

W. Buchalla¹

Multitalent Speichel: Bekanntes und Neues zu Zusammensetzung und Funktion

Multi-talented saliva: known and unknown aspects in composition and function



W. Buchalla

Der Speichel spielt für die Aufrechterhaltung der Mundgesundheit eine zentrale Rolle, indem er eine Vielzahl von Funktionen erfüllt. Viele dieser Funktionen dienen nicht nur der oralen, sondern auch der allgemeinen Gesundheit. Der Speichel ist das Produkt der drei paarig angelegten großen Speicheldrüsen, und einer Vielzahl von kleinen Speicheldrüsen, die in der gesamten Mundschleimhaut gefunden werden können. Die verschiedenen Speicheldrüsen produzieren ein in Zusammensetzung und Eigenschaften sehr unterschiedliches Sekret. Die Menge und Zusammensetzung des Speichels hängt von einer Vielzahl an Faktoren ab, unter anderem von mechanischen, olfaktorischen oder gustatorischen Stimuli, der Tageszeit, Stress, Alter oder einer Medikamenteneinnahme. Zu den Aufgaben des Speichels gehört die Ausbildung eines Schutzfilms über die Schleimhäute, um vor Toxinen, Karzinogenen und mechanischen Schäden zu schützen. Der Ausbildung eines Schutz-, und Schmierfilmes über die Zahnoberfläche, dem erworbenen Zahnoberhäutchen, oder Pellikel, kommen zwei entscheidende Aufgaben zu. Zum einen bildet das Pellikel einen Schutz vor Demineralisation der Zahnoberfläche und schützt vor Erosion durch Säuren. Zum anderen reduziert das Pellikel als eine Art Schmierfilm die Reibung bei Zahn-zu-Zahn-Kontakten und beim Kauen und ist damit eine Voraussetzung, dass sich die Zähne unter normalen Bedingungen nur relativ wenig abnützen.

Von den im Speichel enthaltenen Mineralien liegen Kalzium und Phosphat bei neutralem pH-Wert in einer übersättigten Konzentration vor. Über Diffusionsvorgänge durch die dentale Plaque und das Pellikel trägt diese Übersättigung dazu bei, die Entstehung von Karies zu verlangsamen oder zu verhindern.

Unverzichtbar für die zahlreichen Funktionen zur Aufrechterhaltung der Mundgesundheit sind die im Speichel erhaltenen Proteine. Diese sorgen dafür, dass die in Übersättigung vorliegenden Kalziumphosphate weder in den Speicheldrüsen, noch in der Mundhöhle ausfallen. Antibakterielle Eigen-

Saliva is most important in maintaining good oral health by fulfilling multiple tasks. Many of these functions are not only beneficial for oral health, but for health in general.

Saliva is the end-product of the three paired major salivary glands and many small glandules that are scattered across the oral mucosa. The different salivary glands produce a secretion, which differs in composition and properties. Many different factors influence the composition and amount of saliva produced, such as mechanic, olfactory and gustatory stimuli, time of the day, stress, age or use of drugs and medication. Among the tasks saliva has to fulfil, is the formation of a protective film on the mucosa, in order to protect from toxins, carcinogens, and mechanic damage and injury. The formation of a protective film on the teeth, called the acquired pellicle, serves two major purposes. The pellicle protects from demineralization of the tooth surface to a certain degree, particularly from erosive loss of dental hard tissue due to extrinsic or intrinsic acids. Furthermore, the pellicle acts as lubrication in order to reduce friction between teeth and during chewing. The pellicle is a prerequisite for the relatively minor substance loss of dental hard tissue during "normal" conditions.

At neutral pH calcium and phosphate are supersaturated in saliva with respect to tooth minerals. Thus, the development of caries is reduced, which is a diffusion-controlled process due to presence of the pellicle or dental plaque on the tooth surface.

The salivary proteins are essential for the multiple functions of saliva in order to maintain good oral health. It is the proteins that prevent precipitation of supersaturated calcium and phosphate within saliva inside and outside the salivary glands. Antibacterial proteins control number and type of bacteria present in the oral cavity. However, only a few salivary proteins have been the object of thorough investigations, although more than 2.000 proteins have been identified in saliva. It is highly likely that many functions

¹ Universität Zürich, Zentrum für Zahnmedizin, Klinik für Präventivzahnmedizin, Parodontologie und Kariologie, Plattenstrasse 11, 8032 Zürich

Peer-reviewed article: eingereicht: 02.04.2012, revidierte Fassung akzeptiert: 15.05.2012

DOI 10.3238/dzz.2012.0438-0446

schaften der Speichelproteine tragen dazu bei, die im Mund vorhandene Anzahl an Bakterien zu kontrollieren und deren Zusammensetzung zu beeinflussen. Obwohl heute über 2.000 Proteine im Speichel bekannt sind, sind nur wenige bisher genauer untersucht worden. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass viele protektiven Funktionen und Wirkmechanismen des Speichels noch nicht bekannt sind.

Schlussfolgerung: Der Speichel begünstigt die Mundgesundheit mit einer Vielzahl an Mechanismen und leistet einen bedeutenden Beitrag zur Aufrechterhaltung der Allgemeingesundheit.

(Dtsch Zahnärztl Z 2012, 67: 438–446)

Schlüsselwörter: Speichel, Schutz, Pellikel, Protein, Remineralisation, antibakteriell

1 Einleitung

Täglich produziert der Mensch ca. 0,5–1 Liter Speichel. Der Speichel spielt eine bedeutende Rolle in zum Teil lebenswichtigen physiologischen Prozessen. So wäre z. B. ohne den Speichel eine normale Nahrungsaufnahme nicht möglich. Der Kauvorgang wäre stark behindert und schmerzhaft und würde zu Verletzungen von Gingiva und Mundschleimhaut führen. Schlussendlich wäre auch das Herunterschlucken der gekauten Nahrung nicht durchführbar. Neben dieser direkt nachvollziehbaren Funktion bedient der Speichel aber auch viele Schutzfunktionen für die Schleimhäute und die Zahnhartsubstanzen. Mit seinen Funktionen trägt der Speichel entscheidend zur Gesunderhaltung des Mund- und Rachenraumes bei und leistet einen wichtigen Beitrag zur Gesunderhaltung des gesamten Organismus. Im Folgenden sollen einige grundlegende Eigenschaften des Speichels dargestellt werden.

