

Speekselonderzoek: nu en in de toekomst

A. van Nieuw Amerongen, biochemicus

Samenvatting. In de nabije toekomst zal in de algemene praktijk onderzoek van speeksel van groter belang worden. De algemeen-practicus kan met vragenlijsten een voedingsanamnese en een medische anamnese afnemen en gegevens verzamelen over xerostomie en mondklachten. Als die gegevens daartoe aanleiding geven kan hij enkele eenvoudige metingen uitvoeren: secretiesnelheid van het totaalspeeksel in rust en na stimulatie, en voorts voor cariës belangrijke parameters. De biochemische analyse van totaalspeeksel en van klierspeeksels kan alleen in een gespecialiseerd laboratorium plaatsvinden.

Enkele beschermingsfactoren (cystatinen, histatinen) van het speeksel kunnen nu al biotechnologisch worden gesynthetiseerd, andere (mucinen) in de wat verdere toekomst. Deze eiwitten maken het mogelijk nieuwe speekselsubstituten en mondspoelvoeistoffen te ontwikkelen, niet alleen ter bestrijding van xerostomie, maar ook om orale infecties en ontstekingen te voorkomen.

VAN NIEUW AMERONGEN A. Speekselonderzoek: nu en in de toekomst. Ned Tijdschr Tandheelkd 1992; 99: 100-2.

Uit de vakgroep Orale Biochemie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA).

Trefwoorden: Speeksel – Xerostomie – Speekselsubstituten – Mondspoelvoeistoffen

Datum van acceptatie: 2 januari 1992.

Adres: Prof. Dr. A. van Nieuw Amerongen, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam.

1 Inleiding

Het belang van speeksel voor de mondgezondheid wordt in het algemeen pas opgemerkt wanneer de speekselaflgifte vermindert is. Hoe groter de vermindering, des te groter de kans op cariës en mucositis.¹ Indien speeksel volledig afwezig is, wordt echt duidelijk bij hoeveel functies het een wezenlijke rol speelt.

Van de algemeen-practicus mag worden verwacht dat hij een rol speelt bij de diagnostiek van kwantitatieve en kwalitatieve veranderingen in de speekselsecretie en de gevolgen daarvan, maar dan rijst de vraag welke mogelijkheden hem daartoe ter beschikking staan – en in de toekomst zullen staan door nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de biotechnologie.

2 Hedendaagse diagnostische mogelijkheden

Mede omdat in de curricula van de meeste tandheelkundige opleidingen weinig aandacht aan speeksel (pathologie) werd besteed, is bij de algemeen-practicus de kennis omtrent functies, samenstelling, eigenschappen en afwijkingen van speeksel doorgaans gering en bestaat er ook nauwelijks aandacht voor en kennis van de gevolgen ervan. Het is echter van belang te bepalen of mondklachten worden veroorzaakt door speekselaflwijkingen. Daartoe staan in geval van een suspect verhoogde cariësgevoeligheid testen voor het meten van buffercapaciteit, pH en hoeveelheid zuurvormende bacteriën ter beschikking.²

Voor patiënten met een voortdurend droge mond zijn in deze aflevering verschillende remedies beschreven,³ met name speekselsubstituten als de speekselklieren niet meer kunnen worden gestimuleerd. In dat geval staat voor prothesedragers Glandosane® als spray ter beschikking, voor dentaten en edentaten Saliva Orthana®,

Tabel I. Vragenlijst.

1. Voelt uw mond gewoonlijk droog aan?
2. Hebt u de behoefte uw mond *regelmatig* te bevochtigen, bij voorbeeld door te snoepen, kauwen, drinken?
3. Gaat u 's nachts uw bed uit om te drinken?
4. Hebt u een glas water of iets dergelijks naast uw bed staan?
5. Wordt uw mond droog tijdens spreken?
6. Hebt u pijnlijke mondhoeken?
7. Hebt u gewoonlijk moeite met het doorslikken van voedsel?
8. Hebt u problemen met het kauwen van droog voedsel?
9. Hebt u problemen met uw tong?
10. Hebt u problemen met proeven van voedsel?
11. Hebt u last van droge ogen?
12. Is uw gezichtsvermogen wazig?

Tabel II. Secretiesnelheden* van speeksel in ml/min.

