombination von Anticholinergika mit L – Dopa erreicht man eine weitgehende Linderung der Symptomatik bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen.

Bei medikamentös ausgelösten Parkinsonismus sind Anticholinergika die Mittel der Wahl.

2.3.5.1 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten vor allem zu Beginn der Behandlung und bei zu schneller Dosissteigerung auf. Man unterscheidet

- a) peripher - Mundtrockenheit, gelegentlich mit Parodontitis, Verminderung der Schweißabsonderung, Obstipation, Miktionsstörungen, Magenbeschwerden,
- b) motorisch - selten Muskelzuckungen, Dyskinesien und Sprechstörungen.
- c) zentralnervös - Müdigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Unruhe, Angst, Erregung, Euphorie, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, delirante Syndrome Halluzinationen, Nervosität, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit.

2.3.5.2 Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird die maximale Plasmakonzentration nach 1.5 h als Mittelwert erreicht (0.5 – 2 h). Biperiden bindet sich zu 93 – 94% an Plasmaproteine. Es wird fast vollständig metabolisiert indem sich 60% der Metabolite durch Hydroxylierung am Bicycloheptenrest und 40% durch Hydroxylierung am Piperidinring bilden. Die Metabolite werden je zur Hälfte über Harn und Faeces ausgeschieden. Unverändertes Biperidin wurde im Urin nicht nachgewiesen. Die Plasmaeliminationszeiten lagen bei jüngeren Probanden (24 +/- 4.7 J) bei 15.7 – 33.3h, und bei älteren Patienten (77.4 +/- 4.8 J) bei 26.3 – 40.7 h.

2.3.6 COMT – Hemmer

Die Hemmstoffe der Katechol – O – methyltransferase (COMT) werden nur in Kombination mit Levodopa / Decarboxylasehemmern gegeben. Die Bioverfügbarkeit von oral zugeführtem Levodopa wird wesentlich verbessert da die Gabe des COMT – Hemmers die Metabolisierung von Levodopa zu 3 – O – Methyl-dopa blockiert und somit steht mehr Levodopa zur Aufnahme in das Gehirn zur Verfügung. Auch erreicht die COMT – Hemmung eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit und damit auch die Verlängerung der Wirkung einer Einzeldosis. Wesentliches Indikationsgebiet für Entacapon – dem einzigen zur Zeit zur Verfügung stehenden COMT – Hemmer – sind Fluktuationen in der Beweglichkeit (On – off – Zeiten). Es werden Zunahmen der Zeiten guter Beweglichkeit von 9 – 23 % beschrieben, was durchschnittlich 2,5 h entspricht. Die Levodopa – Dosis konnte um 10 – 30 % gesenkt werden.

2.3.6.1 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen hängen mit der erhöhten dopaminergen Aktivität zusammen und werden durch das Herabsetzen der Levodopa – Dosis in der Häufigkeit und dem Schweregrad gemindert. Die zweite bedeutende Gruppe von Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen. So ergeben sich nachfolgende unerwünschte Beschwerden:

- a) vegetativ - Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, Obstipation, Erbrechen, verstärktes Schwitzen, sehr häufig eine harmlose rötlich – braune Verfärbung des Urins
- b) motorisch - Verstärkung der Parkinsonsymptome, Hyperkinesie, Stürze
- c) psychisch - Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Verwirrtheit, Paranoia

2.3.6.2 Pharmakokinetik

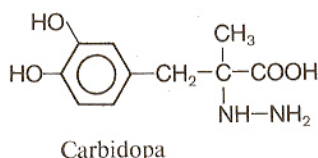
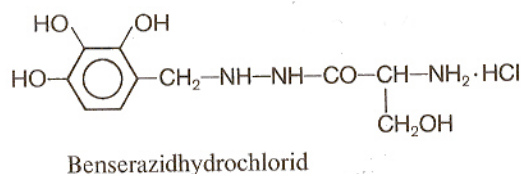
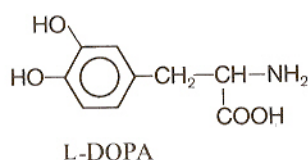
Die orale Resorption verläuft schnell, wobei die maximale Plasmakonzentration cirka 1h nach Einnahme einer Tablette mit 200 mg Entacapon erreicht wird. Die Bioverfügbarkeit beträgt dabei etwa 35 %. Nach Resorption aus dem Magen –

Darm – Trakt verteilt sich Entacapon rasch im peripheren Gewebe wobei 98 % an Plasmaproteine, vorzugsweise an Albumin, gebunden werden, und 2 % der Substanz in ungebundener Form zirkulieren. Die Blut – Hirn – Schranke kann nicht passiert werden. Etwa 5 % werden in Metaboliten umgewandelt. In therapeutischen Dosen werden andere stark proteingebundene Medikamente nicht verdrängt, ebenso wenig wird Entacapon in signifikantem Ausmaß aus seiner Bindung gedrängt. Die Plasmaeliminationszeit beträgt 1 -2 h, wobei die Elimination hauptsächlich nicht renal über den Metabolismus der Leber und teilweise im extrahepatischen Gewebe – vorwiegend durch Glukoronidierung - zu 80 – 90 % über die Faeces erfolgt und nur 10 – 20 % mit dem Urin ausgeschieden werden. Entacapon wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst und zeigt keine Akkumulation. Die Bioverfügbarkeit ist bei Frauen signifikant höher und nimmt mit zunehmendem Körpergewicht deutlich ab.

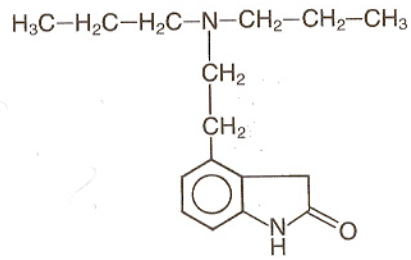
Die Pharmakokinetik von Entacapon ist der von Levodopa sehr ähnlich, was die gemeinsame Einnahme der beiden Medikamente erlaubt.

Abb. 5: Strukturformeln von Antiparkinsonmitteln

Zu 2.3.1

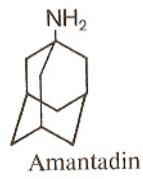


Zu 2.3.2

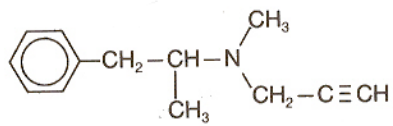


Ropinirol

Zu 2.3.3

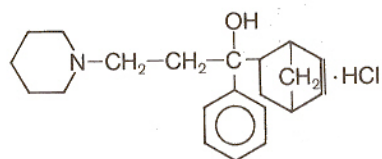


Zu 2.3.4.



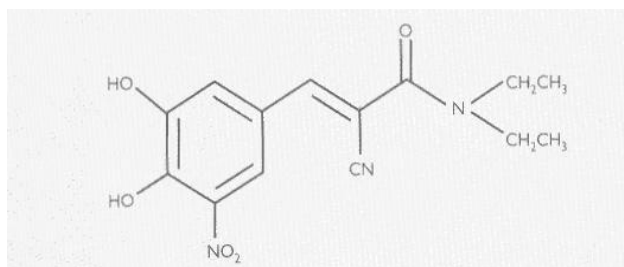
Selegilin

Zu 2.3.5.



Biperidenhydrochlorid

Zu 2.3.6.



Entacapon

3 Problemstellung

Die oralen Schleimhäute werden durch ausreichenden Speichelfluss vor chemisch – toxischen, kanzerogenen und thermischen Irritationen geschützt. Bei reduzierter Fließrate kommt es zu empfindlichen Störungen in der Mundhöhle die in kurzer Zeit zu Parodontopathien, der kariösen Zerstörung der Zähne und zu Mundschleimhautrekrankungen führen. Daher ist für die Erhaltung der oralen Gesundheit und des persönlichen Wohlbefindens ein ausreichender Speichelfluss notwendig.

Ursprünglich wurde ein Zusammenhang zwischen zunehmenden Alter und Hyposalivation angenommen, doch belegen neuere Studien, dass die Funktion der Speicheldrüsen bei gesunden älteren Patienten nicht eingeschränkt ist (Pajukoski et al. 1997), „jedoch scheint sich die chemische Zusammensetzung des Speichels im Alter zu verändern (Astor et al. 1999). Durch eine Zunahme von Muzinen bei gleichzeitiger Abnahme von Ptyalin wird der Speichel tendenziell zähflüssiger. Die Mundtrockenheit ist daher entweder eine Folge von systemischen (Allgemeinerkrankungen) oder exogenen Faktoren (Medikamente oder Radiotherapie). Da die Lebenserwartung der Bevölkerung ständig ansteigt, nehmen entsprechend die altersbedingten Erkrankungen zu, und die medikamentös bedingte Xerostomie gewinnt weiter an Bedeutung. In verschiedenen klinischen Studien wurde bestätigt, dass eine steigende Anzahl von Medikamenten als Nebenwirkung zum Auftreten von Hyposalivation und Xerostomie führt (Thorselius et al. 1998, Österberg et al. 1992). Auch die Einnahme der Medikamente zur Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson hat als eine der Nebenwirkungen Hyposalivation bzw. Xerostomie zur Folge.

In der folgenden standardisierten Studie soll aufgezeigt werden in wieweit die medikamentöse Parkinsontherapie Einfluss auf den Speichelfluss hat und ob durch regelmäßiges Kaugummikauen eine Verbesserung der oralen Gesundheit sowie des subjektiven Wohlbefindens erreicht werden kann.

4 Material und Methodik

4.1 Auswahl der Probanden

Die Probanden der vorliegenden Studie sind alle an Morbus Parkinson erkrankt und sind in der Dauertherapie auf Medikamente der oben genannten Wirkstoffgruppen eingestellt. Die meisten Patienten nehmen zusätzlich eine Reihe von Medikamenten ein, die aber keine xerogenen Wirkungen haben.

Alle Probanden haben außer Morbus Parkinson und anderen Leiden keinen Funktionsverlust der Speicheldrüsen durch Bestrahlung oder Tumorerkrankungen oder andere primäre Speicheldrüsenerkrankungen.

Die vorliegende Studie wurde mit 32 Probanden durchgeführt. Diese verteilten sich auf 8 männliche und 8 weibliche Patienten jeweils in der Versuchs- und in der Kontrollgruppe. Die Altersverteilung bewegt sich im Bereich von 55 – 76 Jahren. Alle weiblichen Patientinnen befinden sich in der Menopause.

Alle Probanden sind weder gewohnheitsmäßige noch gelegentliche Kaugummikauer.

Die Probanden kommen zum Teil aus dem eigenen Patientenstamm, von im Kreis Wetzlar niedergelassenen Neurologen und in der überwiegenden Anzahl aus den Selbsthilfegruppen für Parkinsonkranke in Wetzlar und Dillenburg.

Die Probanden wurden ausführlich im persönlichen Gespräch und durch ein gegengezeichnetes Aufklärungsschreiben über die Studie, deren eventuellen Nutzen, den Ablauf der beiden Untersuchungen, dem Hinweis auf die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit die Studie jederzeit abbrechen zu können, aufgeklärt (siehe Anhang).

Alle Probanden beendeten die Studie und die erfassten Daten konnten für die Studie ausgewertet werden.

4.2 Studienkonzept

Für die vorliegende Studie wurden die Probanden (n = 32) an zwei Terminen untersucht. Der erste Termin beinhaltete die Aufnahme der Anamnese, des Oralstatus und die Volumen - und pH – Wert – Messung der Speichelproben.

Am zweiten Termin acht Wochen später wurden die gleichen Untersuchungen durchgeführt und die Abweichungen zur Anfangsuntersuchung dokumentiert. Die Einteilung der Probanden erfolgte durch Zuordnung zu einer Kaugruppe und einer Kontrollgruppe. Daraus ergaben sich zwei zu untersuchende Gruppen (n = 16). Die Probanden wurden angewiesen zwischen den beiden Untersuchungsterminen weder ihre Ernährungsgewohnheiten noch ihre Oralhygiene zu verändern, und sich keiner zahnmedizinischen Behandlung zu unterziehen. Die Probanden der Kaugruppe wurden angewiesen zwei Mal täglich 20 Minuten Kaugummi zu kauen (möglichst vormittags um 10 Uhr und nachmittags um 16 Uhr). Alle Probanden sollten die Intensität ihrer Beschwerden in einem Tagesprofilbogen dokumentieren, beginnend mit dem Zeitpunkt des Aufstehens stündlich bis zur Schlafenszeit und darauf gegebenenfalls die Kauzeiten markieren. Der Tagesprofilbogen ist in zehn Beschwerdestufen von 0 = keine Beschwerden bis 100 = sehr starke Beschwerden unterteilt. Jeder Proband sollte drei Tagesprofilbögen ausfüllen, den ersten am Tag nach der Eingangsuntersuchung, den zweiten in der Mitte der Studie nach vier Wochen und den dritten am Tag vor der Abschlussuntersuchung.

4.3 Anamnese

Die spezifische Anamnese wurde mittels eines umfassenden Erhebungsbogens dokumentiert (siehe Anlagen). Dieser Anamnesebogen beinhaltet sowohl die persönlichen Daten der Probanden wie auch die spezifisch anamnestischen Faktoren.

Es wurden nach Gewohnheiten die Einfluss auf die Speichelstimulation und Speichelproduktion haben könnten gefragt. Dazu gehören Ernährungsgewohnheiten, Nikotin-, Koffein- und Alkoholkonsum, die tägliche Flüssigkeitsaufnahme und chronische Mundatmung (durch Verdunstung und Austrocknung der Mundschleimhaut kann eine sekundäre Xerostomie hervorgerufen werden). Weiterhin wurden die Mundhygienemaßnahmen dokumentiert und nach zahnärztlich diagnostizierten Erkrankungen der Mundhöhle und des Speicheldrüsensystems (z.B. Speicheldrüsentumore oder Speichelsteine) sowie Bestrahlungen im Kopf – Hals – Bereich gefragt die Hinweise auf verringerten Speichelfluss geben

könnten. Bewertet wurde auch die prothetische Versorgung da durch mangelhaften Kaukomfort die Speichelfließrate negativ beeinflusst werden kann. Erfasst wurden frühere oder bestehende Erkrankungen die Auswirkungen auf die Speichelproduktion haben können wie Diabetes mellitus, neurologische und rheumatische Erkrankungen, Herz-, Kreislauf-, Nieren- und Nebennierenerkrankungen. Weiterhin gab es Fragen zu den subjektiven Mundtrockenheitsbeschwerden der Probanden als Ja/Nein – Entscheidung verbunden mit einer vierstufigen Bestimmung (von leicht bis stark), zum Beginn der Beschwerden (zeitlicher Zusammenhang der medikamentösen Therapie des Parkinsonsyndroms) und den Begleitsymptomen wie Rauigkeiten, Schleimhautbrennen oder –bluten, Mundgeruch, Kau-, Schluck-, Geschmacks- und Sprechstörungen. Weitere extraorale Symptome der Xerostomie wurden durch Fragen nach Entzündungen und/oder Beschwerden im Hals- Nasen- Rachenraum, Geruchsstörungen, Augenbrennen, Augentrockenheit und verminderter Tränenfluss Störungen des Verdauungstraktes mit Appetitlosigkeit, Brechreiz, Sodbrennen, Verstopfung oder Durchfall abgeklärt.

Zum Schluss wurde das Medikamentenprofil erstellt, das die Anzahl der täglich einzunehmenden Medikamente (sowohl Medikamente zur Behandlung des Parkinsonsyndroms wie auch die weiterer Medikamente), die Tagesdosen und Einnahmezeiten aufweist.

Zur Sicherung des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht wurden die Anamnesebögen nummeriert. Die Zuordnung der Nummern zu den entsprechenden Probanden erfolgt separat, somit war eine Repersonalisierung jederzeit möglich.

4.4 Extraorale Befunderhebung und intraorale Staten

4.4.1 Extraorale Untersuchung

Bei der extraoralen Untersuchung wurden die Lymphknoten der Weichteilregionen im Kopf – Halsgebiet palpiert um entzündliche Schwellungen und Tumore auszuschließen. Die Speicheldrüsen wurden von extraoral und zusätzlich durch gleichzeitigen intraoralen Druck auf den Mundboden abgetastet und auf Druckdolenzen und Veränderungen wie Speichelsteine, Verhärtungen oder Oberflä-

chenveränderungen untersucht. Anschließend wurde die Nasenregion inspiziert und ophthalmologische Befunde der Augen und der Lidregion erhoben.

4.4.2 Erhebung des Oralstatus

Für die Erhebung des Oralstatus wurden der Dentalstatus, der Mukosastatus, der Mundhygienestatus und der Parodontalstatus aufgenommen. Dies erfolgte nach Abgabe der Speichelproben, da die Speichelzusammensetzung nicht durch vorrangende Untersuchungen durch Blut und von Zähnen und Mundschleimhaut abgelösten Bestandteilen verändert werden sollte.

4.4.2.1 Dentalstatus

Der Zahnstatus der Probanden wurde mit fehlenden Zähnen, flächenmäßigem Kariesbefund und Füllungen mit Angabe der Flächen in ein Zahnschema eingetragen. Aus diesen Erhebungen wurde für jeden Probanden der individuelle DMF/T – Index ermittelt. Dabei steht für:

D = Decayed oder Diseased (Anzahl der kariös geschädigten Zähne)

M = Missing (Anzahl der fehlenden Zähne)

F = Filled (Anzahl der gefüllten Zähne)

T = Tooth (28 Zähne ohne Berücksichtigung der Weisheitszähne)

Zusätzlich wurde der DMF/S – Index erhoben, der eine genauere Aussage erlaubt.

S = Surface (4 bzw. 5 Flächen der Zahnkronen)

Die Gesamtfläche der Zahnflächen (n = 128) wird in Relation zu den betroffenen Zahnflächen gesetzt, die fehlenden Zähne werden mit 5 angenommen.

4.4.2.2 Mukosastatus

Zur Erhebung des oralen Mukosastatus wird die Mundschleimhaut topographisch in 13 Regionen unterteilt. Diese werden durch Inspektion und Palpation untersucht und bewertet. Es handelt sich hierbei um Alveolarmukosa

Oberlippe
 Unterlippe
 Zunge
 Wange (rechts)
 Wange (links)
 Harter und weicher Gaumen
 Mundboden / Sulcus glossoalveolaris (rechts)
 Mundboden / Sulcus glossoalveolaris (links)
 Pharynx und Tonsille (rechts)
 Pharynx und Tonsille (links)
 Mundwinkel (rechts)
 Mundwinkel (links)

Dabei wurden die verschiedenen Schleimhautregionen in einem allgemeinen Befund bewertet und mit 0 (ohne Besonderheiten) oder mit 1 (auffällig, verändert oder erkrankt) in ein Erfassungsblatt eingetragen. Aus den hierbei gefundenen Daten wurde der orale Mukosaindex (OMI) aus der Summe der Einzelbewertungen x 100 : 13 berechnet, der prozentual die Anteile der veränderten Schleimhaut wiedergibt.

Anschließend wurden die Veränderungen nach der Ausdehnung (1 = lokalisiert, 2 = großflächige Ausdehnung) erfasst und in einem speziellen Befund qualitativ bewertet und mit dem entsprechenden Code in das Erfassungsblatt aufgenommen.

Tab. 3: Codierung der Schleimhautveränderungen

Code	Befund	Symptome (S) / Diagnose (D)
1	Entzündung	S: Hyperämie, entzündliche Schwellung, Blutung, Dolenz, Fistelung, Eiterung, Abszeß Druckstelle, Stomatitis, Scharlach, Aktinomykose, Glossitis

2	Nekrose/Atrophie	S: Ulzerationen, Ulkus mit Entzündung / Eiterung, Epithelerosion, - fissurierung, Blutung, Fibrinabscheidung, Dolenz, Papillennatrophie der Zunge D: Rhagaden, Aphten, 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, Naevus spongiosus albus, Lichen Planus, Soor, Stomatitis nicotina, Lupus Erythematoses, Diphtherie, belegte Zunge
5	Verfärbungen/Beläge / Pseudomembranen (rot/braun)	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

Die Behandlungsbedürftigkeit der Schleimhautveränderungen und der jeweiligen Schleimhautregion wurde mit 0 (keine Behandlungsnotwendigkeit) und 1 (Behandlungsnotwendigkeit) bewertet und in einem Index zur Behandlungsbedürftigkeit (OMBI) analog zum Mukosaindex mit der Formel $\text{Summe der zu behandelnden Regionen} \times 100$: 13 berechnet.

4.4.2.3 Parodontalstatus

Die marginale und die befestigte Gingiva wurden auf die typischen Zeichen der Entzündung und auf Funktionseinschränkungen (z.B. Rezessionen, Hyperplasien) untersucht und beurteilt. Die quantitative Bewertung erfolgte mit Hilfe der modifizierten Version des Sulkusblutungsindex als dichotomer Index (Ja/Nein – Entscheid) nach Mühlemann und Son (1971). Dabei wird mit einer speziellen Parodontalsonde im Bereich der gingivalen Sulkuswand in den Approximalräumen bzw. Papillenbereichen sondiert. Im 1. und 3. Quadranten erfolgt dies von buccal, im 2. und 4. Quadranten von lingual. Die auftretenden Blutungspunkte werden in einem separaten SBI/API – Erhebungsbogen (siehe Anhang) erfasst. Die Indexberechnung wird nach folgender Formel durchgeführt:

$$\text{SBI} = \frac{\Sigma \text{ positiver Blutungsmesspunkte}}{\Sigma \text{ aller Aproximalraummesspunkte}} \times 100$$

Daraus ergibt sich folgende Bewertung:

- > 50 % = starke und generalisierte Entzündung des Parodontiums
- 21 – 50 % = mittelschwere Entzündung die einer Behandlung bedarf
- 10 – 20 % = schwächere Entzündung verbesserungswürdig
- < 10 % = klinische Normalität des Parodontiums

Entsprechend dem SBI wird der Approximalraum-Plaque-Index API nach Lange et al (1986) erstellt. Dabei wird, auch als dichotomer Index (Ja/Nein), die Plaque im Bereich der Interdentalräume mit maximal 28 Messpunkten erfasst und analog zum SBI nach gleicher Formel berechnet und wie folgt beurteilt:

- > 70 % = unzureichende Mundhygiene
- 40 – 70 % = mäßige Mundhygiene
- 25 – 39 % = befriedigende Mundhygiene
- < 25 % = optimale Mundhygiene

Der Oral – Hygiene – Index simplified (OHI-S), modifiziert nach Greene und Vermillion (1964) setzt sich aus 2 Komponenten, nämlich dem Debrisindex (DI) und dem Zahnsteinindex (CI = Calculusindex) zusammen, die im Befundbogen

getrennt erfasst wurden (siehe Anlage). Plaque und Zahnstein werden im Bereich von Oral- und Facialflächen von 6 ausgewählten Zähnen mit Hilfe von Sonde und Spiegel bestimmt. Untersucht werden die Bukkalflächen der Zähne 16 und 26, die Lingualflächen von 36 und 46, die Labialfläche von 11 und die Lingualfläche des Zahns 31. Fehlen Indexzähne so werden sie durch benachbarte Zähne ersetzt. Gibt es keine Molaren oder fehlt der Frontzahnbereich, so gelten diese als nicht bewertbar.

Mit Hilfe dieses graduellen Index wird der Mundhygieniezustand des Probanden beurteilt und der Verlauf, Erfolg oder Misserfolg therapeutischer Bemühungen bestimmt. Er wird in folgende Stufen eingeteilt:

Grad 0: keine Beläge, kein Zahnstein

Grad 1: Beläge und Zahnstein bedecken nicht mehr als 1/3 der Zahnoberfläche

Grad 2: Beläge und Zahnstein bedecken nicht mehr als 2/3 der Zahnoberfläche

Grad 3: Beläge und Zahnstein bedecken mehr als 2/3 der Zahnoberfläche

Die Werte für den DI und CI ergeben sich aus den Mittelwerten der Gradzahlen 0 – 3 und lassen für den DI Aussagen zum Mundhygieneniveau zu. Dabei entsprechen Werte von 0.0 – 0.6 einem guten Mundhygieneniveau, 0.7 – 1.8 mäßigem und 1.9 – 3.0 schlechtem Mundhygieneniveau.

Der OHI – S Wert setzt sich aus den Gradzahlen von DI und CI zusammen und wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{OHI – S} = \frac{\Sigma \text{ Beläge} + \Sigma \text{ Zahnstein}}{\text{Untersuchte Zähne}}$$

Werte von 0.0 – 1.2 zeigen ein gutes Mundhygieneniveau, 1.3 – 3.0 ein mäßiges und 3.1 – 8.0 ein schlechtes Mundhygieneniveau an.

Der Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) nach Ainamo et al (1982) dient hauptsächlich epidemiologischen Zwecken erlaubt aber auch eine Einschätzung des Verlaufes unterschiedlicher Therapieansätze in definierten Kollektiven sowie die Ermittlung eines parodontalen Behandlungsbedarfs.

Der Index wird sextantenweise erhoben, d.h. im Oberkiefer handelt es sich um die Zahngruppen 17 – 14, 13 – 23 und 24 – 27. Im Unterkiefer sind es die entsprechenden Sextanten 37 – 34, 33 – 43 und 44 – 47. Dabei werden alle Zähne zirkulär um den Zahn mit Hilfe einer standardisierten WHO – Parodontalsonde (CPITN - Typ E) gemessen um die größte Sondierungstiefe zu erfassen und der höchste Indexgrad pro Sextant eingetragen. Aus diesen Werten wurde ein mittlerer Code ermittelt und diesem einen 3 – stufigen Behandlungsbedarf zugeordnet. Daraus ergibt sich folgende Einteilung:

Code X = Ausschluss eines Sextanten (keine bewertbaren Zähne enthalten)

Code 0 = gesund (kein Bluten auf Sondieren, keine marginalen Irritationen)

Code 1 = Blutung auf Sondieren – Mundhygieneinstruktion

Code 2 = supragingivaler Zahnstein und/oder subgingivale Konkremente und/oder iatrogene marginale Irritationen (z.B. überstehende Restorationsränder) - Mundhygieneinstruktion, supra- und subgingivale Zahnsteinentfernung

Code 3 = Taschensondierungstiefen bis 5 mm – komplexe Parodontitistherapie

Code 4 = Taschensondierungstiefen > 5,5 mm - komplexe Parodontitistherapie

4.5 Sialometrie

Die hier durchgeführten Verfahren zur Sammlung und Messung des Speichels sind in der entsprechenden Fachliteratur anerkannt. Dabei wird auch hier das am häufigsten angegebene Zeitintervall vormittags zwischen 9 und 11 Uhr sowohl für die Anfangs- wie auch für die Enduntersuchung eingehalten, um zirkadiane Schwankungen zu vermeiden (Mosbach 1986, Edgar und O Mullane 1996) und die in der Fachliteratur häufig angegebene Sammelzeit von 2 Minuten gewählt.

Um die gleiche gustatorische und mechanische Reizung zu gewährleisten wurde als Kaukörper für Prothesenträger wie auch für die Nichtprothesenträger ein Streifen des Kaugummis Wrigley`s Freident (haftet nicht am Zahnersatz) mit den Inhaltsstoffen Xylit, Sorbit, Glycerin, Mannitol, Aromen, Lecithin, Aspartam, hydrierte Stärke und Kaugummigrundstoff verwendet.

Die Speichelmessungen wurden jeweils im gleichen Untersuchungsraum, mit gleichem Personal, konstanter Raumtemperatur und künstlicher Beleuchtung durchgeführt um eine entspannte Atmosphäre zu gewährleisten.

Die Probanden wurden genau über den Ablauf der Untersuchung informiert. In sitzender Position mit leicht nach vorn gebeugtem Oberkörper und Kopf zur Vermeidung des Schluckreflexes wurde nach vorherigem Abschlucken des vorhandenen Speichels der Ruhespeichel für den Zeitraum von 2 Minuten gesammelt und durch einen Glastrichter in einen Messzylinder entleert. Anschließend begannen die Probanden sofort mit dem Kaugummikauen. Nach 2 Minuten wurde der gebildete Speichel entleert und sofort mit der nächsten 2-minütigen Sammelsequenz begonnen bis insgesamt 11 Speichelproben für die Berechnung des Ruhespeichels und des stimulierten Speichels vorlagen.

Die Speichelproben wurden einige Stunden gelagert damit sich die schaumigen Bestandteile auflösen konnten und sich eine klare farblose Flüssigkeit mit hellem Bodensatz bilden konnte. Anschließend wurden die Speichelvolumina von den Messzylindern mit einer Skalierung von 0,1 ml mit einer Ablesefehlermöglichkeit von 0,02 ml abgelesen und die Ruhespeichelfließrate in ml/min berechnet. Die Speichelproben wurden in verschließbare Glasröhrchen umgefüllt und bei -25° bis zur laborchemischen Untersuchung eingefroren.

4.6 PH – Wert – Messung

Für die pH – Wert – Messung wurden die Indikatorstäbchen Neutralit mit dem pH – Messbereich 5 – 10 der Firma Merck, Darmstadt verwandt. Die Indikatorstäbchen wurden 1 Minute in den Speichel getaucht und anschließend durch Vergleich des Farbumschlags mit der Referenzskala abgelesen. Dabei wird der pH – Wert in Schritten von 0,5 pH – Einheiten angezeigt. Dieses pH – Messverfahren weist einen akzeptablen Messfehler von maximal 10 % auf.

Der 1. pH – Wert wurde von der Ruhespeichelprobe unmittelbar nach der Speichelabgabe genommen. Der 2. pH – Wert ist der Wert der ersten stimulierten Speichelprobe nach 2–minütiger Kauzeit und der 3. pH – Wert stammt aus der letzten stimulierten Speichelprobe nach 20–minütiger Kauzeit.

4.7 Erhebung des Tagesprofilbogens

Die Probanden der Versuchsgruppe wie auch die Probanden der Kontrollgruppe wurden angewiesen während der 8-wöchigen mastikatorischen Stimulationsphase weder ihre Ernährungsgewohnheiten noch ihre oralhygienischen Maßnahmen zu verändern. Auch wurden sie gebeten sich keiner zahnärztlichen Behandlung zu unterziehen.

Die Studienteilnehmer der Kaugruppe wurden angewiesen zweimal täglich zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise um 10 und um 16 Uhr (bei anderen Kauzeiten wurden diese im Tagesprofilbogen markiert) für 20 Minuten Kaugummi zu kauen.

Anschließend erhielten alle Probanden 3 Tagesprofilbögen (siehe Anlage) auf dem sie am Tag nach dem ersten Untersuchungstermin, nach 4 Wochen und nach 8 Wochen, am Tag vor der Enduntersuchung, den Grad ihrer Beschwerden stündlich vom Aufstehen bis zur Bettruhe nach persönlicher Selbsteinschätzung eintragen sollten.

Der Tagesprofilbogen war in Tabellenform angelegt, wobei die vertikale Achse die Gradeinteilung der Beschwerden in 10 Stufen von 0 = keine Beschwerden bis 100 = maximale Beschwerden und die horizontale Achse eine stündliche Unterteilung von 1 – 24 Uhr aufwies.