2 Allgemeine Eckpunkte zum Speichel

90 % des DrüsenSpeichels wird von den drei paarigen Speicheldrüsen (Parotis, Sublingualis und Submandibularis) gebildet. Die restlichen 10 % entstammen den über die Mundschleimhaut verteilten kleinen Speicheldrüsen. Im Gegensatz zu den von den Speicheldrüsen sezernierten DrüsenSpeichel enthält der Gesamtspeichel noch Spuren von Parodontalflüssigkeit, Zellabschilferungen

of salivary proteins are not known to date.

Conclusion: Saliva promotes oral and general health through a variety of mechanisms.

Keywords: saliva, protection, pellicle, protein, remineralization, anti-bacterial

der Mucosa, Bakterien und weitere Komponenten aus der Nahrung, Blut oder bakteriellen Ursprungs [2].

Der Speichel der verschiedenen Speicheldrüsen unterscheidet sich in Konsistenz und Zusammensetzung und der Fließrate. Die kleinen Speicheldrüsen sezernieren den am stärksten mukösen Speichel. Der Speichel der Glandulae sublinguales und submandibulares ist ebenfalls relativ mukös und macht den Hauptbestandteil des Ruhespeichels aus. Dahingegen wird der Parotisspeichel vor allem bei Stimulation gebildet und ist stark serös.

Die chemische Zusammensetzung des Speichels hat Ähnlichkeit mit der Zusammensetzung des Blutplasmas, unterscheidet sich aber deutlich in einigen wichtigen Punkten (Tab. 1).

Die Speichelsyntheseleistung der einzelnen Speicheldrüsen wird zentralnervös gesteuert. Afferente Nervenfasern aus dem N. trigeminus (Mastikation) und den N. Facialis und N. Glossopharyngeus (Geschmack) sind über die nuclei salivarii inferii und superii im unteren Hirnstamm mit efferenten Fasern (Sympaticus, Parasympathicus) verschaltet, wobei die Nuclei auch von zentralen, übergeordneten Zentren beeinflusst werden. Schlussendlich wird der Speichel in den Acini der Speicheldrüsen gebildet, indem die Zellen der Acinuswand aktiv, das heißt unter Energieverbrauch, Chlorid-Ionen in das Acinuslumen pumpen und gleichzeitig Kalium-Ionen nach extrazellulär außerhalb des Acinuslumens fördern. In einem passiven Diffusionsprozess strömen dann Wasser und Natrium vor allem

durch extrazelluläre Kanäle in das Acinuslumen. Es entsteht so ein PrimärSpeichel mit einer zunächst hohen Osmolarität. Dieser Speichel wird auf seinem Weg durch die Drüsengänge, die weniger wasserdurchlässig sind als die Acinuswand, stark modifiziert. Natrium und Kalium werden reabsorbiert, während Kalium und Bicarbonat in das Lumen der Drüsengänge abgegeben werden [2].

Insgesamt werden in Ruhe, das heißt im Wachzustand ohne speichelflussanregende Reize bei gesunden Menschen ca. 0,3 ml/min Speichel gebildet, während bei Stimulation (stimulierter Speichelfluss) ca. 1,5 ml/min erzeugt werden (Tab. 2). Dabei gibt es aber große interindividuelle Unterschiede. Der individuelle Speichelfluss wird von einer Vielzahl an Parametern beeinflusst. Hierzu zählen der Hydrationszustand des Körpers, Stimuli wie z. B. Gerüche, die Nahrungsaufnahme, visuelle Eindrücke, aber auch Medikamente, Nikotin und Drogen (z. B. Marihuana). Während des Schlafens kommt der Speichelfluss fast vollständig zum Erliegen. Auch tagsüber schwankt der Fluss des Ruhespeichels zwischen kleineren Werten morgens und spät abends und einem Maximum am frühen Abend [4].

3 Funktionen und Schutzfunktionen des Speichels

Der Speichel erfüllt vielerlei Funktionen, die hier im Überblick genannt werden sollen. Einige Aspekte werden

		Speichel [mM]	Plasma [mM]
Anorganische Bestandteile	Ca ²⁺	1–2	2.5
	Mg ²⁺	0.2–0.5	1.0
	Na ⁺	6–26	140
	K ⁺	14–32	4
	NH ₄ ⁺	1–7	0.03
	H ₂ PO ₄ ⁻ /HPO ₄ ²⁻	2–23	2
	Cl ⁻	17–29	103
	HCO ₃ ⁻	2–30	27
	F ⁻	0.0005–0.005	0.001
	SN ⁻	0.1–2.0	–
Organische Bestandteile	Harnstoff (Erwachsene)	2–6	5
	Harnstoff (Kinder)	1–2	–
	Harnsäure	0.2	3
	Freie Aminosäuren	1–2	2
	Freie Glucose	0.05	5
	Milchsäure	0.1	1
	Fettsäure (mg/l)	10	3.000
Makromoleküle	Proteine	1.400–2.000	70.000
	Glycoproteine	110–300	1.400
	Amylase	380	–
	Lysozym	109	–
	Peroxidase	3	–
	IgA	194	1.300
	IgG	14	1.3000
	IgM	2	1.000
	Lipide	20–30	5.500

Tabelle 1 Zusammensetzung von Speichel und Blutplasma (modifiziert nach [18]). Viele Bestandteile weisen im Speichel und Blutplasma eine ähnlich hohe Konzentration auf. Bei einigen Bestandteilen zeigen sich aber zum Teil erhebliche Konzentrationsunterschiede.

