

Speicheldiagnostik in der Oralchirurgie

Indizes

Speicheldiagnostik, Xerostomie, Hyposalivation, Oligosialie, Wundheilungsstörung

Zusammenfassung

Die Analyse des Speichels ist nicht nur in der Präventivzahnmedizin, Kariologie und Stomatologie, sondern auch in der Oralchirurgie ein wichtiges diagnostisches Mittel. Speichel besitzt antibakterielle Eigenschaften, reinigt die Mundschleimhaut und beschleunigt den Wundheilungsprozess. Eine reduzierte Speichelmenge kann zu Wundheilungsstörungen führen. Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie sind häufig weitere Risikofaktoren vorhanden, welche die Wundheilung negativ beeinflussen können. Der Beitrag gibt einen Überblick über die grundlegenden Mittel der Speicheldiagnostik und deren Bedeutung in der Oralchirurgie.

Einleitung

Der Begriff Xerostomie (griech.: xeros = trocken, stoma = Mund) ist keine Diagnose, sondern beschreibt das subjektive Empfinden einer Mundtrockenheit. Die Hyposalivation hingegen entspricht einer tatsächlichen eingeschränkten Speichelproduktion und die Oligosialie einem verminderten Speichelfluss. Kann kein Speichelfluss nachgewiesen werden, liegt eine Asialie vor^{19,28}.

5 bis 46 % der Bevölkerung leiden unter einer Xerostomie³⁸. Häufig liegt eine Speicheldrüsendysfunktion zugrunde, die mit qualitativen und/oder quantitativen Veränderungen des Speichels verbunden ist³³. Obwohl Speichel zu 99,5 % aus Wasser besteht, hat er viele wichtige Funktionen: Befeuchtung der Mundschleimhaut (Reinigung, Spülfunktion und Gleitmittel), Geschmacksperzeption, Pufferung von pH-Schwankungen, Remineralisation, antibakterielle Aktivität und Andauung²⁸.

Besteht eine Hyposalivation, führt dies zu einer gestörten Homöostase der Mundhöhle, welche zwangsläufig auch Folgen für die Wundheilung nach einem oralchirurgischen Eingriff hat. Aufgrund der reduzierten „Schmierung“ der Mukosa sowie des eingeschränkten Spül- und Reinigungseffektes entsteht eine erhöhte Plaqueakkumulation³⁴. Des Weiteren haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass eine Hyposalivation



Fabio Saccardin
Dr. med. dent.

Andrea Zürcher
Dr. med. dent.

Andreas Filippi
Prof. Dr. med. dent.

Zentrum für Speicheldiagnostik und Mundtrockenheit
Universitäres Zentrum für Zahnmedizin Basel
Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. dent. Andreas Filippi
Klinik für Zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie,
Mund- und Kieferheilkunde
Universitäres Zentrum für Zahnmedizin Basel
Hebelstrasse 3
4056 Basel
Schweiz
E-Mail: andreas.filippi@unibas.ch



Abb. 1 Ausrüstung für die Speicheldiagnostik: zahnärztliche Spiegel, Stoppuhr, Präzisionswaage, Watterollen und ein Speicheltest-Kit (hier z. B. Saliva-Check Buffer)

die Heilung von traumatischen und chirurgischen Wunden verzögert^{2,3,16,22}. Der Heilungsprozess besteht aus einer exsudativen, einer resorptiven, einer proliferativen und einer reparativen Phase, die sich zeitlich und örtlich überlappen. Die zeitliche Abfolge dieser Stadien ist für eine optimale Gewebereparatur und Wiederherstellung der Gewebeintegrität entscheidend. Bedingt durch die veränderte Konzentration des Stickstoffmonoxids (verringert) und des Tumornekrosefaktors α (erhöht) tritt im Wundgebiet eine verstärkte Entzündungsreaktion auf, welche die resorptive Phase verlängert und die Einleitung der proliferativen Phase verzögert. Auf diese Weise werden die Bildung von Granulationsgewebe und die nachfolgende Wundkontraktion durch Myofibroblasten behindert^{15,27}, wohingegen die abschließende Epithelisierung nicht beeinflusst wird²². Darüber hinaus bewirkt die Hyposalivation eine Reduktion der antibakteriellen Eigenschaften (Antikörper, Lysozym, Laktoferrin, Laktoperoxidase), was wiederum Wundheilungsstörungen begünstigen kann^{7,21,35,36}.