4.8 Statistische Auswertung

Die analytische und deskriptive Statistik wurde mit Hilfe des Computersoftwareprogramms WINSTAT durchgeführt. Es wurden Werte für das gesamte Probandenkollektiv, getrennt für die Kaugruppe und die Kontrollgruppe und für männliche und weibliche Probanden erhoben.

Als Standardkennwerte wurden für die deskriptive Statistik die absoluten und relativen Häufigkeiten (n), Mittelwerte (MW), Medianangaben, Minimalwerte, Maximalwerte und Standardabweichungen (s) ermittelt.

Für die statistischen Prüfungen wurde das per Konvention festgelegte Signifikanzniveau α von 5% gewählt, das einer statistischen Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ entspricht. Folgende statistische Prüfungen wurden angewendet:

- Paarvergleiche zwischen verbundenen Stichproben mit Normalverteilung (t - Test) und ohne Normalverteilung (Wilcoxon – Test).
- Vergleiche zwischen nicht – verbundenen Stichproben mit Normalverteilung (t – Test) und ohne Normalverteilung (U – Test nach Mann – Whitney).
- Überprüfung von Zusammenhangsmustern nominalskaliertes Merkmale (CHI – Quadrat – Test)
- Korrelationsanalysen für ordinalskalierte Variable (Spearman – Rang – Korrelationsanalyse)

Die zu prüfenden Variablen umfassten die Oralindices, die Ruhe- und stimulierten Speichelfließraten, den pH – Wert, die Beschwerdeangaben und das Geschlecht der Probanden. Die zu prüfenden Einflussfaktoren waren die kurzfristige 20-minütige Stimulation und die langfristige 8-wöchige mastikatorische Stimulation auf die Ruhe- und die stimulierte Fließrate, den pH – Wert, die Oralindices, das Beschwerdeprofil mit dem Einfluss der Tageszeit und der Dauer der 8-wöchigen Stimulation. Die statistischen Prüfungen zu den Interkorrelationen zwischen einzelnen Variablen zeigten Beziehungen zwischen den Fließraten und den Oralindices auf und konnten daher entsprechend beurteilt werden.

5 Ergebnisse

5.1 Alters und Geschlechtsstruktur

Die Altersstruktur des Probandenkollektivs bewegte sich zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 55 und 76 Jahren. Es ergab sich das durchschnittliche Lebensalter von $67,34 \pm 6,53$ Jahren.

In der folgenden Tabelle ist die Altersverteilung in 5 Stufen eingeteilt..

Tab. 4: Altersverteilung der Probanden

Alter in Jahren	Anzahl	Prozent
55 - 59	4	12,5
60 - 64	6	18,75
65 - 69	7	21,875
70 - 74	11	34,375
75 - 79	4	12,5

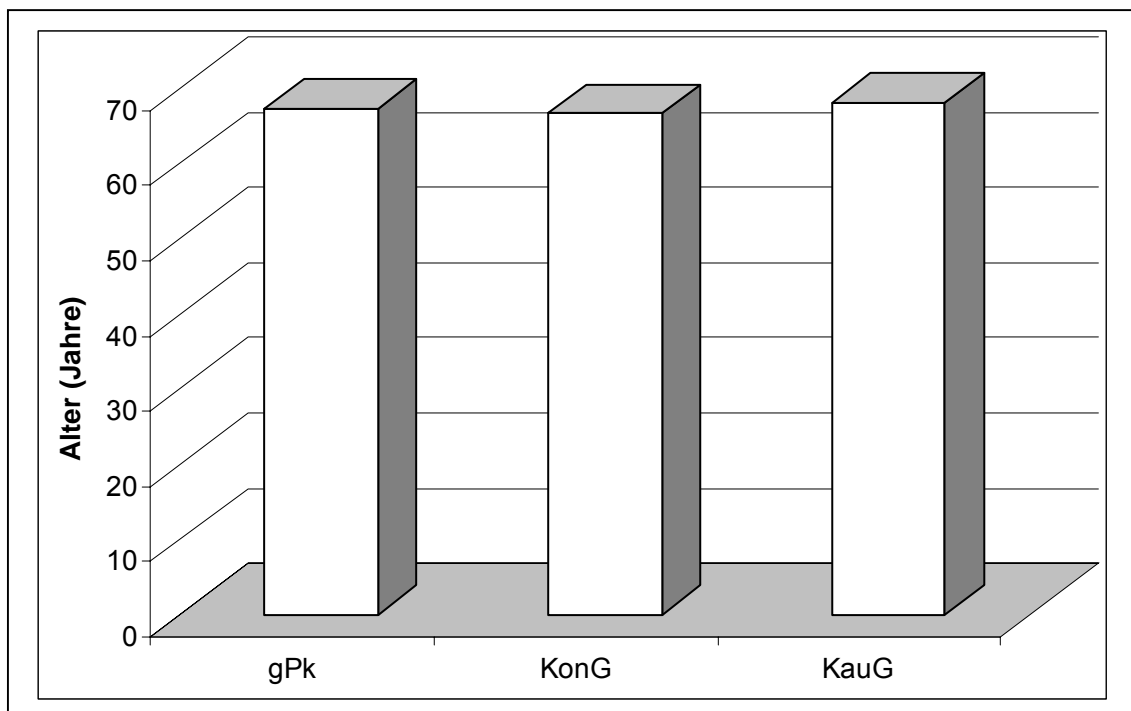


Abb.6: Durchschnittliches Lebensalter im gesamten Probandenkollektiv (gPk), in der Kontrollgruppe (KonG) sowie in der Kaugruppe (KauG)

gPk 67,34 KonG 66,63 KauG 68,06

Die zu untersuchende Gruppe verteilt sich auf 50% männliche und 50% weibliche Probanden.

Die Altersspanne der weiblichen Probanden lag zwischen 55 und 76 Jahren wobei sich bei der Versuchsgruppe ein Durchschnittswert von 70,00 Jahren $\pm 7,09$ Jahren und bei der Kontrollgruppe von 68,25 Jahren $\pm 5,37$ Jahre ergab.

Die Altersspanne der männlichen Probanden lag zwischen 55 und 76 Jahren wobei sich bei der Versuchsgruppe ein Durchschnittswert von 66,13 Jahren $\pm 7,38$ Jahren und bei der Kontrollgruppe von 65,00 Jahren $\pm 6,26$ Jahre ergab.

5.2 Anamnese

Das gesamte Probandenkollektiv wurde aufgrund des Parkinsonsyndroms mit den gängigen Antiparkinsonpräparaten behandelt, wobei für den überwiegenden Teil dieser oben genannten Medikamentengruppen xerogene Nebenwirkungen nachgewiesen wurden, das heißt, alle Probanden nahmen mindestens eine Substanz mit xerogenen Nebenwirkungen zu sich. Jeder Proband nahm täglich zwischen 3 und 12 verschiedene Medikamente ein.

Zusätzlich zum primären Parkinsonsyndrom litten insgesamt 3 Probanden an Diabetes, 12 an Herz – Kreislauf - Erkrankungen, 12 an Schilddrüsenerkrankungen, 1 Proband litt an Asthma, 2 an Lebererkrankungen, 2 an Blutkrankheiten, 1 an einer Nierenerkrankung, 7 an Magen – Darm – Erkrankungen, 4 an Rheuma, 2 an Refluxösophagitis und 3 an anderen Erkrankungen. Bei der medikamentösen Behandlung der Herz – Kreislauf – Erkrankungen und der Refluxösophagitis sind xerogene Nebenwirkungen beschrieben worden, jedoch sind bei der Medikation der anderen Erkrankungen keine xerogenen Effekte vorhanden.

Alle Probanden wurden in den letzten 5 Jahren im Kopf / Hals – Bereich geröntgt, jedoch wurde bei keinem eine radiologische Therapie in diesem Bereich durchgeführt

Kein Proband hatte Speichelsteine, Speicheldrüsenoperationen oder andere Speicheldrüsenerkrankungen.

3 Probanden litten unter Geschmacksstörungen. 7 Probanden litten unter schlechtem Geschmack, während 6 Probanden angaben schmerzhaft Stellen

im Mund zu haben. 1 Proband berichtete von gelegentlichem Zungenbluten und 24 Probanden gaben an unter Mundtrockenheit zu leiden. 3 Probanden litten unter Mundgeruch und 14 Probanden hatten ein verstärktes Durstgefühl. 8 Probanden gaben Kaubeschwerden und 7 Probanden Schluckbeschwerden an. 15 Probanden bemerkten, dass sich im Laufe der Jahre Sprechstörungen entwickelten, wobei dies eine sehr subjektive Empfindung war. Im Untersuchungsverlauf fiel auf, dass fast alle Probanden durch ihre Erkrankung unterschiedliche Sprachstörungen entwickelt hatten. Die genannten Beschwerden wurden überwiegend als erträglich bis belastend eingestuft. Insgesamt 17 Probanden waren Mundatmer. Bei 6 Probanden wurden Erkrankungen der Mundschleimhaut / des Zahnfleisches festgestellt. 7 Probanden litten unter behinderter Nasenatmung, 12 unter Geruchsstörungen, 7 unter Entzündungen und Trockenheit der Nasenschleimhäute und 13 unter Entzündungen im Hals – Rachenraum. 12 Probanden klagten über Sodbrennen, 9 über Verdauungsstörungen, 21 über Verstopfung und 18 über trockene Haut. 25 Probanden stellten einen Zusammenhang zwischen ihrer Erkrankung, der Einnahme von Medikamenten und den bisher genannten Beschwerden her.

Die Probanden nahmen zwischen 0,5 und 3 Liter ($\approx 1,4$ l) Flüssigkeit zu sich. 13 Probanden gaben an keinen Alkohol zu sich zu nehmen, 1 Proband gab an täglich alkoholhaltige Getränke zu konsumieren, 4 gaben an mehrmals wöchentlich, 6 einmal wöchentlich und 8 selten Alkohol zu konsumieren. 26 Probanden tranken täglich zwischen einer und 5 Tassen Kaffee und 23 Probanden tranken zwischen einer und 6 Tassen Tee. Dabei klagten 16 Probanden über nächtlichen Harndrang.

Von allen Probanden trugen 9 herausnehmbaren -, 13 kombinierten -, 4 festen – und 6 keinen Zahnersatz, wobei 6 Probanden einen schlechten Sitz ihrer Prothese bemängelten..

7 Probanden gaben an sich einmal am Tag die Zähne zu reinigen, 18 reinigten zweimal am Tag und 7 putzten sich dreimal am Tag mit handelsüblichen Zahnbürsten und Zahnpasta die Zähne. Keiner nahm zusätzliche Hilfsmittel wie Zahnseide, Zahnhölzer oder Munddusche. Kein Proband benutzte eine elektrische Zahnbürste, obwohl es bei der durch die Erkrankung motorischen Ein-

schränkung dringend zu empfehlen wäre. Mundwasser oder Spüllösungen wurden jedoch von der Hälfte der Probanden eingesetzt.

Alle Probanden hatten frühere seltene bis gelegentliche Erfahrungen mit dem Kaugummikauen, jedoch wurde es eher als amerikanische Unsitte, klebt an den Prothesen oder sieht nicht gut aus, abgelehnt. Kein Proband war regelmäßiger Kaugummikauer. Nach Abschluss der Studie wurden die 16 Probanden der Kaugruppe nach ihren Erfahrungen und Einstellungen zum Kaugummikauen befragt, wobei 3 Probanden eher unentschlossen waren, obwohl ein speichelstimulierender Effekt registriert wurde. 1 Probandin gab an, dass sie durch die vermehrte Speichelbildung erhöhten Appetit hatte, cirka 2 kg in den 8 Wochen der Untersuchung zugenommen hatte, und daher eher nicht mit dem Kaugummikauen fortfahren wollte. Die restlichen 12 Probanden berichteten über vorwiegend positive Erfahrungen, empfanden eine Linderung ihrer Xerostomiebeschwerden und gaben an weiterhin mehrmals täglich Kaugummi kauen zu wollen. Positiv wurde von den Prothesenträgern empfunden, dass der Kaugummi nicht am Zahnersatz haftete.

Die Veränderungen bzw. Verbesserungen der Xerostomiebeschwerden die bei der Enduntersuchung festgestellt wurden, sind im Kapitel 5.7 quantitativ dargestellt.

5.3 Oralstatus

Die Ergebnisse zu den einzelnen Oralindizes werden in Kapitel 5.8 vorgestellt.

Die statistische Auswertung der Oralindizes wird in Kapitel 5.9 dargestellt.

In beiden Untersuchungsgruppen hatte sich die Mehrzahl der Probanden in den letzten 12 Monaten einer zahnärztlichen Behandlung unterzogen (68.7 %).

Dentalstatus:

Bei 9 Probanden wurden keilförmige Defekte an Front- und / oder Seitenzähnen festgestellt. Schliiffacetten stellten sich bei 7 Probanden dar. Kronenfrakturen gab es bei einem Probanden und Verfärbungen in unterschiedlichem Maße durch Kaffe- und Teekonsum, pulpa-dentintoter Zähne und Rauchen in Verbindung mit mangelhafter Mundhygiene bei 14 Probanden. Bei 17 Probanden wur-

den kariöse Defekte diagnostiziert, wobei 8 Probanden multiple Defekte (3 – 9 Läsionen) aufwiesen. 27 Probanden hatten gefüllte Zähne, davon wiesen 12 Probanden 9 – 19 Füllungen auf. Die Seitenzähne waren überwiegend mit Amalgam versorgt, es gab aber auch vereinzelt Gold- Komposite- und Zementfüllungen. Cirka 15 % der Füllungen wiesen Sekundärkaries auf und waren erneuerungsbedürftig.

Bei der Enduntersuchung hatte sich die Anzahl der kariösen Defekte in der Kaugruppe geringfügig und in der Kontrollgruppe stärker gesteigert.

Prothetikstatus:

Mit totalem Zahnersatz im Ober- und Unterkiefer waren 4 Probanden versorgt. 5 Probanden trugen Modellgussprothesen. Kombiniert festsitzend – abnehmbarer Zahnersatz wurde von 13 Probanden getragen, wobei ein Proband mit einer implantatgetragenen Prothese versorgt war, allerdings waren alle Implantate insuffizient (Lockerungsgrad III). 7 Probanden trugen Modellgussprothesen in Kombination mit Keramik –, Kunststoff – oder Vollgusskronen und 4 Probanden waren mit Metallkeramik –, Kunststoff – und / oder Vollgusskronen und / oder Brücken versorgt. Teilweise waren Verblendungen abgeplatzt oder abgekaut, jedoch wurde keine Erneuerung gewünscht. 6 Probanden waren mit der Haftkraft bzw. Sitz ihrer Prothese nicht zufrieden.

Im Gegensatz zum Dentalstatus waren keine qualitativen Veränderungen vom Anfangsbefund zur Enduntersuchung feststellbar.

Mukosastatus:

In den nachfolgenden Tabellen 5 und 6 sind die Schleimhautveränderungen der Probanden dargestellt. Dazu wurden 13 Schleimhautregionen untersucht und beurteilt. Es sind nur die Probanden aufgeführt, die jeweils mindestens eine der beschriebenen Schleimhautveränderungen aufwiesen. Mehrfachnennungen der Befunde sind möglich, da bei einigen Probanden mehrere Schleimhautveränderungen in verschiedenen Regionen diagnostiziert wurden. Die am häufigsten veränderten und erkrankten Bereiche waren die Schleimhäute der Alveolarmukosa, der Wange, des Gaumens, der Lippe und der Mundwinkel. Vorwiegend

wurden entzündliche Stellen und Candidamykosen beobachtet. Im Bereich der Mundwinkel und Lippen wurden überwiegend Fissurierung und Einrisse als Zeichen von Trockenheit sichtbar. Bei den meisten Probanden fiel der fehlende Speichelsee, eine matte Schleimhaut, ein zäher Fäden ziehender Speichel und gelegentlich ein Bläschen bildender schaumiger Speichel auf.

In der Tabelle 7 wird die Behandlungsbedürftigkeit der Schleimhautveränderungen dokumentiert.

Tab. 5: Art und Anzahl der Schleimhautveränderungen bei Probanden der Kontrollgruppe (n = 16)

	Anfangs- Untersuchung (n)	Anfangs- Untersuchung %	Ende- Untersuchung (n)	Ende- Untersuchung %
Entzündung	14	87,5	15	93,75
Nekrose	11	68,75	11	68,75
Bläschenbildung	0	0	0	0
Verfärbungen / Beläge	5	31,25	5	31,25
Tumor	0	0	0	0

Tab. 6: Art und Anzahl der Schleimhautveränderungen bei Probanden der Kaugruppe (n = 16)

	Anfangs- Untersuchung (n)	Anfangs- Untersuchung %	Ende- Untersuchung (n)	Ende- Untersuchung %
Entzündung	12	75	9	56,25
Nekrose	3	18,75	2	12,5
Bläschenbildung	0	0	0	0
Verfärbungen / Beläge	6	37,5	6	37,5
Tumor	0	0	0	0

Tab. 7: Index zur Behandlungsbedürftigkeit der Schleimhauterkrankungen OMB – I (%) =
Summe der Behandlungsnotwendigkeiten: 13 x 100

Kontrollgruppe		Kaugruppe	
Anfangsuntersuchung (%)	Enduntersuchung %	Anfangsuntersuchung (%)	Enduntersuchung %
7,69	15,38	38	15,38
0	7,69	7,69	7,69
7,69	7,69	7,69	7,69
7,69	0	15,38	15,38
0	0	7,69	0
15,38	15,38	0	0
0	0	0	0
7,69	7,69	0	0
30,77	30,77	7,69	7,69
7,69	15,38	15,38	15,38
7,69	38,46	0	0
7,69	7,69	7,69	7,69
23,08	15,38	15,38	7,69
23,08	23,08	0	0
0	0	15,38	15,38
0	0	38,46	38,46

Es ergab sich bei der Kontrollgruppe der Probanden ein Index zur Behandlungsbedürftigkeit von durchschnittlich 9,13 % der tendenziell leicht anstieg und bei der Enduntersuchung 11,54 % betrug.

Bei den Kaugummi kauenden Probanden ergab sich zu Beginn ein Durchschnittswert von 11,03 % der sich bis zur Enduntersuchung auf 8,65 % absenkte.

Parodontalstatus:

Bei insgesamt 4 von 32 Probanden wurde eine gesunde und entzündungsfreie Gingiva vorgefunden. 28 Probanden wiesen Entzündungszeichen wie Schwellungen, Rötungen, Druckdolenzen oder Blutungen der marginalen und der be-

festigten Gingiva auf. Bei 17 Probanden wurden Zahnstein- und Konkrementbildungen festgestellt. Taschentiefen von 4 – 5 mm fanden sich bei 14 Probanden und Taschentiefen von 6 und mehr Millimetern wurden bei 7 Probanden gemessen. Lockerungsgrad I ergab sich bei 7 Probanden, II bei 4 Probanden, III bei 4 Probanden und IV bei 2 Probanden. Bei insgesamt 11 Probanden war keine Lockerung der Zähne erkennbar.

12 Probanden zeigten das klinische Bild einer Parodontitis marginalis superficialis, und bei 9 Probanden wurde eine Parodontitis marginalis profunda diagnostiziert.

Plaques wurde bei 26 Probanden gefunden und Blutungspunkte im Bereich der Interdentalräume wurden bei 27 Probanden ausgelöst.

Eine Bewertung des Alveolarknochens und des Parodontalspaltes war aufgrund nicht vorliegender Röntgenaufnahmen nicht möglich.

Bei der Enduntersuchung waren Veränderungen nachweisbar, die in der ausführlichen Darstellung der Oralparameter (siehe weiter unten - Kapitel 5.9) dokumentiert werden.

5.4 Zuordnung der Probanden zu den Referenzbereichen für Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie

Die Referenzbereiche für den Salivationsgrad wurden für die Erfassung des Ruhespeichels sowie für den stimulierten Speichel folgendermaßen festgelegt:

Ruhespeichel	Stimulierter Speichel
Normalsalivation: 0,25 – 1 ml/min	Normalsalivation : 1,0 – 3,5 ml/min
Hyposalivation: 0,1 - < 0,25 ml/min	Hyposalivation : 0,5 - < 1ml /min
Xerostomie : < 0,1 mlmin	Xerostomie : < 0,5 ml/min

Wie aus der Anamnese entnommen werden kann, gaben 75 % der Probanden an, unter Mundtrockenheit zu leiden. Es zeigte sich, dass bei der Anfangsmessung der Ruhespeichelfließraten 5 Probanden dem Referenzbereich für Normsalivation, 21 Probanden dem Referenzbereich der Hyposalivation und 6 Probanden dem Referenzbereich der Xerostomie zugeordnet werden konnten. Für die stimulierten Speichelfließraten wurden 21 Probanden dem Normsalivations-

bereich, 5 Probanden dem Hyposalivationsbereich und 6 Probanden dem Xerostomiebereich zugeordnet.

Bei der Endmessung lagen die Ruhespeichelfließraten von 15 Probanden im Normsalivationsbereich, 13 Probanden lagen im Hyposalivationsbereich und 4 Probanden im Xerostomiebereich. Für die stimulierten Fließraten der Endmessung wurden 23 Probanden dem Normbereich, 7 dem Bereich der Hyposalivation und 2 dem Bereich der Xerostomie zugeordnet.

Die nachfolgende Tabelle 10 gibt einen Überblick über die beschriebenen Zuordnungen und die Verteilung der Referenzbereiche auf die Kau- und die Kontrollgruppe bei der Anfangs- und Enduntersuchung.

Tab. 8: Verteilung der Kau- und Kontrollgruppe auf die Fließratenbereiche bei der Anfangs – und Endmessung Daten zu den Abbildungen 7 und 8

Kaugruppe

	RS - A		RS - E		SS - A		SS - E	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Norm	3	18,75	9	56,25	11	68,75	14	87,50
Hypo	11	68,75	6	37,50	3	18,75	2	12,50
Xero	2	12,5	1	6,25	2	12,50	0	0,00

Kontrollgruppe

	RS - A		RS - E		SS - A		SS - E	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Norm	2	12,50	6	37,50	10	62,50	9	56,25
Hypo	10	62,50	7	43,75	2	12,50	5	31,25
Xero	4	25,00	3	18,75	4	25,00	2	12,50

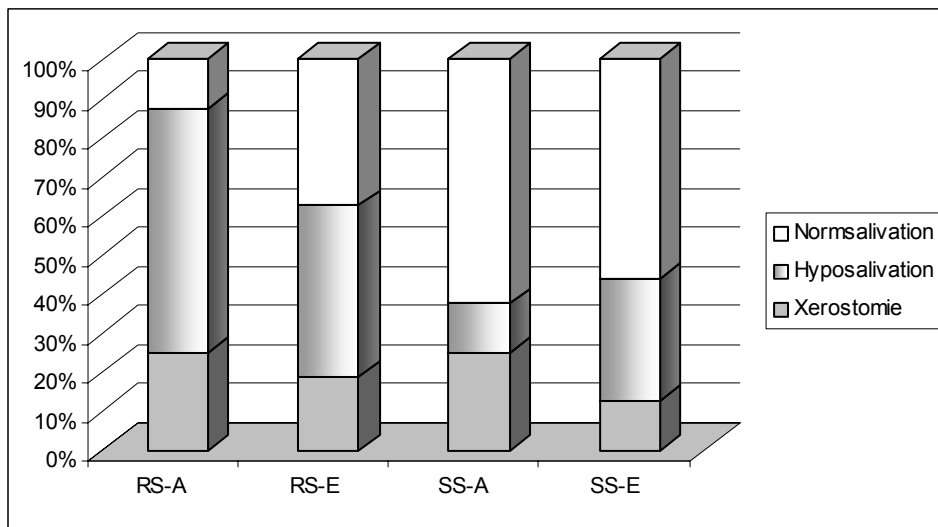


Abb. 7: Prozentuale Verteilung der Probanden mit Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie bei der Anfangs- (A) und Endmessung (E) in der Kontrollgruppe (RS = Ruhesp., SS = stimul. Sp. nach 2 Minuten).

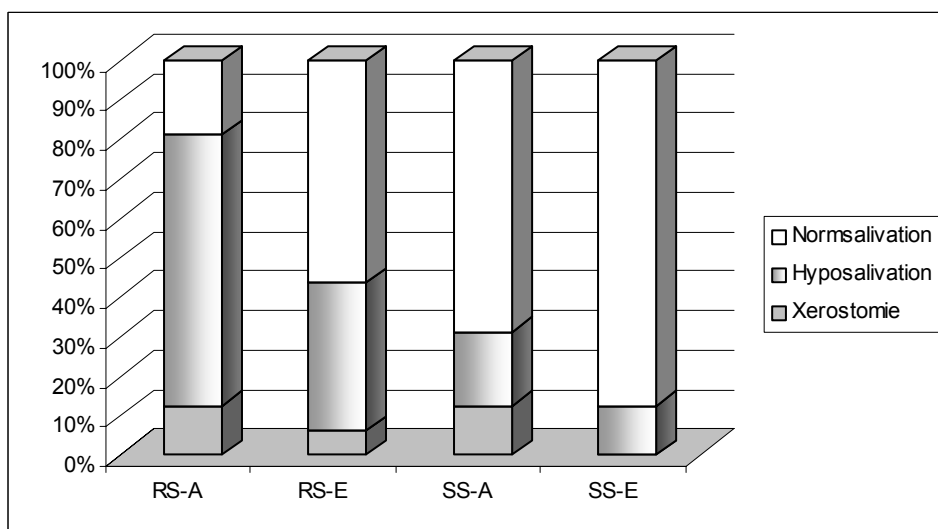


Abb. 8: Prozentuale Verteilung der Probanden mit Normsalivation, Hyposalivation und Xerostomie bei der Anfangs- (A) und Endmessung (E) in der Kaugruppe (RS=Ruhesp., SS=stimul. SP. nach 2 Minuten)

5.5 Zeitverlauf der Fließraten in der Kontroll- und Kaugruppe

Zur Bewertung von Fließratenveränderungen dient die Ruhespeichelerfassung der Anfangs – und Endmessungen sowie die Intervallerfassung des stimulierten Speichels bei den Anfangs– und Endmessungen.

5.5.1 Speichelfließraten der Anfangs- und Endmessung in der Kontroll- und Kaugruppe

In der nachfolgenden Tabelle und der dazugehörigen Abbildung sind die Ruhe- und die stimulierten Speichelfließraten der Probanden in der Kau- und Kontrollgruppe bei der Anfangs- und Endmessung dargestellt.

Tab. 9: Deskriptive Statistik zu Abbildung 9

Kontrollgruppe

KonG	n	Ruhespeichel					stimulierter Speichel				
		MW	s	Median	Min.	Max.	MW	s	Median	Min.	Max.
Anfang	16	0,152	0,115	0,137	0,030	0,500	1,423	0,960	1,450	0,250	3,250
Ende	16	0,180	0,094	0,175	0,020	0,350	1,875	0,777	1,250	0,300	2,650

Kaugruppe

KauG	n	Ruhespeichel					Stimulierter Speichel				
		MW	s	Median	Min.	Max.	MW	s	Median	Min.	Max.
Anfang	16	0,167	0,085	0,150	0,050	0,400	1,546	0,976	1,450	0,300	3,850
Ende	16	0,315	0,217	0,275	0,050	1,000	1,912	0,952	2,000	0,750	4,600

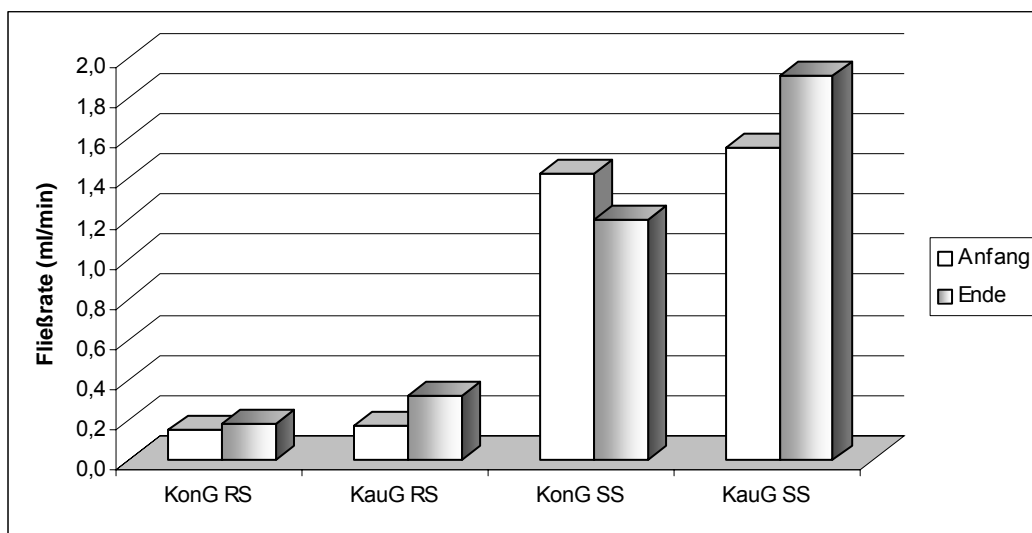


Abb. 9: Speichelfließrate der Anfangs- und Endmessung in der Kontroll- und Kaugruppe (RS = Ruhespeichel, SS = stimulierter Speichel)

In der Kontrollgruppe nahm die Speichelfließrate des Ruhespeichels innerhalb des 8-wöchigen Beobachtungszeitraumes geringfügig zu, während es zu einem bedeutsamen Anstieg der Speichelfließrate in der Kaugruppe (88,23 %) kam. Dagegen nahm die Fließrate des stimulierten Speichels der Kontrollgruppe um 16,2 % ab, wobei sich die Speichelfließrate der Kaugruppe um 23,23 % erhöhte.

Tab. 10: Deskriptive Statistik zur Abbildung 10

Gruppe	n	Anstieg der Speichelfließrate beim Ruhespeichel (ml / min)						Anstieg der Speichelfließrate beim Stimulierten Speichel (ml / min)					
		MW	s	Median	Minimum	Maximum	%	MW	s	Median	Minimum	Maximum	%
KonG	16	0,03	0,10	0,03	-0,15	0,27	20,00	-0,24	0,71	-0,14	-1,75	1,00	-16,20
KauG	16	0,15	0,24	0,06	-0,05	0,95	88,23	0,37	0,54	0,15	-0,65	1,65	23,23

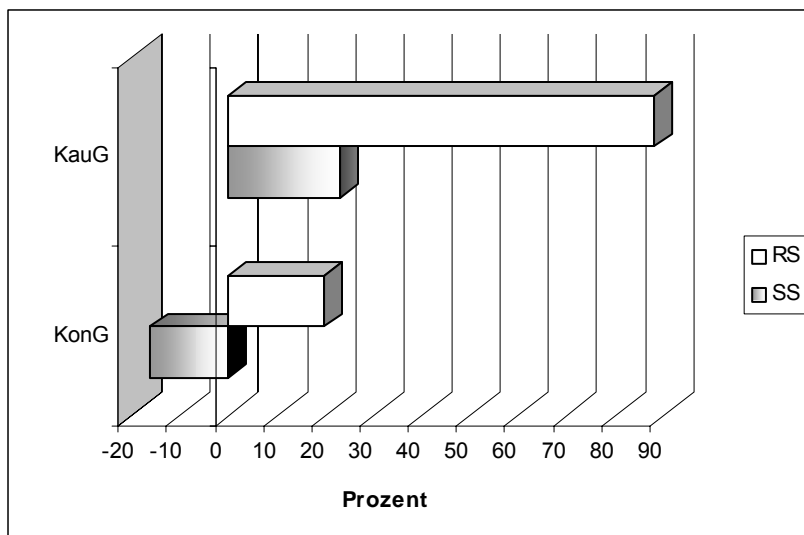


Abb. 10: Prozentualer Anstieg der Speichelsekretion beim Ruhespeichel (RS) und stimulierten Speichel (SS) nach zweimonatiger Stimulation in der Kontroll- und Kaugruppe

5.5.2 Zeitverlauf der Fließraten

In der nachfolgenden Tabelle 11 und der Abbildung 11 werden die Fließraten der Anfangsmessung für den Ruhespeichel und die Fließrate des 1. Intervalls

des stimulierten Speichels für das gesamte Probandenkollektiv, unterschieden nach weiblichen und männlichen Probanden, erfasst.

