

Die Verwendung von Speichelerersatzmitteln bei Patienten mit Xerostomie

Hendrik Meyer-Lueckel, Andrej M. Kielbassa

Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. A. M. Kielbassa), Universitätsklinik für
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Freie Universität Berlin

Schlüsselwörter: Xerostomie, Speichelerersatzmittel, Speichel,
Mundspüllösung, Demineralisation, Remineralisation,
Viskosität

Korrespondenzadresse:

Dr. H. Meyer-Lückel

Poliklinik und Klinik für Zahnerhaltungskunde
und Parodontologie

Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Freie Universität Berlin

Assmannshäuserstr. 4–6

14197 Berlin

Tel. 030-8445 6106, Fax 030-8445 6204

E-Mail: meylue@zedat.fu-berlin.de

Zur symptomatischen Behandlung bei ausgeprägter Xerostomie stehen diverse Speichelerersatzmittel zur Verfügung. In der zugänglichen Literatur sind allerdings nur wenige kontrollierte und randomisierte Studien bezüglich der subjektiven Erleichterung der Mundtrockenheit durch diese Präparate verfügbar. Darüber hinaus scheinen die rheologischen Eigenschaften, wie die Viskosität und die Benetzungsfähigkeit der in diesen Lösungen vorhandenen Verdickungsmittel, einen grossen Einfluss auf die klinische Akzeptanz eines künstlichen Speichels zu besitzen. Je nach Zusammensetzung des Speichelerersatzmittels kann dieses ein nicht zu vernachlässigendes demineralisierendes Potenzial auf die Zahnhartsubstanzen haben. Ein ideales Speichelerersatzmittel sollte hingegen eine Remineralisierung von Dentin und Schmelz fördern, gute viskoelastische Eigenschaften besitzen und die Symptome der Mundtrockenheit langandauernd lindern.

(Texte français voir page 1049)

1 Einleitung

Unter dem Begriff der Xerostomie versteht man die subjektiv empfundene Trockenheit von Mundhöhle und Lippen. Diese kann als ein Symptom verschiedener Erkrankungen (z.B. Diabetes, Sjögren-Syndrom) oder als Nebenwirkung von über 400 Medikamenten (z.B. Psychopharmaka, Anticholinergika) auftreten (SREEBNY & SCHWARTZ 1986). Darüber hinaus kommt es in Folge einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich zu einer ausgeprägten Mundtrockenheit (GUCHELAAR et al. 1997). Die Prävalenz der Xerostomie wird bei hospitalisierten Patienten, die palliativ behandelt werden, mit 77% angegeben. Bei einer gemischten Gruppe von ambulant und stationär betreuten Patienten leiden ca. 30% unter einer subjektiv empfundenen Hyposalivation (DAVIES 1997b).

Bei Patienten, die im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt werden, fällt die stimulierte Speichelfliessrate von normalerweise 1–3 ml/min bereits nach Ablauf der ersten Woche auf unter 0,5 ml/min. Im weiteren Verlauf kann diese sogar bis auf 5% des Wertes zu Behandlungsbeginn abnehmen. Der Speichel wird sehr dickflüssig und nimmt ein weisses, gelbliches oder braunes Aussehen an (Abb. 1). Der pH-Wert sinkt von ursprünglich 6,8 auf unter 5,0. Durch die verringerte Gesamtkonzentration an Bikarbonat verschlechtert sich zudem die Pufferkapazität des Speichels (BEN-ARYEH et al. 1975, DREIZEN et al. 1976).

Patienten mit Xerostomie leiden an Rissen der Mundschleimhaut und der Lippen, beklagen Geschmacksveränderungen sowie Einschränkungen der oralen Funktionen und haben Schwierigkeiten beim Kauen, Schlucken und Sprechen. Vor allem nachts stellt die beschriebene Symptomatik für viele Pa-

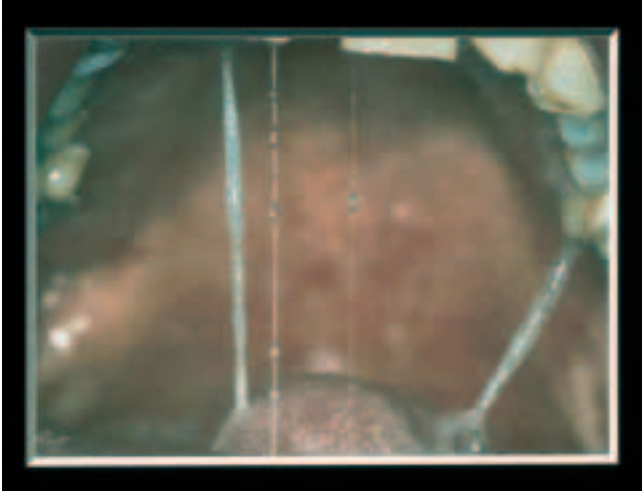


Abb. 1 Bei Patienten mit Hyposalivation ist der Speichel sehr zähflüssig, wodurch Probleme beim Kauen, Sprechen und Schlucken auftreten.

Fig. 1 Chez les patients souffrant d'une hyposialie, le salive devient très visqueuse, ce qui entraîne des problèmes lors de la mastication, de la déglutition et de l'élocution.

tienten eine schwerwiegende Beeinträchtigung dar (SREEBNY 1989, VAN DER REIJDEN et al. 1999). Bei bestrahlten Patienten ist einerseits die Selbstreinigung der Mundhöhle durch die Speicheldickung vermindert, andererseits ermöglicht die im Laufe der Strahlentherapie auftretende Mukositis im Mund- und Rachenraum den Patienten häufig eine nur mangelhafte Mundhygiene. Ausserdem kommt es durch die operationsbedingte Einschränkung der Kaufunktion sowie durch die schmerzhaft entzündlichen Veränderungen der Mundschleimhaut zu einer Veränderung der Essgewohnheiten. Weiche Nahrung, die stark an den Zähnen haftet, wird oftmals bevorzugt. Die beschriebenen Faktoren tragen zur Entstehung einer foudroyant auftretenden Karies, der so genannten «Strahlenkaries», bei (Abb. 2) (IMFELD 1984, GUCHELAAR et al. 1997). Aber auch bei Mundtrockenheit auf Grund anderer ätiologischer Ursachen ist der verminderte Speichelfluss für die Demineralisation der Zahnhartsubstanzen hauptsächlich verantwortlich.

2 Therapiemöglichkeiten bei manifester Xerostomie

Auf Grund bisher fehlender kausaler Therapiemöglichkeiten beschränkt sich das Behandlungsziel auf die symptomatische Erleichterung der Mundtrockenheit. Dies kann mit Hilfe von Mundspüllösungen und Speichelersatzmitteln, aber auch durch gustatorisch-mechanische bzw. systemische Stimulierung der Speicheldrüsen erreicht werden (ROBERTS 1977, IMFELD 1984, SREEBNY 1989, GUCHELAAR et al. 1997).

2.1 Speichelstimulantien

Da durch den Kauvorgang der Speichelfluss gesteigert wird, ist es sinnvoll, Patienten mit Xerostomie vor allem den Verzehr von fester Nahrung zu empfehlen. Vielen Patienten mit ausgeprägter Xerostomie und/oder schmerzhafter Mukositis sowie Patienten mit vorangeschrittenen Allgemeinerkrankungen können dieser Empfehlung jedoch kaum nachkommen (SREEBNY 1989). Dennoch sollten sie ermutigt werden, mit Hilfe eines Schluckes Wasser nach jedem Bissen, eine möglichst faserreiche, kauzwingende Kost zu sich zu nehmen.

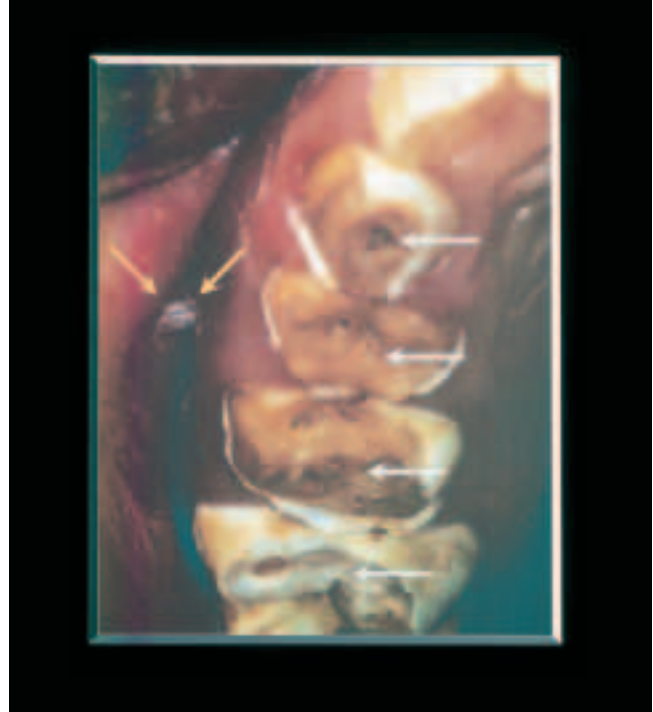


Abb. 2 Typische Lokalisation der Karies an den Glattflächen der Zähne bei Patienten mit Radioxerostomie. Die sehr schmerzhaft Mukositis (siehe Pfeile) veranlasst den Patienten oftmals dazu, nur eine unzureichende Mundhygiene zu betreiben.

Fig. 2 Localisation typique des caries chez les patients souffrant de xérostomie due à une radiothérapie; les lésions touchent surtout les surfaces lisses des dents. En outre, la mucosite postactinique (flèches), très douloureuse, a comme conséquence que bien des patients ne sont pas à même d'assurer une hygiène bucco-dentaire suffisante.