Rustspeeksel	Kauwspeeksel	Mogelijke therapie
> 0,30	> 0,75	Niet van toepassing
< 0,30	> 0,75	Stimulatie met kauwgom, hard voedsel, zuur
< 0,20	< 0,50	Enigszins stimuleerbaar met pilocarpine
< 0,10	< 0,20	Niet te stimuleren; speekselsubstituut

* De waarden zijn niet absoluut, maar wel indicatief

als spray en tablet. Maar hoe staat het met metingen van speekselaflgifte?

2.1 Vragenlijst

Alvorens met apparatuur te meten, moet men meer inzicht verkrijgen in de aard van de mondklachten, dat wil zeggen in de ernst en de oorzaak ervan. Daartoe dient onder meer een *medische anamnese*, waarin vooral wordt nagegaan welke medicijnen worden gebruikt,³ maar waarin ook vragen

over onder andere hoge bloeddruk thuishoren. Naar hypertensie wordt gevraagd omdat bestrijding ervan met β -blokkers en diuretica als bijwerking de speekselkliersecretie verlagen. Benadrukt wordt dat bijvoorbeeld de speekselsecretiesnelheid van de glandula parotis niet afneemt met de leeftijd, tenzij er medicijngebruik in het spel is.⁴

Een *voedingsanamnese* verschaft informatie over afwijkende voedingsgewoonten. Punten waarop gelet moet worden zijn: de frequentie, hoeveelheid en wijze



Afb. 1. Lashley-cup voor afzuiging van parotis-speeksel.

waarop zure dranken zoals cola, sportdranken, citrusfruit en dergelijke worden genuttigd.

Een snelle, voor 75% betrouwbare indruk over een *verlaagde activiteit* van de speekselklieren krijgt men als een patiënt de volgende vier klachten meldt:⁵ 1. droge mond; 2. droge keel; 3. wazig gezichtsvermogen en 4. spraakproblemen. Een wat uitgebreidere, specifieke vragenlijst over speekselklachten staat in tabel I vermeld. Als een patiënt op vier of meer vragen bevestigend antwoordt, kan er sprake zijn van xerostomie.⁵

2.2 Meten van speekselafgifte

Bij aanwijzingen voor een gereduceerde speekselafgifte is een objectieve bevestiging nodig. Als eerste kan men de speekselsecretiesnelheid (ml/min) bepalen door opvang in maatbekertjes van het totaalspeeksel gedurende vijf minuten in rusttoestand. Vervolgens is na te gaan of de klieren nog te activeren zijn. Daartoe laat men de patiënt kauwen op bijvoorbeeld paraffine of druppelt men citroenzuur op de tong en wordt opnieuw de speekselafgifte (ml/min) gedurende vijf minuten gemeten. Vergelijking van de meetgegevens met normaalwaarden (tab. II) geeft uitsluitsel of de klacht van de patiënt gerechtvaardigd is en leert tevens of de speekselvloed te verhogen is door stimulatie.

2.3 Klinisch laboratorium

Indien de vragenlijsten daartoe aanleiding geven, kan in een klinisch-chemisch of oraal biochemisch laboratorium kwalitatief onderzoek worden verricht naar latentietijd, speekseldruk en ionen- en eiwitamenstelling.⁶ Ook het kwantitatieve onderzoek van de afzonderlijke klieren kan slechts daar worden uitgevoerd.

De secretiesnelheid van beide parotiden is het gemakkelijkst te meten. Over de uitmondingen van de ductus van Stensen wordt een Lashley-cup geplaatst, die vervolgens door een lichte onderdruk wordt



Afb. 2. Parotisspeeksel is dun-waterig.

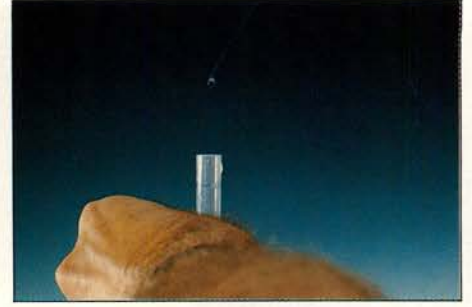
vastgezogen (afb. 1). Omdat de glandula parotis in rusttoestand nauwelijks secretieert, volgt stimulatie met bijvoorbeeld 2% citroenzuur op de tong. Normaal parotisspeeksel is dun-waterig (afb. 2).