Tab. 11: Deskriptive Statistik zu Abb. 11

	Ruhespeichel		Stimulierter Speichel	
	MW	s	MW	S
GPk weiblich Anfang	0,145625	0,0598	1,279685	0,729995
GPk weiblich Ende	0,18125	0,088885	1,359375	0,68971
GPk männlich Anfang	0,173745	0,13175	1,690625	1,165205
GPk männlich Ende	0,314375	0,19727	1,740625	1,00429

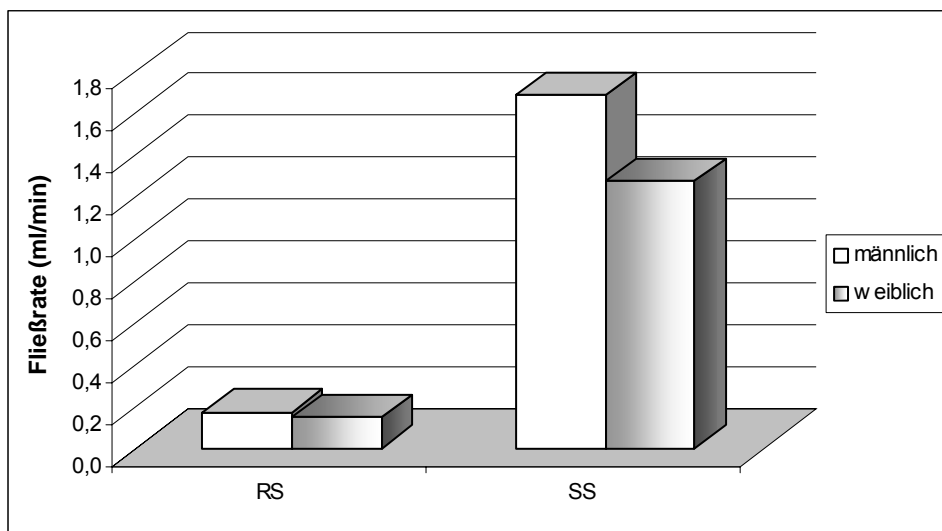


Abb. 11: Speichelfließrate der Anfangsmessung bei weiblichen und männlichen Probanden des gesamten Probandenkollektivs. RS = Ruhespeichel, SS = stimulierter Speichel

In den nachfolgenden Abbildungen 12 und 13 sowie der dazugehörigen Tabelle ist der Zeitverlauf der Fließrate für die Ruhespeichelerfassungen sowie des stimulierten Speichels für die Probanden der Kontrollgruppe und die Probanden der Kaugruppe bei der Anfangs - und Endmessung über den Zeitraum von 20 min. in zehn zweiminütigen Intervallen (0 – 2 min. bis 18 – 20 min.) dargestellt.

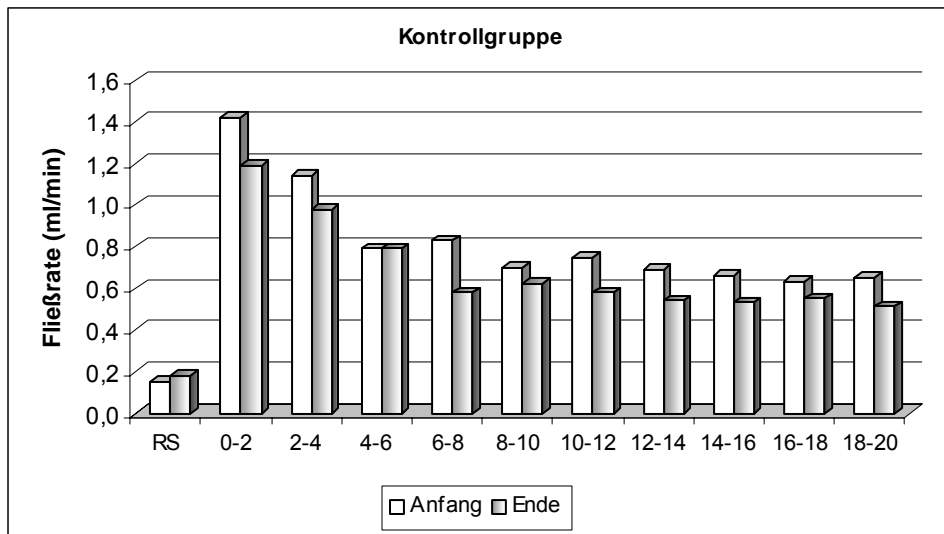


Abb. 12: Zeitverlauf der Fließrate für den Ruhespeichel (RS) und den in 2-Minuten-Intervallen (0-2 bis 18-20) erfassten stimulierten Speichel (SS) in der Kontrollgruppe

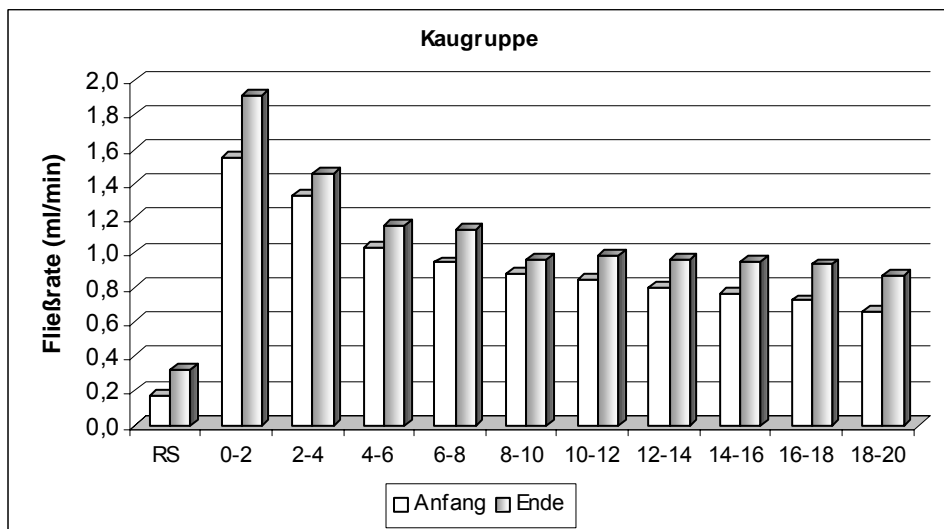


Abb. 13: Zeitverlauf der Fließrate für den Ruhespeichel (RS) und den in 2-Minuten-Intervallen (0-2 bis 18-20) erfassten stimulierten Speichel (SS) in der Kaugruppe

Bei diesen Parametern (Fließraten) lagen gemäß der U – Test – Resultate keine signifikanten Vorabunterschiede bei der Erstmessung zwischen den Untersuchungsgruppen (KG, KK) sowie den männlichen und weiblichen Probanden hinsichtlich der Ruhespeichelmessung (RS) und des ersten Intervalls der Messung des stimulierten Speichels (SS1) vor. Der nicht gegebene Vorhabunter-

schied zwischen KG und KK ist relevant, da dadurch eine völlige Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Ausgangswerte gegeben war. Die Fließraten des stimulierten Speichels aller zehn gegebenen Intervalle (SS2 bis SS20) lagen sowohl in der Erstmessung wie auch in der Endmessung signifikant höher als die entsprechende Ruhespeichelfließrate (RS). Diese mittels Wilcoxon – Tests abgeleitete Aussage hatte Gültigkeit für beide Untersuchungsgruppen (KG, KK) und für die Subgruppen (KG männlich, KG weiblich, KK männlich, KK weiblich). Im Vergleich zwischen Erst – und Endmessung waren im Fall der Kaugruppe signifikante Erhöhungen der Speichelparameter zu verzeichnen (Wilcoxon – Tests), während sich für die Kontrollgruppe ein gegenteiliger Effekt mit teils sogar eintretenden Messwertreduktionen eingestellt hatte.

Tab. 11: Deskriptive Statistik zu den Abbildungen 12 und 13

Intervall (Min.)	Ruhesp. (RS)		stimulierter Speichel (SS)																			
	0 - 2	0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 8	8 - 10	10 - 12	12 - 14	14 - 16	16 18	18 - 20	0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 8	8 - 10	10 - 12	12 - 14	14 - 16	16 18	18 - 20	
Stichprobe	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s
KonG Anfang	1,42	0,96	1,42	0,96	0,14	0,71	0,79	0,56	0,83	0,62	0,70	0,49	0,75	0,54	0,69	0,46	0,66	0,45	0,63	0,41	0,65	0,45
KonG Ende	0,18	0,09	1,19	0,77	0,98	0,54	0,79	0,42	0,58	0,30	0,62	0,41	0,58	0,31	0,54	0,29	0,53	0,30	0,55	0,29	0,51	0,30
KauG Anfang	0,17	0,08	1,55	0,97	1,33	0,71	1,03	0,56	0,94	0,56	0,88	0,56	0,84	0,51	0,80	0,50	0,76	0,48	0,72	0,45	0,66	0,37
KauG Ende	0,32	0,21	1,91	0,95	1,46	0,51	1,16	0,51	1,13	0,56	0,69	0,47	0,98	0,66	0,96	0,53	0,95	0,50	0,93	0,47	0,87	0,44

5.6 Entwicklung der Speichel - pH – Werte

Speichel-pH-Werte der Anfangs- und Endmessung der Kontroll- und Kaugruppe sowie Zeitverlauf der Speichel-pH-Werte.

Beim Vergleich der mit den Speichelflussmessungen erfassten Speichel-pH-Werte lagen gemäß der U – Test – Resultate auch keine signifikanten Vorabunterschiede (Erstmessung A) zwischen den Untersuchungsgruppen (KG, KK, männlich und weiblich) hinsichtlich der Ruhemessung (RS) sowie des ersten Intervalls der unter Stimulationsbedingungen (SS2) vor.

Ebenso erwies sich der Speichel – pH – Wert unter Stimulationsbedingungen (zweifach erfasst: SS – pH – 2 und SS – pH – 20) im Vergleich zum RS – pH – Wert durchgehend als signifikant höher sowohl für die Erst – und Endmessung wie auch für alle o.g. Subgruppen.

Es ließ sich auch statistisch nachweisen, dass erhöhte RS – Fließraten mit ebenfalls erhöhten Speichel – pH – Werten einhergingen.

In den nachfolgenden Abbildungen 14 und 15 und den zugehörigen Tabellen sind die pH – Werte und Ruhespeichel – pH und der pH – Zeitverlauf des im ersten und letzten Intervalls erfassten stimulierten Speichels (SS) für die Kau- und die Kontrollgruppe dargestellt.

Tab. 12: Deskriptive Statistik zu den Abbildungen 14 und 15

KonG	n	Anfangsuntersuchung					Enduntersuchung				
		MW	s	Median	Min.	Max	MW	s	Median	Min.	Max.
Anfang RS	16	6,06	0,35	6,00	5,50	6,50	7,84	0,88	8,00	6,50	9,00
1. Intervall SS 0-2min	16	7,94	0,75	8,00	6,00	9,00	8,06	0,79	8,00	6,00	9,00
10. Intervall SS18-20min	16	6,13	0,42	6,00	5,50	7,50	8,13	0,76	8,25	6,50	9,00

KauG	n	Anfangsuntersuchung					Enduntersuchung				
		MW	s	Median	Min.	Max	MW	s	Median	Min.	Max.
Anfang RS	16	6,35	0,66	6,25	5,00	7,60	7,94	0,75	8,00	6,50	9,00
1. Intervall SS0-2 min	16	8,03	0,53	8,00	7,00	9,00	8,31	0,65	8,50	6,50	9,00
10. Intervall SS18-20min	16	6,44	0,63	6,50	5,50	7,50	8,30	0,59	8,00	7,50	9,50

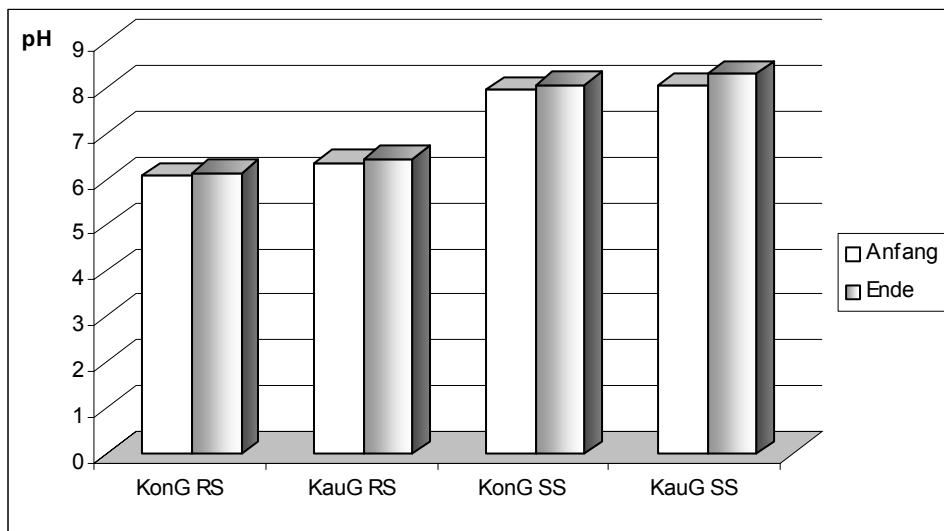
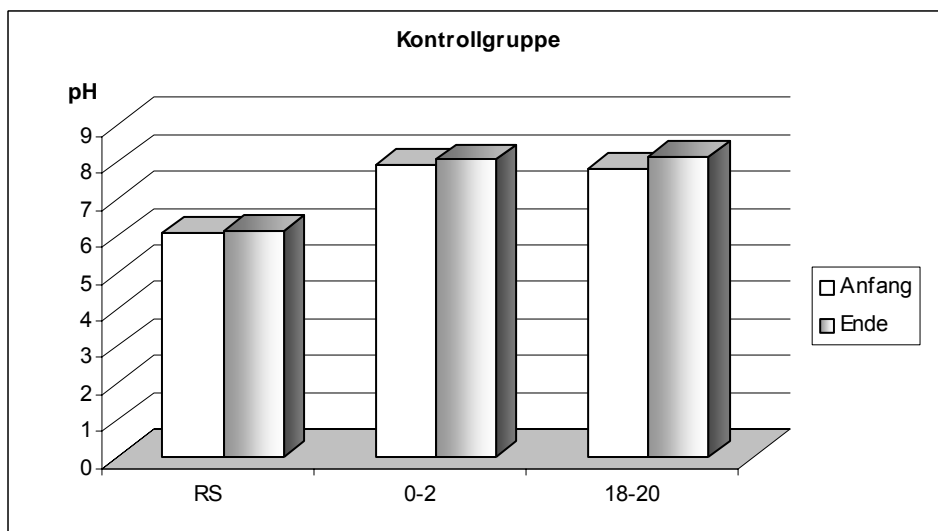


Abb. 14: Speichel-pH-Werte der Anfangs- und Endmessung in der Kontrollgruppe und Kau-
gruppe



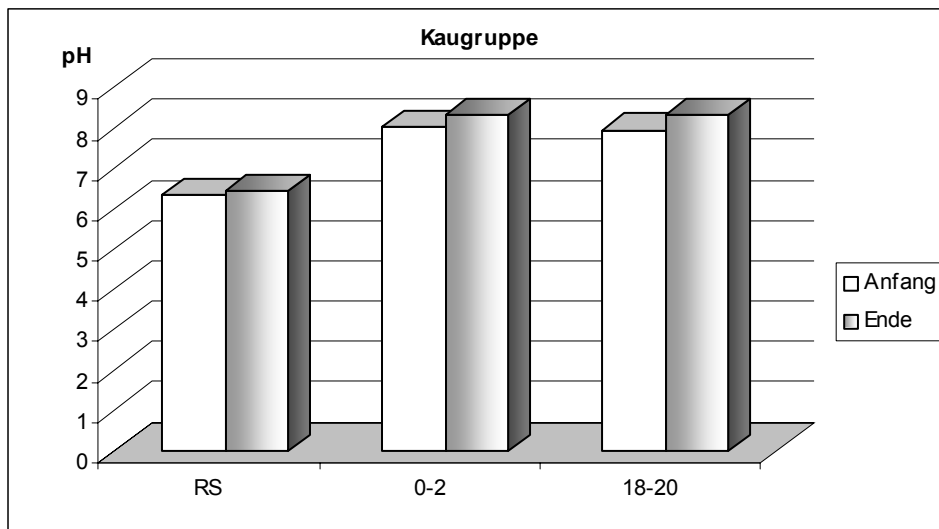


Abb. 15: Ruhespeichel-pH (RS) und pH-Zeitverlauf des im ersten und letzten Intervall (0-2, 18-20) erfassten stimulierten Speichels (SS) in der Kontroll- sowie Kaugruppe

5.7 Entwicklung der subjektiven Beschwerdegrade während der Stimulations- beziehungsweise Kontrollphase

Die Probanden sollten während der achtwöchigen Stimulations- beziehungsweise Kontrollphase zu Beginn und am Ende den subjektiven Mundtrockenheitsbeschwerdegrad auf einem Formblatt eintragen. Bei den stündlichen Eintragungen konnte man in Zehnerschritten Werte zwischen 0 % (ohne jegliche Beschwerden) und 100 % (maximale Beschwerden) angeben.

Die durchschnittlichen Beschwerdegrade wurden nach den Tageszeiten mit ausreichender Fallbesetzung (7:00 bis 22:00 Uhr) in der Anfangsphase und der Endphase dargestellt. In den nachfolgenden Abbildungen 16 bis 18 und den dazugehörigen Tabellen sind die zeitliche Entwicklung und das Tagesprofil des Beschwerdegrades bei den Probanden der Kau- und Kontrollgruppe dargestellt.

Tab. 13: Deskriptive Statistik zu den Abbildungen 16 und 17

Kontrollgruppe (n = 16)										
	Anfang					Ende				
Uhrzeit	MW	s	Median	Min	Max	MW	s	Median	Min	Max
7:00	80,00	17,12	90,00	50,00	100,00	88,13	12,23	90,00	60,00	100,00
8:00	67,50	16,93	70,00	40,00	100,00	77,50	12,38	80,00	60,00	100,00

9:00	65,63	19,31	70,00	40,00	100,00	71,25	16,28	70,00	40,00	100,00
10:00	70,63	18,06	80,00	40,00	100,00	71,88	12,76	70,00	50,00	90,00
11:00	75,00	17,89	80,00	40,00	100,00	72,50	14,38	80,00	50,00	90,00
12:00	71,88	18,34	75,00	40,00	100,00	74,38	14,59	80,00	50,00	90,00
13:00	61,25	14,55	60,00	40,00	90,00	63,13	13,02	65,00	40,00	80,00
14:00	66,88	14,93	70,00	40,00	100,00	67,50	14,38	70,00	30,00	80,00
15:00	71,25	15,86	75,00	50,00	100,00	75,63	12,09	80,00	50,00	90,00
16:00	67,50	14,38	70,00	40,00	100,00	74,38	11,53	70,00	60,00	100,00
17:00	71,88	16,42	80,00	40,00	90,00	76,25	12,58	80,00	60,00	100,00
18:00	69,38	14,82	70,00	40,00	90,00	74,38	8,92	70,00	60,00	90,00
19:00	67,50	13,90	70,00	40,00	90,00	67,50	12,38	70,00	50,00	80,00
20:00	68,75	13,60	70,00	40,00	90,00	69,38	10,63	70,00	50,00	80,00
21:00	69,38	12,89	65,00	50,00	90,00	76,25	12,58	80,00	50,00	90,00
22:00	73,75	17,08	70,00	50,00	100,00	81,25	12,04	85,00	60,00	100,00

Kaugruppe (n = 16)										
	Anfang					Ende				
Uhrzeit	MW	s	Median	Min	Max	MW	s	Median	Min	Max
7:00	90,00	5,16	90,00	80,00	100,00	88,75	8,06	90,00	60,00	100,00
8:00	79,38	8,54	80,00	60,00	90,00	71,25	14,08	80,00	40,00	80,00
9:00	69,38	10,63	70,00	50,00	90,00	56,88	17,02	65,00	20,00	70,00
10:00	44,38	18,96	45,00	10,00	90,00	36,25	17,84	40,00	10,00	90,00
11:00	48,75	16,68	55,00	20,00	70,00	36,25	11,55	40,00	10,00	60,00
12:00	58,75	17,84	60,00	30,00	80,00	47,50	12,91	50,00	30,00	70,00
13:00	62,50	13,42	70,00	40,00	80,00	45,63	9,64	50,00	30,00	60,00
14:00	64,38	14,59	60,00	40,00	90,00	51,88	10,47	50,00	30,00	70,00
15:00	68,13	11,09	70,00	50,00	90,00	59,38	12,37	60,00	40,00	80,00
16:00	48,13	17,60	50,00	20,00	80,00	33,75	14,55	30,00	10,00	70,00
17:00	48,13	14,25	50,00	20,00	70,00	31,88	10,47	30,00	20,00	50,00
18:00	56,88	14,93	60,00	30,00	80,00	41,88	15,15	40,00	20,00	70,00
19:00	58,75	15,45	60,00	30,00	80,00	44,38	11,53	50,00	20,00	60,00

20:00	65,00	14,14	70,00	40,00	90,00	49,38	11,24	50,00	30,00	70,00
21:00	71,25	14,08	65,00	50,00	90,00	59,38	12,37	60,00	40,00	80,00
22:00	75,00	14,14	70,00	60,00	100,00	66,88	12,50	60,00	50,00	90,00

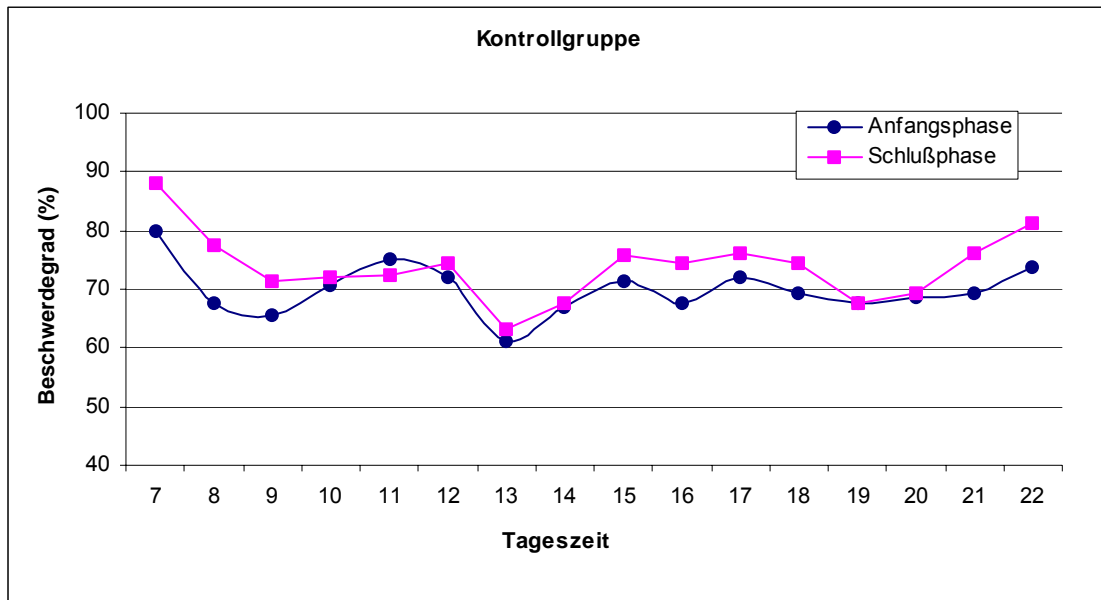


Abb. 16: Durchschnittlicher Beschwerdegrad zu den einzelnen Tageszeiten zwischen 7.00 und 22.00 Uhr bei den Probanden der Kontrollgruppe bei der Anfangs- und Enduntersuchung

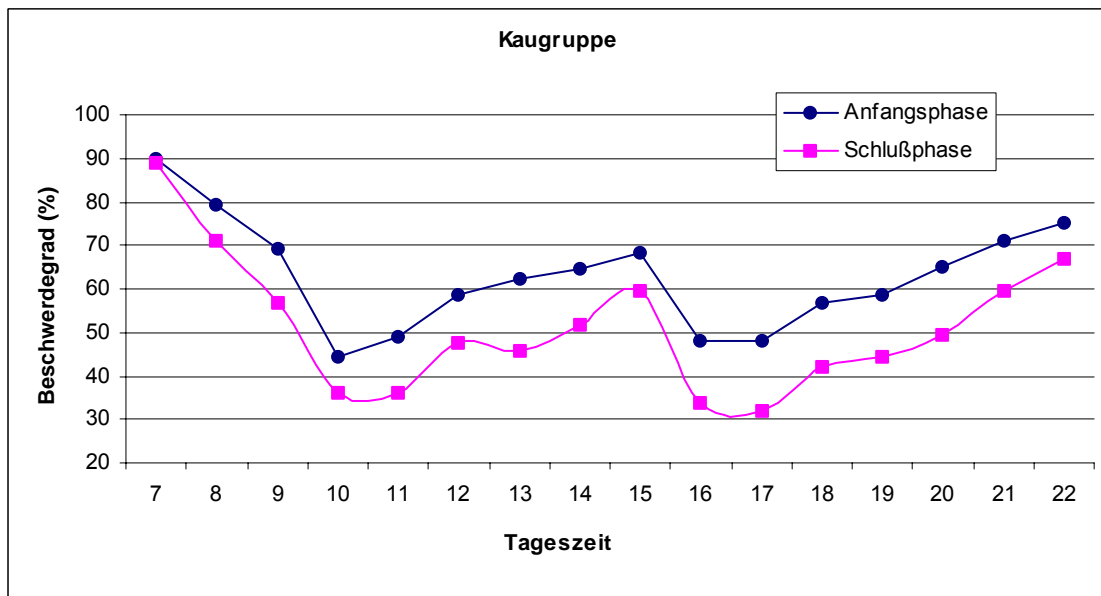


Abb. 17: Durchschnittlicher Beschwerdegrad zu den einzelnen Tageszeiten zwischen 7.00 und 22.00 Uhr bei den Probanden der Kaugruppe bei der Anfangs- und Enduntersuchung

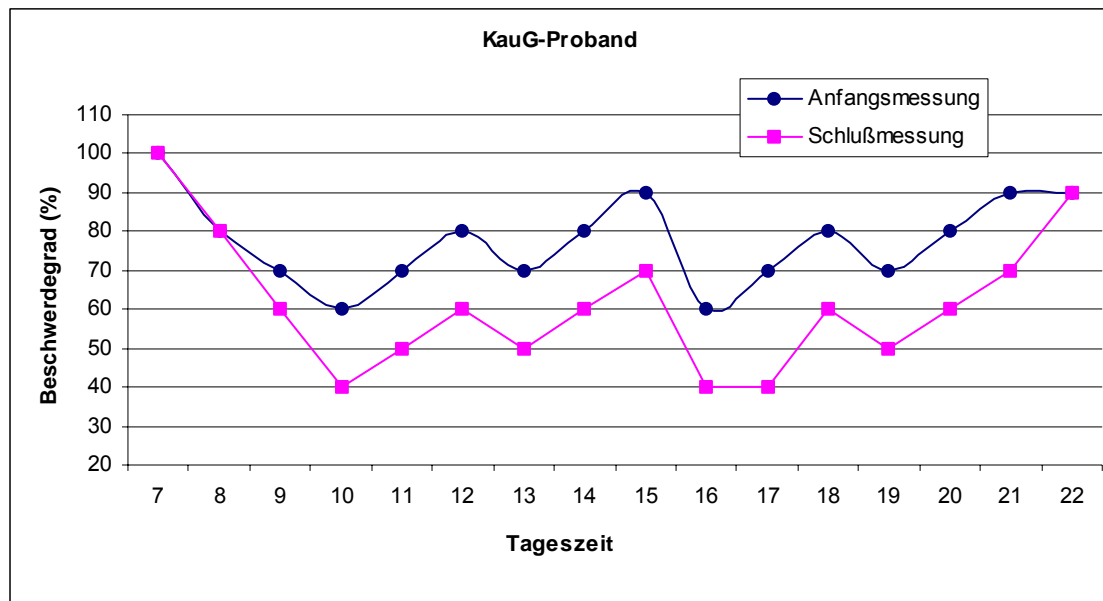


Abb. 18: Tagesprofil des Beschwerdegrades eines exemplarisch ausgewählten Probanden der Kaugruppe bei der Anfangs- und Endmessung (unmittelbare Wirkung der Kaustimulation nach den Hauptmahlzeiten; drei Kauphasen: 9.00, 13.00, 19.00 Uhr).

5.8 Oralbezogene Indizes

Vergleich von Anfangs – und Endmessung

Sowohl in der Anfangs – wie auch in der Endmessung wurden der API (Aproximalraum – Plaque – Index), SBI (Sulkusblutungsindex), OHI (Oralhygiene – Index), CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs), DMF/T (Kariesindex – decayed, missing, filled, tooth p.P.) und OMI (Oraler Mukosa - Index) erhoben. Für alle Probanden lagen für beide Messzeitpunkte vollständige Daten vor. Die Totalprothesenträger wurden bei den DMF/T und OMI berücksichtigt.

5.8.1 Approximalraum – Plaque – Index (API)

Der API erfasst Plaque im Bereich der Interdenträume als dichotomer Index (Ja / Nein – Entscheidung). Wie aus der Abbildung 19 und Tab. 14 hervorgeht konnte für die Kaugruppe eine deutliche Abnahme der API – Werte von der Anfangs – zur Endmessung verzeichnet werden, während sich die Werte für die

Kontrollgruppe tendenziell leicht verschlechterten. Die Reduktion für die Kau-
gruppe erwies sich als statistisch relevant.