Somit spielt der Speichel bei der Koordinierung und Reorganisation der oralen Wundheilung eine wichtige Rolle.

Speicheldiagnostik

Die grundlegende Speicheldiagnostik umfasst ein ausführliches Patientengespräch (Anamnese, „Xerostomia Inventory“), den extra- und intraoralen Befund, die Messung des Hydrationsgrades, die Beurteilung der Speicherviskosität, die Speichelfließratenmessung (Sialometrie) sowie die Evaluation des pH-Wertes und der Pufferkapazität.

Ausrüstung

Zur Standardausrüstung der Speicheldiagnostik (Abb. 1) gehören zwei zahnärztliche Spiegel für die klinische Untersuchung, eine Stoppuhr, ein paar Watterollen, Messbecher/-röhrchen, ein Teststreifen zur Messung des pH-Wertes und der Pufferkapazität, ein Paraffinkaugummi, eine Präzisionswaage und eine Pipette, um den Speichel auf die Teststreifen zu applizieren. Die Utensilien für den Speicheltest können einzeln (z. B. CRT buffer und CRT paraffin, Fa. Ivoclar Vivadent, Ellwangen) oder als Kit (Saliva-Check Buffer, Fa. GC Germany, Bad Homburg) erworben werden.

Anamnese

Die Speicheldiagnostik beginnt mit der Erhebung der Anamnese. Zu den systemischen Erkrankungen (Tab. 1), die eine Xerostomie verursachen können, gehören rheumatologische chronisch-entzündliche Erkrankungen, endokrine, neurologische, genetische und metabolische Störungen sowie Infektionskrankheiten²⁹. Patienten, die wegen einer Grunderkrankung regelmäßig Medikamente einnehmen müssen, zeigen oft eine medikamentinduzierte Speicheldrüsendysfunktion^{25,37}. Von den 100 am häufigsten verschriebenen Medikamenten verursachen 80 % eine Hyposalivation³⁹. In der Literatur werden mehr als 500 Medikamente mit einer Hyposalivation oder Xerostomie in Verbindung gebracht¹². Die meisten xerogenen Medikamente haben eine anticholinerge, sympathomimetische oder zytotoxische Wirkung (Tab. 2). Polypharmazie kann eine Xerostomie ebenfalls begünstigen³⁷. In therapeutischen Dosen ist eine medikamentinduzierte Speicheldrüsendysfunktion



Tab. 1 Einfluss von systemischen und lokalen Erkrankungen auf die Speicheldrüsenfunktion (modifiziert nach *Sreebny* und *Vissink*³³). ↓ = Abnahme der Speichelfließrate, ↑ = Zunahme der Speichelfließrate, → = unveränderte Speichelfließrate, + = ja, - = nein, +/- = unterschiedliche Resultate, ? = unklare Studienlage

	Speichelfließrate	Veränderung der Speichelzusammensetzung	Xerostomie
Chronisch-entzündliche Bindegewebs-erkrankungen (Kollagenose)			
• Sjögren-Syndrom	↓	+	+
• Sklerodermie	↓	?	+
• Mischkollagenose (rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes)	↓	?	+
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen			
• Morbus Crohn	→	+	+
• Colitis ulcerosa	→	+	-
• Zöliakie	→	+	-
Autoimmunhepatitis/chronische Hepatitis	↓	?	+
Muskuloskeletale Erkrankungen			
• Fibromyalgie	↓	?	+
• Chronisches Erschöpfungssyndrom	↓	?	+
• Amyloidose	↓	?	+
Endokrine Erkrankungen			
• Diabetes mellitus	↓	+/-	+
• Hyperthyreose	↑	+	-
• Hypothyreose	↓	?	+
• Cushing-Syndrom	→	+	-
• Morbus Addison	→	+	-
Neurologische Erkrankungen			
• Schädel-Hirn-Trauma	↓	?	?
• Infantile Zerebralparese	↓	+	?
• Fazialisparese (Bell'sche Parese)	↓	?	?
• Morbus Parkinson	↓	+	+
• Morbus Alzheimer	↓	+	+
• Adie-Syndrom	↓	?	+
• Burning-Mouth-Syndrom	→	+	+
• Depression	↓	?	+
Infektionskrankheiten			
• Mumps (Parotitis epidemica)	?	?	?
• HIV/AIDS	↓	+/-	+
• Hepatitis-C-Virus	↓	?	+
• Epstein-Barr-Virus	?	?	?
• Tuberkulose	?	?	?
• Bakterielle Sialadenitis	↓	+	?
Genetische Erkrankungen			
• Speicheldrüsenaplasie	↓	?	?
• Mukoviszidose/zystische Fibrose	↓	+	?
• Ektodermale Dysplasie	↓	+	-
• Prader-Willi-Syndrom	↓	+	?
• Down-Syndrom	↓	+	?