De opvang van speeksel uit de glandula submandibularis en de glandula sublingualis vereist een individueel vervaardigde mal (afb. 3), waarmee tegelijkertijd beide klierspeeksels apart worden verzameld. Stimulatie is niet per se nodig, omdat de secretie van het (sero)mukeuze speeksel in rusttoestand doorgaat, maar de mukeuze secretie verloopt wel sneller door stimulatie. De secretie van de glandula sublingualis (± 1 ml/uur) is 20 maal trager dan die van de glandula submandibularis. Het door zijn mucineconcentratie zeer viskeuze speeksel uit de glandula sublingualis kan zelfs een gel vormen en is alleen door schudden vloeibaar te maken (afb. 4).

Het belang van biochemisch onderzoek van klierspeeksels is doorgaans gering. Speekselklierobstructie en -tumoren kun-



Afb. 4. Uiterst viskeus speeksel uit de glandula sublingualis.



Afb. 3. Individuele mal voor opvang van speeksel uit de glandula submandibularis en sublingualis.

nen meestal beter op andere wijze worden aangetoond.

3 Toekomstige mogelijkheden

Het ligt niet in de verwachting dat de algemeen-practicus in de nabije toekomst zelf meer speekselonderzoek kan uitvoeren dan hiervoor beschreven.

Het oraal biochemisch onderzoek is toegespitst op de ontwikkeling van nieuwe mondvloeistoffen en speekselsubstituten. Nieuwe biochemische technologie is gericht op de synthese van humane speeksel-eiwitten door onder andere bacteriën. Zulke nieuwe producten maken preventie voor patiënten met een verhoogd risico op orale ontstekingen en schimmelinfecties mogelijk. Dat is te meer van belang omdat de huidige therapie, de langdurige toediening van antibiotica, is af te raden omwille van resistentie en sensibilisatie.

De hierna genoemde drie groepen staan in de belangstelling.

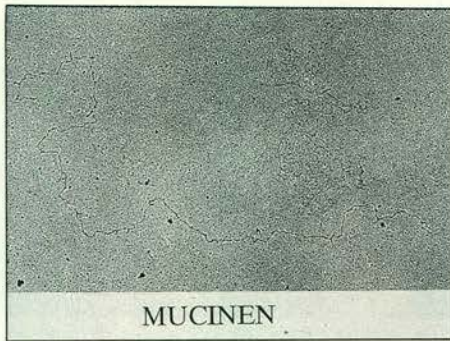
3.1 Cystatinen

Deze antibacteriële speeksel-eiwitten, afkomstig uit vooral mukeus speeksel, remmen bacteriële proteolytische enzymen en de lysosomale enzymen die vrijkomen bij ontsteking. Hierdoor kan de groei van invasieve micro-organismen worden tegengegaan en worden de ontstekingsreacties geremd. Evenals de histatinen kunnen de cystatinen worden toegevoegd aan preventieve mondspeelvoelstoffen voor patiënten met een verhoogd risico op ontstekingen.

Zowel de cystatinen als histatinen worden inmiddels met recombinant DNA-techniek en gen-codering 'geproduceerd'.

3.2 Histatinen

Deze antifungale, positief geladen eiwitten verhogen de permeabiliteit van de celwand van schimmels voor kalium, waardoor de schimmel sterft. Resistentie van de voor-



Afb. 5. Lange mucinekaten in speeksel.

naamste mondschimmel, *Candida albicans*, is tot op heden niet waargenomen. Daarom zouden histatinen in mondspoelmiddelen na een kuur met antibiotica kunnen worden toegepast om opnieuw infectie te voorkomen.

De histatinen worden ook gemaakt via organisch-chemische synthese. Deze kleine eiwitten (7-38 aminozuren) zullen, binnenkort op grote schaal industrieel worden vervaardigd.

3.3 Mucinen

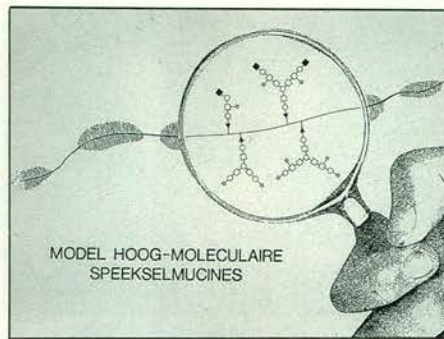
Inmiddels zijn in de Verenigde Staten de eerste pogingen ondernomen om gedeelten van de lange eiwitketen van mucinen te synthetiseren (afb. 5 en 6).¹⁰ De synthese van volledige slijmstoffen zal nog wel enige tijd in beslag nemen. Het uitzonderlijke belang van deze producten voor de bescherming van de orale weefsels en de bevordering van groei van niet-pathogene micro-organismen behoeft geen betoog.