Tab. 14: Deskriptive Statistik zur Abbildung 19

Gruppe	N	Anfang					Ende				
		MW	s	Median	Min.	Max.	MW	s	Median	Min.	Max.
KonG	12	89,92	16,13	100,00	60,00	100,00	94,25	10,41	100,00	70,00	100,00
KauG	16	85,00	31,22	100,00	7,00	100,00	65,75	32,42	69,50	0,00	100,00

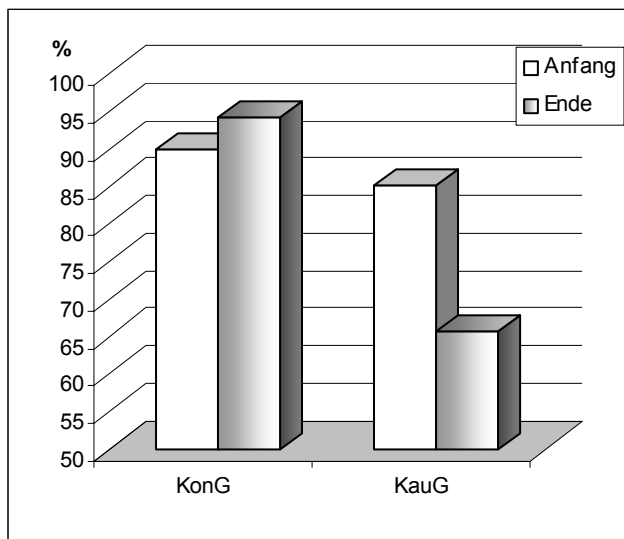


Abb. 19: API-Indizes (%) in der Kontroll- und Kaugruppe am Anfang und Ende der Untersuchung

5.8.2 Oralhygiene – Index (OHI)

Der OHI besteht aus dem Plaque – Index DI und dem Zahnsteinindex CI. In der Abbildung 20 (Tab. 15) sind die DI – und CI – Indizes der Kontroll- und der Kaugruppe dargestellt. Als statistisch signifikant erwiesen sich von der Anfangs– zur Endmessung die DI - Reduktion der Kaugruppe sowie die Verschlechterung des DI – Index der Kontrollgruppe.

Tab.15: Deskriptive Statistik zur Abb. 20

DI	Gruppe	n	Anfang				Ende				
			MW	s	Median	Min.	Max.	MW	s	Median	Min.
KonG	12	1,00	0,36	1,00	0,50	2,00	1,18	0,52	1,00	0,83	2,67
KauG	16	1,03	0,46	1,00	0,25	2,00	0,67	0,34	0,67	0,00	1,00

CI	Gruppe	n	Anfang				Ende				
			MW	s	Median	Min.	Max.	MW	s	Median	Min.
KonG	12	0,26	0,27	0,17	0,00	0,80	0,34	0,30	0,41	0,00	0,80
KauG	16	0,34	0,42	0,17	0,00	1,00	0,34	0,42	0,17	0,00	1,00

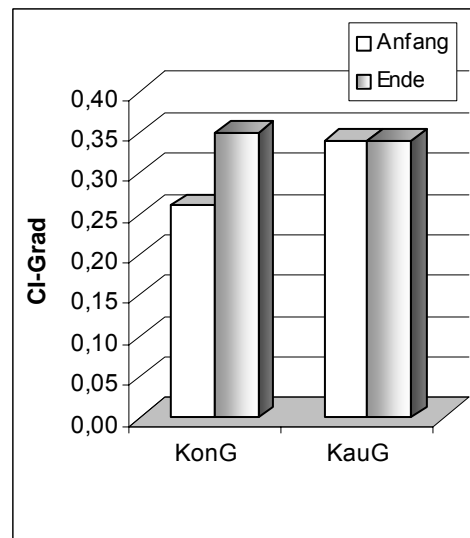
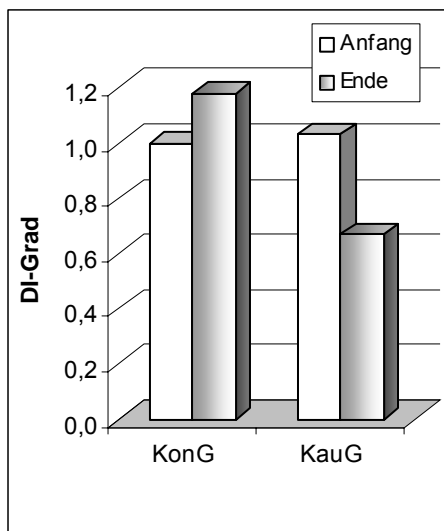


Abb. 20: DI und CI bei den Probanden der Kontroll- und Kaugruppe am Anfang und Ende der Untersuchung

5.8.3 Sulkus – Blutungs – Index

Wie es sich schon bei den vorhergehend untersuchten Indices angedeutet hat, zeigt sich auch bei dem SBI der Kaugruppe eine signifikante Verbesserung der Messwerte, wohingegen die Probanden der Kontrollgruppe insgesamt eine signifikante Verschlechterung der Messwerte aufwiesen (Tab. 16, Abb. 21).

Tab. 16: Deskriptive Statistik zur Abbildung 21

SBI		Anfang					Ende				
Gruppe	n	MW	s	Median	Min.	Max.	MW	s	Median	Min.	Max.
KonG	12	78,17	25,52	88,50	25,00	100,00	88,00	13,48	91,00	65,00	100,00
KauG	16	74,50	34,48	94,50	0,00	100,00	50,69	38,01	46,50	0,00	100,00

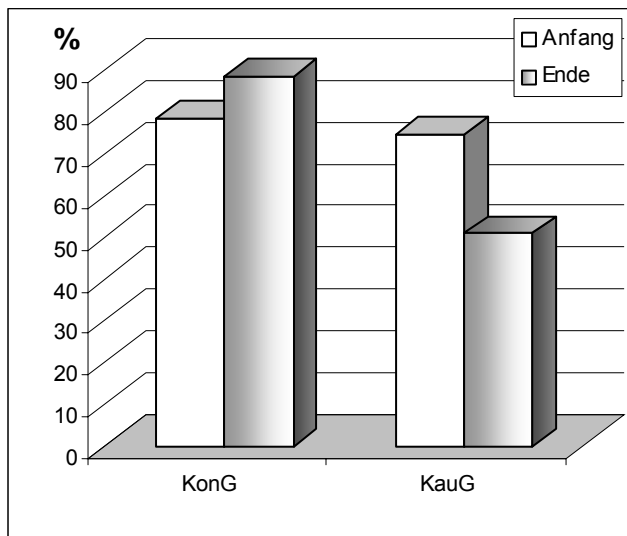


Abb. 21: SBI (%) bei den Probanden der Kontroll- und Kaugruppe am Anfang und Ende der Untersuchung

5.8.4 Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN)

Auch der Verlauf der CPITN – Werte zeigt eine Reduktion der Werte der Probanden der Kaugruppe, und einen Anstieg der Werte bei den Probanden der Kontrollgruppe die im Wilcoxon-Test die Kriterien statistischer Signifikanz erreichen.

Tab. 17: Deskriptive Statistik zur Abbildung 22

CPITN		Anfang					Ende				
Gruppe	n	MW	s	Median	Min.	Max.	MW	s	Median	Min.	Max.
KonG	16	1,67	0,77	1,59	1,00	3,00	1,97	0,80	1,84	1,00	3,25
KauG	16	2,37	0,82	2,09	1,00	4,00	2,25	0,83	2,00	1,00	4,00

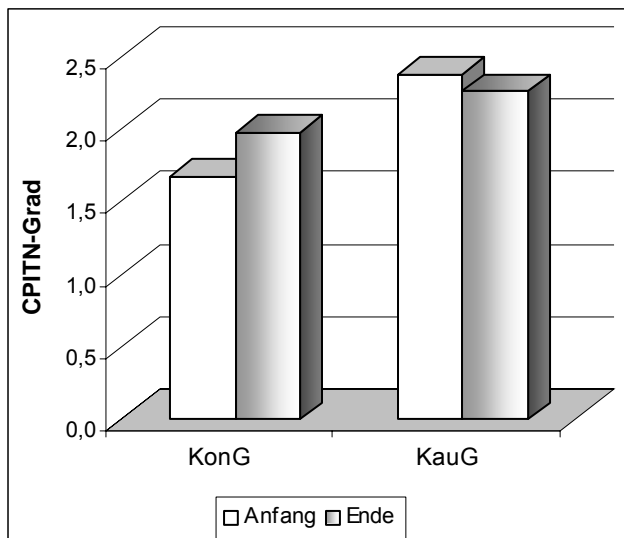


Abb. 22: CPITN-Werte bei den Probanden der Kontroll- und Kaugruppe am Anfang und Ende der Untersuchung

5.8.5 Kariesindex (DMF/T)

Der DMF/T – Index wurde wie auch die anderen Indices sowohl am Anfang wie auch am Ende erfasst, obwohl er sich im Verlauf von zwei Monaten kaum verändern sollte. Überraschenderweise ergab sich aber bei der Kontrollgruppe eine signifikante Verschlechterung der D – Komponente (decayed = die Summe der kariösen Zähne) des DMF/T – Index.

Tab. 18: Deskriptive Statistik zur Abbildung 23

DMF/T	N	Anfang					Ende				
		MW	s	Median	Min.	Max.	MW	s	Median	Min.	Max
Gruppe											
KonG	16	22,81	6,50	24,50	8,00	31,00	23,40	6,58	27,00	8,00	32,00
KauG	16	22,44	6,46	25,00	8,00	28,00	22,50	6,51	25,00	8,00	28,00

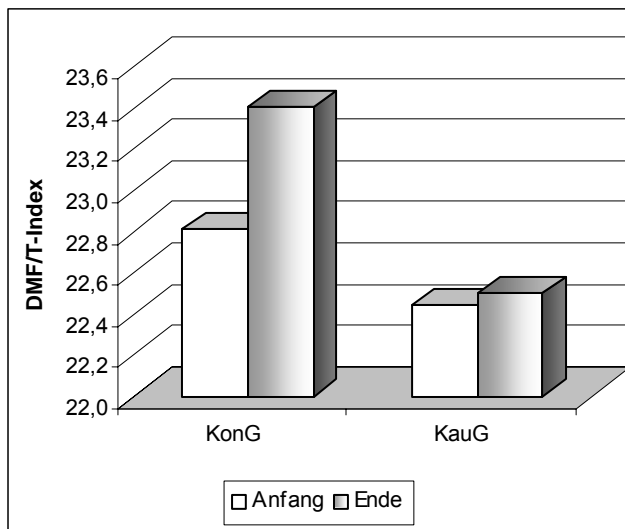


Abb. 23: DMF/T-Indizes bei den Probanden der Kontroll- und Kaugruppe am Anfang und Ende der Untersuchung

5.8.6 Oraler Mukosa – Index (OMI)

Für die Kaugruppe ist eine Abnahme der OMI – und OMBI – Werte von der Anfangs – zur Endmessung gut erkennbar, das heißt es ergab sich eine Verbesserung der Oralsituation, während auch hier bei der Kontrollgruppe ein gegenläufiger Effekt vorliegt. Die Ergebnisse der Wilcoxon – Tests zeigen, dass der Effekt der Verbesserung für die Kaugruppe signifikant ist.

Tab. 19: Deskriptive Statistik zu Abbildung 24

OMI		Anfang					Ende				
Gruppe	n	MW	s	Median	Min.	Max	MW	S	Median	Min.	Max.
KonG	16	19,23	10,13	23,08	0,00	38,46	22,11	11,88	23,08	0,00	46,15
KauG	16	17,79	13,09	15,38	0,00	38,46	13,46	12,72	15,38	0,00	38,46

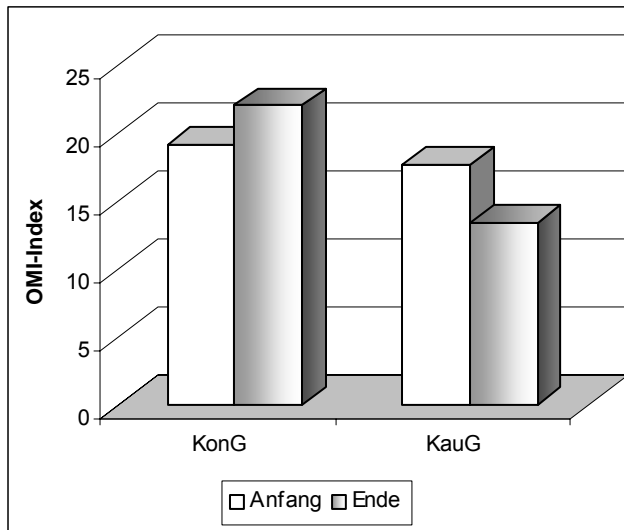


Abb. 24: OMI-Index bei den Probanden der Kontroll- und Kaugruppe am Anfang und Ende der Untersuchung

Tab. 20: Prozentualer Anteil der erkrankten Schleimhaut

	Anfang		Ende	
	1. Sitzung	2. Sitzung	1. Sitzung	2. Sitzung
	OMI - A	OMBI - A	OMI - B	OMBI - B
KauG weibl.				
1 KKw	38,46	7,69	23,08	7,69
2 KKw	23,08	15,38	15,38	15,38
3 KKw	0	0	0	0
4 KKw	7,69	7,69	7,69	7,69
5 KKw	0	0	0	0
6 KKw	15,38	15,38	7,69	7,69
7 KKw	15,38	15,38	15,38	15,38
8 KKw	38,46	38,46	38,46	38,46
KonG weibl.				
1 KGw	38,46	30,77	38,46	30,77
2 KGw	7,69	7,69	15,38	15,38
3 KGw	15,38	7,69	46,15	38,46
4 KGw	15,38	7,69	15,38	7,69
5 KGw	23,08	23,08	15,38	15,38

6 KGw	23,08	23,08	23,08	23,08
7 KGw	0	0	0	0
8 KGw	30,77	0	38,46	0
KauG männl.				
1 KKm	38,46	38,46	38,46	15,38
2 KKm	23,08	7,69	15,38	7,69
3 KKm	30,77	7,69	23,08	7,69
4 KKm	15,38	15,38	15,38	15,38
5 KKm	7,69	7,69	0	0
6 KKm	7,69	0	0	0
7 KKm	7,69	0	0	0
8 KKm	15,38	0	15,38	0
KonG männl.				
1 Kgm	7,69	7,69	7,69	7,69
2 KGm	30,77	0	30,77	0
3 KGm	15,38	15,38	23,08	15,38
4 KGm	23,08	0	23,08	0
5 KGm	23,08	7,69	15,38	0
6 KGm	23,08	7,69	23,08	7,69
7 KGm	23,08	0	23,08	7,69
8 KGm	7,69	7,69	15,38	15,38

5.9 Statistische Auswertung

Hinsichtlich der Erstmessung bestanden zwischen Kau- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede bei OMI und OMBI (somit volle Ursprungsvergleichbarkeit), ebenso wenig zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Für die Kaugruppe ist eine Abnahme der OMI – und OMBI Werte von der Anfangs- zur Endmessung und somit eine Verbesserung der Oralsituation gut erkennbar, während für die Kontrollgruppe sogar ein tendenziell gegenläufiger Effekt vorliegt.

Ergebnisse der Wilcoxon – Tests: Signifikant ist für die Kaugruppe der Effekt der Verbesserung bei OMI, während die Signifikanzkriterien bei OMBI knapp verfehlt werden. Zusätzlich erreicht der OMI – Effekt in der Subgruppe Kaugruppe / Männer die Kriterien statistischer Signifikanz. Sonstige statistisch signifikante Effekte sind nicht gegeben.

Auch bei den Oralindizes und den Tagesprofilwerten gab es kaum signifikante vorab Unterschiede zwischen Kontroll– und Kaugruppe, insoweit liegt eine weitest gehende Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen vor, die eine wichtige Voraussetzung für ein Zwei–Gruppen–Prä–Post–Design mit zwischenzeitlichem Treatment für die Experimentalgruppe erfüllt.

Der Prüfmodus ist ausschließlich nonparametrisch (zeitunabhängig durch Mann – Whitney – U – Tests, für zeitverlaufsabhängige Prüfungen mittels Wilcoxon – Tests). Die nonparametrischen Verfahren eignen sich sowohl für ordinal – als auch intervallskalierte Daten und gelten als relativ robust.

Bei den Tagesprofilaten, einem aussagekräftigem Gesamtbeschwerdeindex, zeigten sich folgende Konstellationen: Für die Subgruppen der Männer und der Frauen aus der Kontrollgruppe erreichte die Beschwerdezunahme über den Zeitverlauf die Kriterien der statistischen Signifikanz, d.h. die Beschwerden nahmen von Erfassungszeitpunkt 1 bis Erfassungszeitpunkt 3 erheblich zu.

In der Kaugruppe ergab sich vom Erfassungszeitpunkt 1 bis zum Erfassungszeitpunkt 3 eine signifikante Beschwerdeabnahme mit identischen Signifikanzen für die Subgruppen männlicher und weiblicher Probanden. Die Beschwerden nahmen – zurückführbar auf das Kaugummikauen – über den Zeitverlauf deutlich ab.

Es lässt sich überzeugend belegen, dass signifikante Verbesserungen der Oralsituation zwischen Anfangs- und Endmessung nur für die Kaugruppe auftraten. Bei der Kontrollgruppe kam es hier sogar zu signifikanten Verschlechterungen. Es ist zudem interessant, dass selbst bei den üblicherweise relativ zeitstabilen Indizes wie DMFT / DMFS signifikante Effekte (Verbesserungen, Verschlechterungen) auftraten.

Tab. 21: Veränderungen der Oralsituation zwischen Erst- und Endmessung (Befunde der Wilcoxon – Tests, Opt = signifikante Verbesserung, Vs = signifikante Verschlechterung, kein Eintrag = kein signifikanter Effekt über die Zeit, KG = Kontrollgruppe, KK = Kaugruppe)

Gruppe	KG	KK	KG	KG	KK	KK
Index	gesamt n = 16	gesamt n = 16	Männer n = 8	Frauen n = 8	Männer n = 8	Frauen n = 8
SBI	Vs	Opt			Opt	Opt
API	Vs	Opt			Opt	Opt
DT						
MT						
FT						
DMFT	Vs					
DS	Vs		Vs	Vs		
MS						
FS						
DMFS	Vs		Vs	Vs		
DI – Index	Vs	Opt			Opt	Opt
CI – Index						
OHI – Index	Vs	Opt	Vs		Opt	Opt
CPITN – Index	Vs	Opt	Vs			Opt
17 – 14						
13 – 23	Vs	Opt				
24 – 27						
47 – 44						
43 – 33						
34 – 37						
Res. Index	Vs	Opt	Vs			Opt
Betreuungscode						

Anschließend wird auf das Interkorrelationsmuster der entscheidenden Zahn und Oralindizes hingewiesen. Das Korrelationsmuster belegt, dass bei der vor-

liegenden Untersuchung diese Indizes eine homogene Dimension abbilden, d.h. hohe und damit ungünstige Werte auf einem Index gehen mit ungünstigen Werten auf den anderen Indizes bzw. mit hohen Beschwerdeausprägungen einher.

Tab. 22: Interkorrelationsmuster der Zahn – und Oralindizes, Angabe der signifikanten Korrelationskoeffizienten R ($R > 0,29$)

	7 – 22 DS	SBI	API	DMFT	DIMFS	DI – Index	CI – Index	OHI – Index	CPITN – Index	res. Index
7 – 22 DS				0,54	0,47					
SBI			0,70	0,47	0,51	0,59		0,43		
API		0,70				0,64		0,59		
DMFT	0,54	0,47			0,93	0,30				
DMFS	0,47	0,51		0,93						
DI – Index		0,59	0,64	0,30			0,76			
CI – Index							0,70	0,33	0,33	
OHI – Index		0,43	0,59			0,76	0,70			
CLINT – Index							0,33			
res. Index							0,33			

Bei den Parametern Fließraten und Speichel – pH – Werte lagen gemäß der U – Test – Resultate bei der Erstmessung keine signifikanten Vorunterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen (KG, KK) sowie zwischen männlichen und weiblichen Probanden hinsichtlich der Ruhemessung (RS) sowie des ers-

ten Intervalls unter Stimulationsbedingungen (SS) vor. Somit ist auch hier eine völlige Vergleichbarkeit hinsichtlich der Ausgangswerte gegeben.

Die Fließraten des stimulierten Speichels aller zehn gegebenen Intervalle (SS 2 bis SS 20) lagen sowohl in der Erstmessung wie auch in der Endmessung immer signifikant höher als die entsprechende Ruhespeichelfließrate (RS). Diese mittels Wilcoxon – Tests abgeleitete Aussage hatte Gültigkeit für alle Untersuchungsgruppen (KG, KK) und die Subgruppen (KGm, KGw, KKm, KKw).

Der gemessene Speichel – pH – Wert lag bei allen Probanden sowohl in der Erstmessung wie auch in der Endmessung unter Stimulationsbedingungen, jeweils zweifach erfasst (SS – pH 2 und SS – pH – 20) durchgehend signifikant höher als der Ruhespeichel – pH – Wert.

Die Wilcoxon – Tests zeigen, dass die Kaugruppe signifikante Erhöhungen der Speichelparameter aufweist, während die Kontrollgruppe einen eher gegenläufigen Effekt mit teilweisen Messwertreduktionen zu verzeichnen hatte.

Tab. 23: Veränderungen der Speichelparameter (Fließraten RS, SS2, SS20) sowie Speichel – pH – Werte (Messzeitpunkte RS, SS2, SS20) zwischen Erst – und Endmessung (Befunde der Wilcoxon – Tests, Opt = signifikante Verbesserung, Vs = signifikante Verschlechterung, kein Eintrag = kein signifikanter Effekt über die Zeit, KG = Kontrollgruppe, KK = Kaugruppe).

Gruppe	KG gesamt n = 16	KK Gesamt n = 16	KG Männer n = 8	KG Frau- en n = 8	KK Männer n = 8	KK Frauen n = 8
Parameter:						
Fließraten:						
RS		Opt			Opt	Opt
SS2		Opt		Vs		
SS4	Vs					
SS6		Opt				
SS8	Vs	Opt				Opt
SS10	Vs					Opt
SS12	Vs		Vs	Vs		
SS14	Vs	Opt				
SS16		Opt			Opt	Opt
SS18		Opt			Opt	Opt

SS20	Vs	Opt			Opt	Opt
PH – Werte						
RS						
SS2		Opt				
SS20	Opt			Opt		

6 Diskussion

6.1 Faktoren mit möglichen Auswirkungen auf die sialometrischen Untersuchungen

Bei den sialometrischen Untersuchungen wurde bezüglich des Studienaufbaus auf Einhaltung der folgenden Bedingungen geachtet:

- Zur Vermeidung messtechnischer Fehler fand eine statistische Prüfung der Reproduzierbarkeit des angewendeten sialometrischen Verfahrens statt.
- Um die Erzeugung gleicher mastikatorischer und geschmacksbezogener Reize zu gewährleisten, wurde für die Anfangs- und Endmessung der stimulierten Speichelfließrate sowie auch für die mittelfristige stimulierende Phase (Dauer: 8 Wochen) die gleiche Kaugummiorte eingesetzt.
- Durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr am Tag der Speichelmessungen konnte eine befriedigende Hydratation seitens der Probanden sichergestellt werden.
- Zum Ausschluss möglicher Faktoren, die durch Stresserzeugung eine Beeinflussung der Speichelsekretion bewirken könnten (Grings und Dawson 1978), standen für die Speichelmessungen gleiche Lichtverhältnisse, der gleiche Untersuchungsraum und die gleichen Betreuer (Untersucher und Helferin) zur Disposition. Hierbei handelte es sich um kontrollierbare Einzelfaktoren. Während der Fließratengewinnung wurden die Probanden durch keinerlei stresserzeugende Gegebenheiten beeinflusst.
- Zur Minimierung zirkadianer und individueller Schwankungen der Ruhspeichelfließrate wurden die Speichelmessungen in der Zeitspanne von 9 bis 11 Uhr vorgenommen, wobei diese Zeitspanne mit der von der relevanten Fachliteratur generell empfohlenen Tageszeit für sialometrische Untersuchungen übereinstimmt.

Die Ausführung der sialometrischen Untersuchungen unter normierten Bedingungen beschränkte den möglichen Einfluss mehrerer nicht kontrollierbarer Faktoren auf die Speichelsekretion so weit wie möglich. Aus Zeitmangel oder wegen Vernachlässigbarkeit einer geringen bzw. nicht

ausreichend bestimmbarer Wirkung blieben mithin folgende Einflusskonstellationen unberücksichtigt: 1. Der Einfluss des Alters (weibliche Probanden befanden sich auf Grund der generell altersabhängigen Parkinsonerkrankung jenseits der Wechseljahre); 2. Geschlecht der Probanden. Die aus mehreren Studien hervor gehende geringere Speichelsekretion von Frauen jenseits der Wechseljahre im Vergleich zu gleichaltrigen Männern konnte letztlich vernachlässigt und auf die Zusammenstellung eines eingeschlechtlichen Probandenkollektivs angesichts fehlender bedeutsamer Vorabunterschiede in den U-Test-Resultaten zwischen männlichen und weiblichen Probanden hinsichtlich der Ruhemessung und den Messungen unter stimulierenden Bedingungen verzichtet werden. Auch der intraindividuelle jährliche Rhythmus der Probanden, der Einfluss der individuellen Drüsengröße gemäß der intra- und extraoral durchgeführten Palpation sowie die individuellen Werte von Körpergröße, Körpergewicht und Blutdruck, deren Einfluss auf die Fließrate ohnehin als gering einzustufen ist (Edgar 1996), konnten nicht berücksichtigt werden.

6.2 Beeinflussung der Fließraten infolge mastikatorischer Stimulation

Bei den Probanden der Kaugruppe betrug der Wert des Ruhespeichels in der Anfangsmessung $0,17 \pm 0,08$ ml/min und nach dem 8 Wochen lang ausgeübten Stimulationseffekt $0,32 \pm 0,21$ ml/min. Der stimulierte Speichel wies in der Anfangsmessung einen Wert von $1,55 \pm 0,97$ ml/min und in der Endmessung einen Wert von $1,91 \pm 0,95$ ml/min auf. In der Kontrollgruppe ergaben sich folgende Werte: Ein Ruhespeichelwert der Anfangsmessung von $0,15 \pm 0,12$ ml/min und nach 8 Wochen von $0,18 \pm 0,09$ ml/min sowie ein Wert des stimulierten Speichels von $1,42 \pm 0,96$ ml/min und nach 8 Wochen von $1,19 \pm 0,77$ ml/min.

Aus initialer und abschließender Messung resultierten bei der Kaugruppe signifikant angestiegene Speichelparameter (Wilcoxon – Tests), während sich für die Kontrollgruppe teils sogar verminderte Messwerte ergaben.

Angesichts der Resultate der vorliegenden Untersuchung kommt es bei einer regelmäßig stattfindenden und gesteigerten Mastikation zu einer im biologischen Sinne adaptierenden Reaktion, nämlich zu einer funktional bedingten

Anpassung (Steigerung der die Absonderung und die Synthese der Speicheldrüsen betreffenden Leistung). Diese Reaktion wird prinzipiell durch drei Wirkmechanismen ermöglicht:

Im Sinne eines erhöhten, neural bedingten basalen Tonus für den Ruhespeichel und der Stärke der Impulse für den stimulierten Speichel findet eine Modifikation der neuralen Regulierung der Drüse statt, woraus eine verstärkte Synthese und Absonderung der Drüsenepithelzellen im Rahmen einer funktionalen Adaptation folgt.

Eine Hyperplasie bzw. parenchymatöse übermäßige Vergrößerung führt zu einer voluminösen Zunahme der Drüse.

Da das strukturelle Gefüge einer Drüsenepithelzelle (z.B. eine übermäßig starke Vergrößerung) bzw. ihr jeweiliger Zustand im Zellkreislauf (z.B. eine verstärkte Zellkernteilung mit resultierender Hyperplasie) direkt von ihrer neuralen Aktivierung oder Reizung abhängig ist, kommen die vorgenannten Wirkmechanismen höchstwahrscheinlich in kombinierter Form vor.

Die Auswirkungen einer verstärkten bzw. einer verminderten Mastikation auf den funktionellen Zustand der Speicheldrüsen wurden durch mehrere Tierexperimente untersucht.

In einem Experiment von Johnson und Sreebny (1973) wurden Ratten mit einer Testdiät, die durch einen verminderten Gehalt an Nährstoffen eine verstärkte Mastikation bewirkte, und die Ratten der Kontrollgruppe mit einer standardisierten Diät mit normalem Kaloriengehalt gefüttert. Nach 6 Tagen wurden die Parotisdrüsen entnommen. Es wurden das Trockengewicht, der Amylasegehalt sowie die Radioaktivität von ^3H -Leuzin, das vor der Entnahme eingespritzt worden war, zwecks quantitativer Bestimmung der Syntheseleistung der Drüsenzellen gemessen. Die Ratten mit der Testdiät zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Zunahme in allen 3 Parametern.

Bei einer später von Johnson und Sreebny (1982) durchgeführten Testdiät sollte bei den Versuchsratten, die Futter mit verschieden stark gemindertem Nährstoffgehalt erhielten, ebenfalls eine verstärkte Mastikation erzielt werden. Die Ratten der Kontrollgruppe erhielten eine standardisierte Diät mit Futter normalen Kaloriengehaltes. An den nach zwei Wochen entnommenen Paro-

tisdrüsen wurden der DNA-, RNA-, Amylase- und der Eiweißgehalt sowie die Radioaktivität von ^3H -Leuzin, das wiederum vor der Entnahme eingespritzt worden war, zwecks quantitativer Bestimmung der Syntheseleistung gemessen. Es ließ sich unter den Bedingungen der Testdiät eine Wechselbeziehung zwischen der Zunahme der Drüsenleistung und dem Anteil des reduzierten Nährstoffgehaltes feststellen.

Johnson (1981) vertrat die Hypothese, dass die physikalische 'Dichtheit' der Nahrung über die Regulierung der Zellzahl und der sekretorischen Aktivität der Drüse die Drüsengröße steuert. Bei seinem Versuch mit Parotisdrüsen von Ratten wandte er folgendes Konzept an: Die Testdiät wurde entweder gemahlen oder grob gekörnt angeboten. Nach der Entnahme der Drüsen wurde der DNA-, RNA-, Amylase- und Eiweißgehalt gemessen. Bei der gemahlene Testdiät lagen keine Veränderungen vor. Hingegen waren unter der grobgekörnten Testdiät alle Parameter im Vergleich zur standardisierten Diät erhöht.

Das gleiche experimentelle Konzept wurde von Anderson und Smith (1981) bei einer Untersuchung der Submandibularisdrüsen von Ratten angewendet, die eine die Mastikation anregende Testdiät und eine standardisierte Diät erhielten. Nach 14 Tagen wurde das Drüsengewebe in histologischer Hinsicht ausgewertet sowie eine Messung des Gewichtes und des DNA- und RNA-Gehaltes vorgenommen. Weder für die biochemischen Parameter noch für die Azinuszellstrukturen waren Unterschiede zwischen den Versuchstieren und Kontrolltieren nachweisbar. Nach Meinung der Autoren wird die Glandula submandibularis durch eine verstärkte Mastikation nicht beeinflusst.