Neben dieser Möglichkeit, den Speichelfluss anzuregen, greifen manche Patienten auf Kaugummi, Bonbons, saure Getränke, diverse Süssigkeiten oder auf Zitronensäure zurück. Einige dieser Speichelstimulantien können aber zur Entstehung von Erosionen und Demineralisationen beitragen und sollten deshalb beim unbezahnnten Patienten nicht empfohlen werden. Auch beim Unbezahnnten wird der Verzehr von sauren, den Speichelfluss stimulierenden Nahrungsmitteln und Getränken durch Schmerzen, die an der sehr verletzlichen Mundschleimhaut auftreten, begrenzt (VAN DER REIJDEN et al. 1999).

Das Kauen von zuckerfreien Kaugummis regt nicht nur den Speichelfluss an, sondern dient darüber hinaus als Träger für Substanzen, wie Fluoride, Chlorhexidin oder Nikotin. Deshalb werden Kaugummi heutzutage als eine zusätzliche Möglichkeit gesehen, die Zahn- und Mundgesundheit zu verbessern (ITTHAGARUN & WEI 1997). In einer Multizenterstudie an 106 Patienten mit reduzierten, stimulierten Speichelflussraten (<1 ml/min) wurde ein Kaugummi hinsichtlich seiner Fähigkeit, die Symptome der Xerostomie zu lindern, im Vergleich zu verschiedenen Kaubonbons und Speichelersatzmitteln von vielen Patienten besser beurteilt (BJORNSTROM et al. 1990). Allerdings weisen andere Autoren darauf hin, dass zuckerfreie Kaugummis nur bei Patienten mit relativ hohem verbliebenen Speichelfluss eine merkliche Verbesserung der Mundtrockenheit bewirken. Darüber hinaus kleben die meisten Kaugummis an den Prothesen, sodass diese Problematik bei Patienten mit herausnehmbarem Zahnersatz besonders zu berücksichtigen ist (VAN DER REIJDEN et al. 1999).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde ein Lutschbonbon auf Muzinbasis in seiner Wirkung, die Symptome der Xerostomie zu lindern, von 60% der befragten Patienten mit Sjögren-Syndrom ($n = 42$) im Vergleich zum Placebo bevorzugt (S'GRAVENMADE & VISSINK 1993). Auch ein Kaugummi auf Muzinbasis, das in seiner Zusammensetzung bis auf den Zusatz des Muzins dem des kommerziell erhältlichen Kaugummi V6 entsprach, wurde von 61% der 43 untersuchten Patienten mit Hyposalivation bevorzugt verwendet (AAGAARD et al. 1992). In einer kontrollierten Cross-over-Studie wurde ein wenig klebriges Kaugummi von 69% der Patienten im Vergleich zu einem muzinhaltigen Speichersatz favorisiert (DAVIES 2000).

Eine weitere Möglichkeit, den Speichelfluss anzuregen, stellt die Gabe von systemisch wirkenden, den Speichel stimulierenden Medikamenten (z.B. Pilokarpin, Nikotinamid etc.) dar (DAVIES & SINGER 1994, RIEKE et al. 1995, DAVIES 1997a, DAVIES et al. 1998, HAMADA, et al. 1999). Diese können allerdings, wie auch die lokal wirkenden Speichelstimulantien, nur bei einer verbliebenen Restaktivität der Speicheldrüsen eingesetzt werden. Hierbei hat sich Pilokarpin als die effektivste Substanz herausgestellt und ist in den meisten Ländern als Medikament zur Behandlung der Hyposalivation zugelassen. Eine Dosis von 5–10 mg Pilokarpin, die dreimal täglich verabreicht wird, führt hierbei zu einer Erhöhung der Speichelflussrate und somit zu einer Erleichterung der Symptome der Xerostomie. Allerdings leiden viele Patienten mit Xerostomie vor allem nachts unter der Mundtrockenheit, so dass die nur am Tage einsetzbaren Speichelstimulantien keine ausreichende Abhilfe versprechen. Hinzu kommen die bei Anwendung von Pilokarpin auftretenden Nebenwirkungen (z.B. Schwindel, Unwohlsein), die diese Therapieform nur für eine kleine Gruppe von Patienten geeignet erscheinen lassen (IMFELD 1984, SREEBNEY 1989, GUCHELAAR et al. 1997).

2.2 Mundspüllösungen

Bis zur Entwicklung von komplexeren Speichersatzstoffen wurden in der Literatur unter anderem reizlose Mundwasser, natriumbikarbonathaltige Lösungen, Olivenöl, Salzwasser oder Chlorhexidin zur Linderung der Beschwerden bei Patienten mit Hyposalivation empfohlen. Lösungen, welche Glycerin enthalten, wurden von manchen Autoren favorisiert, da sie visköser waren und somit die Mundschleimhaut besser benetzten (NAKAMOTO 1979, IMFELD 1984).

Auch fluoridhaltige Mundspüllösungen sowie Tee, fluoridhaltiges Mineralwasser und Milch (HEROD 1994) wurden auf Grund ihrer kariesprotektiven Wirkung favorisiert. Getrocknete Teeblätter enthalten je nach Sorte 40–330 mg Fluorid/kg. Sie zählen damit zu den fluoridreichsten Nahrungsmitteln (FELDHEIM & MIEHE 1979). Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Teesorten eine Kariesreduktion von 56–72% bei Ratten bewirken. Nach Vorbehandlung mit dem in Tee enthaltenen Gerbstoff Tannin war die Schmelzlöslichkeit gegenüber Säuren deutlich herabgesetzt. Wurde der Schmelz mit Tannin und Fluorid vorbehandelt, konnte die Säuretoleranz zusätzlich gesteigert werden (YU et al. 1995).

In jedem Fall sollten wegen der dünnen, atrophischen Mukosa alle irritierenden Substanzen mit scharfem Geschmack und solche, die Alkohol enthalten, vermieden werden (REMICK et al. 1983). Zum Schutz der Zahnhartsubstanzen sollten Mundspüllösungen mit einem sauren pH-Wert und einem relativ hohen Gehalt an titrierbarer Säure beim Bezahnten nicht verwendet werden, da im In-vitro-Versuch eine potenziell schädigende Wirkung auf Dentin festgestellt werden konnte (MEYER-LUECKEL et al. 2002).

Allerdings hat die Linderung der Beschwerden mit Hilfe von Mundspüllösungen, Wasser, Milch oder Tee den Nachteil, dass auf Grund der geringen Substanzialität dieser Lösungen eine sehr häufige Wiederholung der Befeuchtung notwendig ist (VISSINK et al. 1988).

3 Speichersatzmittel zur Therapie der Xerostomie

Auf Grund der schlechten viskoelastischen Eigenschaften der bis Anfang der 70er-Jahre verwendeten Mundspüllösungen wurde 1972 das erste Speichersatzmittel entwickelt (MATZKER & SCHREIBER 1972). Als Basisstoff wurde Carboxymethylcellulose (CMC) verwendet; zusätzlich waren Kalzium und Phosphat enthalten. Nachfolgeprodukten wurde meist Sorbitol zur Verbesserung der Oberflächenaktivität und zur Süßung zugesetzt. Die Kombination von CMC und Sorbitol resultiert jedoch in einer höheren Viskosität des Präparates im Vergleich zum natürlichen Speichel (LEVINE et al. 1987). Im Laufe der Jahrzehnte kamen weitere Speichersatzstoffe hinzu, die unter anderem Natrium-Carboxymethylcellulose (Na-CMC), Carboxyethylcellulose (CEC), Hydroxyethylcellulose (HEC), tierisches Muzin, Leinsamenöl, Sorbitol oder Polyethylenoxid (PEO) als Basis enthielten. Darüber hinaus unterscheiden sich die Speichersatzmittel in Bezug auf diverse anorganische Zusätze, das Vorhandensein von Enzymen und den pH-Wert. In Tabelle I sind die in der zugänglichen Literatur angegebenen Inhaltsstoffe der untersuchten Speichersatzmittel aufgeführt.

Die Speichersatzmittel wurden in der Vergangenheit unter drei verschiedenen Aspekten untersucht. Hierzu zählen Untersuchungen in Bezug auf die viskoelastischen Eigenschaften, die subjektive Verbesserung der Symptome der Xerostomie sowie die De- und Remineralisationsfähigkeit von Zahnhartsubstanzen der Speichersatzmittel.

3.1 Das rheologische Verhalten von Speichersatzmitteln

Ein ideales Speichersatzmittel sollte lang anhaltend die Schleimhäute und Zahnhartsubstanzen benetzen, eine antimikrobielle Wirksamkeit gegen karies- und parodontopathogene Keime besitzen, eine remineralisierende Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen haben, die Schleimhäute vor Austrocknung schützen und keinerlei schädliche Auswirkungen auf den Organismus besitzen (IMFELD 1984, LEVINE et al. 1987, GUIJARRO GUIJARRO et al. 2001).

Bereits Ende der 70er-Jahre wurde festgestellt, dass hochmolekulares Polyethylenoxid in wässriger Lösung in seinem rheologischen Verhalten den viskoelastischen Eigenschaften des natürlichen Speichels recht ähnlich ist (ROBERTS 1977). Im Vergleich zu einem Präparat auf CMC-Basis konnte es die Symptome der Xerostomie im klinischen Versuch besser lindern (MARKS & ROBERTS 1983). Da dieser Speichersatzstoff auf PEO-Basis jedoch sehr klebrig war und somit stark an der Verpackungsflasche haftete, wurde auf Grund der Probleme in der technischen Herstellung bisher kein Ersatzmittel auf PEO-Basis kommerziell vermarktet (ROBERTS 1982). Eine weitere Untersuchung bemängelte zudem die relativ hohe Viskosität von Speichersatz auf PEO-Basis und favorisierte aus diesem Grunde künstlichen Speichel auf Muzinbasis (VISSINK et al. 1984b).