Table 1 Composition of saliva and blood-plasma (modified based on [18]). Many components have similar concentrations in saliva and plasma, while few differ significantly.

im weiteren Verlauf näher ausgeführt. Die Nahrungsaufnahme wird durch die Bolusbildung erst möglich. Jedoch ist der Speichel auch für das Ge-

schmackempfinden unabdingbar, durch in Lösung bringen und Verteilen von Geschmacksstoffen oder z. B. durch die relativ geringe Osmolarität,

die die Geschmacksempfindung „salzig“ erst ermöglicht. Der Speichel enthält Enzyme für die Vorverdauung (Amylase, Lipasen, und Proteasen), al-

Tabelle a: Ruhespeichel [ml/min]				
Studie	Speichelart	n	MW	SD
Andersson et al. (1974)	Gesamt	100	0.39	0.21
Becks and Wainwright (1943)	Gesamt	661	0.32	0.23
Heintze et al. (1983)	Gesamt	629	0.31	0.22
Shannon and Frome (1973)	Gesamt	50	0.32	0.13
Shannon (1967)	Parotis	4.589	0.04	0.03
Enfors (1962)	Submandibularis	54	0.10	0.08
Median Gesamtspeichel			0.32	-----

Tabelle b: Stimulierter Speichel [ml/min]					
Studie	Speichelart	Stimulus	n	MW	SD
Heintze et al. (1983)	Gesamt	Paraffin	629	1.6	2.1
Shannon and Frome (1973)	Gesamt	Kaugummi	200	1.7	0.6
Shannon et al. (1974)	Parotis	Kaubonon	368	1.0	0.5
Mason et al. (1975)	Parotis	Zitronensaft	169	1.5	0.8
Ericson et al. (1972)	Submandibularis	1% Zitronensäure	28	0.8	0.4
Median Gesamtspeichel				1.6	-----

Tabelle 2 Speichelfließraten nach [6]. n = Anzahl Probanden, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Table 2 Salivary flow rates according to [6]. n = number of volunteers, MW = mean value, SD = standard deviation.

lerdings scheint die Vorverdauung im Speichel eine nur untergeordnete Rolle zu spielen.

Die Zähne werden durch den Speichel auf vielfältige Art geschützt. Speichelfluss führt zu einer raschen Clearance von Nahrungsbestandteilen aus der Mundhöhle. Zusätzlich besitzt der Speichel mehrere Puffersysteme, um einen pH-Abfall abzufedern. Die im Speichel enthaltenen mukösen Proteine und die Ausbildung eines Pellikels tragen zum Schutz der Zähne vor Säure und mechanischer Abnutzung bei. Die im Speichel enthaltenen Mineralien verhindern, bzw. reduzieren in Zusammenhang mit einigen Proteinen die Demineralisation unter kariogenen Bedingungen und sind Voraussetzung für eine Remineralisation bei entsprechenden pH-Schwankungen, z. B. in der Plaqueflüssigkeit. Vielen der im Speichel

enthaltenen Proteinen werden antimikrobielle Eigenschaften gegenüber Bakterien, Pilzen und Viren zugeschrieben.

4 Die Spülfunktion – Clearance

Hohe Konzentrationen an sauren und kariogenen Nahrungsbestandteilen können die Zahnhartsubstanz und orale Schleimhaut schädigen. Der Körper hat daher ein Interesse daran, derartige Bestandteile zu verdünnen und aus der Mundhöhle zu entfernen. Das Grundprinzip hierzu wurde in einem Modell vorgestellt [7], welches die Spülfunktion des Speichels mit dem stimulierten Speichelfluss und dem Schluckakt in Zusammenhang bringt (Abb. 1). Die Mundhöhle entspricht in diesem Modell einem Gefäß mit Überlauf. Bei Hinzufügen von z. B. Säure oder Zucker in das

mit etwas Flüssigkeit (Speichel) gefüllte Gefäß registrieren Geschmacksrezeptoren eine erhöhte Konzentration, worauf der Speichelfluss an Menge zunimmt. Dies erfolgt so lange, bis der Überlauf erreicht ist, wodurch das Gefäß wieder fast vollständig geleert wird (Schluckakt). Je nach noch bestehender Konzentration von z. B. Säure oder Zucker füllt und leert sich das Gefäß in Folge, bis die Konzentration des „Schadstoffes“ unter eine bestimmte Schwelle sinkt. Neben dieser im Großen betrachteten Spülfunktion spielt aber auch die Fließgeschwindigkeit des sich über die Zahnoberfläche bewegenden Speichelfilms eine Rolle.

Für eine einfache Modellrechnung ergibt sich bei 1 cm³ Speichel, welcher sich auf 200 cm² intraorale Oberfläche gleichmäßig verteilt, eine Filmdicke von weniger als 0.1 mm [3]. Aufgrund der Lokalisation und unterschiedlichen

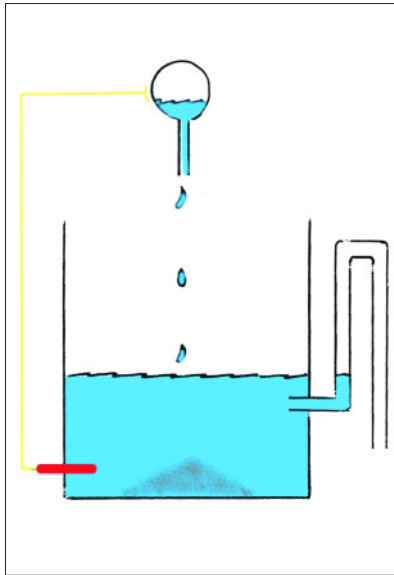


Abbildung 1 Modell für die Spülfunktion (Clearance) nach [7]. Nach Aufnahme von z. B. Zucker erhöht sich die Konzentration im Speichel. Dies wird von Rezeptoren wahrgenommen (roter Sensor), wodurch es zu einem stärkeren Speichelfluss kommt. Ab einer gewissen Speichelmenge wird ein Schluckvorgang ausgelöst, wodurch es zur Elimination eines Teils des Zuckers kommt.
Figure 1 Model for salivary clearance according to [7]. The sugar concentration in saliva will be elevated following consumption of sugar, which will be recognized by receptors (red sensor), resulting in an increased salivary flow. At a certain amount of saliva in the mouth, the swallowing reflex will be triggered, which leads to elimination of a part of the sugar from the oral cavity.