3.4 Toepassingen

De komende jaren zal de samenstelling van spoelvoelstoffen en speekselsubstituten veranderen, maar er zullen ook nieuwe substituten worden ontwikkeld, ter bestrijding van bijvoorbeeld:

- AIDS: *Candida*-bestrijding met histatinen en cystatinen;
- Erosie: glazuurbescherming met mucinen;
- Cariës: bescherming met mucinen, cystatinen en antilichamen.

Detectie van de patiënten zal in eerste instantie in de algemene praktijk moeten plaatsvinden.



Afb. 6. Model van hoog-moleculairespeekselmucinen.

4 Conclusie

Het volgende citaat geeft een treffend beeld van de toekomst. Aangenomen wordt '.....dat de nieuwe inzichten over de

functies van speeksel in het komende decennium spectaculaire veranderingen te weeg zullen brengen in de praktijkvoering van de algemeen-practicus'. Bovendien mag worden verwacht dat '....het niet lang meer zal duren voordat een patiënt alvorens plaats te nemen in de tandartsstoel verzocht wordt zich te onderwerpen aan het speekselonderzoek'.¹¹ Dat onderzoek zal bestaan uit:

1. Een schriftelijke standaardanamnese om de subjectieve beleving van de hoeveelheid speeksel vast te stellen, gevolgd door
2. spugen om de hoeveelheid en samenstelling objectief vast te stellen.

Op grond van de bevindingen kan dan een individueel advies inzake het gezond houden van de mond aan de patiënt worden uitgebracht.¹¹

Summary

SALIVARY RESEARCH: NOWADAYS AND IN THE FUTURE

Key words: Saliva – Xerostomia – Saliva substitutes – Salivary protective factors

In the near future salivary research will most likely play a rather important role in daily dental practice. The dentist will be expected to gather data concerning the patient's nutrition, medical history, oral complaints and xerostomia as perceived by the patient. In addition he may perform the following plain measurements: secretion rate of whole saliva in resting condition and after stimulation, and some parameters of importance for caries. The biochemical analysis of whole saliva and glandular salivas can be performed only in specialized laboratory.

New developments are to be expected on the field of biotechnical synthesis of salivary protective factors, that is to say, histatins and cystatins in the nearby future and mucins on the longer term. New saliva substitutes and mouth rinses will be made on the basis of these artificially made proteins, not only to relieve xerostomia, but also to prevent oral infection and inflammation.

Literatuur

- ¹VISSINK A. Xerostomia. Development, properties and application of a mucin-containing saliva substitute. Groningen: rijksuniversiteit, 1985. Academisch proefschrift.
- ²TEN CATE JM. Speeksel, cariës en diagnostiek. Ned Tijdschr Tandheelkd 1992; 99: 85-8.
- ³VISSINK A. De droge mond. Ned Tijdschr Tandheelkd 1992; 99: 103-7.
- ⁴SHIP JA, BAUM BJ. Is reduced salivary flow normal in old people. Lancet 1990; 336: 1507.
- ⁵SREEBNY LM, VALDINI A, YU A. Xerostomia. Part II. Relationship to nonoral symptoms, drugs and diseases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 68: 419-27.
- ⁶MICHELS LFE. Speeksel als diagnosticum. Ned Tijdschr Tandheelkd 1992; 99: 89-91.
- ⁷BOBEK LA, AGUIRRE A, LEVINE MJ. Human salivary cystatin S. Cloning, sequence analysis, hybridization in situ and immunochemistry. Biochem J 1991; 278: 627-35.
- ⁸XU T, LEVITZ SM, DIAMOND RD, OPPENHEIM FG. Anticandidal activity of major human salivary histatins. Infect Immun 1991; 59: 2549-54.
- ⁹VEERMAN ECI, VALENTIJN-BENZ M, VAN DEN KELJBUS PAM, RATHAN WM, SHEEHAN JK, VAN NIEUW AMERONGEN A. Immunochemical analysis of human salivary mucins using monoclonal antibodies. Arch Oral Biol 1991; 36: 923-32.
- ¹⁰VAN NIEUW AMERONGEN A. Speeksel en speekselklieren. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu, 1988.
- ¹¹VAN AMERONGEN BM. Het belang van speeksel voor een gezonde mond. NT 1991; 9: 328-31.