Durch Herabsetzung der Oberflächenspannung stellen die im Speichel enthaltenen Muzine einen idealen Feuchtigkeitsfilm auf der Mund- und Rachenschleimhaut bereit, der lange Zeit haftet, ohne dabei zu verkleben. Darüber hinaus schützen sie die Zahnhartsubstanzen vor Demineralisation durch Säuren (NIEUW

Tab. 1 Übersicht über die gegenwärtig verfügbaren Speichlersatzmittel und deren Zusammensetzung.

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

Die Präparate biotène® und Oralbalance® werden seit 2001 in ähnlicher Zusammensetzung unter den Namen aldiamed® Mundspülung und aldiamed® Mundgel auf dem Markt angeboten. Carboxymethylcellulose (CMC), Carboxyethylcellulose (CEC), Hydroxyethylcellulose (HEC).

AMERONGEN et al. 1987). In einer weiteren Studie wurde die Verbindung zwischen Hydroxylapatit und verschiedenen Arten von Muzin miteinander verglichen. Menschliches Speichelmuzin wies dabei, gefolgt von Magensaftmuzin vom Schwein und Submandibularmuzin vom Schaf, die grösste Bindung an Hydroxylapatit auf (NIEUW AMERONGEN et al. 1989). Auch von anderen Autoren wurden muzinhaltige Speichlersatzstoffe auf Grund ihrer dem menschlichen Speichel ähnlichen viskoelastischen Eigenschaften favorisiert (VISSINK et al. 1984b, VISSINK et al. 1986a, HATTON et al. 1987, LEVINE et al. 1987). Bovines Submandibularmuzin und Magenmuzin vom Schwein scheinen hierbei in ihrer Viskosität der des natürlichen Speichels sehr ähnlich zu sein (VISSINK et al. 1984b). Eine wässrige Lösung aus einem Albumin-Muzin-Gemisch wurde darüber hinaus ebenfalls als Speichlersatzmittel vorgeschlagen (MELLEMA et al. 1992).

Ersatzstoffe auf Muzinbasis zeigten im Vergleich zu Produkten, die CMC enthielten, sowohl auf poliertem Schmelz als auch auf oraler Mukosa gute befeuchtende Eigenschaften (VISSINK et al. 1986a). Auf Grund der mit menschlichem Speichel vergleichbaren Benetzungseigenschaften des Zahnschmelzes, scheint somit ebenso ein guter Schutz gegen Attrition gewährleistet zu sein (HATTON et al. 1987). Eigene bisher unveröffentlichte Beobachtungen konnten zeigen, dass die bei radiogener Mukositis häufig nicht tolerierte Löffelapplikation saurer Fluoridverbindungen (Elmex Gelée) nach vorheriger Anwendung muzinhaltiger Speichlersatzstoffe von den betroffenen Patienten wesentlich besser akzeptiert wird. Dies stellt einen weiteren Vorteil muzinhaltiger Ersatzspeichel hinsichtlich der bei diesen Patienten dringend erforderlichen Intensivprophylaxe dar.

Darüber hinaus wurden verschiedene Speichlersatzmittel und die darin enthaltenen Polysaccharide in Bezug auf ihre Benetzungsfähigkeit, ihre Tendenz zur Bildung von Oberflächenfilmen und ihre Viskosität mit den Eigenschaften des human Speichels (HWS) verglichen (AGUIRRE et al. 1989, OLSSON et al. 1993, VAN

DER REIJDEN et al. 1994, REEH et al. 1996, CHRISTERSSON et al. 2000). Hierbei konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Benetzungsfähigkeit einer Lösung unabhängig von ihrer Viskosität ist (HATTON et al. 1987, LEVINE et al. 1987, AGUIRRE et al. 1989).

Andere Autoren (OLSSON et al. 1993) hingegen stellten weder einen objektiven noch subjektiven Unterschied zwischen verschiedenen Präparaten auf Polymerbasis (CMC, Carbopol 934P® und HEC) hinsichtlich der Benetzungsfähigkeit der oralen Weichgewebe fest. Ihre Ergebnisse zeigten jedoch bei beiden Präparaten eine doppelt so lange Erleichterung des oralen Unwohlseins wie bei der Verwendung von Wasser. Im Vergleich zu einem Speichlersatzmittel auf Glycerol-Basis (Oracare D®) zeigten zwei Produkte auf CMC-Basis hingegen ähnlich schlechte benetzende Eigenschaften wie auch die Negativkontrolle (Wasser). Bereits in früheren Untersuchungen konnte die überlegene hydrodynamische Bindung dieses Produktes *in vitro* gezeigt werden (AGUIRRE et al. 1989). Allerdings wurden Speichlersatzmittel auf Glycerin-Basis in der Vergangenheit in klinischen Untersuchungen von den Patienten als nicht zufriedenstellend bewertet (KLESTOV et al. 1981). Die Autoren schlagen jedoch ein biokompatibles Molekül mit ähnlich guten Eigenschaften als Alternative vor (REEH et al. 1996).

Zusätzlich zu den mit Speichel vergleichbaren rheologischen Eigenschaften sollte ein Speichlersatzmittel eine ausreichende Adhäsion an die Schleimhäute und Zahnhartsubstanzen besitzen. In einem In-vitro-Versuch konnte eine gute Adhäsion von Skleroglukanen aufgezeigt werden. Hierbei handelt es sich um ein Polysaccharid, welches von dem Pilz *Sclerotium gluconicum* gebildet wird. Die guten rheologischen Eigenschaften des Speichels, kombiniert mit den mukoadhäsiven Vorteilen der Skleroglukane, könnten somit einen rheologischen Synergismus darstellen, der einen zusätzlichen Schutz der oralen Mukosa vor mechanischen und chemischen Angriffen bieten könnte (VAN DER REIJDEN et al. 1994). Dieser bereits weiter oben erwähnte

Gedankenansatz wurde allerdings bisher nicht zur Entwicklung von neuen Speichelersatzmitteln aufgegriffen.

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

3.2 Subjektive Verbesserung der Symptomatik der Xerostomie

Mehrere Speichelersatzmittel wurden in der Vergangenheit in Bezug auf ihre subjektive Fähigkeit, die Symptome der Xerostomie zu lindern, untersucht. In der Literatur sind allerdings nur einige wenige kontrollierte, randomisierte Studien mit Placebo als Kontrolle oder solche im Cross-over-Design bekannt (Tab. II und III). Das auf Muzin basierende Saliva Orthana® wurde hierbei in

zwei kontrollierten Studien im Cross-over-Design hinsichtlich seiner Wirkung signifikant besser beurteilt als das Vergleichspräparat, welches kein Muzin enthielt (VISCH et al. 1986, DUXBURY et al. 1989). Im Gegensatz hierzu konnten in einer erst kürzlich publizierten Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Erleichterung der Symptome der Xerostomie zwischen Placebo (Saliva Orthana® ohne Muzin) und dem muzinhaltigen Präparat festgestellt werden. Die Präparate wurden hierbei jedoch nicht von einer Probandengruppe im Wechsel angewendet, sondern von zwei unterschiedlichen, relativ kleinen Patientengruppen (jeweils 13 Patienten) über einen Zeitraum von 14 Tagen (SWEENEY et al. 1997).

Zu den sehr häufig verwendeten Speichelersatzmitteln auf CMC-Basis sind ebenfalls nur wenige kontrollierte Daten zur Patientenakzeptanz in der zugänglichen Literatur zu finden. Zu dieser Thematik wurden lediglich zwei randomisierte Doppelblindstudien, die diese Produkte untersucht haben, publiziert. Zwischen dem Präparat VA-Oralube® und einem Placebo konnte hierbei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Lediglich nachts wurde eine eindeutige Erleichterung der Mundtrockenheit von den Patienten angegeben. Der Gebrauch eines anderen CMC-haltigen Ersatzstoffes (Saliment®) konnte die Symptome der Hyposalivation dagegen signifikant verbessern und darüber hinaus die Speichelsekretion der Gl. parotis signifikant erhöhen (DONATSKY et al. 1982).

Tab. II Klinische Studien zur Patientenakzeptanz von Produkten, die Carboxymethylcellulose als Basisstoff beinhalten.

Speichelersatzmittel	Quelle	Design	N	Zeitraum	Ergebnisse
VA-Oralube®	SHANNON & EDMONDS 1978	prospektiv	125	4 Monate	Erleichterung der Symptome für 1–3 Stunden.
	NAKAMOTO 1979	prospektiv randomisiert einfachblind	26	jeweils 12 Wochen	Das Konzentrat des VA-Oralube®, welches mit Wasser angemischt wurde, empfanden Patienten, die im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt worden waren, als zu wässrig.
	KLESTOV et al. 1981	randomisiert Placebo- kontrolliert doppelblind	108	Verbrauch von 200 ml	Im Vergleich zum Placebo (Glyzerin) war generell nur eine geringe Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit Sjögren-Syndrom feststellbar. Nachts wurde das Speichelersatzmittel aber eindeutig besser beurteilt.
VA-Oralube® Moistir® Salivart® Polyox®	EPSTEIN & STEVENSON- MOORE 1992	randomisiert cross-over doppelblind	31	Jeweils 1 Woche	Salivart® insgesamt signifikant besser beurteilt als VA-Oralube®. Geschmacklich wurde Salivart® signifikant bevorzugt gegenüber Polyox® (Polyethylenoxid, PEO) und VA-Oralube®.
Glandosane®	MATZKER & SCHREIBER 1972	prospektiv	22	k. A.	Erleichterung der Symptome der Hyposalivation unterschiedlicher Ätiologie mit dem Originalpräparat (pH = 7,2).
	S'GRAVENMADE et al. 1974	prospektiv	18	5–6 Monate	10 der Patienten benutzten zunächst Glandosane® und wechselten dann zum muzinhaltigen Ersatzstoff. Dieser konnte besser geschluckt werden, hatte eine grössere Substantivität und einen besseren Geschmack.
Saliment®	DONATSKY et al. 1982	randomisiert cross-over doppelblind	15	jeweils 2 Wochen	Signifikante Erleichterung der Symptome und Erhöhung der Speichelsekretion der Parotis im Vergleich zu Wasser (Placebo) bei Patienten mit Sjögren-Syndrom.
Saliment® Rinse solution® Salisynt®	BJORNSTROM et al. 1990	randomisiert cross-over multizentrisch Placebo-kontr.	106	jeweils 14 Tage	Kaugummi konnte die Symptomatik der Xerostomie kurzfristig am besten lindern. Jedoch keine Veränderungen der stimulierten Speichelfliessrate.
Optimoist®	RHODUS & BEREUTER 2000	prospektiv	24	2 Wochen	Unstimulierte Speichelfliessrate war nach Benutzung des Präparates signifikant verbessert. Alle Patienten favorisierten dieses gegenüber Wasser und wollten es weiterhin benutzen. Signifikante Reduktion von <i>Candida albicans</i> . Laktobazillen und pH-Wert blieben unverändert.