Schneyer und Hall (1976) konnten zeigen, dass eine durch verstärkte Mastikation ausgelöste Aktivitätssteigerung (z.B. die Zellteilungsaktivität) nach Parasympathikotomie nicht nachweisbar war und nach Sympathikotomie deutlich geringer ausgeprägt war als bei Kontrolltieren: Die Autoren hatten an Ratten eine Testdiät mit vermindertem Kaloriengehalt zur Mastikationssteigerung verfüttert. Bei den Versuchstieren waren die sympathischen oder parasympathischen Afferenzen zur Parotis durchtrennt worden. An den nach 14 Tagen entnommenen Parotisdrüsen waren dann das Gewicht, der DNA- und der RNA-

Gehalt gemessen sowie eine histologische Bestimmung der Zellteilungsrate durchgeführt worden.

Ratten, die auf Grund von flüssiger Nahrung oder fehlender Nahrungszufuhr verringerte Mastikation betrieben, wiesen bereits nach 4 – 6 Tagen eine Schrumpfung der Speicheldrüsen auf (Johnson und Sreebny, 1971).

Eine Reversibilität dieser Atrophie bei anschließender Normalfütterung konnten Sreebny et al. (1971) in einer weiterführenden Studie nachweisen.

Auch Hall und Schneyer (1964) berichteten von einer Reduktion des Gewichtes, des Amylasegehaltes und der Syntheserate der Rattenparotisdrüsen unter den Bedingungen flüssiger Ernährung und damit verminderter Mastikation über 6 Tage.

Auch einige klinische Studien sind neben den angeführten tierexperimentellen Untersuchungen zu den Auswirkungen der Mastikation auf die Speichelsekretion durchgeführt worden.

Eine Studie von Menard et al. (1985) belegte, dass sich aus einer verringerten Mastikation bei flüssiger Ernährung oder bei weicher Nahrungsbeschaffenheit sowie bei chronischen parodontalen Erkrankungen, bei zerstörtem Gebiss oder Zahnverlust ohne Versorgung mit einer Prothese und bei posttraumatischer bzw. postoperativer, intermaxillärer Fixierung beim Menschen eine Schrumpfung der Speicheldrüsen mit Verringerung der Sekretionsleistung ergibt.

Gemäß der Untersuchungsanordnung von Johansson und Ericson (1989) erhielten 11 gesunde Frauen abwechselnd eine standardisierte Diät (Normaldiät) vom 1. – 4. Tag, eine feste 900 kcal enthaltende Diät vom 5. – 12. Tag, eine standardisierte Diät (Normaldiät) vom 13. – 19. Tag, eine 900 kcal enthaltende flüssige Ernährungsform vom 20. – 27. Tag und eine standardisierte Diät (Normaldiät) vom 28 – 31. Tag. Während der über 8 Tage andauernden, 900 kcal enthaltenden flüssigen Ernährungsform konnte eine stetige Abnahme der Gesamtruhespeichelfließrate und der Gesamtfließrate des stimulierten Speichels mit einer Wiederherstellung der normalen Werte bei der abschließenden standardisierten Diät (Normaldiät) konstatiert werden. Der Rückgang

der Fließraten hing nach Meinung der Autoren mit der schnellen Gewichtsreduktion durch Wasserverlust in der Niedrigkalorienphase zusammen.

Die Fließrate des stimulierten Speichels der Parotis reduzierte sich in einer Studie von Hall et al. (1967) bei 8 Probanden, die eine Woche eine Flüssigdiät zu sich genommen hatten, um 34%. Die Fließrate der Glandula submandibularis blieb dagegen unverändert.

De Muniz et al. (1983) fanden bei 66 Kindern eine deutliche Steigerung der stimulierten Speichelfließrate der Parotis von 1,0 ml / min nach einer 45-tägigen Diät mit im Vergleich zur gewöhnlichen Nahrung härteren Nahrungsbestandteilen. Die Untersucher zogen daraus die Schlussfolgerung, dass die Härte der Nahrung ausschlaggebend für eine Aktivitätssteigerung der Parotisdrüse sein müsse.

Auch der Einfluss von Kaugummi als mastikatorisches Stimulans auf die Speichelsekretionsrate und die Speichelzusammensetzung wurde in einer Reihe von weiteren Arbeiten untersucht.

In einer 4-wöchigen Untersuchung von Buhmann et al. (1991) kauten 20 gesunde Probanden nach den Hauptmahlzeiten jeweils für 30 Minuten 2 mal täglich ein zuckerfreies Kaudragee. Im Vergleich zur initialen Erhebung konnte beim abschließenden Befund eine deutliche Steigerung der stimulierten Speichelsekretionsrate und eine Erhöhung der Speichelpufferkapazität nachgewiesen werden. Die Autoren führten dies auf eine gesteigerte reflektorisch – nervöse Aktivierung der Speicheldrüsen zurück.

An der Studie von Jenkins und Edgar (1989) nahmen gesunde Studenten an 2 getrennten Orten teil. In der Newcastle – Studie wurde anfänglich bei 73 Studenten (Durchschnittsalter: 19 Jahre) der Gesamtspeichel und der stimulierte Gesamtspeichel gemessen. In 2-wöchigen Intervallen wurden weitere 3 Speichelmessungen durchgeführt, bevor die Versuchsgruppe für weitere 8 Wochen 4 mal täglich einen zuckerfreien Kaugummi kauen und harte Nahrung konsumieren sollte. Die Kontrollgruppe sollte dagegen ohne Kaugummi weiche Nahrung konsumieren. Die 2-wöchigen Speichelmessungen wurden während der Versuchszeit fortgeführt und nach einem weiteren 8-wöchigen Zeitraum mit einer abschließenden Messung beendet. In der Toronto – Studie

wurde bei 42 Studenten 7 wöchentliche Speichelmessungen (3 Vormessungen, 4 Messungen während der Kau- bzw. Kontrollperiode) ohne eine abschließende Messung durchgeführt. In der Newcastle – Studie stieg die Ruhespeichelfließrate während der Kauperiode bis zur 2. Messung deutlich an und fiel dann während der folgenden beiden Messungen wieder ab. Die Werte der Kaugruppe lagen dabei immer über den Werten der Kontrollgruppe. Bei der abschließenden Messung waren die Ruhespeichelfließraten der Kaugruppe gegenüber den entsprechenden Kontrollwerten immer noch deutlich erhöht. Die Fließraten des stimulierten Speichels änderten sich dagegen nicht signifikant. In der Torontostudie änderte sich weder die Ruhespeichelfließrate noch die Fließrate des stimulierten Speichels. Die Erhöhung der Ruhespeichelsekretion wurde von den Autoren mit einer verstärkten neuronalen Drüsenaktivität begründet und eine mögliche Hypertrophie der Drüse wurde für unwahrscheinlich erachtet. Weiterhin wurde vermutet, dass der mastikatorische Reiz des Kaugummis eine zu geringe Stimulation bewirke und daher keine messbaren Auswirkungen auf die stimulierte Fließrate haben könne. Der 'Misserfolg' der Toronto-Studie wurde von den Autoren mit der häufigen Ablehnung der dort teilnehmenden Probanden erklärt, den Kaugummigebrauch mit zusätzlicher harter Nahrung zu ergänzen.

Mäkkinen et al. (1996) sammelten den Speichel von 10 – jährigen Schülern ohne jegliche Krankheitssymptome. Diese wurden über einen 40– monatigen Untersuchungszeitraum in 3 Gruppen eingeteilt, wobei je eine Gruppe 3 – 5 mal täglich xylitol-, sorbitol- und zuckerhaltiges Kaugummi kaute. Die Ruhespeichelfließraten stiegen in allen Gruppen von der initialen ($1,1 \pm 0,4$ ml / min) zur abschließenden Messung ($1,5 \pm 0,7$ ml / min) deutlich an. Die Autoren führten den Anstieg der Fließrate jedoch auf einen physiologischen, in der Spanne zwischen 10,2 und 13,5 Jahren stattfindenden, alterungsbedingten Prozess zurück und interpretierten ihn nicht als Reaktion auf den Mastikationsreiz.

In einer neueren Untersuchung von Fure et al. (1998) konnte bei 30 gesunden, normal salivierenden Freiwilligen im Vergleich zur Kontrollgruppe ein leichter, aber gleichwohl signifikanter Anstieg der stimulierten Speichelfließra-

te nach einer 3-monatigen Kauperiode mit 5 mal täglichem Kauen eines harnstoffhaltigen, zuckerfreien Kaugummis konstatiert werden.

Eine größere Anzahl anderer Autoren konnte dagegen keinen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen verstärkter Kaugummimastikation und einer Fließratenerhöhung im Ruhespeichel bzw. im stimulierten Speichel feststellen. So wurde beispielsweise die Wirkung von Xylitkaugummi auf den stimulierten Gesamtspeichel und die Zahnplaque von Rekola (1989) bei 20 kariesaktiven Personen untersucht. Nach einer 4-wöchigen Kauperiode mit 5 mal täglichem Kaugummikauen wurde keine Erhöhung der Speichelsekretionsrate nachgewiesen.

In einer Untersuchung von Aguirre – Zero et al. (1993) wurden 10 gesunde Probanden mit Speichelsekretionswerten im Normbereich in 3 Gruppen unterteilt. Die Untersuchungsteilnehmer sollten 14 Tage lang jeweils 5 mal täglich (Kauzeit: 10 Minuten) entweder einen xylitol-, einen saccharose- oder einen sorbitolhaltigen Kaugummi kauen. Die Werte aller 3 Kaugruppen zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe keine deutliche Veränderung des Ruhespeichels und des stimulierten Speichels im Vergleich zwischen initialer und abschließender Messung. Die Autoren interpretierten die fehlende Wirkung der masticatorischen Stimulation mit einem möglicherweise zu kurz gewählten Zeitraum von nur 14 Tagen. Sie nahmen außerdem an, dass eine Steigerung der Drüsensekretion in einem Probandenkollektiv mit normaler Salivation nicht erreichbar sei. Diese Annahme kann allerdings an Hand der Messwerte anderer vorliegender Studien (Runewitz 2001) widerlegt werden, da Probanden aus Kaugruppen mit Normsalivation nach 4- bzw. 8-wöchiger Stimulationsphase eine statistisch deutlich konstatierbare Erhöhung der Speichelfließraten zeigten.

Söderling et al. (1997) führten eine Studie an 37 gesunden Zahnmedizinstudenten (Altersgruppe: zwischen 23 und 25 Jahren) durch, die vor der Studie mindestens ein Jahr xylitolhaltige Nahrungsmittel konsumiert hatten, jedoch vor der 1. Untersuchung einen Monat lang auf xylitolhaltige Produkte verzichten mussten. Dieser Karenzperiode folgte eine 14-tägige Testphase. Während der Testphase kauten die Probanden 3 – 5 mal täglich einen xylitolhalti-

gen, einen xylitol-sorbitolhaltigen oder einen ungesüßten Kaugummi. Die Messungen der Fließraten des Ruhe – und des stimulierten Speichels ergaben im Vergleich zwischen initialer und abschließender Messung keine signifikanten Unterschiede. Auch diese Autoren interpretierten die ausbleibende Erhöhung der Speichelfließrate mit dem kurz gewählten Versuchszeitraum von nur 14 Tagen.

Mäkinen et al. (1989) ließen 324 Kinder (Altersgruppe: zwischen 11 und 14 Jahren) über einen Zeitraum von 3 Jahren 3 Kaugummis pro Tag kauen. Im Intervall von jeweils einem Jahr wurden die stimulierten Gesamtspeichelfließraten gemessen und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Dabei konnte keine signifikante Veränderung der Fließraten nachgewiesen werden. Die Autoren mutmaßten, dass bei noch wachsenden Speicheldrüsen von Kindern eine langfristige Sekretionssteigerung des stimulierten Speichelflusses als Reaktion auf mastikatorische Reize nicht auslösbar sei.

Wennerholm und Emilson (1989) wiesen weder bei 27 normalsalivierenden Probanden nach 12-wöchigem, 5 mal täglichem Kauen eines sorbitolhaltigen Nikotinkaugummis noch bei 14 normal salivierenden Probanden nach entsprechendem Kauen eines xylitolhaltigen Kaugummis eine deutliche Steigerung der stimulierten Speichelfließrate im Vergleich zwischen initialer und abschließender Messung nach.

Wennerholm et al. (1994) sammelten in einer späteren Untersuchung den stimulierten Gesamtspeichel und den Gesamtruhespeichel von 20 gesunden Probanden (Durchschnittsalter: 25,5 Jahre) in einer initialen und einer abschließenden Messung nach einer Versuchsperiode von 25 Tagen, während der ein xylitol- oder ein sorbitolhaltiges Kaugummi mit 2 verschiedenen Süßstoffkonzentrationen 12 mal täglich 5 Minuten lang gekaut wurde. Die Autoren führten den ausbleibenden Effekt, wonach bei keinem der 4 verwendeten Kaugummitypen ein signifikanter Anstieg der Fließrate nachgewiesen werden konnte, auf die zu kurz gewählte Kaudauer von nur 5 Minuten zurück.

Dodds et al. (1991) untersuchten bei 11 gesunden Probanden (Altersgruppe: zwischen 18 und 25 Jahren) ohne kariöse Aktivität und ohne parodontale Erkrankungen die Auswirkung einer verstärkten Mastikation auf die Speichel-

fließraten und den Plaquemetabolismus. Über einen Zeitraum von 14 Tagen kauten die Probanden für 10 Minuten in jeder neuen Tagesstunde einen zuckerfreien Kaugummi. In einer initialen und einer abschließenden Messung wurde die Fließrate des Ruhespeichels und des durch 2%-ige Zitronensäure stimulierten Parotisspeichels bestimmt. Die Messergebnisse zeigten eine deutliche Zunahme der Fließrate des stimulierten Parotisspeichels. Die Fließrate des Ruhespeichels wurde dagegen nicht signifikant beeinflusst. Im Zusammenhang mit der statistisch nicht nachweisbaren Erhöhung der Ruhespeichelsekretionsrate wiesen die Autoren auf den zu geringen Stichprobenumfang von nur 11 Probanden hin. Die Zunahme zur Parotisfließrate interpretierten sie nicht.

Neben Untersuchungen an gesunden Probanden mit normaler Salivation sind auch Studien zur fortgesetzten Kaugummistimulation an Probanden mit einer verminderten Fließrate veröffentlicht worden. Obwohl gerade Personen mit reduzierter Fließrate ein aus therapeutischer Sicht 'ideales' Untersuchungskollektiv darstellen, beschränkt sich dieser Untersuchungsansatz derzeit nur auf 3 verfügbare Artikel. Andererseits ist natürlich die Heranziehung z.B. von Probanden mit offensichtlicher Xerostomie im Ruhespeichel und im stimulierten Speichel ausgesprochen schwierig. **Buchner** und Arneberg (1993) untersuchten die Speichelfließraten von 18 an Rheuma erkrankten Personen im Alter von $57,5 \pm 8,6$ Jahren mit objektiven Xerostomiewerten (Gesamtruhespeichel $< 0,1$ ml/min, stimulierter Gesamtspeichel < 1 ml/min) und Mundtrockenheitsbeschwerden. Sie verglichen den Einfluss von Xylitolkaugummi, die vom 1. - 4. Tag 2 x täglich und vom 5. - 14. Tag 5 x täglich gekaut wurden (Kaudauer: jeweils 30 Minuten), mit 4 - 8 x täglich 6 - 10 Minuten lang gelutschten xylitolgesüßten Pastillen. Die in einer Anfangs-, Zwischen- und Endmessung gewonnenen Werte des Gesamtruhe- und stimulierten Gesamtspeichels zeigten keine deutliche Veränderung der stimulierten Speichelfließraten innerhalb der Versuchszeit von 2 Wochen. Die leichte Erhöhung der Gesamtruhespeichelfließrate war ebenfalls nicht signifikant. Die Autoren interpretierten die ausbleibende Sekretionssteigerung mit

der vermutlich immer noch zu kurz gewählten Stimulationsperiode von 2 Wochen.

Aagaard et al. (1992) untersuchten bei 43 Probanden (Altersgruppe: zwischen 23 und 83 Jahren) mit subjektiven Mundtrockenheitsbeschwerden, von denen 28 Probanden objektive Kriterien (u.a. stimulierter Gesamtspeichel < 0,7 ml/min) erfüllten, die Auswirkung von 2 geschmacksstoffhaltigen Kaugummiarten im Vergleich zu einem geschmackslosen Kaugummi auf die Speichelfließrate. Nach einer 14-tägigen Kauperiode bei beliebigem Gebrauch und zufälliger Verteilung aller 3 Produkte konnte für keine Kaugummiart eine deutliche Erhöhung der Ruhespeichelfließrate oder der stimulierten Speichelfließrate im Vergleich zur Anfangsmessung nachgewiesen werden, wobei innerhalb der Probandenstichprobe sowohl eine Erhöhung als auch eine Verringerung der Fließraten konstatiert wurde. Diese Ergebnisse wurden von den Autoren nicht weitergehend interpretiert.

Simons et al. (1997) führten eine Studie zur Beeinflussung der Speichelfließrate bei 53 Probanden ($79,49 \pm 7,7$ Jahre) mit medikamentös assoziierter, objektiv feststellbarer Xerostomie und Mundtrockenheitsbeschwerden durch. Nach Abgabe von 2 in einem Intervall von 14 Tagen entnommenen stimulierten Speichelproben kaute die Testgruppe weitere 14 Tage lang 2 x täglich nach den Mahlzeiten 10 Minuten lang einen xylitol – chlorhexidinhaltigen Kaugummi und die Vergleichsgruppe einen xylitolhaltigen Kaugummi. Die Autoren konnten bei beiden Kaugummiarten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Fließraten der 3 stimulierten Speichelproben nachweisen. Eine weiterführende Diskussion der Ergebnisse fand sich nicht.

Auf Grund der teilweise unterschiedlichen und zumeist eher negativen Ergebnisse der vorgenannten Studien lässt sich festhalten, dass eine substantielle Erhöhung der Speichelfließraten durch mastikatorische Stimulation nur bedingt zu erzielen ist. Dabei sind die entscheidenden Faktoren die Häufigkeit und die Gesamtdauer der Stimulation, also die zeitlichen Parameter.

Eine durch funktionale Adaptation der Drüsenparenchyme erzielte Steigerung der Sekretionsrate kann mit einer Arbeitshypertrophie der Skelettmuskulatur verglichen werden. Der demnach sicherlich nicht dauerhaft erhöhte Aktivitäts-

zustand ist bei Beendigung des mastikatorischen Reizes umkehrbar. In der relevanten Fachliteratur – abgesehen von der oben zitierten Studie von Jenkins und Edgar (1989) – konnte über die zeitliche Dynamik einer solchen Rückbildung keine Angaben gefunden werden. Des Weiteren ist die Frage, ob durch prolongierte Mastikation in noch längeren Stimulationszeiträumen eine weitere Steigerung der Fließrate bis zu einem möglichen Sättigungspunkt erreicht werden kann, empirisch nicht abgeklärt. Ebenso wurde das zeitliche Minimum für eine nachweisbare Steigerung der Fließraten in bisherigen Studien nicht definiert. Eine Stimulationsphase von 1 – 2 Wochen ist für eine signifikante Sekretionssteigerung jedoch sicherlich zu kurz.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen gleichwohl den Schluss zu, dass eine deutliche Steigerung der Ruhespeichelfließraten bei Probanden mit reduziertem Speichelfluss durch Stimulation sehr gut möglich ist, wobei die Stimulationsphase optimalerweise mindestens 8 Wochen betragen sollte.

6.3 Beeinflussung der Fließraten durch verschiedenartige stimulierende Mittel

Bisher wurden in der relevanten Fachliteratur viele verschiedenartige stimulierende Mittel zur Gewinnung von stimuliertem Speichel verwendet. Die häufigsten mastikatorischen Stimulationsmittel sind Kaugummi und Paraffinwachs. Kautschuk und Gummiharze wurden dagegen seltener verwendet. Zu den häufig eingesetzten geschmacksbezogen-olfaktorischen Mitteln gehören Lutschpastillen mit Geschmacksstoffzusätzen und Zitronensäurelösungen. Seltener wurden z.B. salzige oder bittere Gewürzstoffe berücksichtigt. Eine Veröffentlichung von Ergebnissen zu rein olfaktorischen Stimulationen fand bisher nicht statt.

Die Verbindungen von den Mechanorezeptoren in der Mundschleimhaut und dem Desmodont zum Speichelzentrum liefern beim Reflex der mastikatorischen Speichelflussstimulation den afferenten Schenkel (Hector und Linden, 1987), wobei Kieferleerbewegungen und lokal anästhesierte Parodontalrezeptoren keinen angemessenen Reiz darstellen (Kerr, 1981). Der efferente Schenkel erbringt die Reflexantwort vom Speichelzentrum zu den Drüsenzellen.

len. Im Falle einer gustatorisch-olfaktorischen Stimulation verbindet der afferente Schenkel die Geschmacksknospen bzw. Riechzellen mit dem Speichelzentrum.

Der initiale Wert der stimulierten Speichelfließrate lag in der vorliegenden Untersuchung bei den Kaugruppen nach den ersten beiden Minuten bei $1,546 \pm 0,976$ ml/min und damit um 925% höher als die Fließrate des Ruhespeichels ($0,167 \pm 0,085$ ml/min). Mit fortschreitender Stimulationsdauer reduzierte sich die Fließrate des stimulierten Speichels bis zu einer Plateauphase. Nach 20 Minuten lag sie bei einem Wert von $0,662 \pm 0,378$ ml/min immer noch um 396% höher als die Ruhespeichelfließrate. Dieser abfallende Zeitverlauf der stimulierten Speichelsekretion ließ sich bei der abschließenden Messung bestätigen.

Auch an Hand folgender Studien lässt sich dieser Zeitverlauf der stimulierten Speichelfließrate mittels Kaugummistimulation nachweisen: In einer Studie von Dawes und Macpherson (1992) mit 22 normgerecht salivierenden Probanden ($23,7 \pm 2,6$ Jahre) wurde die stimulierende Wirkung von 6 geschmackstoffhaltigen Kaugummis im Vergleich zu 2 Kaugummirohmassen und 2 verschiedenen Lutschpastillen betrachtet. Es erfolgten Erhebungen des stimulierten Gesamtspeichels und des Gesamtruhspeichels in 1-, 2- und 5-minütigen Intervallen (0-1min, 1-2min, 4-6min, 6-8min, 8-10min, 10-15min, 15-20min). Die stimulierten Fließraten aller Kaugummis lagen anfänglich (1. Minute) 10 – 12 mal höher als die Ruhespeichelfließrate und reduzierten sich exponentiell mit der Zeit bis auf eine Plateauphase. Nach 20 Minuten konnte daher nur noch das 2,7 Fache der Ruhespeichelfließrate gemessen werden. Unter Verwendung der Rohmassen zeigte die Fließrate einen ähnlichen Verlauf mit einem niedrigeren anfänglichen Peak (6 mal höher als die Ruhespeichelfließrate) und einem vergleichbaren Abschlusswert nach 20 Minuten (2,6 mal höher als der Ruhespeichelwert). Die Speichelfließraten der Lutschpastillen lagen initial 6 – 7 mal höher als die Fließraten des Ruhespeichels und zeigten keinen exponentiell – fortschreitenden Abfall. Stattdessen war nur eine leicht abnehmende Reduktionstendenz bis zu einem plötzlichen Abfall auf das Ruhespeichelniveau nach ihrer Auflösung feststellbar.

In einer Konsektivstudie untersuchten Dawes und Macpherson (1993) bei 33 normgerecht salivierenden Probanden den Speichelfluss im Vergleich von saccharosehaltigem Kaugummi mit Zitronendrops, die bei beginnender Auflösung erneuert wurden. Die Werte des Gesamtruhespeichels und des stimulierten Gesamtspeichels wurden wie oben beschrieben in 1-, 2- und 5-minütigen Intervallen gemessen. Des Weiteren wurden der Speichelsaccharosegehalt untersucht und die Speichelfilmfließgeschwindigkeit eruiert. Nach der 1. Minute lag die durch Kaugummi stimulierte Speichelfließrate 10 mal höher als die Ruhespeichelfließrate (0,52 ml/min), um exponentiell mit der Zeit bis zu einer Plateauphase abzunehmen (nach 20 min bis auf das 3-fache der Ruhespeichelfließrate). Dabei war die Fließrate des durch Zitronendrops stimulierten Speichels anfänglich gleich der durch Kaugummi stimulierten Fließrate und blieb während der 20 – minütigen Stimulationsphase auf gleichem Niveau.

Rosenhek et al. (1993) hatten die Auswirkung von 3 verschiedenen mastikatorischen stimulierenden Mitteln (saccharosehaltiges Kaugummi, Kaugummirohmasse und elastische Gummimasse) mit unterschiedlicher Brinellhärte der Kaugummirohmasse bei aufsteigenden Temperaturen in vitro (7,5°C, 10°C, 21°C, 36°C, 40°C und 50°C) und nach einer Kauzeit von 30 Minuten bei 21 Grad (Raumtemperatur) sowie bei 36 Grad (Mundhöhlentemperatur) bestimmt. Die Autoren hatten die stimulierte Gesamtspeichelfließrate und die Gesamtruhespeichelfließrate in 1-, 2- und 5-minütigen Intervallen (s.o.) gemessen und das Gewicht der Stimulationsmittel in 1-minütigen Zeitabständen nach einer Kauzeit von 20 Minuten erfasst. Die Fließraten des durch Kaugummirohmasse stimulierten Speichels waren anfänglich um 400%, die des durch saccharosehaltigen Kaugummi stimulierten Speichels um 1300% höher als die Ruhespeichelfließrate (0,49 ml/min), um nach 8 – 10 min auf einen relativ beständigen Messwert abzufallen (Plateauphase mit 200% bzw. 400% der Ruhespeichelfließrate). Die stimulierten Speichelfließraten standen in einer linearen Beziehung mit der Masse (und strenger noch mit dem Logarithmus der Masse) der Kaumaterialien. Hinsichtlich der elastischen Gummimasse war kein anfänglicher Peak registrierbar und die stimulierten Speichelfließ-

raten erwiesen sich in den ersten 10 Minuten als relativ gleichbleibend. Die Fließraten waren bei der 36°C Rohmasse niedriger als bei den 21°C Proben. Die Brinellhärte korrelierte negativ mit ansteigender Temperatur und die vorgekaute Masse war von deutlich weicherer Konsistenz als die frische Masse. Nach einer 20-minütigen Kauzeit hatten die Kaugummis nur noch 30% des anfänglichen Gewichtes. Die Rohmassen nahmen dagegen allmählich bis auf 120% des Ausgangsgewichtes zu. Die Autoren zogen folgende Schlussfolgerung: Die im Verlauf des Kauvorgangs durch Temperaturanstieg und Speichelaufnahme aufweichende Kaumasse, die Gewichtsreduktion sowie der Verlust an Geschmacksstoffen modifizierten die Härte, die Masse und die Zusammensetzung des Kaubolus und bewirkten über eine Abnahme des afferenten Impulsmusters von den Parodontalrezeptoren bzw. von den geschmacksrelevanten und olfaktorischen Rezeptoren eine zeitabhängige Verminderung der Fließrate des stimulierten Speichels.

In einer Untersuchung mit 12 normgerecht salivierenden Probanden (Altersgruppe: zwischen 20 und 58 Jahren) verglichen Dong et al. (1995) den Einfluss von saccharosehaltigem Kaugummi und Kaugummimasse auf die stimulierte Speichelmenge. Die Untersucher bestimmten die stimulierte Gesamtspeichelfließrate und die Gesamtruhespeichelfließrate bei 3 verschiedenen Kaufrequenzen in 1-, 2- und 5-minütigen Intervallen. Ferner wurden der Saccharosegehalt in den Speichelproben sowie das Gewicht, die Härte und die chemische Zusammensetzung (GPC-Chromatographie) von frischer und gekauter Rohmasse untersucht. Die stimulierte Fließrate des saccharosehaltigen Kaugummis wies einen anfänglichen Peak auf und reduzierte sich sodann exponentiell bis zu einer Plateauphase. Bei der Rohmasse ließ sich ein ähnlicher Verlauf mit einem niedrigen anfänglichen Peak und einer etwas höheren Plateauphase beobachten. Die Rohmassen wurden durch das Kauen ohne Gewichtsverminderung oder Modifikationen in der chemischen Zusammensetzung weicher. Die Variationen der Kaufrequenz hatten keinen signifikanten Einfluss auf die stimulierte Speichelfließrate.

Die folgenden drei Arbeitshypothesen lassen sich im Kontext des in den angeführten Studien und in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen beständigen

exponentiellen Zeitabfalls der stimulierten Speichelfließrate bei Kaugummistimulation diskutieren:

- Die in den Drüsenzellen gespeicherten Einlagerungen werden anfänglich entleert und die weitere Anlieferung der Metaboliten und der Elektrolyte aus dem Blut bzw. dem Interstitium für die Speichelneubildung kann diese initiale Sekretionsleistung nicht aufrechterhalten.
- Der Reflex zur Absonderung und erneuten Produktion wird infolge eines „zentralen Fatigue-Syndroms“ im Speichelzentrum oder einer Anpassung der peripheren Mechanorezeptoren nach einigen Minuten schwächer.
- Auf Grund einer veränderten Konsistenz des Kaubolus (Erweichung), seines modifizierten Gewichtes (Volumen- und Gewichtsreduktion) und seiner veränderten Zusammensetzung (Verlust der Geschmacksstoffe) wird der den Reflex auslösende Reiz abgeschwächt.

Die ersten beiden Hypothesen können auf der Grundlage des Nachweises einer konstant hohen Absonderungsleistung für 20 Minuten und sogar für 3 Stunden bei einer Stimulation mit sauren Geschmacksstoffen unter konstanter Reizintensität (Dawes und Macpherson, 1993; Shannon et al. 1974) nicht angenommen werden. Die Interpretation des stetig abfallenden stimulierten Speichelflusses bei mastikatorischer Stimulation stimmt demnach am ehesten mit der Hypothese von Rosenhek et al. (1993) überein. Ein zentrales Ermüdungssyndrom tritt vermutlich erst nach mehreren Stunden ein. Gerke und Klemm (1951) stellten nach mehrstündigem Kaugummikauen eine relativ konstante Sekretionsrate fest. Erst nach 6– 8-stündigem Kaugummigebrauch konstatieren sie einen Abfall von rund 20%.

Die verschiedenen, die Speichelsekretion anregenden Mittel gehören zu den Gruppen der mastikatorischen und der chemisch-gustatorischen Stimulationsmittel. Hierbei repräsentiert gemäß mehrerer Untersuchungen die letztere Gruppe in Abhängigkeit von der Konzentration und dem chemischen Typ der Substanz einen wirkungsvollen stimulierenden Reiz.

Die nachfolgenden Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedener stimulierender Mittel sind auf Grund abweichender Versuchskonzepte (z.B. unterschiedliche Sammelzeit für die stimulierten Speichelmengen, andere Kau-

gummisorte, Speichelart etc.) untereinander und mit den Resultaten der vorliegenden Studien nur bedingt vergleichbar.