Tab. 1 (Fortsetzung)

	Speichelfließrate	Veränderung der Speichelzusammensetzung	Xerostomie
Stoffwechselstörungen			
• Wasser-Elektrolyt-Haushalt	↓	+	+
• Nephrotisches Syndrom	↓↓	+	+
• Malnutrition	↓	+	+
• Essstörungen			
– Bulimia nervosa	↓	+/-	+
– Anorexia nervosa	↓	+	+
Tumorassoziierte Störungen			
• Chemotherapie	↓	+/-	+
• Radiotherapie	↓↓	+	+
• Graft-versus-Host-Reaktion	↓	+	+
• Fortgeschrittene/terminale Tumorerkrankung	↓	+	+
Funktionelle Störungen			
• Mundatmung	→	?	+
• Angst und Stress	↓	+	+

Tab. 2 Xerogene Medikamente^{1,29,30,31}

Xerogene Medikamente
<ul style="list-style-type: none"> • Amphetamine • Antidepressiva (SSRI, SSNRI, TCA) • Antihistaminika • Antihypertensiva (ACE-Hemmer, AT₂-Antagonisten, Diuretika, Kalziumkanalblocker, α- und β-Blocker, α₂-Adrenozeptor-Agonisten) • Antimigräne-Medikamente • Antineoplastika • Appetitzügler (Anorektika) • Benzodiazepine • β₂-Sympathomimetika • Bronchodilatoren • Cannabis • Dekongestiva • Ecstasy • HIV-Medikamente • Muskelrelaxanzien • Neuroleptika (Antiparkinsonika, Antiepileptika, Butyrophenone, Phenothiazine) • NSAR (Nabumeton) • Nukleosidanaloga (Ribavirin) • Opioide • Parasympatholytika (Atropin) • Protonenpumpeninhibitoren • Retinoide • Zytokine (Interferon)

jedoch reversibel. Allerdings sollte das Absetzen oder Umstellen der Medikation durch den behandelnden Arzt erfolgen. Zusätzlich können mit Hilfe eines Fragebogens die Intensität der Xerostomie und die Beeinträchtigung der Lebensqualität erhoben werden (z. B. „Xerostomia Inventory“).

Extra- und intraoraler Befund

Die klinische Befundung beginnt mit der Inspektion des Gesichts- und Halsbereiches. Danach folgt die Palpation der großen Speicheldrüsen, der Lymphknoten und der Schilddrüse. Weiche, unilaterale Schwellungen im Bereich der Glandula parotidea oder Glandula submandibularis, die typischerweise bei mastikatorischer oder olfaktorischer Stimulation entstehen, weisen auf eine Obstruktion des Hauptausführungsganges hin (Abb. 2). Diese kann durch einen Sialolith oder ein aus Speichelproteinen bestehendes, visköses Konglomerat entstehen. Die Diagnose lässt sich mittels bimanueller Palpation oder einer weiterführenden Röntgendiagnostik sichern. Bei einer bakteriellen Sialadenitis ist häufig eine temporäre, weiche Schwellung mit purulentem Ausfluss durch Palpation zu beobachten. Tritt jedoch



Abb. 2 Weiche, unilaterale Schwellung aufgrund eines Sialoliths im Ductus submandibularis (Aufnahme: Dr. Inga Mollen)