Tab. III Untersuchungen zur subjektiven Linderung der bei Xerostomie auftretenden Symptome durch die Verwendung eines Speichelerersatzmittels basierend auf Muzin, Xanthan gum, Leinsamenöl oder Hydroxyethylcellulose.

Speichelerersatzmittel	Quelle	Design	N	Zeitraum	Ergebnisse
Saliva Orthana®	VISSINK et al. 1983	prospektiv multizentrisch	137	3 Jahre	Das muzinhaltige Präparat wurde auch nach Ablauf des Untersuchungszeitraumes von 3 Jahren weiterhin bevorzugt verwendet.
	VISCH et al. 1986	randomisiert cross-over doppelblind	42	jeweils 1 Woche	Nachts und beim Sprechen wurde Saliva Orthana® mit Muzin in seiner Wirkung signifikant besser beurteilt als Saliva Orthana® ohne Muzin.
	VISSINK et al. 1987	prospektiv	39	6 Wochen	Die Patienten empfanden eine Erleichterung der Xerostomie und eine Verbesserung der Oralfunktionen. Hierdurch fühlten sich die Patienten psychisch und in ihren sozialen Kontakten gestärkt.
	DUXBURY et al. 1989	randomisiert cross-over doppelblind	30	jeweils 1 Woche	Signifikante subjektive Verbesserung der Symptome der Xerostomie bei Verwendung von Saliva Orthana® mit Muzin im Vergleich zu Saliva Orthana® ohne Muzin.
	BLIXT-JOHANSEN et al. 1992	prospektiv	52	60 Tage	Im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikante Erhöhung des pH-Wertes des Speichels und Abnahme der Candida-Infektionen. Ebenso war eine geringere Prävalenz der Mukositis und Gingivitis zu beobachten.
	SWEENEY et al. 1997	randomisiert Placebo-kontrolliert doppelblind	26	14 Tage	Es konnte kein Unterschied in der Erleichterung der Symptome der Xerostomie zwischen Placebo (Saliva Orthana® ohne Muzin) und dem Präparat festgestellt werden.
Saliva Orthana® MAS 84®	OLSSON & AXELL 1991	prospektiv	6	1 Monat	Beide Präparate hatten eine bessere Wirkung als Wasser.
Saliva Orthana® Xanthan gum Carbopol 934P®	VAN DER REIJDEN et al. 1996	randomisiert cross-over Placebo-kontrolliert doppelblind	42	jeweils 1 Woche	Patienten (Sjögren-Syndrom) mit niedrigem Ruhespeichel (<0,2 ml/min) bevorzugten Carbopol 934P®, solche mit höheren Ruhe-SFR dagegen Saliva Orthana®. Nicht jedes Speichelerersatzmittel ist bei jedem Patienten gleich wirksam.
Xialine®	JELLEMA et al. 2001	randomisiert cross-over Placebo-kontrolliert doppelblind	29	jeweils 1 Woche	Gleiche Verbesserung der Xerostomie mit diesem Präparat auf Xanthan-gum-Basis wie mit dem Placebo.
Salinum®	JOHANSSON et al. 1994	Pilotstudie 2 Zentren	37	7 Tage	75% der Patienten verspürten Erleichterung der Symptomatik der Xerostomie.
Salinum® MAS-84®	ANDERSSON et al. 1995	randomisiert cross-over einfachblind	20	jeweils 3 Wochen	Salinum® hatte sowohl bei einer grösseren Anzahl von Patienten als auch über einen längeren Zeitraum eine bessere Wirkung auf die Symptome der Xerostomie. Ein positiver Effekt auf den Plaque- bzw. Blutungsindex wurde ebenso beobachtet.
Oralbalance®	REGELINK et al. 1998	prospektiv	28	3 Monate	Patienten mit schwerer Xerostomie berichteten über eine signifikante Verbesserung der Symptomatik durch das HEC-Gel.
CMC-Spray HCC-Spray HEC-Gel Margarine	FURUMOTO et al. 1998	randomisiert cross-over doppelblind	25	jeweils 10 Tage	Das HEC-Gel wurde gegenüber dem CMC- bzw. HCC-Spray tendenziell bevorzugt, wirkte aber nur im Vergleich zur Margarine signifikant erleichternd auf die Symptome der Xerostomie.

Hydroxyethylcellulose (HEC), Carboxymethylcellulose (CMC), Hydroxyethylcellulose-Zitronensäure (HCC)

Zwei weitere Gruppen von Speichelerersatzmitteln wurden ebenfalls in kontrollierten und randomisierten Studien untersucht. Hierbei handelt es sich zum einen um ein Präparat, welches Xanthan gum, ein von einem Hefepilz gebildetes extrazelluläres Polysaccharid, als Basis enthält (VAN DER REIJDEN et al. 1996, JELLEMA et al. 2001). Die Anwendung dieses Präparates führte jedoch in beiden Studien zu keiner signifikanten Verbesserung der Symptomatik der Xerostomie. Ein weiteres Präparat

auf Leinsamenölbasis hatte hingegen sowohl bei einer grösseren Anzahl von Patienten als auch über eine längere Dauer eine subjektiv bessere Wirkung als das Vergleichspräparat MAS-84® auf CMC-Basis. Diese für den Untersucher blind durchgeführte Studie konnte ebenso einen positiven Effekt auf die Plaque- und Blutungsindices aufzeigen (ANDERSSON et al. 1995). Um eine regelmässige Befeuchtung der Schleimhäute zu ermöglichen, wurden von verschiedenen Autoren Reservoirs für

das Speichersatzmittel in vorhandene Ober- und Unterkieferprothesen eingebaut. Die kontinuierliche Abgabe von künstlichem Speichel wurde allerdings bei vielen dieser Apparaturen durch eine häufig auftretende Kontamination mit Speiseresten beeinträchtigt (VERGO & KADISH 1981, TOLJANIC & ZUCUSKIE 1984, VISSINK et al. 1984a, VISSINK et al. 1986b). Dies kann durch die Anfertigung einer speziellen Prothese, die nur zum Zwecke der Abgabe des Speichersatzmittels angefertigt wird, möglicherweise verhindert werden. Bei Verwendung dieser Prothesen empfanden die Patienten allerdings besonders abends und nachts eine grosse Erleichterung ihrer Mundtrockenheit (SINCLAIR et al. 1996, FROST et al. 1997).

Manche Patienten stehen jedoch auf Grund des Geschmacks und wegen des umständlichen Gebrauchs den Speichersatzstoffen ablehnend gegenüber und kehren oft zu normalem Wasser zurück (LOCKHART 1991). Darüber hinaus scheint der Erfolg einer Therapie mit Speichersatzstoffen wesentlich von der Instruktion und Compliance des Patienten abhängig zu sein (VISSINK et al. 1988).

In prospektiven Studien konnte, verglichen mit den Ausgangswerten, eine Verringerung der Prävalenz von *Candida albicans* nach Benutzung von Speichersatzmitteln beobachtet werden (BLIXT-JOHANSEN et al. 1992, RHODUS & BEREUTER 2000). Kontrollierte Studien müssen diese Ergebnisse allerdings erst noch bestätigen. Ein Präparat auf Hydroxyethylcellulose-(HEC)-Basis (Oralbalance®) hat eine gelartige Konsistenz und enthält diverse, im Speichel natürlicherweise vorkommende Enzyme (vgl. Tab. I). In einer prospektiven Studie über drei Monate konnte bei Patienten mit schwerer Xerostomie eine signifikante Verbesserung der Mundtrockenheit festgestellt werden. Die Autoren schlugen zudem einen Zusatz von Histatin vor, um das Wachstum von *Candida albicans* zu hemmen (REGELINK et al. 1998). In einer kontrollierten Studie im Cross-over-Design wurde ein Gel auf HEC-Basis nur gegenüber einer verwendeten Margarine in seiner Wirkung die Symptome der Mundtrockenheit zu lindern, signifikant besser beurteilt. Die Veränderungen der Xerostomie waren bei einem ebenfalls verwendeten Spray auf CMC-Basis bzw. bei einem HEC-Zitronensäure-Spray im Vergleich zum HEC-Gel zufällig. Dennoch wurde das HEC-Gel von manchen Patienten favorisiert und hatte eine tendenziell bessere Wirkung als die anderen verwendeten Präparate (FURUMOTO et al. 1998). Darüber hinaus scheint nicht jedes Speichersatzmittel bei jedem Patienten gleich wirksam zu sein. So favorisierten Patienten mit niedrigem Ruhespeichel ein Produkt, welches Polyacrylsäure enthält, während das muzinhaltige Saliva Orthana® von Patienten mit höheren Speichelfliessraten bevorzugt wurde (VAN DER REIJDEN et al. 1996). Zur genaueren Differenzierung bezüglich der Anwendung von Speichersatzmitteln bei Patientengruppen mit objektiv unterschiedlicher Symptomatik der Xerostomie bedarf es allerdings ebenso noch weiterer Studien.