Guinard et al. (1997) verglichen bei 13 gesunden Probanden den Einfluss von geschmackstoffhaltigem Kaugummi mit 3 Konzentrationen von Zitronensäure (0,5%, 1%, 2%) und bestimmten die unilateral stimulierte Parotisspeichelfließrate. Dabei erhöhte sich die Sekretionsrate mit steigender Säurekonzentration.

Feller et al. (1965) wendeten bei 9 gesunden männlichen Probanden 4 verschiedene Konzentrationen von Zitronensäure als saures geschmacksstimulierendes Mittel an, eine Saccharoselösung als süßes geschmacksstimulierendes Mittel, eine Natriumchloridlösung als salziges geschmacksstimulierendes Mittel. Ferner wurde eine Kombination aus diesen Lösungen appliziert. Aus den Messungen des einseitig stimulierten Parotisspeichels ergab sich eine lineare Beziehung zwischen der Konzentration des süßen sowie des salzigen Geschmacksbestandteils und der Parotisfließrate, wobei die saure Komponente eine mehrfach höhere Sekretionsrate ohne lineare Beziehung hervorrief. Die Applikation der Kombinationslösungen führte zu geringeren Sekretionsraten als die Summe der einzelnen Bestandteile.

Ericson (1971) wandte bei 92 gesunden Probanden jeweils 3 verschiedene Konzentrationen von Zitronensäure (1%, 6%, 10%) auf dem Zungenrücken an. Die beidseitigen Messungen des stimulierten Parotisspeichels zeigten bei steigender Säurekonzentration einen nicht linearen Anstieg der Sekretionsrate.

Der unilateral stimulierte Parotisspeichel wurde ebenfalls in einer Studie von Froehlich et al. (1987) mit 10 gesunden Probanden gemessen, die mit 3 verschiedenen Konzentrationen von Zitronensäure als saurem Geschmacksstimulus, mit Natriumchloridlösung als salzigem Geschmacksstimulus, mit Saccharoselösung als süßem Geschmacksstimulus und mit Stärkelösung als neutralem Geschmacksstimulus umspülen sollten. Bei sich reduzierender Sekretionsrate von Natriumchlorid über Saccharose zur Stärke zeigten die 3 Stimulantien eine lineare Beziehung und Fließrate. Bei der Zitronensäure

wurden ca. 300% höhere Sekretionsraten gemessen. Hierbei lag keine strenge Korrelation der Konzentration der Säure mit der Fließrate vor.

Watanabe und Dawes (1988) nahmen bei 32 gesunden Probanden einen Vergleich von 7 verschiedenen Nahrungsmitteln veränderlicher Geschmacksprägungen mit 3 Konzentrationen von Zitronensäure vor. Dabei erfolgte die Quantifizierung der stimulierten Gesamtspeichelmenge durch Subtraktion des anfänglichen Nahrungsmittelgewichtes von dem Gewicht des Bolus nach der Kauzeit. Die Kaustimulation mit Reis erzeugte hierbei die niedrigsten und diejenige mit Rhabarber die höchsten Fließraten. Die mittleren Werte dieser Fließraten hatten einen Anteil von 43,2% bzw. 70,5% an den durch Säurestimulation erreichbaren maximalen Werten von $7,02 \pm 2,16$ ml/min. Die Autoren folgerten daraus, dass die Stimulation mit Nahrungsmitteln des täglichen Bedarfs durch die Kombination von gustatorischen und mastikatorischen Reizen einen doch recht hohen Prozentsatz der säureinduzierten Sekretion erreichbar macht.

Andere Ergebnisse resultierten aus der von Mackie und Pangborn (1990) vorgenommenen Untersuchung von 10 gesunden Probanden, in der sie 2 Nahrungsmittel (Brot und Sellerie) mit Paraffin und destilliertem Wasser bei 2 verschiedenen Kaufrequenzen verglichen. Die Messungen des unilateral stimulierten Parotisspeichels erbrachten die höchsten Fließraten bei der Mastikation von Brot, gefolgt von Sellerie, Paraffin und dem destillierten Wasser. Das doppelte Brotgewicht führte zu höheren Fließraten, wobei hier die Kaufrequenz keine Effekte hatte. Nach Meinung der Autoren determiniert die Härte des Kaukörpers bzw. die zur Zerteilung und Verformung des Körpers aufzuwendende mastikatorische Kraft die Stärke der Fließrate.

Chauncey et al. (1963) nahmen Messungen des stimulierten unilateralen Parotisspeichels vor, indem mittels eines befeuchteten Baumwollstickers bei 9 gesunden Probanden 17 verschiedene Lösungen organischer Säuren auf der Zunge appliziert wurden. Die Verwendung von Nasenklammern gewährleistete die Ausschaltung eines olfaktorischen Stimulus. Die Autoren konnten eine systematische Koppelung (Korrelation) der H^+ -Ionenkonzentration mit der

Sekretionsrate nachweisen und nahmen an, dass die chemische Konfiguration des Säurerestes ebenfalls Auswirkungen auf die Sekretionsantwort hat.

Chauncey und Shannon (1960) führten einen Vergleich von mastikatorischen Stimulationsmitteln (Kaugummirohmasse, Paraffin, elastischer Kunststoff) mit gustatorischen Stimulationsmitteln vier verschiedener Geschmacksmodalitäten (süß = Saccharose, sauer = Zitronensäure, salzig = Natriumchlorid, bitter = Chinin) durch. Die Messungen des unilateral stimulierten Parotisspeichels belegten eine korrelative Beziehung zum Logarithmus des Bolusvolumens und zur Konzentration der gustatorischen stimulierenden Mittel.

Duner–Engstrom (1988) verglichen den Einfluss von Nikotinkaugummi mit Mentholkaugummi und üblichem Kaugummi bei 22 gesunden Probanden. Die Fließraten des stimulierten Gesamtspeichels bei Mentholkaugummi lagen dabei durch zusätzliche chemische Stimulation höher als bei den beiden Vergleichsprodukten.

In einer neueren Untersuchung konnten Jensen et al. (1998) bei 80 gesunden Probanden nachweisen, dass die anfänglichen Fließraten des Gesamtspeichels und des Parotisspeichels nach Kaugummistimulation deutlich höher als nach Stimulation durch Paraffintabletten waren. Diese Beziehung kehrte sich allerdings nach 20 Minuten um.

Im Gegensatz zu den mannigfach bestätigten Resultaten zur Abschätzung der Wirksamkeit verschiedener Stimulantien bei gesunden Probanden stehen derzeit 6 Artikel aus der internationalen Fachliteratur zur Untersuchung solcher stimulierender Mittel an Xerostomikern zur Disposition.

Bei 295 Probanden ($70 \pm 4,5$ Jahre) mit einem Prozentsatz von 11% Xerostomikern (Ruhespeichelfließrate $< 0,1$ ml/min) konnten Ben–Aryeh et al. (1985) mit 2%-iger Zitronensäure bei den Xerostomikern eine prozentual deutlich höhere Steigerung der stimulierten Speichelfließraten als bei den Probanden mit normaler Salivation hervorrufen.

Markovic et al. (1988) schilderte eine deutliche Steigerung des Gesamtspeichelflusses und des Parotisspeichelflusses nach Stimulation mit sorbitolhaltigem Kaugummi bei 19 Probanden mit Mundtrockenheitsbeschwerden und Gesamtspeichelfließraten von $< 0,25$ ml/min (N = 11).

In einer Untersuchung von Abelson et al. (1989) wurden Lutschpastillen mit einem Sorbitolzusatz bei 34 Probanden mit Mundtrockenheitsbeschwerden und Gesamtruhespeichelfließraten unter 0,25 ml/min verwendet. Demnach lieferte der gustatorische Lutschstimulus eine signifikante Erhöhung der stimulierten Gesamtspeichelfließrate und der Parotisfließrate im Vergleich zu den unstimulierten Fließraten. In einer Konsekutivstudie bestätigten Abelson et al. (1990) mit 20 Xerostomikern mit einer Gesamtruhespeichelfließrate von < 0,25 ml/min die substantielle Erhöhung des Gesamtruhespeichels und des Parotisspeichels nach Stimulation mit einem sorbitolhaltigem Kaugummi.

Olsson et al. (1991) betrachteten die Auswirkung eines neuen Kaugummityps mit langfristiger Abgabe von Geschmacksstoffen und eines kommerziellen Kaugummis bei 14 Frauen (durchschnittliches Alter: 66,7 Jahre) mit Mundtrockenheitsbeschwerden und einer objektiv feststellbaren Xerostomie (Ruhespeichelfließrate < 0,1 ml/min). Nach 4 verschiedenen Kauzeiten wurden die stimulierten Speichelmengen erfasst. Dabei wurden für das neue Kaugummi mit der langfristigen Abgabe von Geschmacksstoffen signifikant höhere Sekretionsraten konstatiert.

In einer neueren Studie von Stewart et al. (1998) wurde die Wirksamkeit von 3 verschiedenen stimulierenden Mitteln (ein sorbitol – xylitol – haltiges Kaugummi, eine sorbitol – gesüßte Lutschpastille und ein künstliches Speichelerersatzspray) bei 80 Probanden mit chronischen Mundtrockenheitsbeschwerden und einer objektiv feststellbaren Xerostomie (Ruhespeichelfließrate < 0,1 ml/min) verglichen. Die Untersucher konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Stärke der stimulatorischen Wirkung im Vergleich des Kaugummis und der Lutschpastille mit einer Paraffinstimulation nachweisen. Dagegen erzeugte das Spray eine deutlich geringere Fließrate als die 3 anderen Produkte.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit belegen, dass bei den Probanden (zu geringe Salivation und Mundtrockenheit im Ruhespeichel in über 80% der Fälle) in der initialen Messung eine signifikante Steigerung der Fließrate um 925% (nach den ersten beiden Minuten) im Vergleich zur Ruhespeichelfließrate erzielt wurde. In der abschließenden Messung lag die prozentuale Steige-

runge bei 597%. Da sich durch die 8-wöchige Kauphase fast eine Verdopplung des Ruhespeichelwertes und eine Erhöhung bei der abschließenden Messung um ca. 33% ergab, fiel diese 2. Steigerung niedriger aus. Die Steigerung der Speichelfließrate des stimulierten Speichels nach einer Kauzeit von 20 Minuten erreichte in der initialen Messung 396% und in der abschließenden Messung bei 272%.

Diese Daten dokumentieren die wesentlich stärkere Wirksamkeit der stimulatorischen Wirkung des Kaugummis bei Probanden mit reduziertem Speichelfluss im Vergleich zu Probanden mit normaler Salivation (vgl. zuvor angegebene Untersuchungen).

6.4 Zusammenhang zwischen Fließraten und pH – Werten

Bei der statistischen Auswertung der pH – Werte der vorliegenden Arbeit ergab sich bei den Probanden der Kaugruppe eine erkennbare Erhöhung der pH – Mittelwerte des Gesamtruhespeichels (von 6,35 bei der initialen Messung auf 6,44 bei der Endmessung). Ebenso war gleichzeitig eine Erhöhung des pH-Mittelwertes des stimulierten Speichels (von 8,03 auf 8,31 bei der Messung des 1. Kauintervalls und von 7,94 auf 8,30 bei der Messung des 10. Intervalls) nachweisbar.

Vorliegend zeigte der Zeitverlauf der pH – Werte des stimulierten Speichels während der Stimulation von 20 Minuten einen leichten progredienten Abfall. Diese Beobachtung steht in Zusammenhang mit der statistisch strengen Wechselbeziehung zwischen dem pH – Wert und der Speichelfließrate. Demnach sinkt mit dem Absinken der Fließrate des stimulierten Speichels während der Stimulationsphase von 20 Minuten auch der pH – Wert.

Eine entsprechende Verschiebung des Speichel-pH-Wertes nach mehrwöchiger mastikatorischer Kaugummistimulation wurde von mehreren Autoren festgestellt (Markovich 1988, Buhmann 1991, Dodds et al. 1991).

Durch den hohen Säuregehalt der Plaque ist die Pufferkapazität des Speichels zur Stabilisierung des pH – Wertes bei einer verminderten Ruhespeichelfließrate schnell erschöpft. Die bei verminderter Speichelproduktion ungenügende Clearance in der Mundhöhle reduziert den pH – Wert in der Regel

noch weiter. Es ist damit zu rechnen, dass als Folge dieser Reaktionen das orale Gleichgewicht entscheidend beeinträchtigt wird. Die erhöhte Speichelfließrate bewirkt eine Steigerung der Bikarbonatkonzentration und damit eine erhöhte Kapazität des Puffers, der die Säurekonzentration vermindert und den pH-Wert-Abfall verhindert. Bardow et al. (2000a). Die erhöhte Pufferkapazität des stimulierten Speichels trägt durch die Neutralisierung des Plaque-pH-Wertes zu einer wesentlichen Minderung des Kariesrisikos bei.

6.5 Beeinflussung der Fließraten durch medikamentöse Charakteristika

In der vorliegenden Arbeit beinhaltet die Therapie bei allen Probanden eine Dopaminsubstitution bzw. die Unterdrückung cholinergischer Einflüsse. Dabei lagen die Ruhespeichelfließraten in der Anfangsmessung bei 5 Probanden im normalen Bereich, bei 21 Probanden im Referenzbereich für zu geringe Salivation und bei 6 Probanden im Bereich der Mundtrockenheit. Zudem litten 24 Probanden subjektiv unter Mundtrockenheit.

Wissenschaftliche Studien der Herstellerfirmen (Orion Pharma, Merz, Schering, Boehringer Ingelheim und Ratiopharm) bestätigten in Fachinformationen, dass das Beschwerdebild der Mundtrockenheit bei langfristiger und regelmäßiger Einnahme der oben genannten Medikamentengruppen eine häufige Nebenwirkung darstellt. Angesichts anderer schwerwiegender Nebenwirkungen dieser Medikamentengruppen wird ansonsten in der Fachliteratur das Auftreten von Mundtrockenheit als eine der Nebenwirkungen erwähnt, aber nicht weiter untersucht. Insofern sind keine Studien über die Korrelation von Dosishöhe und / oder Medikamentenkombinationen zu Mundtrockenheitsbeschwerden bekannt.

Abgesehen von den pharmakologischen Einflüssen können auch individuelle Faktoren der Patienten (z. B. das Lebensalter) zu einer besonderen Veranlagung für eine arzneimittelbedingte Beschränkung der Drüsenfunktion beitragen. Es ist daher nicht sinnvoll, ohne Berücksichtigung aller individuellen Faktoren des jeweiligen Patienten einem Arzneimittel die Nebenwirkung der Xerostomie generell zuzuordnen (Foth 1995).

Mehr als 400 verschiedene Medikamente besitzen nach Sreebny und Schwartz (1986) ein xerogen wirkendes Potential. Närhi et al. (1992) berichteten in ihrer Studie über einen erheblichen Einfluss zahlreicher Medikamente auf die Fließrate des Ruhespeichels und auch des stimulierten Speichels. Die Stärke des Einflusses wurde außer vom medikamentösen xerogenen Potential auch von der täglichen Einnahmehäufigkeit bedingt. Die Untersucher teilten die Probanden (insgesamt 288 Probanden, davon 212 weiblich und 76 männlich, 3 Altersgruppen mit 76, 81 und 86 Jahren) je nach medikamentöser Einnahmehäufigkeit in 3 Studiengruppen ein. In der Gruppe mit niedriger Einnahmehäufigkeit (maximal 3 Medikamente täglich) wurde nur ein geringfügig verringerter Speichelfluss beobachtet. Die Gruppe der Probanden mit 4 bis 6 Medikamenten pro Tag zeigte bereits deutlich reduzierte Ruhe- und stimulierte Speichelfließraten. In der Gruppe mit über 7 Medikamenten pro Tag war sogar ein dramatischer Abfall beider Speichelfließraten konstatierbar. Eine negative Korrelation zwischen Speichelfluss (Ruhesekretion und stimulierte Sekretion) und Anzahl der täglich eingenommenen Medikamente wurde in einer ähnlichen Studie an 529 Probanden mit überwiegend xerogener (62% des Gesamtkollektivs) und geringanteiliger nicht-xerogener Medikation bestätigt. Auch Lehmann (1995) beschrieb solch einen generellen Zusammenhang zwischen Medikamententyp, Einnahmehäufigkeit und der Speichelproduktion. Thorselius et al. (1988) und Österberg et al. (1992, 1994) konstatierten eine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit von Mundtrockenheitsbeschwerden und der Zahl täglich eingenommener Medikamente. Handelman et al. (1989) arbeiteten mit 157 Probanden aus Altersheimen. Bei 112 Probanden mit langfristiger Einnahme xerogen wirkender Medikamente stellten sie verminderte Gesamtspeichelfließraten mit zunehmender Dauer der Medikamenteneinnahme fest. Navazesh et al. (1996) bestätigten, dass die Speichelsekretion nicht nur durch die Anzahl eingenommener Medikamente bzw. systemischer Erkrankungen, sondern auch durch die Einnahmedauer einer xerogenen Medikation behindert wird.

Österberg et al. (1984) konnten im Unterschied zu den vorgenannten Beiträgen bei ihren 973 Probanden mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme keine

signifikante Wechselbeziehung zwischen Speichelfließrate und Medikamenteneinnahme (mit Ausnahme der Diuretika) nachweisen. Dieses Resultat wurde durch Persson et al. (1991) bestätigt, die in einem Kollektiv von 40 Probanden unter xerogener Medikation keine signifikante Korrelation der stimulierten Speichelfließrate mit der Medikamentenzahl beobachten konnten. Auch Schwitzky (1998) stellte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl bzw. Dosis der täglich eingenommenen Medikamente und den Fließraten des stimulierten Speichels und des Ruhespeichels fest. Dieser Autor postulierte, dass die Beurteilung der spezifischen Nebenwirkung eines Medikaments auf die Speicheldrüsen nur bei strenger Unterscheidung zwischen xerogenen und nicht xerogenen Wirkstoffen erfolgen kann.

Meist ist eine medikamenteninduzierte Xerostomie umkehrbar (im Sinne eines normalen Speichelflusses nach Beendigung der Medikation). Den Nutzwert von Medikamenten für den Behandlungserfolg kann deren Absetzen allerdings einschränken oder ausschließen. Im anderen Fall kann ein alternativer medikamentöser Plan mit einer substituierenden Medikation oder einem modifizierten Einnahmemodus von Vorteil sein.

Außer den in ihrer Nebenwirkung speichelflussmindernden bzw. xerogenen Medikamenten werden auch Präparate verschrieben, die nebenwirkungsbedingt eine übermäßige Salivation hervorrufen (z. B. Medikamente aus der Indikationsgruppe der Parasympathomimetika und Sympatholytika, die zur Glaukombehandlung in der Augenheilkunde, zur Behandlung des Bluthochdrucks, der Darm- und Blasenatonie sowie zur Behandlung der Myasthenia gravis eingesetzt werden).

6.6 Beeinflussung der Beschwerdesymptomatik durch die Fließraten

Da eine Speichelsekretionsstörung vom Patienten nicht immer als störend oder belastend wahrgenommen wird, ist die Diagnose zu geringer Salivation oder Xerostomie ohne eine objektive Speichelflussmessung nicht sicher möglich.

Beide Speichelfließraten der Kau- und Kontrollgruppenprobanden erwiesen sich in der vorliegenden Arbeit als signifikant niedrig. Entsprechend konnte ein

Zusammenhang zwischen positiver Beschwerdeangabe und vermindertem Speichelfluss in beiden Versuchsgruppen bestätigt werden.

In der 8-wöchigen stimulierenden Phase war die Beschwerdeempfindung während der 20-minütigen Kauphase am Vormittag und am Nachmittag am geringsten. In den Zeitspannen dazwischen lag das Beschwerdeniveau signifikant höher mit einer Akrophase früh morgens und spät abends. Im Verlauf der Stimulationsphase vom 1. bis zum 53. Tag nahm die Beschwerdeintensität signifikant linear ab, wobei sich über den gesamten Untersuchungsverlauf bei den Kontrollgruppen keine deutlichen Änderungen des Beschwerdeniveaus ergaben (siehe Abb. 16 und 17).

Die Analyse der Daten der vorliegenden Untersuchung beinhaltet eine Abhängigkeit der Beschwerdehäufigkeit und des Beschwerdegrades von der Fließrate dergestalt, dass höhere Fließraten zu einer deutlich geringeren Beschwerdestärke führen. Dabei hängen die spezifischen Missempfindungen primär von der Ruhespeichelfließrate ab, da die Schleimhautbenetzung durch den Ruhespeichel ständig erneuert wird und Störungen dieser Benetzung von entsprechenden Rezeptoren wahrgenommen werden. Diese stärkere Abhängigkeit der Xerostomiebeschwerden von der Ruhespeichelfließrate als von der stimulierten Fließrate wurde bereits in der Literatur (Wang et al. 1998) thematisiert. Auch die Daten der vorliegenden Studie untermauern diesen Zusammenhang. Bei den Untersuchungsteilnehmern lag häufig nur die Ruhespeichelfließrate im Bereich des reduzierten Speichelflusses. Die stimulierte Speichelfließrate war dagegen überwiegend im normalen Bereich zu finden. Eine deutliche Verminderung der Missempfindung kann durch eine plötzliche Speichelstimulation erzielt werden. Jedoch ist eine solche 'gefühlsmäßige' Erleichterung nur für die Stimulationsdauer zu erwarten (siehe Verlauf der Tagesprofile, Abb. 17). Eine längerfristige Verbesserung kann dagegen vermutlich nur durch eine gesteigerte Ruhespeichelsekretion (vgl. Anfangs- und Endkurve, Abb. 16 und 17) und eine anhaltende Erleichterung nur bei fortgesetzter Stimulation erzielt werden. Spezifische Xerostomiebeschwerden wie subjektive Kau- und Schluckbeschwerden beim Verzehr von trockener Nahrung können

hingegen auf Grund ihrer Abhängigkeit von der Fließrate des stimulierten Speichels auch bei normaler Ruhespeichelfließrate auftreten.

Die Daten der relevanten Fachliteratur werden von den Ergebnissen der vorliegenden Studie zum Einfluss der mastikatorischen Stimulation auf die Xerostomiebeschwerden bestätigt. Simons et al. (1997) analysierten die Beschwerdeempfindung bei 53 Probanden mit vermindertem Speichelfluss unter xerogener Medikation (stimulierte Speichelfließrate < 1 ml/min) nach dem Gebrauch von Kaugummi. Die Probanden kauten ein xylitolhaltiges- und ein xylitolchlorhexidinhaltiges Kaugummi täglich für jeweils 10 Minuten. Die Fließraten des stimulierten Speichels wurden zweimal vor und einmal nach einer 14-tägigen Kauperiode gemessen und die Probanden zur Angabe von Beschwerdestärke und Beschwerdeintensität am Anfang und am Ende der Studie mittels einer Skala von 5 Abstufungen gebeten. Die Untersucher schilderten eine deutliche Korrelation der Intensität der Xerostomiebeschwerden mit den Speichelfließraten. Ein Nachlassen ihrer Beschwerden durch das Kauen von Kaugummi wurde insgesamt von 55 % der Probanden mitgeteilt. Aagaard et al. (1992) betrachteten ebenfalls den Beschwerdeverlauf von Probanden mit faktischer Xerostomie über eine 14-tägige Kauperiode mit muzinhaltigem Kaugummi. Beim Vergleich mit einem Placebokaugummi wurde deutlich, dass die Probanden das muzinhaltige Kaugummi als effizienter hinsichtlich einer Verbesserung ihrer Xerostomiebeschwerden ansahen. Olsson et al. (1991) untersuchten 14 Frauen mit subjektiven Mundtrockenheitsbeschwerden. In dieser Studie wurden von den Probanden zwei verschiedene Kaugummis gekaut. Die Beschwerdeempfindung wurde auf Basis eines VAS-Test operationalisiert. Das Kaugummi mit der langfristigen Abgabe von Geschmacksstoffen führte bei den Probanden eine stärkere Reduktion der Beschwerdeintensität und höhere Fließraten als das herkömmliche Kaugummi herbei. Risheim und Arneberg (1993) untersuchten ebenfalls unterschiedliche Speichelstimulationen. Dabei wurden 18 Probanden mit einer objektiven Xerostomie (Ruhespeichelfließrate $< 0,1$ ml/min, stimulierte Speichelfließrate < 1 ml/min) und Mundtrockenheitsbeschwerden erfasst. Sie sollten 14 Tage lang entweder mehrmals am Tag für 30 Minuten ein xylitolhaltiges Kaugummi kauen oder 4 bis 8

mal täglich für 10 Minuten xylitolgesüßte Pastillen lutschen. Zur Definition der Kriteriumsvariable erfolgte wiederum ein VAS-Test und eine Befragung zur Beschwerdeintensität über 3 verbalisierbare Abstufungen (keine Verbesserung, Verbesserung nur während der Kau- bzw. Lutschphase, anhaltende Verbesserung) am Anfang und zum Ende der Untersuchung. Die Untersucher teilten mit, dass bei 33 % der Probanden eine deutliche Reduktion der Beschwerdeintensität mit Kaugummi und Lutschpastillen eingetreten war. 50 % der Probanden gaben weder bei Kaugummi noch bei Lutschpastillen eine wahrnehmbare Verbesserung an. 17 % äußerten eine kurzfristige Reduktion der Beschwerdeintensität. Bjornstein et al. (1990) untersuchten 106 Probanden mit Hyposalivation und Xerostomiebeschwerden. Während einer 14-tägigen Versuchsdauer wurde die Wirksamkeit zur Reduktion der Beschwerdeintensität bei 6 verschiedenen Speichelstimulantien und Speichelerersatzflüssigkeiten verglichen. Hierbei wurden alle getesteten Produkte mit geringen Abweichungen in ihrem Wirkungsgrad als positiv eingeschätzt. Mittels eines ähnlichen Versuchsmodus wurde von Stewart et al. (1998) die Effizienz von 3 verschiedenen stimulierenden Mitteln (sorbitolxylitolhaltiges Kaugummi, sorbitolgesüßte Lutschpastille und ein künstliches Speichelerersatzspray) bei 80 Probanden mit chronischen Xerostomiebeschwerden (Ruhespeichelfließrate $< 0,1$ ml /min) beurteilt. Mittels eines VAS-Tests wurde die momentane Verbesserung der Beschwerden während der Benutzung der Produkte quantifiziert. Vor dem Spray und der Lutschpastille wurde das Kaugummi am günstigsten beurteilt.

Da es sich um subjektive Empfindungen von Untersuchungsteilnehmern und um Selbsteinschätzungen bei der Quantifizierung bzw. Graduierung handelt, ist letztlich die objektive und reproduzierbare Messung einer Beschwerde und ihrer Intensität nicht realisierbar. Um die Selbsteinschätzung eines Probanden für eine Quantifizierung seiner Beschwerden zu verbessern, werden in der psychologischen Forschung verbalisierte oder visuelle Skalierungen genutzt. Beispielsweise wird beim VAS-Test eine visuell analoge Skala verwendet, auf der die 'Versuchsperson' ihre jeweilige Empfindungsintensität durch die Länge der auf einem Balken markierten Strecke ausdrücken soll. Ebenso nehmen

bei qualitativen und quantitativen Äußerungen zu Beschwerdeempfindungen stets psychische und emotionale Einflüsse (Psychovariablen) wie zum Beispiel das psychosoziale Umfeld eine nicht zu unterschätzende Rolle ein. In diesem Kontext wies Österberg (1981) darauf hin, dass 70-jährige Personen mit einem familienassoziiertem Wohnsitz seltener Mundtrockenheitsbeschwerden wahrnahmen als Altersheimpatienten gleichen Alters. Mithin gehört zu einer Bewertung von Missempfindungen im Zusammenhang mit Erinnerungen des Probanden auch stets die schwierig umsetzbare „Bewusstmachung“ (etwa bei der Festlegung der Ankerpunkte des Beschwerdegrades: Minimum bei 0 und Maximum bei einem Wert von 100).

Da die Toleranz gegenüber physiologischen Störungen der Mundschleimhaut, wie sie zum Beispiel beim reduzierten Speichelfluss auftreten, beträchtlichen Schwankungen unterliegt, zeigen neben den Problemen bei der Erfassung und Quantifizierung der Beschwerden gerade orale Missempfindungen eine breite intraindividuelle und interindividuelle Variabilität. In der vorliegenden Arbeit ließ sich ein statistischer Zusammenhang zwischen Beschwerdeangabe und reduziertem Speichelfluss zwar absichern; nichtsdestoweniger lagen einzelne Probanden mit positiver Beschwerdeangabe mit ihren Fließraten im Normbereich und umgekehrt Probanden ohne Beschwerdeangabe unterhalb der Norm.

Vor einem solchen Hintergrund und auf der Grundlage diskrepanter Aussagen in der Fachliteratur, die einerseits die Korrelation zwischen Speichelfluss und Xerostomiebeschwerden bestätigen (Johnson et al. 1984) und auf der anderen Seite auf den fehlenden Nachweis einer Korrelation hinweisen (Handelman et al. 1984), kann letztlich nur ein Trend hinsichtlich der positiven Beziehung zwischen Speichelfließrate und Xerostomiebeschwerden angenommen werden. In diesem Kontext sei abschließend auf die häufig zitierte Arbeit von Edgar und O'Mullane (1996) verwiesen, nach der Mundtrockenheitsbeschwerden erst bei einer Verminderung der individuellen Ruhespeichelfließrate um rund 50% auftreten.

6.7 Beeinflussung des Status der Mundhöhle durch die Fließraten

Das natürliche System aus Mundschleimhäuten, Zähnen, Speichel und Mikroorganismen ist ein Gefüge mit komplexen Wirkungsmechanismen. Kennzeichnend sind seine Selbstorganisation, Selbstregulation und Kompensation. Ein 'ökologisches' Fließgleichgewicht erfordert, dass sich diese Funktionen in der Waage halten. Der Speichel übt auf Grund vielfältiger Funktionen in der Mundhöhle eine entscheidende Rolle aus. Zu seinen Funktionen gehört der Schutz der Zähne, der Schutz der oralen Mukosa, die Begrenzung der Vermehrung der Mikroorganismen und der Schutz vor pathogenen Keimen (Maiwald 1993, Lehmann 1995). Bei einer starken Veränderung von Speichelmenge und Zusammensetzung scheidet eine Kompensation durch Selbstregulation schließlich aus. Eine bei der Xerostomie gegebene deutliche Reduzierung der Speichelmenge führt damit zu tiefgreifenden biologischen Gleichgewichtsstörungen mit gravierenden Konsequenzen für die Oralgesundheit. Die mit Xerostomie und Speicheldrüsenunterfunktion einher gehenden oralpathologischen Veränderungen werden primär durch eine Störung der protektiven Funktionen des Speichels bedingt. Betroffen sind hierbei sowohl die Zähne, der Zahnhalteapparat als auch die Schleimhäute (Sreebny 1996, Lehmann 1996). In der vorliegenden Arbeit lagen im Hinblick auf die Zahn- und Oralindizes letztlich keine nennenswerten Vorabunterschiede zwischen Kontroll- und Kaugruppe vor, ebenso wenig zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Somit war die weitestgehende Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen gewährleistet. Eine wichtige Voraussetzung für ein Zwei-Gruppen-Prä-Post-Design mit zwischenzeitlichem Treatment für die Experimentalgruppe war also erfüllt.