Abb. 3 Trockene, spröde und rissige Lippen mit Krustenbildung



Abb. 4 Mundwinkelrhagade mit entzündlichem Vorhof



Abb. 5 Die Mukosa ist trocken, atroph und mit weißlich-abwischbaren Belägen auf rotem Grund versehen (Candidiasis)

kein oder nur wenig Speichel aus, deutet dies ggf. auf eine virale Sialadenitis hin. Chronisch vergrößerte Speicheldrüsen sind oft mit einer Autoimmunerkrankung (z. B. *Sjögren*-Syndrom), einer Neoplasie (benigne und maligne Tumoren), einem Alkoholabusus, einer Schilddrüsenerkrankung, einer Malnutrition, einem nicht oder schlecht eingestellten Diabetes oder Essstörungen (Bulimia nervosa, Anorexia nervosa) assoziiert³³.

Perioral führt eine Hyposalivation zu trockenen, spröden und rissigen Lippen sowie zu Mundwinkelrhagaden (Abb. 3 und 4). Für die intraorale Inspektion sollten die zahnärztlichen Spiegel mit Wasser befeuchtet werden,

damit sie nicht an der trockenen, atrophischen Mukosa anhaften und dadurch schmerzhafte Risse entstehen. Eine Rötung der Mukosa stellt häufig einen Hinweis auf eine orale Infektion dar, die bakteriellen, viralen oder mykotischen Ursprungs sein kann^{14,23,24} (Abb. 5). Bei einer Hyposalivation ist die Zungenoberfläche oft trocken und der Zungenrücken atrophisch-glatt oder lobulär mit Furchen versehen (Abb. 6 und 7). Ein reduzierter Speichelfluss führt zudem zu einem stärkeren Zungenbelag (Abb. 8) und unterstützt so die Entstehung einer Halitosis⁶. Die Menge der freigesetzten volatilen Schwefelverbindungen korreliert direkt mit dem Ausmaß einer

■ ORALCHIRURGIE

Speicheldiagnostik in der Oralchirurgie



Abb. 6 Trockener und lobulierter Zungenrücken



Abb. 7 Trockene und atroph-glatte Zungenspitze



Abb. 8 Verstärkter Zungenbelag



Abb. 9 Erhöhte Plaqueakkumulation



Abb. 10 Glattflächenkaries



Abb. 11 Überprüfung der Hydrierung



Abb. 12 Klarer Speichelsee (normale Viskosität)



Abb. 13 Seifiger/blasieriger Speichel (erhöhte Viskosität)



Abb. 14 Schaumig-klebriger Speichel (stark erhöhte Viskosität)

Hyposalivation¹⁸. Aufgrund der trockenen Verhältnisse findet auch an der Zahnoberfläche eine erhöhte Plaqueakkumulation statt (Abb. 9). Infolge der eingeschränkten oder fehlenden Pufferkapazität des Speichels (Bikarbonat, Phosphate, Aminosäuren, Harnstoff) und des raschen Abfalls des pH-Wertes durch den Stoffwechsel von oralen Bakterien (z. B. Streptococcus mutans) entstehen in kürzester Zeit multiple kariöse Läsionen^{8,17} (Abb. 10).

Hydrationsgrad

Vor der Durchführung eines Speicheltests muss eine mögliche Dehydrierung des Patienten, verursacht etwa durch zu geringe Wasseraufnahme, Polyurie, Blutverlust, Emesis oder Diarrhö²⁸, ausgeschlossen werden. Der Hydrationsgrad kann anhand der Speichelsekretion der kleinen Drüsen an der Unterlippe visuell bestimmt werden (Abb. 11). Dabei hebt man die Unterlippe vorsichtig ab und tupft sie im Drüsenbereich mit einer Watterolle trocken. Anschließend wird unter der Untersuchungslampe die Neubildung von Speicheltröpfchen an den Ausführungsgängen beobachtet. Gemäß dem

Speicheltest Saliva-Check Buffer dauert dieser Vorgang bei einem normalen Hydrationsgrad weniger als 60 Sekunden. Bei mehr als 60 Sekunden liegt eine Dehydrierung vor.