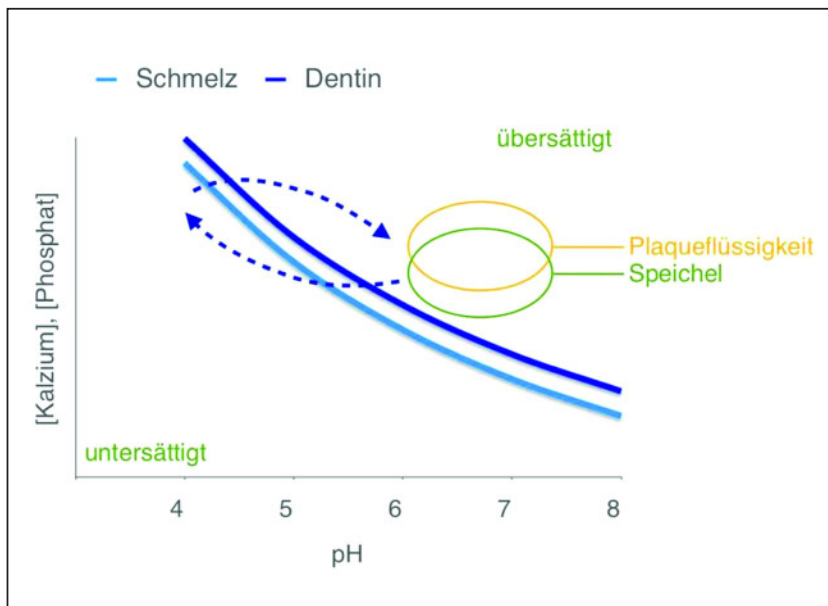


Abbildung 2 Kalzium und Phosphatkonzentration in Lösung in Abhängigkeit vom pH-Wert (schematische Darstellung nach [16]). Die Löslichkeitsisothermen für Schmelz und Dentin (blaue Linien) markieren die Kalzium- und Phosphatkonzentration in Abhängigkeit vom pH-Wert, ab welcher Schmelz bzw. Dentin in Lösung gehen, bzw. wieder präzipitieren. Im Normalzustand (bei Abwesenheit von Nahrung) sind Speichel und Plaqueflüssigkeit bezogen auf Schmelz und Dentin mit Kalzium und Phosphat übersättigt. Bei einem nahrungsbedingten pH-Abfall in Plaque oder Speichel kommt es zum Unterschreiten der Löslichkeitsisotherme (gestrichelter Pfeil unten). Infolgedessen gehen Kalzium und Phosphat aus Schmelz bzw. Dentin in Lösung. Nach einiger Zeit steigt der pH wieder an und die Löslichkeitsisotherme werden wieder überschritten (gestrichelter Pfeil oben). In diesem Zustand ist die Demineralisation gestoppt und eine Remineralisation möglich.

Figure 2 Concentrations of calcium and phosphate in relation to pH (schematic illustration following [16]). The solubility isotherms for enamel and dentine (blue lines) delineate the concentration of calcium and phosphate at which enamel and dentine starts to dissolve, or remineralize, respectively. Usually, in the absence of digestible carbohydrates, saliva and plaque-fluid are calcium and phosphate supersaturated with respect to enamel and dentine. Mineral concentrations may fall below the solubility-isotherms (lower dotted arrow) as a consequence of a pH drop due to nutritional intake. The pH will rise again after a while, and the solubility isotherms will be exceeded again (upper dotted arrow). In the latter situation demineralization of dental hard tissue is stopped and remineralisation may occur.

Fließraten der Speicheldrüsen schwankt die Fließgeschwindigkeit des Speichelfilms stark. So wurde im Unterkiefer für die Lingualflächen der Schneidezähne eine Filmgeschwindigkeit von 8 mm/min angegeben, für die Bukkalflächen der Molaren hingegen eine von nur 1 mm/min [5]. Dies könnte das häufigere Auftreten von Zahnhalskaries an den Bukkalflächen erklären. Eine höhere Filmgeschwindigkeit begünstigt nicht nur die Spülfunktion an sauberen Zahnoberflächen, sondern auch bei einem vorhandenen Biofilm (Plaque), da die in der Plaque vorhandenen Substanzen über Diffusion nach außen gelangen. Ist durch eine erhöhte Filmgeschwindigkeit des Speichels der Diffusionsgradient erhöht, bedeutet dies, dass z. B. in der Plaque vorhandene Säure dadurch schneller aus der Plaque entfernt wird.

5 Die Pufferfunktion

Der Speichel verfügt über mehrere Mechanismen, den pH-Wert bei Säurezufuhr abzupuffern. Der stärkste Puffer im Speichel geht vom vorhandenen Bicarbonat aus. Dieser Puffer ist in dem für die Zahnhartsubstanzen relevanten Bereich von pH 5.1–7.1 wirksam [2]. Die Konzentration an **Bicarbonat** bei geringer Speichelfließrate ist jedoch relativ gering, so dass die Pufferfunktion in diesem Fall nur eingeschränkt vorhanden ist. Allerdings nimmt die Bicarbonatkonzentration mit der Fließrate des Speichels überproportional zu. Insbesondere bei hohen Speichelfließraten besteht daher eine durchaus wirksame Bicarbonatkonzentration. Die gesteigerte Speichelfließrate bei Zufuhr von sauren Nahrungsmitteln hat also nicht nur einen Spüleffekt, sondern trägt auch über eine gesteigerte Pufferwirkung zur Neutralisation von Säure bei.

Der **Phosphatpuffer** im Speichel hat seinen Wirkungsbereich vor allem zwischen pH 6.1–8.1 und ist der Hauptpuffer im Ruhespeichel. Allerdings ist seine Wirksamkeit aufgrund des hohen pH-Optimums und der für eine relevante Pufferwirkung zu kleinen Phosphatkonzentration nur gering.