Auf Basis der empirisch ermittelten Daten lassen sich nur für die Kaugruppe signifikante Verbesserungen der oralen Gegebenheiten zwischen Erst- und Endmessung belegen (siehe Tabelle 24). Selbst bei den eigentlich relativ zeitstabilen Indizes wie DMFT / DMFS traten interessanterweise signifikante Veränderungen (Verslechterungen in der Kontrollgruppe, siehe auch Tabelle 24) auf. Der Wert der Kontrollgruppe veränderte sich hier von 22,81% auf 23,40% und derjenige der Kaugruppe von 22,44% auf 22,50%. Im Falle der

Kaugruppe ist eine Abnahme der OMI- und OMBI- Werte von der Anfangs- zur Endmessung und somit eine Verbesserung der oralen Gegebenheiten offensichtlich, während für die Kontrollgruppe sogar ein tendenziell gegenläufiger Effekt festgestellt wurde. Signifikant ist für die Kaugruppe der Effekt (Verbesserung) beim OMI. Beim OMBI werden die Kriterien statistischer Signifikanz nur knapp verfehlt. Der Mukosaindex (OMI) lag für die Kontrollgruppe bei 19,23% und erhöhte sich in dem 8-wöchigen Versuchsverlauf auf 22,11%, während er sich bei der Kaugruppe von 17,79% auf 13,46% reduzierte. Der OMBI (Index zur Behandlungsbedürftigkeit von pathologischen Veränderungen der Schleimhaut) stieg in der Kontrollgruppe von 9,13% auf 11,54% an und verminderte sich in der Kaugruppe von 11,03% auf 8,65%. Die CPITN-Werte zeigten in der Kontrollgruppe einen Zuwachs von 1,67 auf 1,97 und reduzierten sich bei den Kaugummi kauenden Probanden von 2,37 auf 2,25. Der AP-Index wies eine deutliche Abnahme der Werte der Kaugruppe auf (von 85,00% auf 65,75%) und eine leichte Verschlechterung bei der Kontrollgruppe (von 89,92% auf 94,25%). Ähnliches hatte sich bei dem SB-Index eingestellt, bei dem die Kontrollgruppe eine Verschlechterung von 78,17% auf 88,00% und die Kaugruppe eine Verbesserung der Werte von 74,50% auf 50,69% aufwies. Auch bei der Auswertung des Mundhygieneindex wurden signifikante Verschlechterungen bzw. Verbesserungen bei den Probanden der Kontrollgruppe zu den Probanden der Kaugruppe registriert. .

Alle Werte von statistischer Relevanz wie auch die zugehörigen Abbildungen sind in Kapitel 3.3 – 3.8 dargelegt. Diese Daten erbringen deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Gesundheitszustand der Mundhöhle (Zahn-, Gingiva- und Schleimhautstatus) und dem Speichelfluss. Damit ist allein schon aus den Deskriptivstatistiken ein homogenes und inhaltlich überzeugendes Muster, das die zahnmedizinische und mundhygienische Wirksamkeit des Kautreatments befürwortet, erkennbar.

Bei Xerostomiepatienten entwickelt sich oftmals ein gravierender Zahnverfall. Insbesondere am Zahnhals und im Bereich freiliegender Zahnwurzeloberflächen werden kariöse Läsionen der Zahnhartsubstanz häufig beobachtet. Ferner sind kariöse Läsionen vor allem dort auffällig, wo beim Gesunden nur äu-

ßerst selten Karies auftritt. Die Korrelation zwischen Speichelfluss und Status der Mundhöhle wurde in mehreren Studien vor allem im Hinblick auf die Kariesentwicklung (z.B. DMFT- Index) bestätigt (Sreebny 1990, Edgar u. Geddes 1990, Klimek 1991, Köhler 1992, Maiwald 1992, Imfeld 1995, Sreebny 1996). Jenkins und Edgar (1991) und Bardow et al. (2000a und 2000c) wiesen auf die Beziehung zwischen hoher Kariesprävalenz und niedriger Fließrate sowie auf die ausgeprägte Korrelation zwischen hoher Kariesrate und geringer Pufferkapazität bei Hyposalivation hin. Eine Studie über die Beziehungen zwischen Medikamenteneinnahme, Xerostomiebeschwerden und Speichelfließraten an 28 Probanden zeigt eine drei mal höhere Ruhespeichelfließrate bei Probanden mit niedrigen Entmineralisationen im Vergleich zu Probanden mit starken Demineralisationen (Bardow et al., 2000c).

Der deutliche Zahnverfall als Folge des pathologisch reduzierten Speichelflusses wird u.a. durch die Störung bzw. den Verlust der sog. „oral clearance“ (orale Selbstreinigungsfunktion) bedingt (Sreebny 1996). Spül-, Schutz- und Reinigungsfunktionen können bei Mundtrockenheit nicht mehr aufrechterhalten werden. Nahrungssubstanzen verbleiben somit länger in der Mundhöhle. Diese lang andauernde Persistenz der weichen Beläge an den Zähnen begünstigt kariöse Entwicklungen. Ferner kann die Retention von Bakterien Gingivitiden und Parodontitiden fördern. Bei älteren und kranken Menschen mit einem gestörten Immunsystem kann die Absiedelung der Bakterien komplizierte Infektionen weiterer Mundschleimhautregionen verursachen. Des Weiteren fördert die fehlende Spülwirkung des Speichels die Zahnstein- und Konkrementbildung. Auch Ben-Aryeh et al. (1985) bestätigten, dass Xerostomiker einen schlechteren Status der Mundhöhle als Normsalivierende aufweisen, beispielsweise in Form einer höheren Gingivitisfrequenz. Die oben angeführten oralen Konsequenzen chronisch mangelhafter Speichelbildung verhalten sich proportional zur Schwere der Hypofunktion (Daniels und Wu 2000).

Ziel der Behandlung von Xerostomiepatienten ist die Kompensation des oralen Speicheldefizits und die Wiederherstellung des biologischen Gleichgewichtes. Eine therapeutische Möglichkeit besteht in der natürlichen Stimulation des Speichelflusses über die Kaufunktion. Da der Kauakt den physiologi-

schen Reiz zur Speichelsekretion darstellt, ist es sinnvoll, Patienten harte und kauintensive Nahrungsmittel nahe zu legen. Auch Kaugummi eignet sich als wirkungsvolle und kontinuierliche Speichelflussstimulation. In mehreren klinischen und experimentellen Studien wurde die Erhöhung der Speichelfließrate durch regelmäßiges Kaugummikauen nachgewiesen (siehe Kapitel 4.2). Dieses Ergebnis ist vor allem für Patienten mit einer pathologisch verminderten Speichelfließrate von Relevanz, da so mögliche Mundtrockenheitsbeschwerden reduziert und die negativen Folgen für die orale Gesundheit minimiert werden können (Cooke et al. 1986, Närhi 1988, Maiwald u. Beu 1990, Buhmann 1991, Maiwald 1992, Dawes und Dong 1995, Imfeld 1995).

Durch die Erhöhung der Speichelfließrate senkt Kaugummikauen das Kariesrisiko bzw. reduziert die Kariesinzidenz, da der Plaque-pH-Wert durch die erhöhte Pufferkapazität des stimulierten Speichels neutralisiert wird. Erste direkte pH-Wert Messungen von Plaque wurden von Stephan und Miller (1943) durchgeführt. Diese Untersucher zeigten, dass die kariesauslösende Säurebildung an die Plaque gebunden ist und bei Belagfreiheit des Zahnes ausbleibt. Nach dem Spülen mit einer 10%igen Glukoselösung fiel der pH-Wert innerhalb weniger Minuten stark ab und kehrte dann graduell wieder zum Ausgangsniveau zurück. Am gereinigten Zahn unterblieb dagegen der pH-Wert-Abfall. Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass der Plaque-pH-Wert nach dem Verzehr glukose- und kohlehydratreicher Nahrung durch die Säureproduktion unter den kritischen Wert von 5,5 sinken kann. Nachfolgende Untersuchungen bestätigten die Möglichkeit der Neutralisierung eines niedrigen Plaque-pH-Wertes durch Kaugummikauen. Schneider und Mühlmann (1976) untersuchten den Plaque-pH-Wert beim Kauen von zuckerhaltigem Kaugummi, wobei eine deutliche Senkung des pH-Wertes nicht zu beobachten war. Maiwald (1991) schilderte, dass das Kauen eines Kaugummis nach dem Trinken einer 10%igen Zuckerlösung den unter die kritische Marke von 5,5 gefallen pH-Wert wieder in den Normbereich führen kann. Auch von einer Reihe anderer Untersucher sind derartige Studien mit prinzipiell gleichen Resultaten durchgeführt worden (Edgar et al. 1975, Abelson und Mandel 1981, Yankell und Emling 1988, Jensen und Wefel 1989, Sreebny 1989, Kli-

mek 1991, König 1992, Imfeld et al. 1995). Abelson et al. (1990) analysierten den pH-Wert der dentalen Plaque bei Probanden mit geringem Speichelfluss und konnten eine signifikante Erhöhung des pH-Wertes durch Kaugummikauen nachweisen. Auch bei Probanden mit einer objektiven Xerostomie ließ sich gemäß Markovic et al. (1988) durch Speichelstimulation mit Kaugummi eine Erhöhung des Plaque-pH-Wertes erzielen.

Von der Verwendung zuckerhaltiger Kaugummis ist allerdings abzuraten, da Zuckerzusätze das Plaquewachstum fördern und zu Säure metabolisiert werden. Kaugummis mit gering fermentierbaren Zuckeraustauschstoffen (z.B. Sorbitol, Mannitol) sind geeigneter. Allerdings können Sorbitolzusätze den Gehalt an *Streptococcus mutans* in der Plaque erhöhen (Söderling et al. 1989). Kaugummis mit nicht fermentierbaren Zuckerzusatz- und Austauschstoffen (z.B. Aspartam, Saccharin, Xylitol) verringern am nachhaltigsten das Kariesrisiko.

Gemäß Waler et al. (1984) stellt Kaugummi mit dem Zuckerstoff Xylitol, der die Plaquebildung und das Bakterienwachstum bzw. ihren Metabolismus hemmt, eine effektive Lösung dar. Des weiteren ließ sich für den Wirkstoff Xylitol eine bakteriostatische Wirkung gegenüber *Streptococcus mutans* (Assav und Scheie 1986, Dodds et al 1991, Moss 1994, Wennerholm 1994) bzw. eine selektive Inhibition seines Glukosemetabolismus (Tanzer 1995) belegen. Andere Autoren (Söderling et al. 1987) beschreiben, dass *Streptococcus mutans*-Stämme mit einer Resistenz gegen Xylitol Kohlehydrate verstoffwechseln können, aber der Süßstoff dennoch durch Hemmung der Produktion der extrazellulären Adhäsionsmoleküle zu einer Plaquereduktion führe. Klinische Studien der letzten 25 Jahre zeigen, dass Xylitolkaugummi zur Anregung der Speichelproduktion eine beeindruckende signifikante Karies reduzierende Wirkung sowohl bei jugendlichen wie auch bei erwachsenen Probanden vorweist. Aufgrund der anerkannten Stagnation aktiver Karies, Verhütung von Zahnhals- und Wurzelkaries sowie der Verbesserung des Gingivazustandes wurde die Empfehlung zum Gebrauch von Xylitol in die öffentlichen Gesundheitsprogramme Skandinaviens aufgenommen (Peldyak, Kauko, Mäkinen 2002).

Im Rahmen einer klinischen Studie mit 1277 Schulkindern ist eine stärkere Senkung der Kariesrate durch xylitolhaltiges Kaugummi als durch sorbitolhaltiges Kaugummi überzeugend dokumentiert worden. Dagegen wurde bei sacharosehaltigem Kaugummi sogar ein leichter Anstieg der Kariesrate im Vergleich zur kaugummifreien Kontrollgruppe ermittelt (Mäkinen et al. 1995a).

Durch die Verwendung des Kaugummis lässt sich ferner die Substratzufuhr für die Plaquebakterien durch eine erhöhte Zuckerclearance des serösen Spülspeichels mindern. Somit erfolgt eine Hemmung des Plaquewachstums und der Säurebildung durch die Plaquebakterien. Ferner fördert die erhöhte Spülwirkung des stimulierten Speichels auch eine Verdünnung der Plaque-säuren. Mouton (1993) betrachtete die Wirksamkeit xylitolhaltigen Kaugummis zur Unterstützung der oralen Selbstreinigungsfunktion nach Glukosezufuhr. Der Autor konnte belegen, dass die Zuckerclearancezeit durch Gebrauch von xylitolhaltigem Kaugummi in etwa derjenigen einer konventionellen Zahnreinigung entspricht. Die Speichelmessungen der Glukosekonzentration nach Spülung mit Glukoselösung (Hase et al., 1992) oder nach Genuss kohlenhydratreicher Nahrungsmittel (Wennerholm und Emilson, 1989) veranschaulichen die Möglichkeit einer signifikanten Reduktion der Glukoseclearancezeit durch mehrfach täglichen, mehrwöchigen Kaugummigebrauch. Dawes (1983) konstruierte ein mathematisches Modell zur Beschreibung der Kinetik der oralen Zuckerclearance. Demnach stellt die unstimulierte Speichelfließrate den entscheidenden Faktor für die Effektivität der oralen Selbstreinigung dar. Wenn die Fließrate des unstimulierten Speichels unter den Wert von 0,32 ml/min fällt, ist die orale Reinigung bereits gravierend beeinträchtigt.

Auch die Remineralisationskapazität für die Zahnhartsubstanzen ist im stimulierten Speichel erhöht. Leach et al. (1989) untersuchten die Remineralisationsvorgänge nach Kaugummikauen, indem die Probanden ein an ihrer Prothese befestigtes, anfänglich demineralisiertes Schmelzstück trugen. Die Kaugruppe kaute 3 Wochen lang jeweils für 20 Minuten pro Tag Kaugummi. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich nach Ende der stimulierenden Phase eine verstärkte Remineralisation der Schmelzläsion des Prüfstückes. In einer ähnlichen Untersuchung widmeten sich Creanor et al. (1992) und Hall

(1995) der Remineralisationsdynamik von Schmelzläsionen durch Verwendung eines xylitolhaltigen und eines zuckerhaltigen Kaugummi. Die Probanden trugen ein Schmelzstück mit kariösen Läsionen innerhalb der Mundhöhle. Sie reinigten zweimal pro Tag mit einer natriumfluoridhaltigen Zahnpasta die Zähne oder kauten 5 mal pro Tag nach jeder Mahlzeit für 20 Minuten Kaugummi. Nach Ablauf der 7-wöchigen Untersuchungsdauer konnten die Autoren zeigen, dass sich durch Kaugummikauen eine höhere Remineralisation als durch alleinige Zahnreinigung erzielen ließ. Im Vergleich von xylitolhaltigem mit xylitolsorbitolhaltigem Kaugummi fanden Manning et al. (1992) sowie Manning und Edgar (1992) bezüglich der Mineralisationsstärke keinen statistisch bedeutsamen Unterschied.

Durch die infolge des Gebrauchs von Kaugummi erhöhte Spülwirkung des stimulierten Speichels sowie durch die Adhäsionswirkung der Kaumasse selbst lassen sich Plaqueansammlungen und Speisereste abschwemmen bzw. mechanisch entfernen. Diese Plaquereinigungswirkung wurde in mehreren kurzfristigen, mehrstündigen bis mehrtägigen Versuchskonzepten überprüft. Gerke und Klemmt (1952) untersuchten die Relevanz des mechanischen Kaugummireinigungseffektes für die Mundhygiene nach Fluoreszenz-anfärbung der weichen Beläge. Demnach kann durch 25-minütiges Kaugummikauen eine komplette Gebissreinigung erreicht werden. Auch Addy et al. (1982) untersuchten die Wirkung von Kaugummikauen auf die Plaqueakkumulation an den Zähnen durch planimetrische Quantifizierung der angefärbten Beläge. Die Autoren konnten belegen, dass sowohl mit zuckerfreiem als auch mit zuckerhaltigem Kaugummi eine signifikante Reduktion einer 3 Tage lang gewachsenen Plaquemenge durch 60-minütiges Kaugummikauen erreichbar ist. In einer neueren Studie von Levinkind et al. (1999) wurde auf der Basis eines neu entwickelten okklusalen Plaqueindex wiederum bestätigt, dass durch 20-minütiges Kaugummikauen eine signifikante Reduktion von 4 Tage alter Plaque um 25,37% möglich ist. Im Vergleich dazu konnte mit einer entsprechend langen Zahnbürstenreinigung eine Reduktion um 48,66% erreicht werden. Hingegen mussten Riethel und Volk (1972) nach Anfärbung der Beläge und Auswertung der OHDI Werte (Oral Health Debris Index) konstatieren,

dass die nach 60-minütigem Kaugummikauen erzielte geringe Belagsreduktion für die orale Hygiene nicht ausreicht. Nach Quantifizierung mit dem Quigley-Hein-Plaque Index berichteten Anderson et al. (1990) von einer Plaquereduktion um 19% nach 30-minütigem Kaugummikauen. Diese erhöhte sich auf 26% nach einem Tag und fiel nach einer Woche (bei 3 mal täglichem Kaugummigebrauch) wieder auf 22% im Vergleich zum Baseline-Wert ab. Mouton et al. (1975) konnten bei 10 Zahnmedizinstudenten eine signifikante Plaquefrischgewichtsreduktion nach 3-tägigem Kauen (für jeweils 10 Minuten nach den Mahlzeiten) eines xylitolhaltigen Kaugummis belegen, die aber nicht bei einem saccharosehaltigem Kaugummi auftrat. Mittels eines ähnlichen Versuchskonzeptes konnten Grebny et al. (1982) nach Auswertung des Plaque-trockengewichtes zeigen, dass xylitolhaltiges Kaugummi die Plaque stärker reduziert als saccharosehaltiges Kaugummi, was durch den Vergleich der Werte eines modifizierten VPI (Visible Plaque Index) allerdings nicht bestätigt werden konnte. Auch Topitsoglou et al. (1983) wiesen darauf hin, dass xylitolhaltiges Kaugummi das Plaquefrischgewicht nach einer 4-tägigen Kauzeit stärker verringert als ein sorbitolhaltiges Präparat. Tellefsen et al. (1996) konnten mittels des Turesky-Plaque-Index (modifiziert nach dem Quigley-Hein-Index) zeigen, dass nach 6-tägigem Kaugummigebrauch die Werte eines chlorhexidinhaltigen Produktes signifikant niedriger als die eines xylitolhaltigen und sorbitolhaltigen Produktes waren. Die Wirksamkeit der Plaquereduktion durch spezifische Wirkstoffzusätze zu handelsüblichen Kaugummimirohmassen wurde auf Basis des Loe-Plaque-Index und des Quigley-Hein-Index nach Kauphasen von 4-7 Tagen im Vergleich zu Placebo- oder Kontrollkaugummis von Kelstrup et al. (1978), Gazi (1991), Sato et al. (1998), sowie von Simons et al. (1999) untersucht.

Der kaugummiinduzierte Reinigungseffekt wurde in anderen Studienkonzepten in längerfristigen (mehrwöchigen bis mehrjährigen) Versuchsperioden mit täglichem Kaugummigebrauch untersucht. Möller und Poulsen (1973) betrachteten die Kariesprogression und den Plaquereinigungseffekt von sorbitolhaltigem Kaugummi durch die Berechnung des Loe-Plaque-Index bei 174 Schulkindern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 166 Kindern ohne

Kaugummiverwendung. Nach einer Versuchszeit von 2 Jahren mit 3 mal täglichem Kaugummigebrauch konnten sie keine signifikante Plaquereduktion der Kaugruppe bestätigen. Mäkinen et al. (1995b) und Mäkinen et al. (1996b) berichteten in 2 Folgestudien mit dem gleichen Probandengut von einem leichten, aber nicht signifikanten Rückgang der LÖE-Plaques-Indexwerte in einer Gruppe von 87 Probanden. Diese hatten 2 Jahre lang 5 mal täglich einen xylitolhaltigen oder sorbitolhaltigen Kaugummi gekaut. Im gleichen Jahr publizierten Mäkinen et al. (1996a) allerdings einen Beitrag, in dem sie nach einer Kauzeit von 28 und 40 Monaten bei den gleichen Produkten auf eine signifikant niedrigere Plaquemenge im Vergleich zur kaugummifreien Kontrollgruppe hinwiesen. In kürzeren Versuchsphasen konnten Buhmann et al. (1991) nach 4-wöchigem Kaudragegebrauch eine deutliche Verringerung der LÖE-Plaques-Indexwerte nachweisen. Auch die Bewertungen des Turesky-Plaques-Index zeigten nach 4- und 8-wöchigem Gebrauch eines chlorhexidinhaltigen Kaugummis (Smith et al., 1996) und nach 6-wöchigem Gebrauch eines xylitol- und sorbitolhaltigen Kaugummis (Steinberg et al., 1992) eine signifikante Plaquereduktion im Vergleich mit einer Placebokaugummigruppe bzw. einer Kontrollgruppe ohne Kaugummigebrauch. Ainamo et al. (1979) betrachteten bei 27 Zahnmedizinstudenten den Effekt von sorbitolsaccharosehaltigem und xylitolsaccharosehaltigem Kaugummi auf die Plaquemenge durch Berechnung der VPI in einem 3-wöchigen Versuch mit 5 mal täglichem Kaugummigebrauch ohne jegliche orale Hygiene und einer Plaquemessung in wöchentlichen Intervallen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Kaugummiverwendung. In der Treatmentgruppe war sogar eine Zunahme der Plaquemenge gegenüber der Kontrollgruppe gegeben, was die Autoren auf das Substratangebot der Saccharose für die Plaquebakterien zurückführten. Andere Untersucher konnten mit xylitol- und sorbitolhaltigen Produkten auf der Basis einer VPI-Auswertung eine Plaquereduktion nach einer Kauphase von 2 Wochen (Harjola und Liesmaa, 1978), 60 Tagen (Pakkala et al., 1981) und 3 Monaten (Fure et al., 1998) nachweisen. Der Gebrauch eines saccharosehaltigen Produktes führte dagegen keine signifikanten Veränderungen der VPI-Werte herbei (Harjola und Liesmaa, 1978). Nach Messung des Plaquetrockengewichtes

und des Plaqueproteingehaltes konnten Scheie et al. (1998) im Vergleich zwischen Anfangs- und Enduntersuchung allerdings keine signifikante Veränderung der Plaquebildung durch eine 33-tägige Kauperiode mit xylitol- und xylitolsorbitolhaltigen Produkten zeigen. Jedoch berichteten Rekola et al. (1980) bei 33 Zahnmedizinstudenten von einer Reduktion des Plaquefrischgewichtes nach 4-wöchigem Gebrauch (6 mal täglich für 10 Minuten) von xylitolhaltigem Kaugummi. Hierbei war jedoch die Reduktion des Plaquegewichtes nach Gebrauch eines sorbitolhaltigen und auch eines sorbitolxylitolhaltigen Produktes nicht signifikant. Bei vergleichbaren 2-wöchigen Kauperioden bestätigten Söderling et al. (1989) und Cronin et al. (1994) den stärkeren Effekt des xylitolhaltigen Kaugummis auf das Plaquefrischgewicht. Ferner schilderten Söderling et al. (1991) ein reduziertes Plaquefrischgewicht nach einer 4–6-wöchigen Kauzeit eines xylitolhaltigen Produktes im Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Söderling et al. (1997) konnten in einer Konsekutivstudie bei 37 Zahnmedizinstudenten ein signifikant verringertes Plaquefrischgewicht der von allen verfügbaren Zahnflächen mit einer Kürette gewonnenen Plaquemenge nach einer nur 14-tägigen Versuchsperiode mit 3-5 mal täglicher Mastikation eines xylitolhaltigen oder eines xylitolsorbitolhaltigen Kaugummis aufzeigen. Dagegen hatte der alleinige Gebrauch der Kaugummirohmasse keine Auswirkung auf das Plaquegewicht. Unter Berücksichtigung des nicht gegebenen Effektes der Rohmasse zweifelten die Autoren die mechanische Reinigungswirkung des Kaugummis oder die Spülwirkung des stimulierten Speichels an und interpretierten den Rückgang der Plaquemenge mit der Hemmung der Plaquemikroorganismen durch die Süßmittel, wobei aber die selektive Hemmung von *Streptococcus mutans* durch den stimulierenden Effekt von Sorbitol eher geschwächt wird. Dieser Zusammenhang kann ebenfalls für die signifikante Verbesserung der API- und der DI-Werte der Kaugruppe und die signifikante Verschlechterung dieser Indizes in der Kontrollgruppe in der Enduntersuchung der vorliegenden Arbeit angeführt werden. Trotz der nachgewiesenen und in der Fachliteratur vielfach bestätigten karieshemmenden Effekte des stimulierten Speichels (Remineralisation, Pufferfunktion, Glukoseclearance und Verdünnung) und der Plaquereduktion konnte

eine durch antibakterielle Wirkstoffe des stimulierten Speichels erfolgende direkte Wachstumshemmung der Plaquekeime bis heute noch nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Im Vergleich zur oben diskutierten Wirkung des Kaugummis auf das Plaquewachstum sind zur Wirkung des regelmäßigen (mehrmals täglichen) und langfristigen (mehrwöchigen bis mehrjährigen) Kaugummikauens auf den Status der gingivalen Mundschleimhaut bisher deutlich weniger Berichte veröffentlicht worden. Buhmann et al. (1991) fanden nach einer 4-wöchigen Periode mit 2 mal täglichem Gebrauch von Kaudragees, dass sich im Vergleich zum Ausgangsbefund eine deutliche Verbesserung der Silness-Löe-Gingivaindices entwickelt hatte. Gleichzeitig war die Speichelsekretionsrate sowie die Pufferkapazität des Speichels angestiegen. Auch Mäkinen et al. (1995b) und Mäkinen et al. (1996b) berichteten in zwei konsekutiven Studien mit dem gleichen Probandengut eine signifikante Verbesserung der Silness-Löe-Gingivaindexwerte in einer Gruppe von 87 Probanden. Diese hatten 2 Jahre lang 5 mal täglich einen xylitolhaltigen oder sorbitolhaltigen Kaugummi gekaut. Steinberg et al. (1992) fanden nach 6-wöchigem Gebrauch eines xylitol- und sorbitolhaltigen Kaugummis eine Abnahme der Silness-Löe-Gingivaindexwerte. Jedoch zeigte sich nur für das sorbitolhaltige Produkt ein Rückgang der gingivalen Entzündung. An Hand des gleichen Index beurteilten Smith et al. (1996) einen chlorhexidinhaltigen Kaugummi nach einer Kauzeit von 4 und 8 Wochen als günstiger zur Verbesserung des Gingivaentzündungsgrades als einen Placebokaugummi. Andere Autoren konnten auf der Basis des GBI (Gingivablutungsindex) mit xylitol- und sorbitolhaltigen Produkten eine Besserung des Entzündungszustandes nach einer Kauperiode von 2 Wochen (Harjola und Liesmaa, 1978), 60 Tagen (Pakkala et al., 1981) und 3 Monaten (Fure et al., 1998) nachweisen. Der Gebrauch eines saccharosehaltigen Produktes bedingte keine signifikante Veränderung der GBI-Werte (Harjola und Liesmaa, 1978). Möller und Poulsen (1973) konnten im Gegensatz zu den vorgenannten Studien die Beeinflussung einer Gingivitis nach dem Silness-Löe-Gingivaindex durch 2-jähriges Kauen eines sorbitolhaltigen Kaugummis allerdings nicht hinreichend untermauern.

Die Verbesserung gingivaler Erkrankungs- bzw. Entzündungszustände wurde von den meisten Autoren eher auf die entzündungshemmende Wirkung des stimulierten Speichels während der Kauphasen und auf die Freisetzung bzw. den Effekt der Zusatzstoffe der Produkte (z.B. Xylit) zurückgeführt als auf eine wiederholte mechanische Beeinflussung (Massage) der Gingiva durch das Kaugummikauen.

Eine bedeutsame Verbesserung sowohl der Mukosaindexwerte als auch der SBI- und API Werte war in der vorliegenden Arbeit für die Kaugruppe nachweisbar, wobei weitere signifikante Verbesserungen bei den DI-, OHI- und CPITN-Indizes resultierten. Für die Kontrollgruppe wurden geringfügige bis signifikante Verschlechterungen der Werte nachgewiesen; signifikante Effekte (Verbesserungen, Verschlechterungen) traten selbst bei den an und für sich zeitstabilen Indizes wie DMFT/DMFS auf.

Gemäß der Resultate der vorliegenden Arbeit und mehrerer Literaturstellen kann eine langfristige Kaugummistimulation eine Erhöhung der Ruhespeichelfließrate und auch der Fließrate des stimulierten Speichels bewirken. Vor allem die Erhöhung der Ruhespeichelfließrate beinhaltet ein protektives Potential für Zähne und Schleimhäute (dies wurde bereits in Kapitel 4.2 diskutiert). Das protektive Potential des Ruhespeichels ist zwar nicht so effektiv, aber länger andauernder als dasjenige des stimulierten Speichels. Die Ruhespeichelerhöhung durch Kaustimulation muss gleichwohl durch regelmäßigen Kaugummigebrauch aufrecht erhalten werden.

Bei zusammenfassender Betrachtung ist zur Therapie von hyposalivations- oder xerostomiebedingten oralen Erkrankungen der regelmäßige Kaugummigebrauch sinnvoll. Dieser Hinweis wurde auch schon mehrfach in der Literatur erteilt (Ferguson 1989, Odusola 1991).

6.8 Auswirkungen Xerostomie erzeugender Medikamente auf die Speicheldrüsen

6.8.1 Grundsätzliche Auswirkungen

Hinsichtlich des lokal-peripheren, biochemischen Wirkmechanismus xerogener Medikamente sind prinzipiell zwei Medikationsarten zu unterscheiden: A.

Xerogene Medikamentenwirkstoffe, die durch Blockade der aktivierenden Rezeptoren an den Drüsenepithelzellen, Myoepithelzellen oder den vorgeschalteten Ganglieneithelzellen die nervöse Regulation der Speicheldrüsen beeinträchtigen (anticholinerg bzw. parasymphatikolytisch wirkende oder adrenerg bzw. sympathomimetisch wirkende Medikamente). Anticholinerge bzw. adrenerge Stoffe fördern die Proteinsekretion bzw. hemmen die nervös gesteuerte Wasser- und Elektrolytsekretion. Zudem kann die Durchblutung der glandulären Kapillargebiete durch adrenerg wirkende Stoffe beeinflusst werden. Die Medikation mit Sympathomimetika oder Parasympatholytika verursacht eine von der Konzentration des Wirkstoffes im Blutplasmaspiegel abhängige verminderte Speichelsekretion (Edgar, O'Mullane 1996). - B. Xerogene Medikamentenwirkstoffe, die zu einer gestörten metabolischen Aktivität der Speicheldrüsen führen. Da die einzelnen pharmakologischen Wechselbeziehungen dieser Störung noch nicht detailliert aufgeklärt worden sind, prägte Foth (1995) dafür den Begriff des 'unspezifischen Angriffs'. Die Sekretionsstörungen werden nicht über eine direkte Einwirkung auf das vegetative Nervensystem bedingt. Vielmehr werden die Medikamente von den Drüsenepithelzellen absorbiert und blockieren intrazellulär eine oder mehrere Stoffwechselkomponenten der Synthese oder des Sekretionspfades, so dass die Speicheldrüse in metabolisch - funktioneller Hinsicht irritiert wird.