Viskosität

Nicht alle Patienten mit einer Xerostomie weisen eine Hyposalivation oder Oligosialie auf³³. In solchen Fällen sind häufig Veränderungen in der Speichelzusammensetzung zu beobachten, welche die Speichelviskosität beeinflussen^{11,32}. Diese kann anhand der Speichelkonsistenz visuell (Abb. 12 bis 14), aber auch taktil mit dem behandschuhten Finger geprüft werden.

Sialometrie

Der Gesamtspeichel setzt sich aus dem Produkt der großen Speicheldrüsen (Glandula parotidea, Glandula submandibularis und Glandula sublingualis), der kleinen Speicheldrüsen und der gingivalen Sulkusflüssigkeit zusammen. Er ist ein wichtiger Indikator für die



Diagnostik der Mundtrockenheit. Da die Speichelfließrate von der Tageszeit (zirkadianer Rhythmus^{4,5}), vorhergehenden Stimulationen der Speichelsekretion und der Körperposition abhängt, ist eine standardisierte Vorgehensweise erforderlich. Um ein unverfälschtes Resultat zu erhalten, sollte die Messung morgens oder vormittags zwischen 8 und 11 Uhr stattfinden. Dabei darf der Patient ab 90 Minuten vor dem Termin nichts mehr essen bzw. trinken, muss auch auf das Rauchen verzichten und darf keine Mundhygiene betreiben^{13,33}.

Zuerst wird die unstimulierte, danach die stimulierte Speichelfließrate gemessen. Für die Messung nimmt der Patient eine sitzende Position ein und beugt den Kopf nach vorne. Vor Messbeginn wird er aufgefordert, den noch im Mund befindlichen Speichel zu sammeln und herunterzuschlucken oder auszuspucken. Während des Tests sollten Schlucken, Sprechen und Kopfbewegungen vermieden werden. Der Patient kann den Speichel direkt in den Messbecher spucken oder aus dem Mund tropfen lassen. Früher wurde der Speichel über einen Zeitraum von 15 Minuten gesammelt, während heute in der Literatur für die unstimulierte und stimulierte Speichelfließratenmessung 5 Minuten als ausreichend angegeben werden³³. Die anschließende Auswertung kann direkt durch das Ablesen des skalierten Messbechers oder durch eine Aufziehspritze erfolgen. Bei geringer Menge und/oder schaumigem Speichel empfiehlt sich jedoch der Einsatz einer Präzisionswaage (z. B. T-1479J, Fa. Tanita, Tokio, Japan). Dabei entspricht 1 Gramm etwa 1 Milliliter Speichel¹³.

Die Messung des stimulierten Speichelflusses erfolgt mit Hilfe eines aus Paraffinwachs bestehenden Kaugummis, der vor der Messung 1 bis 2 Minuten einmal

pro Sekunde gekaut wird. Vor Beginn der Messung werden der nun produzierte Speichel und der restliche Ruhespeichel geschluckt oder ausgespuckt. Der Paraffin-kaugummi bleibt während der Messung im Mund und wird weiterhin gekaut.

Für die Auswertung des gesammelten Speichels werden die Grenzwerte von *Ericsson* und *Hardwick*¹⁰ (Tab. 3) herangezogen. Es erfolgt eine Einteilung in eine normale, eine niedrige bzw. eine sehr niedrige Speichelsekretion, welche jedoch in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Größe der Speicheldrüsen³³ individuellen Schwankungen unterliegt.

pH-Wert und Pufferkapazität

Für die Messung des pH-Wertes wird ein Teststreifen mit Farbumschlag in den die unstimulierte Speichelprobe enthaltenden Messbecher eingetaucht und anschließend mit der Vergleichstafel des Herstellers verglichen (Abb. 15). Bei einer Normsalivation liegt der pH-Wert im Bereich von 6,5 bis 6,9¹⁰.

Die Pufferkapazität beschreibt die Stabilität des pH-Wertes nach dem Essen oder Trinken und wird deshalb anhand der stimulierten Speichelprobe gemessen. Die Konzentration von Bikarbonat, Phosphat und weiteren Proteinen spielt dabei eine wichtige Rolle. Mit einer Pipette wird der Speichel auf die Pads des Teststreifens gegeben (Abb. 16). Nach wenigen Minuten erfolgt der Farbumschlag. Mit Hilfe der vom Hersteller beigelegten Umrechnungstabelle kann der Wert abgelesen werden. Bei einer Normsalivation befindet sich die Pufferkapazität zwischen 5,75 und 6,50 mol/l⁹. Im Fall einer Hyposalivation wird weniger Bikarbonat freigesetzt, was zu einer Senkung des pH-Wertes und einer Verminderung der Pufferkapazität führt²⁶.