Der **Proteinpuffer**, bestehend aus einer Vielzahl an Proteinen, hat einen weiten nutzbaren Bereich von pH 3.3–7.2. Die Konzentration der entspre-

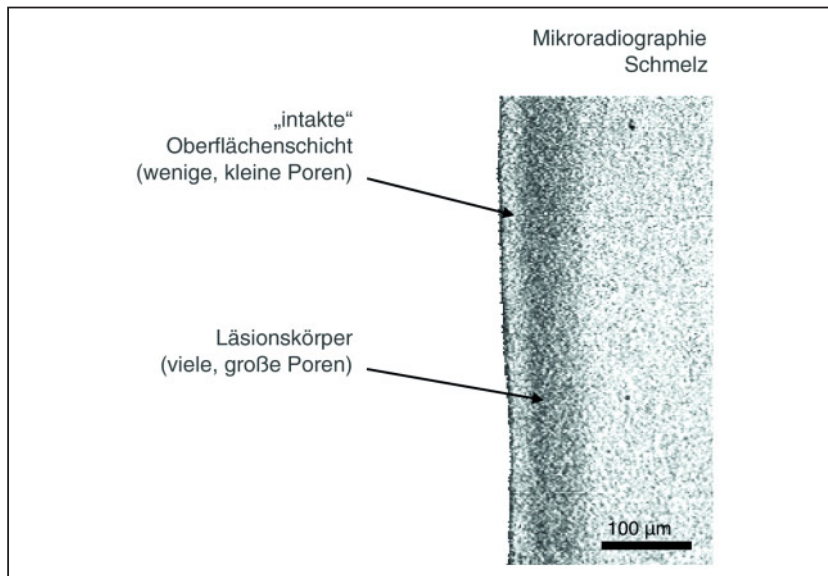


Abbildung 3 Mikroradiographie einer initialkariösen Läsion senkrecht zur Schmelzoberfläche. An der Schmelzoberfläche zeigt sich eine ca. 20 µm dicke helle, nur wenig demineralisierte Schicht (intakte Oberflächenschicht), welche sich deutlich von dem stärker demineralisierten, porösen Läsionskörper unterscheidet.

Figure 3 Microradiograph of an initial caries lesion perpendicular to the enamel surface. A 20 µm thick layer that is only little demineralised appears at the enamel surface (intact surface layer). Below this layer the more severely demineralised, porous body of the lesion can be seen.

chenden Proteine ist für eine relevante Pufferwirkung aber zu gering.

6 Demineralisation und Remineralisation der Zahnhartsubstanz

6.1 Speichel – eine mit Kalzium und Phosphat übersättigte Lösung

Es ist kein Zufall, dass der Mensch seine Zähne bis ins hohe Alter behalten kann, ohne dass diese sich vorzeitig auflösen. Der Grund liegt darin, dass Zähne in einer Lösung, dem Speichel, baden, die bezogen auf die Mineralsalze der Zahnhartsubstanz mit Kalzium und Phosphat übersättigt ist. Es kommt in diesem Gleichgewichtszustand daher nicht zu einer Auflösung der Mineralsalze in Schmelz und Dentin (vor allem modifiziertes, selten reines Hydroxylapatit und Fluorhydroxylapatit). Würde der Speichel nur aus Wasser bestehen, käme es im Lauf der Zeit zur vollständigen Auflösung der Zahnhartsubstanz. Nur in bestimmten, aber oft wiederkehrenden Fällen, z. B. bei Zufuhr eines sauren Ge-

tränkes, oder aber an der Zahnoberfläche unter einer Plaqueschicht nach Nahrungsaufnahme, verschiebt sich das Lösungsgleichgewicht durch einen starken Anstieg an Wasserstoff-Ionen. Hierdurch kommt es zur Auflösung der Zahnhartsubstanz. In gewissem Umfang ist die Demineralisation von Schmelz und Dentin bzw. Zement reversibel (Abb. 2). Solange die entsprechende Zahnhartsubstanz strukturell ausreichend organisiert bleibt, können bei Anstieg des pH-Wertes Kalzium und Phosphat, insbesondere unter Mitwirkung von Fluorid, in vorhandene Porositäten wieder eingebaut werden.

6.2 Warum fällt Kalziumphosphat im Speichel nicht aus?

Wenn der Speichel aber eine – bezogen auf z. B. Hydroxylapatit und andere Mineralien der Zahnhartsubstanzen – an Kalzium und Phosphat übersättigte Lösung ist, muss die Frage gestellt werden, warum diese Mineralsalze nicht spontan ausfallen. Der Grund hierfür sind bestimmte Proteine im Speichel, die dies verhindern. Der Speichel hat daher die doppelte Aufgabe, genügend Kalzium und Phosphat bereit zu stellen, deren

vorzeitige Präzipitation aber, insbesondere auch in den Speicheldrüsen, zu verhindern [16]. Statherine sind Proteine, die die spontane Präzipitation von Kalziumphosphaten im Speichel verhindern und bei Vorliegen von Kalzium-Phosphat-Kristallen im Speichel ein Kristallwachstum inhibieren [11]. Damit es aber auch an der Zahnoberfläche nicht zu einer überschießenden Präzipitation von Kalziumphosphaten kommt (Ausnahme Zahnstein, siehe weiter unten), gibt es Proteine aus der Gruppe der prolinreichen Proteine (PRP), die eine gute Adsorption auf der Zahnoberfläche aufweisen und die Präzipitation von Kalziumphosphaten an der Oberfläche verhindern. Die prolinreichen Proteine sind daher auch Bestandteil des erworbenen Zahnoberhäutchens (Pellikel).

6.3 Warum können Kalziumphosphate in einer kariösen Läsion präzipitieren, wenn dies im Speichel unterdrückt wird?

Obwohl die Präzipitation von Kalziumphosphaten im Speichel und an der Zahnoberfläche mit Hilfe von Statherinen und prolinreichen Proteinen unterdrückt wird, kann eine initialkariöse Läsion remineralisieren. Dies liegt an der Größe der für die Inhibition verantwortlichen Proteine. Aufgrund ihrer Größe sind diese Proteine nicht in der Lage in die relativ kleinen Porositäten der intakten Oberflächenschicht einer initialkariösen Läsion einzudringen (Abb. 3). Die kleinen Kalzium- und Phosphat-Ionen hingegen können durch die Porositäten an der Oberfläche einer Initialkaries diffundieren. Dies bedeutet, dass der präzipitationshemmende Effekt der daran beteiligten Proteine sich nicht auf initialkariöse Zahnhartsubstanz auswirkt, solange die Poren an der Oberfläche klein genug sind [8].