Um eine nachhaltige Verbesserung der Symptome der Xerostomie zu erzielen, sollten zukünftige kontrollierte Studien darauf gerichtet sein, die Langzeitwirkung eines Speichersubstitutes zu evaluieren. Faktoren wie der Schweregrad und die Ursache der Xerostomie scheinen die Akzeptanz eines Speichersatzmittels zu beeinflussen. Darüber hinaus existieren in der verfügbaren Literatur nur wenige Studien zur Wirkung auf die Mikroorganismen der Mundhöhle durch die Benutzung dieser Präparate.

3.3 Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen

Im Vergleich zu den Untersuchungen zur subjektiven Wirkung der Speichersatzmittel sind in der zugänglichen Literatur nur

wenige Untersuchungen über die Auswirkungen von Speichersatzmitteln auf die Zahnhartsubstanzen bekannt (SHANNON et al. 1977, SHANNON & EDMONDS 1978, SHANNON et al. 1978, VISSINK et al. 1985, JOYSTON-BECHAL & KIDD 1987, KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA & MEYER-LUECKEL 2001, KIELBASSA et al. 2001, SMITH et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002) (Tab. IV). Bei entsprechender Zusammensetzung können künstliche Speichel offensichtlich ein nicht zu vernachlässigendes, demineralisierendes Potenzial auf Schmelz (JOYSTON-BECHAL & KIDD 1987, KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA et al. 2001) und Dentin (KIELBASSA & MEYER-LUECKEL 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002) bzw. Hydroxylapatit (SMITH et al. 2001) haben.

Der menschliche Speichel besitzt einen annähernd neutralen pH-Wert und stellt eine kalzium- und phosphatübersättigte Lösung dar. Somit kann er Kalzium- und Phosphationen, die während der Demineralisation aus der Zahnoberfläche verloren gehen, während der Remineralisationsphase wieder einlagern (LAGERLOF & OLIVEBY 1994).

Die Zugabe von Kalzium-, Phosphat- und/oder Fluoridionen zu einer Lösung mit niedrigem pH-Wert bzw. hohem Gehalt an titrierbarer Säure kann eine demineralisierende Wirkung durch die Veränderung des Lösungsgleichgewichtes von Apatit reduzieren (BRUDEVOLD et al. 1965). Allerdings konnte trotz des relativ hohen Fluoridgehalts einer Mundspüllösung mit niedrigem pH-Wert (Meridol®, pH = 3,9) eine voranschreitende Demineralisation an künstlich erzeugten Dentinläsionen beobachtet werden, obwohl Meridol® im gesunden Schmelz keine messbare Erweichung bewirken konnte (KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002).

Daher ist von Speichersatzmitteln mit pH-Werten unterhalb der kritischen Grenze für Schmelz bzw. Dentin und gleichzeitigem, relativ hohem Gehalt an titrierbaren Säuren keine protektive Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen zu erwarten. Bei dem sehr weit verbreiteten Produkt Glandosane® ist der Gehalt an titrierbarer Säure relativ hoch; gleichzeitig ist die Konzentration von Kalzium und Phosphat verhältnismässig niedrig, so dass die in mehreren Studien beobachteten Demineralisationen der Zahnhartsubstanz nicht überraschend erscheinen (Abb. 3a und b).

Das Präparat biotène® enthält dagegen weder Kalzium, Phosphat noch Fluorid und besitzt einen pH-Wert von 5,2 bei einem relativ hohen Anteil an titrierbarer Säure. Auch dieses Speichersubstitut führte im In-vitro-Versuch zu einer Demineralisation von Dentin und Schmelz (Abb. 4a und b) (JOYSTON-BECHAL & KIDD 1987, KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA & MEYER-LUECKEL 2001, KIELBASSA et al. 2001, SMITH et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002).

Von einem künstlichen Speichersatzmittel wird aus zahnmedizinischer Sicht jedoch nicht nur eine neutrale Wirkung erwartet. Vielmehr sind darüber hinaus auch remineralisierende Effekte zu fordern. Bereits Ende der 70er-Jahre konnte in In-vitro-Studien eine Steigerung der Mikrohärtigkeit nach Lagerung von humanen Schmelzproben in dem CMC-haltigen Speichersatzmittel VA-Oralube® beobachtet werden (SHANNON et al. 1977, SHANNON et al. 1978). Ein Fluoridgehalt von 2 ppm wurde in einer weiteren Studie als optimal eingeschätzt (SHANNON & EDMONDS 1978). Das in seiner Zusammensetzung fast identische Produkt Luborant® vermochte es, die Läsionstiefen von künstlich erzeugten Schmelzläsionen ebenfalls zu reduzieren (JOYSTON-BECHAL & KIDD 1987, 1991). Nach Lagerung in Artisial®, welches bis auf das Fehlen von Fluorid ansonsten den beiden o.g. Präparaten ähnlich ist, wurden Schmelzproben zwar signifikant remineralisiert, aber die Läsionstiefen der Proben

Tab. IV In-vitro-Studien zum Einfluss von Speichelersatzmitteln auf die De- und Remineralisation der Zahnhartsubstanzen.

Produkt	Quelle	Material und Methode	Ergebnisse
VA-Oralube®	SHANNON et al. 1977	15 Humanzähne wurden demineralisiert, danach Mikrohärtbestimmung.	Durch Prototyp des späteren Produktes wurde Mikrohärt gesteigert.
	SHANNON & EDMONDS 1978	Jeweils 10 humane Schmelzproben pro Gruppe wurden demineralisiert, danach Mikrohärtbestimmung. Unterschiedlich lange Lagerung (15 min–1h); Lagerung in Ca ²⁺ , PO ₄ ³⁻ , F ⁻ freien Lösungen.	Mikrohärt von demineralisiertem Schmelz war nach Lagerung in VA-Oralube® nach allen Zeiträumen gesteigert. Ohne Ca ²⁺ , PO ₄ ³⁻ , F ⁻ war dagegen keine Steigerung der Härte feststellbar.
	SHANNON et al. 1978	Jeweils 5 humane Schmelzproben pro Gruppe wurden demineralisiert, danach Mikrohärtbestimmung. Lagerung in sechs Lösungen mit F ⁻ Gehalt von 0–5 ppm.	Mikrohärt war nach Lagerung in der Lösung mit einer Fluoridkonzentration von 2 ppm optimal gesteigert.
Saliva Orthana® Luborant® Glandosane®	JOYSTON-BECHAL & KIDD 1987	Jeweils 10 Humanzähne pro Gruppe wurden demineralisiert, nach Lagerung in Speichelersatz polarisationsoptische Bestimmung der Läsionstiefe.	Nach Lagerung in Luborant® bzw. Saliva Orthana® konnte eine Reduktion der Läsionstiefe beobachtet werden.
Saliva medac® Glandosane® Artisial®, Oralube® Oralbalance® Meridol®, biotène® Mineralwasser	KIELBASSA & SHOHADAI 1999 KIELBASSA et al. 2001	Jeweils 16 Schmelzproben pro Speichelersatz. 2 Gruppen; gesund und demineralisiert. Lagerung in den Lösungen für 14 Tage, mikroradiographische Bestimmung der Läsionstiefe und des Mineralgehaltes.	Glandosane® bzw. biotène® führten zu einem signifikanten Mineralverlust und einer signifikanten Erhöhung der Läsionstiefe in beiden Gruppen. Oralube® und fluoridreiches Mineralwasser konnten die zuvor demineralisierten Proben remineralisieren.
	KIELBASSA & MEYER-LUECKEL 2001 MEYER-LUECKEL et al. 2002	Jeweils 12 Dentinproben pro Speichelersatzmittel. 2 Gruppen; gesund und demineralisiert. Lagerung in den Lösungen für 14 Tage, mikroradiographische Bestimmung der Läsionstiefe und des Mineralgehaltes.	Glandosane®/biotène®/Meridol® führten zu einem Mineralverlust und einer Erhöhung der Läsionstiefe bei den zuvor demineralisierten Proben. Oralube® konnte die Proben remineralisieren.
Saliva Orthana® Glandosane® Luborant®	SMITH et al. 2001	Bei jeweils 10 Proben wurde die durch das jeweilige Speichelersatzmittel hervorgerufene Löslichkeit von Hydroxylapatit bestimmt.	Nach Lagerung in Glandosane® wurde signifikant höhere Mengen an gelöstem Phosphat gefunden.

waren nach der In-vitro-Exposition nicht verringert (KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA & MEYER-LUECKEL 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung eines optimalen Fluoridgehaltes von Speichelersatzmitteln, um einen remineralisierenden Effekt auf die Zahnhartsubstanzen zu erreichen.

Ein weiteres Produkt (Oralube®) zeigte in mehreren In-vitro-Studien eine signifikante Verringerung der Läsionstiefe und einen signifikanten Mineralgewinn an künstlich erzeugten Schmelz- und Dentinläsionen (KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002). Dies kann auf den hohen Gehalt an Fluorid- bzw. Kalziumionen dieses Speichelersatzmittels zurückgeführt werden. Hierdurch ist das Lösungsgleichgewicht dieser Ionen in Richtung des Hydroxylapatits verschoben. Eine Remineralisation des Läsionskörpers bzw. eine Kalziumphosphatpräzipitation an der Läsionsoberfläche kann somit stattfinden (LARSON & BRUUN 1994). Bei entsprechend niedriger Fluoridkonzentration scheint eine Intoxikation durch das Fluorid, selbst bei einem bei Patienten mit Xerostomie zu erwartenden relativen hohem Verbrauch, nicht wahrscheinlich (GELHARD et al. 1983). In-vivo-Studien zur Remineralisation der Zahnhartsubstanzen sind gegenwärtig nicht verfügbar.