Tab. 3 Klassifizierung der Speichelsekretion¹⁰

	sehr niedrig	niedrig	normal
Unstimulierter Speichelfluss (= Ruhespeichel)	< 0,1 ml/min	0,1-0,25 ml/min	0,25-0,35 ml/min
Stimulierter Speichelfluss	< 0,7 ml/min	0,7-0,9 ml/min	1-3 ml/min

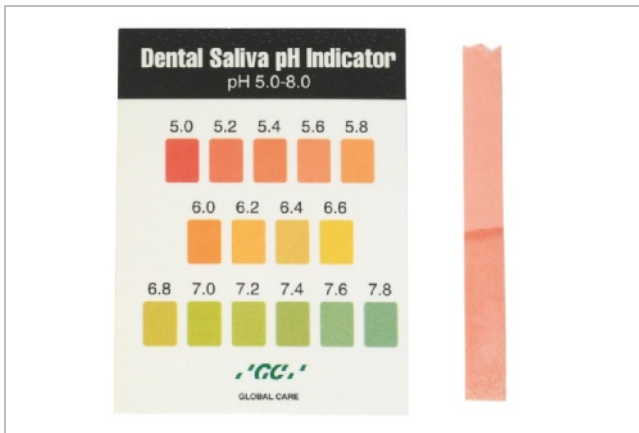


Abb. 15 Auswertung des pH-Wert-Teststreifens



Abb. 16 Messung der Pufferkapazität

Erweiterte Speicheldiagnostik

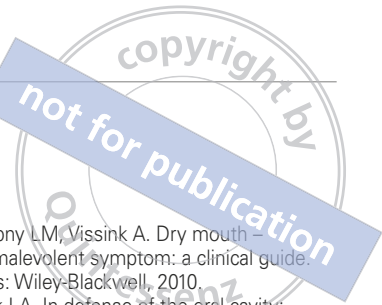
Je nach Fragestellung bedarf es unter Umständen einer weiterführenden Diagnostik. Dazu gehören mikrobiologische (Nachweis von Laktobazillen, Streptococcus mutans und Candida), histologische (Biopsie), morphologische (Ultraschall, Magnetresonanztomographie und Computertomographie) sowie funktionelle (Sialographie, Funktionsszintigraphie) Untersuchungen^{20,29,33}.

Fazit

Hyposalivation kann aufgrund einer erhöhten Entzündungsreaktion, einer verminderten Reinigungsfunktion oder reduzierter antibakterieller Eigenschaften zu Wundheilungsstörungen führen. Besonders bei kostenintensiven und großen oralchirurgischen Wahleingriffen ist die Speicheldiagnostik ein wichtiges Instrument für die Risikoeinschätzung und somit die präoperative Patientenaufklärung.