6.4 Warum entsteht Zahnstein?

Obwohl die spontane Präzipitation von Kalziumphosphaten im Speichel durch die beschriebenen Proteine wirksam verhindert wird, kommt es bei fast allen Patienten zur Bildung von Zahnstein. Bei genauerem Hinsehen fällt aber auf, dass sich Zahnstein zum einen vor allem in der Nähe von Speichelausführungsgängen bildet, das heißt in Bereichen mit einer hohen Filmgeschwindigkeit. Entscheidend aber ist, dass sich der Zahn-

Aufgaben von Proteinen des Speichels

Verantwortlich für die Speichelviskosität

Befeuchtung, Isolation und Schmierfilm für die oralen Schleimhäute

- Schutzfunktion (Carzinogene, Toxine, Mikroorganismen und Viren)

Schmierfilm und „Shockabsorber“ für die Zahnhartsubstanz

Aufrechterhaltung der Ca/PO_4 -Übersättigung durch Präzipitationsinhibition

Unterstützung der Geschmacksempfindung

- Carboanhydrase VI (Gustin)
- geringe Osmolarität: Geschmacksempfinden für „salzig“

Vorverdauung (Amylase, linguale Lipase)

- Hydrolyse des $\alpha(1-4)$ Glycosid-Bindung in Stärke, Glycogen etc.
- Geschmacksempfindung für „süß“

antibakterielle Funktion

verbesserte Wundheilung (Wachstumsfaktoren)

Tabelle 3 Einige Aufgaben der Speichelproteine.

Table 3 Selection of tasks of salivary proteins.

stein auch dort nur bildet, wenn Plaque vorhanden ist. Dies ist deshalb möglich, weil die präzipitationshemmenden Proteine kaum in die Plaque eindringen können bzw. in der Plaque von bakteriellen Proteasen zerstört werden können, während Kalzium und Phosphat in so hoher Konzentration in die Plaque diffundieren, dass es dort – unter geeigneten Bedingungen – zur Präzipitation verschiedener Kalziumphosphate kommen kann [16]. Dies erklärt auch, warum Zahnstein in der Regel von einer Schicht Plaque bedeckt ist.

7 Proteine im Speichel

Die Proteine des Speichels kommen zwar nur in einer Konzentration von 1–2 g/l im Speichel vor, aber sie haben einen entscheidenden Einfluss auf die Eigenschaften des Speichels [2]. Zwar enthält der Speichel vereinzelt auch Proteine, die im Blutserum vorkommen, der überwiegende Anteil besteht aber aus Proteinen, die in den Speicheldrüsen abgesondert werden, wobei der Parotispeichel – verglichen mit dem Sekret der übrigen Speicheldrüsen – den geringsten Proteinanteil hat. Insgesamt enthält der Speichel über 2.000 Proteine mit einem Molekulargewicht im Bereich von

< 40 bis > 1000 kDa, bei welchen es sich fast ausschließlich um Glycoproteine, also um Aminosäure-Ketten mit Kohlenhydrate-Seitenketten handelt. Obwohl es inzwischen zahlreiche Forschungsaktivitäten im Bereich der Speichelproteine gibt, ist die Funktion vieler Proteine bisher unbekannt. Die bisher gefundenen Erkenntnisse lassen aber schon den Schluss zu, dass die Speichelproteine verschiedenste und wichtige Aufgaben innehaben [14] (Tab. 3).

7.1 Proteine begünstigen die Verdauung

Die im Speichel vorliegenden mukösen Glycoproteine, insbesondere Mucin und prolinreiche Glycoproteine, befeuchten und schützen die Schleimhäute (und auch die Zahnhartsubstanz) vor mechanischen Verletzungen während des Kauens. Diese Proteine üben also eine Art Schmierfunktion aus und ermöglichen die Bildung eines Speisebolus. Die Funktion der Proteine wird unterstützt durch einen erhöhten Speichelfluss während des Kauvorganges.

Im Speichel finden sich zahlreiche Enzyme. Neben Proteasen, Lipasen und einigen bakteriell erzeugten Enzymen stellt die α -Amylase den größten Anteil der Enzyme im Speichel [10]. Aufgrund

der nur kurzen Einwirkzeit, ist die Vorverdauung durch Speichelenzyme aber relativ stark limitiert. Gleichwohl wird diskutiert, ob die α -Amylase die Funktion einer „chemischen Zahnbürste“ hat und zur Reinigung der Zahnoberflächen nach Einnahme stärkereicher Kost beiträgt. Der moderne Mensch ist aufgrund einer Genverdoppelung in der Lage mehr Amylase zu produzieren als unsere Vorfahren [13]. Diese Umstellung hat vermutlich im Laufe der sogenannten „neolithischen Revolution“ stattgefunden, also in der Zeitepoche, in der die Menschheit ihre Ernährung auf Produkte aus dem Ackerbau umgestellt hat (ca. 10.000 bis 3.000 v. Chr.).

7.2 Das Pellikel

Unmittelbar nach gründlicher Reinigung einer Zahnoberfläche beginnen sich im Mund Speichelproteine an die Zahnoberfläche anzulagern. So bildet sich innerhalb der ersten Stunde ein Film aus adsorbierten Speichelproteinen, das Pellikel, mit einer Dicke in der Größenordnung von 10 μm aus (Abb. 4). Das Pellikel besteht vor allem aus Glycoproteinen, insbesondere Mucinen, Enzymen (α -Amylase, Glycosyltransferase, Peroxidase) und Immunglobulinen (sIgA und IgG). Das Pellikel ist

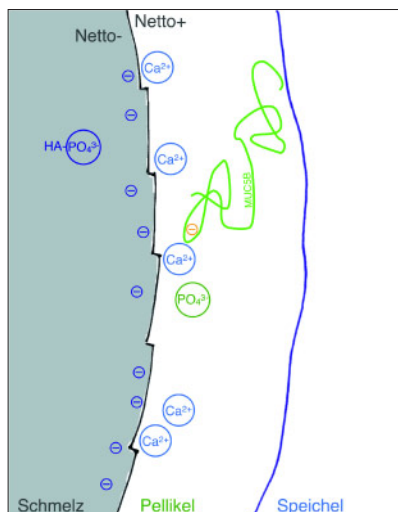


Abbildung 4 Die Bildung des Pellikels (schematische Darstellung). Die Schmelzoberfläche weist eine negative Ladung auf, da sich die Phosphatgruppen aus den Apatitverbindungen zur Oberfläche hin ausrichten. Hierdurch kommt es zu einer Akkumulation von Kalziumionen an der Schmelzoberfläche. Die positiv geladenen Kalziumionen stellen Bindungsstellen für negativ geladene Bereiche von Speichelproteinen, zum Beispiel das Mucin MUC5B, dar.