Darüber hinaus wurde in einigen wenigen Studien die Wirkung von isolierten Basisstoffen, wie Carboxymethylcellulose, Muzin, Hydroxymethylcellulose, Xanthan gum und Carbopol 934P® auf den Zahnschmelz untersucht (Tab.V). Präparate auf CMC-Basis zeigten hierbei ein besseres Remineralisationsvermögen als solche auf Muzinbasis (GELHARD et al. 1983). Generell erschei-

nen jedoch niedrig-visköse Lösungen auf CMC- oder Muzinbasis positive Eigenschaften auf die Integrität des Zahnschmelzes zu haben. Der Zusatz von Sorbitol hatte dagegen einen negativen Effekt auf die Steigerung der Mikrohärt (VISSINK et al. 1985). Der Zusatz von Sorbitol zur Süßung in einigen CMC-basierenden Speichelersatzmitteln müsste demnach überdacht werden. Ein anderer Zuckeraustauschstoff, das Xylitol, könnte hierbei eine Alternative darstellen (VISSINK et al. 1985). Im Widerspruch zu den erwähnten Studien vermochte jedoch das hoch-visköse, auf Sorbitol basierende Produkt Oralube® die Zahnhartsubstanzen zu remineralisieren (KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002). Dies ist vermutlich auf die bereits erwähnten Elektrolyte zurückzuführen, wodurch die potenziell negativen Einflüsse des Sorbitols auf die Zahnhartsubstanzen wiederum ausgeglichen werden.

4 Schlussfolgerungen

Zur palliativen Therapie der Symptome der Xerostomie stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung (IMFELD 1984, LEVINE et al. 1987, SREEBNY 1989, VAN DER REIJDEN et al. 1999). Bei unzureichender Restaktivität der Speicheldrüsen stellt die Befeuchtung der Mundhöhle mit Hilfe von Speichelersatzmitteln die oftmals einzige Möglichkeit dar, die Mundtrockenheit zu lindern. Hierfür stehen diverse Produkte zur Verfügung, die sich vor allem in der Art des Verdickungsmittels und in der Zusammensetzung der Elektrolyte unterscheiden. Nur wenige kontrollierte Studien konnten signifikante Unterschiede in der sub-

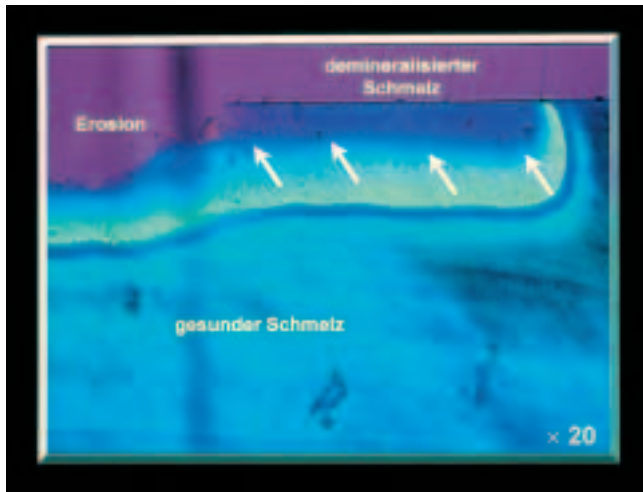


Abb. 3a Polarisationsmikroskopische Darstellung (Originalvergrößerung 20x; Imbibitionsmedium: Chinolin) nach Lagerung einer zuvor demineralisierten Schmelzprobe in Glandosane® für 14 Tage. Neben der Kontrolloberfläche, die nicht dem Speichersatzmittel ausgesetzt war (rechter Bildrand), sieht man den durch die In-vitro-Demineralisation entstandenen Läsionskörper (Pfeile) und die bekannten histologischen Zonen der Schmelzkaries. Die Lagerung in Glandosane® führte zu einer weiteren Demineralisation der Schmelzprobe und Erosion der Läsionsoberfläche (linker Bildabschnitt).

Fig. 3a Vue au microscope polarisant (agrandissement d'origine 20x; médium d'imbibition: chinoline) après stockage pendant 14 jours dans du Glandosane® d'un échantillon d'émail déminéralisé auparavant. A noter, à côté de la surface de contrôle qui n'avait pas été exposée au succédané salivaire (en marge droite de l'image), la présence d'un corps de lésion dû à la déminéralisation in vitro, ainsi que les zones typiques à l'histologie de carie de l'émail (flèches). Le stockage dans du Glandosane® a entraîné une progression de la déminéralisation de l'échantillon amélaire et une érosion de la surface de la lésion (partie gauche de l'image).

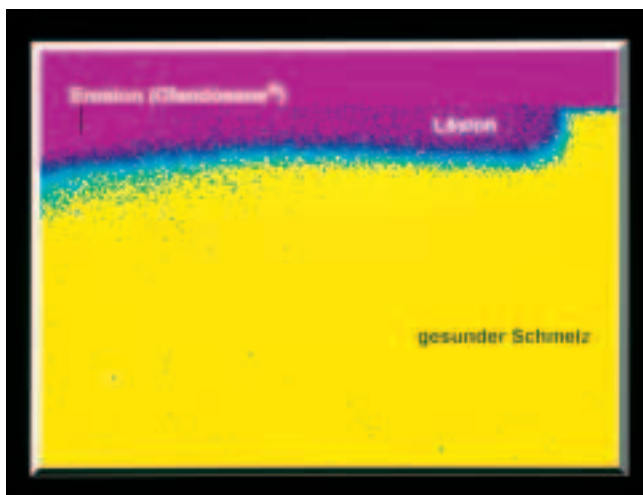


Abb. 3b Die Falschfarbendarstellung der mikroradiographischen Aufnahme der in Abb. 3a beschriebenen Schmelzprobe verdeutlicht den durch die Lagerung in Glandosane® hervorgerufenen voranschreitenden Mineralverlust und die Erhöhung der Läsionstiefe.

Fig. 3b La représentation en couleurs fausses de l'image microradiographique de l'échantillon représenté dans la fig. 3a confirme le manque minéral et l'augmentation de la profondeur de la lésion provoquées par le stockage dans du Glandosane®.

jektiven Beurteilung zwischen den verwendeten künstlichen Speicheln aufzeigen. Hierbei scheint die Viskosität eines Präparates eine untergeordnete Rolle zu spielen. Die Fähigkeit eines

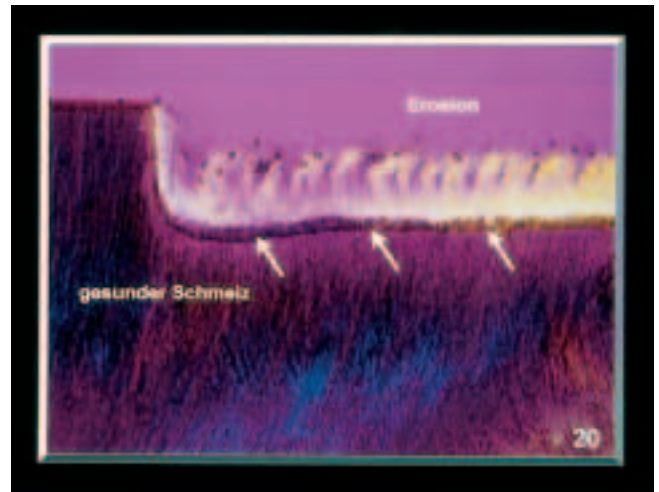


Abb. 4a Exemplarische Darstellung einer gesunden Schmelzprobe nach Lagerung in biotène® für 14 Tage (polarisationsmikroskopisches Bild, Originalvergrößerung 20x; Imbibitionsmedium: Chinolin). Deutlich sind der entstandene Läsionskörper (Pfeile) und die erodierte Oberfläche zu erkennen.

Fig. 4a Illustration à titre d'exemple d'un échantillon d'émail sain après stockage dans du biotène® pendant 14 jours (vue au microscope polarisant; agrandissement d'origine 20x; médium d'imbibition: chinoline). Les corps lésionnels (flèches) et l'érosion de la surface sont faciles à reconnaître.

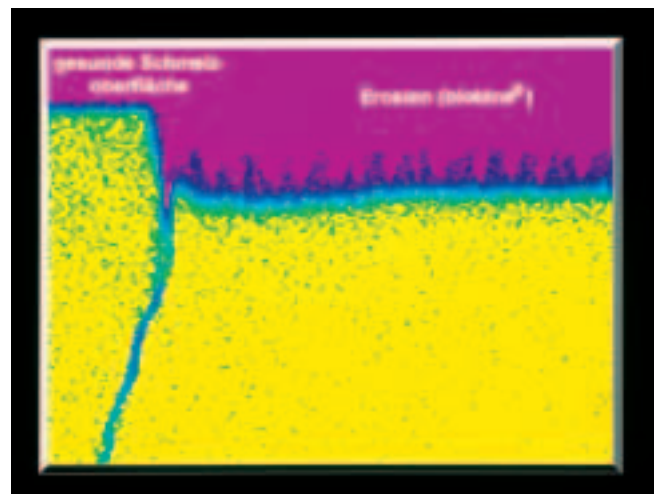


Abb. 4b Mikroradiographisches Bild (Falschfarbendarstellung) der in Abbildung 4a beschriebenen Schmelzprobe. Im Vergleich zum Kontrollbereich (linker Bildrand) ist eine deutliche Läsion mit ausgeprägtem Mineralverlust erkennbar.