Literatur

- Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract* 2003;4:10-31.
- Bodner L. Effect of parotid submandibular and sublingual saliva on wound healing in rats. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 1991;100:887-890.
- Bodner L, Dayan D, Oberman M, Hirshberg A, Tal H. Healing of experimental wounds in sialadenectomized rat. *J Clin Periodontol* 1992;19:345-347.
- Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol* 1972;220:529-545.
- Dawes C. Circadian rhythms in the flow rate and composition of unstimulated and stimulated human submandibular saliva. *J Physiol* 1975;244:535-538.
- Denker C. Der Effekt oraler und perioraler Piercings auf das Auftreten von Halitosis. *Med. Diss. Universität Basel*, 2011.
- Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005;33:223-233.
- Edgar WM, Higham SM. Saliva and the control of plaque pH. In: Edgar WM, O'Mullane DM (eds). *Saliva and oral health*. 2. ed. London: British Dental Association, 1996:81-94.
- Ericsson Y. Clinical investigations of the salivary buffering action. *Acta Odontol Scand* 1959;17:131-165.
- Ericsson Y, Hardwick L. Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention. *Caries Res* 1978;12(Suppl 1):94-102.
- Eveson JW. Xerostomia. *Periodontol* 2000 2008;48:85-91.
- Femiano F, Rullo R, Di Spirito F, Lanza A, Festa VM, Cirillo N. A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: a clinical, randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:15-20.
- Filippi A. Halitosis – Professionelle Behandlung von Mundgeruch in der zahnärztlichen Praxis. 2. Aufl. Berlin: Quintessenz, 2011.
- Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1985;110:519-525.
- Gabbiani G. The myofibroblast: a key cell for wound healing and fibrocontractive diseases. *Prog Clin Biol Res* 1981;54:183-194.
- Hutson JM, Niall M, Evans D, Fowler R. Effect of salivary glands on wound contraction in mice. *Nature* 1979;279:793-795.
- Keene HJ, Daly T, Brown LR et al. Dental caries and Streptococcus mutans prevalence in cancer patients with irradiation-induced xerostomia: 1-13 years after radiotherapy. *Caries Res* 1981;15:416-427.



18. Kleinberg I, Wolff MS, Codipilly DM. Role of saliva in oral dryness, oral feel and oral malodour. *Int Dent J* 2002;52(Suppl 3): 236-240.
19. Klimek J. Speichel & Mundgesundheit – Ein Skript für Studenten zur Examensvorbereitung. Gießen, 2007. Internet: www.zahnerhaltung.ukw.de/fileadmin/uk/zahnerhaltung/Dokumente/StuDent_Skript.pdf. Abruf: 02.05.2017.
20. Löfgren CD, Wickström C, Sonesson M, Lagunas PT, Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health* 2012; 12:29.
21. Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res* 1987;66:623-627.
22. Mohn CE, Steimetz T, Surkin PN, Fernandez-Solari J, Elverdin JC, Guglielmotti MB. Effects of saliva on early post-tooth extraction tissue repair in rats. *Wound Repair Regen* 2015;23:241-250.
23. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992;71: 1363-1369.
24. Navazesh M, Denny P, Sobel S. Saliva: a fountain of opportunity. *J Calif Dent Assoc* 2002;30:783-788.
25. Niderfors T, Isaksson R, Mornstad H, Dahlof C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25:211-216.
26. Newbrun E. What is the relationship of saliva to dental caries activity? In: *Proceedings of symposium on salivary glands and their secretion*. Ann Arbor: The University of Michigan School of Dentistry, 1972:28.
27. Niall M, Ryan GB, O'Brien BM. The effect of epidermal growth factor on wound healing in mice. *J Surg Res* 1982;33:164-169.
28. Roulet JF, Zimmer S. *Prophylaxe und Präventivzahnmedizin*. Farbatlanten der Zahnmedizin Bd. 16. Stuttgart: Thieme, 2002.
29. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol* 2015;60:242-255.
30. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003;9:165-176.
31. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:221-239.
32. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J* 2000;50: 140-161.
33. Sreebny LM, Vissink A. Dry mouth – The malevolent symptom: a clinical guide. Arnes: Wiley-Blackwell, 2010.
34. Tabak LA. In defense of the oral cavity: the protective role of the salivary secretions. *Pediatr Dent* 2006;28:110-117;discussion 192-198.
35. Tabak LA, Levine MJ, Mandel ID, Ellison SA. Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *J Oral Pathol* 1982;11:1-17.
36. Tenovuo J, Lehtonen OP, Aaltonen AS, Vilja P, Tuohimaa P. Antimicrobial factors in whole saliva of human infants. *Infect Immun* 1986; 51:49-53.
37. Villa A, Polimeni A, Strohmeier L, Cicciu D, Gherlone E, Abati S. Dental patients' self-reports of xerostomia and associated risk factors. *J Am Dent Assoc* 2011;142:811-816.
38. Villa A, Wolff A, Aframian D et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Investig* 2015;19: 1563-1580.
39. Zavras AI, Rosenberg GE, Danielson JD, Cartsos VM. Adverse drug and device reactions in the oral cavity: surveillance and reporting. *J Am Dent Assoc* 2013;144:1014-1021.