Figure 4 Development of the acquired pellicle (schematic illustration). The phosphate groups from the apatite compounds within enamel are orientated towards the surface, leading to a net negative charge of the enamel surface. Consequently, positive charged calcium-ions accumulate at the enamel surface. This layer of adsorbed positively charged calcium-ions provides binding sites for negatively charged domains within some salivary proteins, namely mucin, e.g. MUC5B.

(Tab. 1–3, Abb. 1–4: W. Buchalla)

keine statische Schicht, sondern befindet sich in einem steten Zustand von Adsorption und Desorption. Eine vollständige Entfernung des Pellikels ist z. B. durch eine zahnärztliche Zahnreinigung und Politur oder Säureätzung möglich. Beim „normalen“ Zähneputzen kommt es, abhängig von der verwendeten Zahnpasta und Putztechnik, in der Regel zu einer teilweisen Entfernung des Pellikels [2].

Das Pellikel besitzt einige für die Zahngesundheit wichtige Eigenschaften [9]. Der dünne Proteinfilm auf der Zahnoberfläche bildet einen mechanischen Schutz vor Verschleiß durch Abrasion

und Attrition (Zahn-zu-Zahn-Kontakt) [12]. Natürlich ist dies kein vollständiger Schutz. Bei Kauversuchen in einer Kaugmaschine, die gewöhnlich ohne ein Pellikel durchgeführt werden, zeigen sich aber regelmäßig deutlich höhere Verschleißraten als dies klinisch zu beobachten ist. Das Gleiche gilt auch für die direkte Säureeinwirkung, die bei Vorhandensein eines Pellikels eine deutlich geringere erosive Wirkung zeigt [8]. Neben dieser mechanischen und chemischen Schutzfunktion moduliert das Pellikel aber auch die Adhäsion von Mikroorganismen. Bakterien binden in der Regel zunächst reversibel über elektrostatische Kräfte an die Zahnoberfläche. Bei Vorliegen eines geeigneten Rezeptors im Pellikel können einige Bakterien (z. B. *S. oralis*) über sogenannte Adhäsine an ihrer Zelloberfläche mit diesen Rezeptoren eine irreversible Bindung eingehen. Bestandteile des Pellikels mit solchen Rezeptoren sind z. B. Statherin, prolinreiche Proteine, oder α -Amylase. Es wird vermutet, dass die Speichelproteine im Pellikel vermehrt Rezeptoren für Bakterien vorhalten, die weniger schädlich sind und in Konkurrenz zu parodontopathogenen oder stark azidogenen Keimen stehen.

7.3 Antibakterielle Eigenschaften einiger Speichelproteine

Nicht nur das Pellikel beeinflusst die Anbindung von Mikroorganismen an der Zahnoberfläche. Auch der Speichel selber hat zahlreiche Mechanismen, bakterielles Wachstum zu kontrollieren, wobei den Speichelproteinen eine besondere Rolle zukommt.

Aus In-vitro-Untersuchungen ist bekannt, dass Speichelproteine und -peptide inhibierend auf den Stoffwechsel von Bakterien einwirken können, sodass sie die Adhäsion von Bakterien an Oberflächen (Zahn und Mukosa) inhibieren können und dass sie in der Lage sind, im Speichel befindliche (planktonische) Bakterien zu agglutinieren (verklumpen) und somit unschädlich zu machen.

Speichelmucin ist, neben seiner Eigenschaft an der Zahnoberfläche anhaften zu können und eine gute Schmierfunktion auszuüben, auch antibakteriell wirksam. Als Bestandteil des Pellikels können Mucine (z. B. MUC5B) die Adhäsion von Bakterien an der Zahnoberfläche beeinflussen. Darüber hinaus

können Mucine im nicht-adsorbierten Zustand Bakterien agglutinieren [17]. In diesem Sinne gehören diese Mucine auch zur Gruppe der sogenannten Agglutinine. Ein typischer Vertreter der Agglutinine ist das Glycoprotein gp340. Dieses Makromolekül kann eine hohe Anzahl an Bakterien binden. Von 0.1 μ g gp340 lassen sich bis zu 10^8 – 10^9 Bakterienzellen agglutinieren [2]. Dies bedeutet, dass ein Gramm (Trockengewicht) des Proteins bis zu einer Tonne Bakterien (Nassgewicht) binden kann!

Das im Speichel vorhandene Lactoferrin ist in der Lage, Eisen-III-Ionen zu binden. Da Eisen-III für viele Bakterien essenziell ist, führt der Entzug zu einem verminderten Bakterienwachstum. Lactoferrin zeigt eine hemmende Wirkung gegen *S. mutans*, wirkt aber auch fungizid, antiviral und entzündungshemmend [1].

Lysozym hydrolysiert spezifische Bindungen innerhalb der Peptid-Glycan-Schicht von bakteriellen Zellwänden und kann damit eine Lyse der entsprechenden Zelle herbeiführen. Für *S. mutans* ist diese Wirkung in-vitro beschrieben, allerdings steht ein In-vivo-Nachweis noch aus.

Die Sialoperoxidase katalysiert von Bakterien erzeugtes Wasserstoffperoxid unter Zuzug von Thiocyanat aus dem Speichel zu Hypothiocyanit. Dies führt zum Abbau von zelltoxischem Wasserstoffperoxid, zum anderen wirkt Hypothiocyanit antibakteriell, indem es bakterielle Enzyme beeinflusst. Auch die Sialoperoxidase wirkt darüber hinaus fungizid und antiviral.

Histatine aus der Gruppe der histidinreichen Proteine zeigen im Labor ein breites antimikrobielles Spektrum, dessen antikariogene Wirkung in vivo aber noch nicht nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus fördern Histatine die Wundheilung.