Fig. 4b Représentation en couleurs fausses de l'image microradiographique de l'échantillon représenté dans la fig. 4a. En comparaison avec la zone de contrôle (en marge gauche de l'image), à noter une large zone de lésion avec une perte importante de minéraux.

Speichersatzmittels, sowohl die Mundschleimhaut als auch die Zähne mit anhaltender Wirkung zu benetzen, ist dagegen möglicherweise von grösserer Bedeutung (REEH et al. 1996, CHRISTERSSON et al. 2000).

Darüber hinaus sollten bezahnte Patienten keine Präparate verwenden, die eine demineralisierende Wirkung auf die Zahnhartsubstanzen besitzen. Zur Linderung der bei ausgeprägter Xerostomie auftretenden Beschwerden eignen sich fluoridhaltige Speichersatzmittel, die vorzugsweise auf Muzinbasis aufgebaut sind und darüber hinaus Kalzium und Phosphat enthal-

Tab. V Studien zum Einfluss der in Speichersatzmitteln enthaltenen Basisstoffe auf die Zahnhartschubstanz.

Basis	Quelle	Material und Methode	Ergebnisse
Muzin CMC	GELHARD et al. 1983	Jeweils 8 humane Schmelzproben pro Gruppe. Vergleich Muzin-, und CMC-Basis mit und ohne Fluorid.	Steigerung der Mikrohärtigkeit war mit der CMC-Lösung grösser, ebenso grössere Steigerung mit Fluorid.
Muzin CMC	VISSINK et al. 1985	Jeweils 5 humane Schmelzproben pro Gruppe. Vergleich der Wirkung auf die Mikrohärtigkeit von Lösungen mit Xylitol oder Sorbitol; CMC oder Muzin.	Sorbitol verhindert Gewinn an Mikrohärtigkeit stärker als Xylitol; Muzin mehr als CMC. Hohe Konzentrationen an Muzin oder CMC hemmen Steigerung der Mikrohärtigkeit ebenso.
CMC, HMC Xanthan gum porcines Muzin Carbopol 934P®	VAN DER REIJDEN et al. 1997	– Kristallwachstum von Hydroxylapatit (HAP) wurde durch Carbopol und CMC gehemmt. – Löslichkeit von HAP in Essigsäure wurde durch HMC und Xanthan gum nicht gehemmt. – Carbopol demineralisierte bovine Schmelzproben auf Grund seiner Affinität zu Calcium. Carbopol 934P® wird nicht als Basis für Speichersatzmittel empfohlen.	

Carboxymethylcellulose (CMC), Hydroxymethylcellulose (HMC)

ten (JOYSTON-BECHAL & KIDD 1987, 1991, KIELBASSA & SHOHADAI 1999, KIELBASSA & MEYER-LUECKEL 2001, KIELBASSA et al. 2001, MEYER-LUECKEL et al. 2002).

Zukünftige Studien sollten darauf zielen, die viskoelastischen Eigenschaften der in den Speichersatzmitteln enthaltenen Polymere und die Remineralisationsfähigkeit dieser Produkte zu verbessern. Eine antimikrobielle Wirkung gegen *Candida albicans* sowie parodontopathogene und kariogene Keime wäre darüber hinaus wünschenswert.

Summary

MEYER-LUECKEL H, KIELBASSA A M: **The use of artificial salivas in patients suffering from xerostomia** (in German). Schweiz. Monatsschr Zahnmed 112: 1037–1048 (2002)

For alleviation of the distressing symptoms of xerostomia various saliva substitutes are commercially available. The dental literature provides scanty information concerning the subjective relief of oral dryness obtained from the use of these products. Additionally, the rheological properties of the containing polymers, e.g. the viscosity and the lubrication, seem to influence the clinical acceptance of the artificial salivas. Moreover, a demineralizing effect on the dental hard tissues could be observed for some of these products *in vitro*. A saliva substitute having a remineralizing effect on dentin and enamel, showing preferable rheological properties as well as a long lasting relieve of oral symptoms of mouth dryness seems to be preferable.

Literaturverzeichnis

AAGAARD A, GODIKSEN S, TEGLERS P, SCHIODT M, GLENERT U: Comparison between new saliva stimulants in patients with dry mouth: a placebo-controlled double-blind crossover study. J Oral Pathol Med 21: 376–380 (1992)

AGUIRRE A, MENDOZA B, REDDY M S, SCANNAPIECO F A, LEVINE M J, HATTON M N: Lubrication of selected salivary molecules and artificial salivas. Dysphagia 4: 95–100 (1989)

ANDERSSON G, JOHANSSON G, ATTSTROM R, EDWARDSSON S, GLANTZ P O, LARSSON K: Comparison of the effect of the linseed extract Salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth. Gerodontology 12: 12–17 (1995)

BEN-ARYEH H, GUTMAN D, SZARGEL R, LAUFER D: Effects of irradiation on saliva in cancer patients. Int J Oral Surg 4: 205–210 (1975)

BJORNSTROM M, AXELL T, BIRKHED D: Comparison between saliva stimulants and saliva substitutes in patients with symptoms

related to dry mouth. A multi-centre study. Swed Dent J 14: 153–161 (1990)

BLIXT-JOHANSEN G, SJOHOLM K, WIESEL K, EK A C: The condition of the oral mucosa in institutionalized elderly patients before and after using a mucin-containing saliva substitute. Scand J Caring Sci 6: 147–150 (1992)

BRUDEVOLD F, GRON P, MC CANN H G: Physico-chemical aspects of the enamel saliva system. Adv Fluoride Res 3: 63–65 (1965)

CHRISTERSSON C E, LINDH L, ARNEBRANT T: Film-forming properties and viscosities of saliva substitutes and human whole saliva. Eur J Oral Sci 108: 418–425 (2000)

DAVIES A: Saliva substitutes or stimulants? Palliat Med 11: 254–255 (1997a)

DAVIES A: The management of xerostomia: a review. Eur J Cancer Care 6: 209–214 (1997b)

DAVIES A N, SINGER J: A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. J Laryngol Otol 108: 663–665 (1994)

DAVIES A N, DANIELS C, PUGH R, SHARMA K: A comparison of artificial saliva and pilocarpine in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. Palliat Med 12: 105–111 (1998)

DAVIES A N: A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. Palliat Med 14: 197–203 (2000)

DONATSKY O, JOHNSEN T, HOLMSTRUP P, BERTRAM U: Effect of Saliment on parotid salivary gland secretion and on xerostomia caused by Sjögren's syndrome. Scand J Dent Res 90: 157–162 (1982)

DREIZEN S, BROWN L R, HANDLER S, LEVY B M: Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes. Cancer 38: 273–278 (1976)

DUXBURY A J, THAKKER N S, WASTELL D G: A double-blind crossover trial of a mucin-containing artificial saliva. Br Dent J 166: 115–120 (1989)

EPSTEIN J B, STEVENSON-MOORE P: A clinical comparative trial of saliva substitutes in radiation-induced salivary gland hypofunction. Spec Care Dentist 12: 21–23 (1992)

FELDHEIM W, MIEHE S: Fluoridgehalt in Teeblättern. Z Lebensm Unters Forsch 169: 435–456 (1979)

FROST P M, GARDNER R M, PRICE A R, SINCLAIR G F: A preliminary assessment of intra-oral lubricating systems for dry mouth patients. Gerodontology 14: 54–58 (1997)

FURUMOTO E K, BARKER G J, CARTER-HANSON C, BARKER B F: Subjective and clinical evaluation of oral lubricants in xerostomic patients. Spec Care Dentist 18: 113–118 (1998)