Systematisch applizierte Medikamente haben aus pharmakokinetischer Sicht keine selektiv lokale Wirkung auf die Speicheldrüsen. Die Medikamente können auf hämatogenem Wege generalisiert auf alle Gewebe und Organe einschließlich des ZNS wirken, wobei unterschiedliche Gewebs- und Zelltypen verschieden stark auf die Substanzen reagieren. Daher können neben der Speicheldrüsenwirkung auch funktionale Störungen an anderen exkretorischen Organen bzw. Organsystemen auftreten. Es kann auch zu Störungen in zentralnervösen Regelkreisen kommen.

6.8.2 Spezielle Effekte der pharmakologischen Therapie des Parkinsonsyndroms

Die zur Pharmakotherapie des Parkinsonsyndroms eingesetzten Substanzen / Arzneimittel sind in chemischer Hinsicht sehr unterschiedlich. Sie bewirken entweder eine Dopaminsubstitution, eine direkte Stimulation von Dopaminrezeptoren im Corpus striatum oder eine Suppression der dortigen cholinergen Einflüsse.

Durch die Blockade striataler Muscarinrezeptoren sollen die Anticholinergika das cholinerge Übergewicht nach dem Verlust von Dopaminneuronen kompensieren. Als unerwünschte Nebenwirkung durch die Blockade peripherer Muscarinrezeptoren werden unter anderem Hemmung der Speichelsekretion und Xerostomie beobachtet. Zu den Anticholinergikawirkstoffen zählen auch Substanzen (z.B. Amantadin), die durch eine antiglutamaterge Wirkung über den NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Rezeptor die Erregung im zentralen Nervensystem hemmen. Zusätzlich zum NMDA-Antagonismus wird auch die Freisetzung von Acetylcholin inhibiert.

Die Dopaminrezeptoragonisten bewirken eine selektive Stimulierung von einem oder mehreren Subtypen der striatalen Dopaminrezeptoren (D1 – D3).

Bei der Parkinsontherapie wird eine möglichst vollständige Hemmung der MAO-B (Monoaminoxidase B) angestrebt. Zu den Amintransportern in der Membran von nervalen Endigungen des vegetativen Nervensystems gehören die Transportproteine u.a. für Noradrenalin.

6.9 Diskussion der alltagspraktischen Bedeutsamkeit der Arbeitsergebnisse

Aus den in der Arbeit gewonnenen Daten geht hervor, dass die Therapie des Parkinsonsyndroms mit einschlägigen Medikamenten bei den meisten Patienten Xerostomie als Nebenwirkung auslöst. Weitere häufige Nebenwirkungen sind trockene Haut und trockene Augen. Die Ursache dieser Nebenwirkungen ist die medikamentös bedingte Beeinflussung des vegetativen Nervensystems, welches auch die Speichelsekretion kontrolliert.

In der vorliegenden Arbeit kauten die Probanden in einer 8-wöchigen Stimulationsphase täglich zweimal für jeweils 20 Minuten Kaugummi. Dadurch erreichten sie signifikant höhere Fließraten des stimulierten Speichels und Ruhespeichelfließraten als zu Beginn der Studie. Dieses Resultat deckt sich mit der ausgewerteten Fachliteratur. Somit kann eine wirkungsvolle Speichelstimulation durch das regelmäßige Kauen von Kaugummi zwischen den Mahlzeiten bestätigt werden.

Da eine ausreichende Salivation wichtig für die orale Hygiene, für den Schutz der Schleimhäute und der Zähne, für die Remineralisation und Pufferung, für die Lubrifikation und Wundheilung ist, birgt eine Reduktion des Speichelflusses immer Probleme für die orale Gesundheit.

Eine regelmäßige Kontrolle der oralen Gesundheit muss unter Dauermedikation mit xerogen wirkenden Medikamenten besonders gründlich durchgeführt werden, um pathologischen Veränderungen im Mund und an den Zähnen vorzubeugen oder sie rechtzeitig therapieren zu können. Gleichzeitig sollte bei den älteren Patienten (hier: Parkinson-Fälle) eine hochwertige Versorgung mit Zahnersatz guten Kaukomfort bieten und damit eine effektive mastikatorische Speichelstimulation gewährleisten.

Regelmäßiges Kaugummikauen zur kontinuierlichen Speichelstimulation sollte Parkinson-Patienten mit Mundtrockenheitsbeschwerden oder objektiv diagnostizierbarer Hyposalivation/Xerostomie empfohlen werden. Ein starker Rückgang der Sekretionsleistung der Speicheldrüsen könnte durch den erreichten „Übungseffekt“ der Speicheldrüsen vermieden werden. Für die Träger von Zahnersatz stehen spezielle, nicht am Zahnersatz haftende, Kaugummis zur Verfügung. Somit ist diese Methode auch für die Träger von Zahnersatz bestens geeignet.

Im allgemeinen sollte bei den Patienten ein ausreichender Hydrationsgrad des Körpers durch genügend Flüssigkeitszufuhr (täglich mindestens 2 Liter Mineralwasser, Tee oder Saft) gewährleistet werden. Zuckerfreie Kaugummis nach den Mahlzeiten verhindern über eine schnelle Neutralisation des pH-Wertes am Zahnschmelz eine lange Demineralisationsphase.

Der Übungseffekt für den Schluckakt ist ein weiterer positiver Effekt des mehrmals täglichen Kaugummikauens. Dieser ist für viele Parkinsonkranke aufgrund motorischer Störungen sehr schwierig.

Bei Medikamenten zur Behandlung des Parkinsonsyndroms könnte auch in den Packungsbeilagen auf regelmäßiges Kaugummikauen als Maßnahme zur Begrenzung der Mundtrockenheitsbeschwerden hingewiesen werden. Natürlich lässt sich auch dadurch in der therapeutischen Behandlung des Parkinsonsyndroms die durch Medikation bedingte Xerostomie nicht ausschließen, aber es kann zumindest eine optimale Linderung erreicht werden. Gleichwohl vermag der regelmäßige Gebrauch von Kaugummis nicht die eigentliche Mundhygiene (Zähneputzen, Prothesenreinigung etc.) zu ersetzen. In diesem Zusammenhang ist nach wie vor der Hinweis von Gerke (1972) aktuell, dass der Kaugummi als alleinige Maßnahme für die Mundpflege nicht ausreichend ist, auch wenn es zur Anregung der Salivation unterstützend bei der Zahnreinigung eingesetzt werden kann.

7 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 in Subjects with Low Salivary Flow. *J of Clin Dent* 2: 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. Aguirre-Zero O, Zero DT, Proskin HM (1963) Effekt of chewing Xylitol Chewing Gum on Salivary Flow Rate and the Acidogenic Potential of Dental Claque, *Caries Res* 27: 55-59
5. Ainamo J, Barmes D, Baegrie B, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri (1982) Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Int Dent J* 32: 281-2
6. Anderson LC, Smith TL (1981) Increased Mastication and Submandibular Gland Development in the Rat. *Comp Biochem Physiol* 70a: 567-579
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. Arglebe C (1981) Biochemistry of Human Saliva. *Adv Oto-Larygol* 26: 479-489
9. 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
10. Bardow A, Moe D, Nyvad B, Nauntofte B, (2000a) The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO₂. *Arch. Oral Biol.* 45, 1-12.
11. Bardow A, ten Cate JM, Nauntofte B, Nyvad B, (2000c) Saliva composition and tooth demineralisation: effect of systemic medication [abstract]. *J Dent Res* (in press).
12. Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B, (2001) Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition,

- and the rate of tooth demineralization in situ. Archives of Oral Biologie 46, 413-423
13. Ben-Aryeh H (1983) Detection and Treatment of Xerostomie. Harefuah 104 491-495
 14. Bodner L (1991) Effekt of parotid, submandibular and sublingual saliva on wound healing in rats. Comp. Biochem. Physiol. 4: 887-890
 15. Bose M, Ott KHR (1994) Zur Abschätzung des Kariesrisikos mit Speicheltests. Dtsch Zahnärztliche Z 867-872
 16. Bortz J (1985) Lehrbuch der Statistik (2. Aufl.). Berlin und Heidelberg: Springer
 17. Buddecke E (Hrsg.) (1981) Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin. Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York
 18. Buhmann AG, Brösch C, Riethe P (1991) Zahnschonende Kaudragees zur Einschränkung des Kariesrisikos, Oralprophylaxe 13: 142-147
 19. 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
 20. 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
 21. Chauncy HH, Fesser RP, Shannon IL (1963) Effects of acid solutions on human gustatory chemoreceptors as determined by parotid gland secretion rate. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112 : 917-923
 22. Cooke C, Ahmedzal S, Mayberry J (1996) Xerostomia – A review. Palliat. Med. 10: 284-292
 23. Cowman RA, Frisch M, Lasseter CJ (1994) Effekts of beta-adrenergic antagonists on salivary secretory function in individuals of different ages. J Gerodont. 49: 208-214
 24. Creanor SL, Strang R, Gilmour RH, Foye FH, Brown J, Geddes DAM, Hall AF (1992) The Effect of Chewing Gum Use on in situ Enamel Lesion Remineralization. J Dent Res. 71 : 1895-1900)
 25. Cronin M, Gordon J, Reardon R, Balbo F (1994) Three clinical trials comparing Xylitol- and Sorbitol- containing chewing gums for their effect on supragingival plaque accumulation. J Clin Dent 5: 106-109

26. Cutress T, Ainamo J, Sardo-Infirri J (1985) The Prague Report on the Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). Procedure for Population groups and individuals. FDI-WHO Working Group Report Prag
27. Daniels TE, Wu AJ (2000) Xerostomia – Clinical Evaluation and Treatment in General Practice. Vol. 28, No. 12, CDA. Journal: 933-941
28. 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. Archs Oral Biol. 14: 277-294
29. Dawes C (1983) A mathematical model of salivary clearance of sugar from the oral cavity. Caries Res. 17: 321-334
30. 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
31. 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
32. Dawes C, Macpherson LMD (1992) Effect of nine different chewing gums and lozenges on salivary flow rate and pH. Caries Res 26: 176-128
33. Dodds MJW, Hsieh SC, Johnson DA (1991) The Effect of Increased Mastication by Daily Gum-chewing on Salivary Gland Output and Dental Plaque Acidigenicity. Dent Res 70: 474-478
34. Dong C, Puckett AD, Dawes C (1995) The effects of chewing frequency and duration of gum chewing on salivary flow rate and sucrose concentration. Arch Oral Biol. J. 10: 93.96
35. Dong , Dawes C (1995) The effects of blindfolding and blindness on the unstimulated and chewing-gum-stimulated flow rates of whole saliva. Arch Oral Biol. 40: 771-775
36. Duner-Engström M (1988) Effects of nicotin chewing gum on salivary secretion. Swed. Dent. J. 10: 93-96
37. Edgar WM (1992) Saliva: its secretion, composition and functions. Br. Dent. J. 172: 305-312
38. Edgar WM, Bibby GM, Mundorf S, Rowley J (1975) Acid production in plaques after eating snacks and modifying factors in food. J. Am. Dent. Assoc. 90: 204-208

39. Edgar WM, Geddes DAM (1990) Chewing Gum and Dental Health – A Review. Br. Dent. J. 168: 173-177
40. Edgar WM, O'Mullane (Hrsg.) (1996) Saliva and Oral Health, Thanet Press
41. Ericsson S (1971) The variability of human parotid Flow rate on stimulation with citric acid with special reference to taste. Arch. Biol. 16: 9.19
42. Estler CJ (2000) Pharmakologie und Toxikologie. 5. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York
43. Fachinfo-Service (2000) Comtess – Der periphere COMT-Hemmer zur Behandlung des Morbus Parkinson. Orion Pharma, Hamburg
44. Fachinfo-Service (1998) Selegilin-ratiopharm HCL. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Aulendorf
45. Fachinfo-Service (2000) Biperiden-ratiopharm. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Aulendorf
46. Fachinfo-Service (2000) Dopergin. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
47. Fachinfo-Service (1999) PK-Merz. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
48. FellerRP, Sharon JM, Chauncey HH, Shannon IL (1965) Gustatory perception of sour, sweet and salt mixtures using parotoid gland flow rate. J Appl Physiol. 20: 1341-1344
49. Ferguson MM (1989) Management of patients with xerostomia. Compend Contin Educ Dent 13: 470-475
50. 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
51. Foth H (1995b) Verminderung der Speichelsekretion: Ein pharmakologischer Effekt mit Auswirkung auf die Mundgesundheit. MMP 18: 350-357
52. Fox PC (1989) Saliva composition and its importance in dental health. Compend.
53. Fröhlich DA (1987) The effect of oral stimulation on human parotid salivary flow rate and alpha-amylase secretion. Physiol Behav 41: 209-217

54. 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
55. 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
56. Gandarka BK, Izutsu KT, Truelove EL, Ensign WY, Sommers EE (1985) Age related Salivary Flow Rate Changes in Controls and Patients with Oral Lichen Planus. *J Dent Res* 64 (9): 1149-1151
57. Gazi MI (1991) The finding of antiplaque features in *Acacia Arabica* type of chewing gum. *J Clin. Periodont* 18: 75-77
58. Gerke J (1972) Spezialkaugummi als Zahn- und Mundpflegemittel. *Zahnärztliche Welt* 6: 275
59. Gerke J, Klemm W (1952) Die Bedeutung des mechanischen Reinigungseffektes für die orale Hygiene. *Dtsch Zahnärztl Z* 7: 807-814
60. Grad H, Grushka M, Yanover L (1985) Drug Induced Xerostomia: The Effects and Treatment. *J Can Dent Assoc* 51: 296-300
61. Greene JC, Vermillion JR (1964) The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc* 68: 7-13
62. 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
63. Grenby TH, Bashaasrati 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
64. Gron P (1979) The state of calcium and inorganic orthophosphate in human saliva. *Archs. Oral. Biol.* 16: 1365-1378
65. Gron P, Hay DJ (1976) Inhibition of calciumphosphate precipitation by human salivary flow and flavor release from chewing gum. *Physiol Behav* 51: 591-596
66. Guinard JX, Zumas-Morse C, Walchak C, Simpson H (1997) Relation between salivary flow and flavour release from chewing gum. *Physiol Behav* 61: 591-595

67. Gutman D, Ben Aryeh H (1974) The influence of age on salivary content and rate of flow. *Int J Oral Surg* 3: 314-317
68. 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
69. Hall HD, Schneyer CA (1964) Salivary gland atrophy in rat induced by liquid diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 117: 789-793
70. Hall HD, Merig JJ, Schneyer CA (1967) Metrecal-induced changes in human saliva. *Proc Soc Exp Biol Med* 124: 532-536
71. Hariola U, Liesmaa H (1978) Effects of polyol and sucrose candies on plaque, gingivitis and lactobacillus index scores. *Acta Odontol Scand* 36: 237-242
72. 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
73. Hector MP, Linden RW (1987) The possible role of periodontal mechanoreceptors in the role of parotid secretion in man. *J Exp Physiol* 72: 285-301
74. Heft MW, Baum BJ (1984) Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. *J Dent Res.* 63 : 1182-1185
75. 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: 227-238
76. 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
77. 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
78. Izutsu KT (1989) Physiological aspects of salivary gland function. *Compen. Contin. Educ. Suppl.* No 13
79. Jenkins N (1978) The physiology and biochemistry of the mouth. Blackwell Scientific Publications

80. Jenkins GN, Edgar WM (1989) The effect of daily gum chewing on salivary flow rates in man. *J Dent Res* 68: 786-790
81. Jenkins GN Edgar WM (1991) Chewing and Saliva Flow-Effects on the oral environment. *Can Dent Hyg Probe* 25: 910-913
82. Jensen JL, Karatsaides A, Brodin P (1998) Salivary secretion: Stimulatory effects of chewing gum versus paraffin tablets. *Eur J Oral Sci* 106: 892-896
83. Jensen ME, Wefel JS (1989) Human plaque pH responses to meal and the effect of chewing gum. *Brit Dent J* 167: 204-208
84. Johnson DA (1981) Effects of a ground versus a pelleted bulk diet on the rat parotid gland. *Arch Oral Biol* 26: 1091-1093
85. 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
86. Johnson DA, Sreebny LM (1973) Effect of increased mastication on the secretory process of the parotid gland. *Arch Oral Biol* 18: 1555-1557
87. 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
88. Karow T, Lang R (2001) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Aufl. T. Hansen Bergisch Gladbach
89. Kelstrup j, Holm-Pedersen P, Poulsen S (1978) Reduction of the formation of dental plaque and gingivitis in humans by crude mutanase. *Scand J Dent Res* 86: 93-102
90. Kerr AC (1961) *The physiological regulation of salivary secretion in man*. Int Series of Monographs in Oral Biology. Pergamon Press, Oxford
91. Ketterl W (Hrsg.) (1990) *Parodontologie, Praxis der Zahnheilkunde* 4, Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore
92. 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
93. Klimke R, Silbernagel St (1996) *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York

94. 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 Unterhaching, Redaktion und Gestaltung: Agentur für Dialogkommunikation (GPRA), Produktion: Agentur für Produktion, Frankfurt am Main
95. König KG, Goepel Ch (1992) Die Bedeutung des Speichels für die Mund- und Zahngesundheit. Zahnärztl Mitt 82: 42-46
96. Köttschke 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
97. Kreher JM, Graser GN, Handelsmann SL, Eisenberg AD (1991) Oral yeasts, mucosal health and drug use in an elderly denture-wearing population. Special Care in Dentistry 11: 222-226
98. Krstic RV (1991) Human microscopic anatomy. Springer Lausanne
99. Kuschinski G, Lüllmann H, Mohr K (1993) Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
100. Lange DE, Plagmann H-Chr, Eenboom A, Promesberger A (1977) Klinische Bewertungsverfahren zur Objektivierung der Mundhygiene. Dtsch Zahnärztl Z 32: 44-47
101. Lazarus JH, Harden R, Robertson JWK (1971) Sex Differences in Human parotid Saliva. Secretion of Jodide, Pertechutete and Bromide. Archs Oral Biol 16: 225-231
102. Lazzari EP (1976) CRC handboock of experimental aspects of oral biochemistry. CRC Press Boca Raton
103. Leach SA, Lee GTR, Edgar WM (1989) Remineralisation of artificial caries-like lesions in human enamel in situ by chewing Sorbitol gum. J Dent Res 68: 1064-1068
104. 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
105. Lehmann RR (1991) Ökologie der Mundhöhle: Grundlagen der Vorsorge. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
106. Lehmann RR (1995) Alter und Speichel – Zahnerhalt und Zahnverlust. ZWR 104: 547-548

107. Levine RS (1989) Xerostomia – Aetiology and Management. Dent Update 9: 2-15
108. 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 Periodontal 26: 177-182
109. Levy BM (1974) Monographs in oral science. S Karger Basel London New York
110. Mackay BJ (1984) Growth-inhibitory and bactericidal effects of human parotid salivary histidine-rich polypeptid. Infect Immun 44: 695-701
111. Mackie DA, Pangborn RM (1990) Mastication and its influence on human salivary flow and alpha-amylase secretion. Phys and Behav 47: 593-595
112. Macpherson LMD, Dawes C (1993) An in vitro Stimulation of the Effects of Chewing Sugar-free and Sugar-containing Chewing Gums on pH Changes in Dental Plaque. J Dent Res 72: 1391-1397
113. Madapallimattam G, Bennik A (1986) Phosphorylation of salivary proteins by salivary gland protein kinase. J Dent Res 66: 623-627
114. 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
115. Maiwald H-J, Beu M (1990) Die kariespräventive Wirkung von zuckerhaltigem und zuckerfreiem Kaugummi. Ernährungsforschung 35: 46-48
116. Maiwald H-J (1992) Remineralisation des Zahnschmelzes durch Speichelstimulierung. Zahnärztl. Gesundheitsdienst 2: 8-11
117. Maiwald H-J, Fröhlich S (1992) Die Beeinflussung der kariogenen Wirkung von zuckerhaltigen Nahrungsmitteln. Zahnärztl Prax 43: 485-489
118. Mäkila E (1977) Oral Health among the inmates of Old Peoples Homes. Proc Finn Dent Soc 73: 64-69
119. Mäkinen KK, Bennet CA, Hujoel PP, Isokangas PJ, Isotupa KP, Pape HR (1995a) Xylitol chewing gums and caries rates: A 40-months cohort study. J Dent Res 74: 1904-1913
120. Mäkinen KK, Chen CY, Mäkinen PL, Bennet CA, Isokangas PJ, Isotupa KP, Pape HR (1996a) Properties of whole saliva and dental plaque in re-

- lation to 40-month consumption of chewing gums containing xylitol, sorbitol or sucrose. *Caries Res* 30: 180-188
121. Mäkinen KK, Pemperton P, Mäkinen PV, Chency KJ, Lampert P (1996b) Polyol-combined salivary stimulation and oral health in veterans affairs patient. An exploratory study. *Spec Care Dent* 16: 104-115
 122. 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
 123. Mandel ID (1987) The Functions of Saliva. *J Dent Res* 66: 623-627
 124. Manning RH, Edgar WM, Agalamanyi (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
 125. 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
 126. Martinez JR (1987) Ion transport and water movement. *J Dent Res* 66: 638-647
 127. McNabb PC, Tomasi TB (1981) Host defense mechanisms at mucosal surfaces. *Ann Rev Microbiol* 35: 477-496
 128. MenardT, 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. Möller IJ, Poulsen S (1973) The effect of sorbitol containing chewing gum on the incidence of dental caries, plaque and gingivitis in Danish school-children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1: 58-67
 131. Mosebach K-O (1986) *Biochemie für Zahnmediziner*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
 132. Mouton C (1983) The efficacy of chewing gum and Xylitol to reduce oral glucose clearance time. *J Can Dent Assoc* 49: 655- 660
 133. Mouton C, Scheinin A, Mäkinen KK (1975) Effect on plaque of a Xylitol-containing chewing gum. *Acta Odontol Scand* 33: 27-31

134. Mühlemann HR, Son S (1971) Gingival Sulcus Bleeding – a Leading Symptom in Initial Gingivitis. *Helv. Odontol. Acta* 15: 107-113
135. Mutschler E (1997) *Arzneimittelwirkungen*. Wiss Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
136. Närhi Too, 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
137. Nauntofte B (1992) Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cells. *Am J Physiol* 236: 823-837
138. Navazesh M, Christensen C, Brightman V (1992) Clinical Criteria for the Diagnosis of Salivary Gland Hypofunktion. *J Dent Res* 71: 1363-1369
139. Niedermeier W (1991) *Physiologie und Pathophysiologie der kleinen Speicheldrüsen*. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 15: 6-15
140. Niemczyk HM, Schöll A, Niemczyk-Tusch (1976) Ausgewählte aspirationscytologische Befunde bei einigen Tumoren im Bereich der Mundhöhle und der Speicheldrüsen. *Arch Otorhinolaryngol* 213: 390
141. Nikiforuk G (1985) *Understanding dental caries*. Karger Basel
142. Odusola F (1991) Chewing Gum as Aid in Treatment of Hyposalivation. *NYSMJ* 57: 28-31
143. 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
144. 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
145. Österberg T, Landahl S, Hedegard 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
146. 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

147. Parvinen T (1984) Stimulated Salivary Flow Rate in Relation to Size and Sex. Proc Finn Dent Soc 80: 127-130
148. Parvinen T, Larmas M (1992) Age dependency of stimulated salivary Flow Rate, pH and Lactobacillus and Yeast concentrations. J Dent Res 61: 1052-1055
149. Peldyak J, Mäkinen KK (2002) Xylitol for Caries Prevention. The Journal of Dental Hygiene Volume 76 Issue IV: 276-285
150. 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
151. Persson RE, Izutsu KT, Truelove EL, Persson R (1991) Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomic medications. Oral Surg Oral Med Oral Path 72: 42-46
152. Pollock JJ, Lotardo S, Gwinnett AJ, MacKay BJ, Iazono VJ, Renner RP (1987) zit. N. Mandel ID in: The Functions of Saliva. J Dent Res 66: 623-627
153. Rekola M, Läikkö J, Antinnen H, Scheinin A, Mäkinen KK (1980) Die Wirkung xilit- und sorbitolhaltiger Kaugummi auf Plaque und Speichel : Klinische Aspekte. Kariesprophylaxe 2: 21-27
154. Renggli H, Mühlemann H, Rateitschak K (1984) Parodontologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
155. Riethe P, Volk B (1972). Dtsch Zahnärztl Z 27: 261-267
156. Sato S, Yoshinuma N, Ito K, Murai S (1998) The inhibitory effect of funoran and eucalyptus extract containing chewing gum on plaque formation. J Oral Science 40: 115-117
157. 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
158. Schmidt H (1982) Biochemie für Stomatologen. Johann Ambrosius Barth Leipzig
159. Schneyer Ca, HD Hall (1976) Neurally mediated increase in mitosis and DANN of rat parotid with increase of bulk in diet. Am J Physiol 230: 911-914
160. Schubert MM Izutsu KT (1987) Iatrogenic Causes of Salivary Gland Dysfunction. J Dent Res 66: 680-688

161. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.)(1998) Arzneiverordnungsreport 98. Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart
162. Schwitzky L (1998) Altersselektive Querschnittstudie zum Einfluss von Medikamenteneinnahme auf die Speichelsekretion beim Menschen. Med. Diss., Münster 1998
163. Shannon and Frome (1973) zit. N. Edgar WM, O'Mullane DM (1996) in: Saliva and Oral Health. Thanet Press Limited Margate
164. Ship Ja, Fox PC, Baum BJ (1991) How much saliva is enough? J American Dental Assoc 122: 63
165. 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
166. Simons D, Brighton D, Kidd EAM, Collier FL (1999) The effect of xylitol and chlorhexidine acetate/Xylitol chewing gums on plaque accumulation and gingival inflammation. J Clin Periodontol 26: 19-23
167. 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
168. 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
169. 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
170. Sreebny LM (1989) Salivary flow in health and disease. A symposium on the benefits of saliva in oral health. Compend Contin Educ Dent 13: 461-469
171. Sreebny LM, Schwartz SS (1986) A Reference Guide to Drugs and Dry Mouth. Gerodontologie 5: 75-99
172. Sreebny LM, Valdini A (1987) Xerostomia A Neglected Symptom. Arch Intern Med 147: 1333-1337
173. 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

174. Stephan RM, Miller BF (1943) The effect of synthetic detergents on pH changes in dental plaques. *J Dent Res* 22: 53
175. Stewart RS (1988) Effects of medication on parotid salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65 234-237
176. 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
177. Tanzer JM (1995) Xylitol chewing gum and dental caries. *Int Dent J* 45: 65-67
178. ten Cate AR (1985) *Oral Histologie: Development, structure and function*. St Louis Toronto C.V. Mosby 1985
179. Thakkar S (1997) Resewarchers make flow headway in managing dry mouth. *J Nat Cancer Institut* 89: 1337-1345
180. Thorselius I, Emilson CG, Österberg T (1988) Salivary conditions and drug consumption in older age groups of elderly Swedish individuals. *Gerodontology* 4: 66-70
181. Topitsoglou V, Birkhed D, Larsson LA, G Frostell (1983) Effect of chewing gums containing Xylitol, sorbitol or a mixture of Xylitol and Sorbitol on plaque formation, pH changes and acid production in human dental plaque. *Caries Res* 17: 369-378
182. Waler SM, Roller M, Assev S, Ciardi JE (1984) The effect of the clinical value of total saliva flow rates. *Arch Oral Biol* 43: 39-43
183. Wang SL, Chao ZT, Li J, Dong H, Zang YG (1998) Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. *Arch Oral Biol* 43: 39-43
184. 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
185. Wennerholm K Emilson CG (1989) Effect of Sorbitol containing chewing gum on salivary microflora, saliva and oral sugar clearance. *Scand J Dent Res* 97: 257-262
186. Wennerholm K, Arends J, Birkhed D, Ruben J, Emilson CG, Dijkman AG (1994) Effect of Xylitol and Sorbitol in Chewing Gums on Mutans Strptococci, Plaque pH and Mineral Loss of enamel. *Caries Res* 28: 48-45
187. Wynn RL, Meiller TF (2001) Drugs and dry mouth. *General Dentistry (Jan/Feb)*: 10-14

188. Yankell SL, Emling RC (1998) Clinical effects on plaque pH, pCa and swallowing rates from chewing a flavoured or unflavored chewing gum. *J Cli Dent* 1: 51-53

Erklärung

Hiermit gebe ich die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Parkinsonmedikation und Mundtrockenheit – eine empirische Untersuchung der xerogenen Wirkmechanismen, ihrer Effekte auf die Oralgesundheit und der Möglichkeiten antixerogener Stimulation durch Kaupräparate“

im

Institut für Anatomie der Westfälischen Wilhelms – Universität zu Münster

Unter Anleitung von:

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

1. selbständig 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.

.....
(Ort, Datum)

.....
(Unterschrift)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Elena Maria Sylvia Charlotte Weber, geb. Wagner
Geburtsdatum und Ort	07.05.1949 in Marburg / Lahn
Familienstand	verheiratet

Schulbildung

1955 – 1956	Grundschule in Baumholder
1956 – 1959	Grundschule in Frankfurt am Main
1959 - 1963	Elisabethengymnasium in Frankfurt
1963 – 1969	Ernst – Reuter - Gesamtschule in Frankfurt

Hochschulbildung

Ab SS 1970	Studium der Erziehungswissenschaften an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
Ab SS 1973	Studium der Zahnheilkunde an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
27.02.1974	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
02.06.1975	Erste Staatsprüfung für das Lehramt an Grundschulen
12.11.1976	Zweite Staatsprüfung für das Lehramt an Grundschulen
28.07.1978	Zahnärztliche Vorprüfung
06.07.1981	Zahnärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang

1981 – 1983	Assistenz Zahnärztin in freier Praxis
seit August 1983	niedergelassene Zahnärztin in einer Gemeinschaftspraxis in Solms

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. dent U. Stratmann für die Überlassung des Themas bedanken.

Herrn Dr. T. Wink für die sehr kompetente und umgehende Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Meinen Patienten und den Mitgliedern der Parkinsonselbsthilfegruppen in Dillenburg und Wetzlar.

Dem Praxisteam für die Assistenz bei der Durchführung der Untersuchungen.

Meiner Familie Manfred, Christian, Elena, Andreas und Alexander.

Elena Weber