Über diese antibakteriellen Mechanismen hinaus werden in den Speicheldrüsen spezifische Antikörper gebildet. Allerdings besteht im Speichel kein Komplement-System, so dass es nach einer Antigen-Antikörperreaktion nicht automatisch zu einer bakteriellen Lyse kommt.

8 Speichel für die Diagnostik

Der Speichel spielt auch heute schon eine Rolle für diagnostische Fragestel-

lungen. Bekannt sind Bakterientests, insbesondere zur Bestimmung der im Speichel vorhandenen Menge an *S. mutans* und Lactobacillen. Darüber hinaus werden Test-Kits zur Bestimmung der Speichelpufferkapazität angeboten. Allerdings erfüllen die genannten Tests nicht die in sie gelegte Hoffnung, das individuelle Kariesrisiko eines Patienten zuverlässig bestimmen zu können. Heute noch nicht möglich, aber gut vorstellbar ist, dass Speichel in Zukunft eine ähnliche diagnostische Bedeutung auch für allgemeinmedizinische Fragestellungen bekommen könnte, wie dies Blut heute schon hat. Einerseits enthält Speichel einige Bestandteile aus dem Blutplasma. Andererseits ist es wahrscheinlich, dass insbesondere in den über 2.000 im Speichel vorkommenden Proteinen Informationen von allgemeinmedizinischer Relevanz, aber auch von Bedeutung für die Zahnmedizin enthalten sind [15].

9 Zusammenfassung

Der Speichel erfüllt eine Vielzahl von Aufgaben. Dazu gehören nicht nur Aufgaben in Verbindung mit der Nahrungsaufnahme, sondern auch ein ganzes Spektrum von Schutzmechanismen. Die Mundschleimhaut wird durch den Speichel feucht gehalten und mit einem Proteinfilm beschichtet, der sie vor mechanischen Verletzungen aber auch vor Mikroorganismen, chemischen Einflüssen und Toxinen schützt. Die Zahnhartsubstanzen werden durch den Speichel in der Regel vor Demineralisation geschützt und können durch Speichelbestandteile bei bereits erfolgter Demineralisation wieder bis zu einem gewissen Grad remineralisiert werden. Aus dem Speichel stammende Proteine sind in der Lage die Zahnoberfläche durch Bildung des sogenannten Pellikel zu beschichten und so z. B. die Folgen einer Säureeinwirkung oder eine mechanischen Abnutzung zu reduzieren. Das Pellikel beeinflusst wei-

terhin die Anhaftung von Bakterien an der Zahnoberfläche. Eine Vielzahl der im Speichel vorhandenen Proteine haben antibakterielle, fungizide und antivirale Eigenschaften. Da die Mundhöhle nicht nur die Eintrittspforte für Nahrung, sondern auch für Mikroorganismen ist, sind die Aufgaben des Speichels für die Gesunderhaltung des gesamten Körpers von zentraler Bedeutung. D77

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang Buchalla
Universität Zürich
Zentrum für Zahnmedizin
Klinik für Präventivzahnmedizin, Parodontologie und Kariologie
Plattenstrasse 11, CH-8032 Zürich
E-Mail: wolfgang.buchalla@zzm.uzh.ch

Literatur

- Amerongen AV, Veerman EC: Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Dis* 8, 12–22 (2002)
- Bardow A, Lagerlöf F, Nauntofte B, Tenovou J: The role of saliva. In Fejerskov O, Kidd E (Hrsg.): *Dental caries – the disease and its clinical management*. Blackwell Munksgaard, Oxford 2008, 189–208
- Collins LM, Dawes C: The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res* 66, 1300–1302 (1987)
- Dawes C: Factors influencing salivary flow rate and composition. In: Edgar WM, O’Mullane DM (Hrsg.): *Saliva and oral health*. Br Dent J, London 1996, 27–42
- Dawes C, Watanabe S, Biglow-Lecomte P, Dibdin GH: Estimation of the velocity of the salivary film at some different locations in the mouth. *J Dent Res* 68, 1479–1482 (1989)
- Dawes C: Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 66 Spec No, 648–653 (1987)
- Dawes C: A mathematical model of salivary clearance of sugar from the oral cavity. *Caries Res* 17, 321–334 (1983)
- Hannig C, Becker K, Hausler N, Hoth-Hannig W, Attin T, Hannig M: Protective effect of the in situ pellicle on dentin erosion – an ex vivo pilot study. *Arch Oral Biol* 52, 444–449 (2007)
- Hannig M, Joiner A: The structure, function and properties of the acquired pellicle. *Monogr Oral Sci* 19, 29–64 (2006)
- Hay DI, Bowen WH: The role of saliva in mineral equilibrium – caries and calculus formation. In: Edgar WM, O’Mullane DM (Hrsg.): *The functions of salivary proteins*. Br Dent J, London 1996, 105–122
- Hay DI, Schluckebier SK, Moreno EC: Equilibrium dialysis and ultrafiltration studies of calcium and phosphate binding by human salivary proteins. Implications for salivary supersaturation with respect to calcium phosphate salts. *Calcif Tissue Int* 34, 531–538 (1982)
- Joiner A, Schwarz A, Philpotts CJ, Cox TF, Huber K, Hannig M: The protective nature of pellicle towards toothpaste abrasion on enamel and dentine. *J Dent* 36, 360–368 (2008)
- Perry GH, Dominy NJ, Claw KG et al.: Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet* 39, 1256–1260 (2007)
- Ruhl S: The scientific exploration of saliva in the post-proteomic era: from database back to basic function. *Expert Rev Proteomics* 9, 85–96 (2012)
- Slavkin HC, Fox CH, Meyer DM: Salivary diagnostics and its impact in dentistry, research, education, and the professional community. *Adv Dent Res* 23, 381–386 (2011)
- ten Cate JM: The role of saliva in mineral equilibrium – caries and calculus formation. In: Edgar WM, O’Mullane DM (Hrsg.): *Saliva and oral health*. Br Dent J, London 1996, 123–126
- van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG, Veerman EC: Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 38, 247–253 (2004)
- Whelton E: Introduction: the anatomy and physiology of salivary glands. In: Edgar WM, O’Mullane DM (Hrsg.): *Saliva and oral health*. Br Dent J, London 1996, 1–8