- GELHARD T B, FIDLER V, S'GRAVENMADE E J, VISSINK A: Remineralization of softened human enamel in mucin- or CMC-containing artificial salivas. *J Oral Pathol* 12: 336–341 (1983)
- GUCHELAAR H J, VERMES A, MEERWALDT J H: Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer* 5: 281–288 (1997)
- GUIJARRO GUIJARRO B, LOPEZ SANCHEZ A F, HERNANDEZ VALLEJO G: Treatment of xerostomia. A review. *Med Oral* 6: 7–18 (2001)
- HAMADA T, NAKANE T, KIMURA T, ARISAWA K, YONEDA K, YAMAMOTO T, OSAKI T: Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *Am J Med Sci* 318: 146–151 (1999)
- HATTON M N, LEVINE M J, MARGARONE J E, AGUIRRE A: Lubrication and viscosity features of human saliva and commercially available saliva substitutes. *J Oral Maxillofac Surg* 45: 496–499 (1987)
- HEROD E L: The use of milk as a saliva substitute. *J Public Health Dent* 54: 184–189 (1994)
- IMFELD T: Oligosalie und Xerostomie II: Diagnose, Prophylaxe und Behandlung. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 94: 1083–1096 (1984)
- ITTHAGARUN A, WEI S H: Chewing gum and saliva in oral health. *J Clin Dent* 8: 159–162 (1997)
- JELLEMA A P, LANGENDIJK H, BERGENHENEGOUWEN L, VAN DER REIJDEN W, LEEMANS R, SMEELE L, SLOTMAN B J: The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. *Radiother Oncol* 59: 157–160 (2001)
- JOHANSSON G, ANDERSSON G, ATTSTROM R, GLANTZ P O, LARSSON K: The effect of Salinum on the symptoms of dry mouth: a pilot study. *Gerodontology* 11: 46–49 (1994)
- JOYSTON-BECHAL S, KIDD E A: The effect of three commercially available saliva substitutes on enamel in vitro. *Br Dent J* 163: 187–190 (1987)
- JOYSTON-BECHAL S, KIDD E A: New formulation for «Luborant» saliva substitute. *Br Dent J* 170: 174 (1991)
- KIELBASSA A M, SHOHDADAI S P: Die Auswirkungen von Speichelersatzmitteln auf die Läsionstiefe von demineralisiertem Schmelz. *Dtsch Zahnärztl Z* 54: 757–763 (1999)
- KIELBASSA A M, MEYER-LUECKEL H: Die Auswirkungen von Speichelersatzmitteln und Mundspüllösungen auf Dentin. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 111: 1060–1066 (2001)
- KIELBASSA A M, SHOHDADAI S P, SCHULTE-MONTING J: Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel. *Support Care Cancer* 9: 40–47 (2001)
- KLESTOV A C, WEBB J, LATT D, SCHILLER G, McNAMARA K, YOUNG D Y, HOBBS J, FETHERSTON J: Treatment of xerostomia: a double-blind trial in 108 patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 51: 594–599 (1981)
- LAGERLOF F, OLIVEBY A: Caries-protective factors in saliva. *Adv Dent Res* 8: 229–238 (1994)
- LARSON M J, BRUUN C: Caries chemistry and fluoride mechanisms of action. In: THYLSTRUP A, FEJERSKOV O (Eds.): *Textbook of clinical cariology*. Munksgaard, Copenhagen, pp. 231–257 (1994)
- LEVINE M J, AGUIRRE A, HATTON M N, TABAK L A: Artificial salivas: present and future. *J Dent Res* 66 (Spec No.): 693–698 (1987)
- LOCKHART P B: Oral complication of radiation therapy. In: PETERSON D E, ELIAS E G, SONIS S T (Eds.): *Head and neck management of the cancer patient*. Martinus Nijhoff, Boston, pp. 429–449 (1991)
- MARKS N J, ROBERTS B: A proposed new method for the treatment of dry mouth. *Ann R Coll Surg Engl* 65: 191–193 (1983)
- MATZKER J, SCHREIBER J: Synthetischer Speichel zur Therapie der Hyposalivation, insbesondere der radiogenen Sialadenitis. *Z Laryngol Rhinol Otol* 51: 422–428 (1972)
- MELLEMA J, HOLTERMANN H J, WATERMAN H A, BLOM C, S'GRAVENMADE E J: Rheological aspects of mucin-containing solutions and saliva substitutes. *Biorheology* 29: 231–249 (1992)
- MEYER-LUECKEL H, KIELBASSA A M, SCHULTE-MONTING J: The effect of commercially available saliva substitutes on pre-demineralized bovine dentin in vitro. *Oral Diseases* (im Druck) (2002)
- NAKAMOTO R Y: Use of a saliva substitute in postradiation xerostomia. *J Prosthet Dent* 42: 539–542 (1979)
- NIEUW AMERONGEN A V, ODERKERK C H, DRIESSEN A A: Role of mucins from human whole saliva in the protection of tooth enamel against demineralization in vitro. *Caries Res* 21: 297–309 (1987)
- NIEUW AMERONGEN A V, ODERKERK C H, VEERMAN E C: Interaction of human salivary mucins with hydroxyapatite. *J Biol Buccale* 17: 85–92 (1989)
- OLSSON H, AXELL T: Objective and subjective efficacy of saliva substitutes containing mucin and carboxymethylcellulose. *Scand J Dent Res* 99: 316–319 (1991)
- OLSSON H, AXELL T, CARLSSON A, BOGENTOFT C: Objective and subjective efficacy evaluation of various polymer-based saliva substitutes. *Scand J Dent Res* 101: 37–39 (1993)
- REEH E S, DOUGLAS W H, LEVINE M J: Lubrication of saliva substitutes at enamel-to-enamel contacts in an artificial mouth. *J Prosthet Dent* 75: 649–656 (1996)
- REGELINK G, VISSINK A, REINTSEMA H, NAUTA J M: Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* 29: 383–388 (1998)
- REMICK R, BLASBERG B, PATTERSON B, CARMICHAEL R, MILES J: Clinical aspects of xerostomia. *J Clin Psychiatry* 44: 63–65 (1983)
- RHODUS N L, BEREUTER J: Clinical evaluation of a commercially available oral moisturizer in relieving signs and symptoms of xerostomia in postirradiation head and neck cancer patients and patients with Sjogren's syndrome. *J Otolaryngol* 29: 28–34 (2000)
- RIEKE J W, HAFERMANN M D, JOHNSON J T, LEVEQUE F G, IWAMOTO R, STEIGER B W, MUSCOPLAT C, GALLAGHER S C: Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 661–669 (1995)
- ROBERTS B: A study of the viscosity of saliva at different shear rates in dentate and edentulous patients. *J Dent* 5: 303–309 (1977)
- ROBERTS B: Help for the dry mouth patient. *J Dent* 10: 226–231 (1982)
- S'GRAVENMADE E J, ROUKEMA P, PANDERS A: The effect of mucin-containing artificial saliva on severe xerostomia. *Int J Oral Surg* 3: 435–439 (1974)
- S'GRAVENMADE E J, VISSINK A: Mucin-containing lozenges in the treatment of intraoral problems associated with Sjogren's syndrome-A double-blind crossover study in 42 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75: 466–471 (1993)
- SHANNON I L, MCCRARY B R, STARCKE E N: A saliva substitute for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy to the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 44: 656–661 (1977)
- SHANNON I L, EDMONDS E J: Effect of fluoride concentration on rehardening of enamel by a saliva substitute. *Int Dent J* 28: 421–426 (1978)

- SHANNON I L, TRODAHL J N, STARCKE E N: Remineralization of enamel by a saliva substitute designed for use by irradiated patients. *Cancer* 41: 1746–1750 (1978)
- SINCLAIR G F, FROST P M, WALTER J D: New design for an artificial saliva reservoir for the mandibular complete denture. *J Prosthet Dent* 75: 276–280 (1996)
- SMITH G, SMITH A J, SHAW L, SHAW M J: Artificial saliva substitutes and mineral dissolution. *J Oral Rehabil* 28: 728–731 (2001)
- SREEBNY L M, SCHWARTZ S S: A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerodontology* 5: 75–99 (1986)
- SREEBNY L M: Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J* 39: 197–204 (1989)
- SWEENEY M P, BAGG J, BAXTER W P, AITCHISON T C: Clinical trial of a mucin-containing oral spray for treatment of xerostomia in hospice patients. *Palliat Med* 11: 225–232 (1997)
- TOLJANIC J A, ZUCUSKIE T G: Use of a palatal reservoir in denture patients with xerostomia. *J Prosthet Dent* 52: 540–544 (1984)
- VAN DER REIJDEN W A, VEERMAN E C, NIEUW AMERONGEN A V: Rheological properties of commercially available polysaccharides with potential use in saliva substitutes. *Biorheology* 31: 631–642 (1994)
- VAN DER REIJDEN W A, VAN DER KWAAK H, VISSINK A, VEERMAN E C, NIEUW AMERONGEN A V: Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 39: 57–63 (1996)
- VAN DER REIJDEN W A, BUIJS M J, DAMEN J J, VEERMAN E C, TEN CATE J M, NIEUW AMERONGEN A V: Influence of polymers for use in saliva substitutes on de- and remineralization of enamel in vitro. *Caries Res* 31: 216–223 (1997)
- VAN DER REIJDEN W A, VISSINK A, VEERMAN E C, NIEUW AMERONGEN A V: Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 58: 465–474 (1999)
- VERGO C T, KADISH S P: Dentures as artificial saliva reservoirs in the irradiated edentulous patient with xerostomia. A pilot study. *Oral Surg* 51: 229–232 (1981)
- VISCH L L, S'GRAVENMADE E J, SCHAUB R M, VAN PUTTEN W L, VISSINK A: A double-blind crossover trial of CMC- and mucin-containing saliva substitutes. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15: 395–400 (1986)
- VISSINK A, S'GRAVENMADE E J, PANDERS A K, VERMEY A, PETERSEN J K, VISCH L L, SCHAUB R M: A clinical comparison between commercially available mucin- and CMC- containing saliva substitutes. *Int J Oral Surg* 12: 232–238 (1983)
- VISSINK A, S'GRAVENMADE E J, PANDERS A K, OLTHEF A, VERMEY A, HUISMAN M C, VISCH L L: Artificial saliva reservoirs. *J Prosthet Dent* 52: 710–715 (1984a)
- VISSINK A, WATERMAN H A, S'GRAVENMADE E J, PANDERS A K, VERMEY A: Rheological properties of saliva substitutes containing mucin, carboxymethylcellulose or polyethylenoxide. *J Oral Pathol* 13: 22–28 (1984b)
- VISSINK A, S'GRAVENMADE E J, GELHARD T B, PANDERS A K, FRANKEN M H: Rehardening properties of mucin- or CMC-containing saliva substitutes on softened human enamel. Effects of sorbitol, xylitol and increasing viscosity. *Caries Res* 19: 212–218 (1985)
- VISSINK A, DE JONG H P, BUSSCHER H J, ARENDS J, S'GRAVENMADE E J: Wetting properties of human saliva and saliva substitutes. *J Dent Res* 65: 1121–1124 (1986a)
- VISSINK A, HUISMAN M C, S'GRAVENMADE E J: Construction of an artificial saliva reservoir in an existing maxillary denture. *J Prosthet Dent* 56: 70–74 (1986b)
- VISSINK A, SCHAUB R M, VAN RIJN L J, S'GRAVENMADE E J, PANDERS A K, VERMEY A: The efficacy of mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology* 6: 95–101 (1987)
- VISSINK A, S'GRAVENMADE E J, PANDERS A K, VERMEY A: Treatment of hyposalivation. *Ear Nose Throat J* 67: 179–185 (1988)
- YU H, OHO T, XU L: Effects of several tea components on acid resistance of human tooth enamel. *J Dent* 23: 101–105 (1995)