

Oorzaak, gevolg en behandeling van hyposialie

Samenvatting. Een verminderde speekselsecretie kan onder meer worden waargenomen na medicijngebruik, na bestraling van tumoren in het hoofd-halsgebied en bij het syndroom van Sjögren, met als gevolg een scala van klachten. In een aantal gevallen is de verminderde speekselsecretie causaal te bestrijden, maar in het merendeel van de gevallen is slechts symptoombestrijding mogelijk. In dit artikel worden de voornaamste oorzaken, gevolgen en behandelingswijzen van een verminderde speekselsecretie beschreven.

VISSINK A, JANSMA J, 's-GRAVENMADE EJ. Oorzaak, gevolg en behandeling van hyposialie. Ned Tijdschr Tandheelkd 1992; 99: 92-6.

A. Vissink, tandarts¹
J. Jansma, kaakchirurg²
E.J. 's-Gravenmade, fysisch-chemicus³

Uit de ¹vakgroep Radiobiologie, de ²kliniek voor Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde en de ³kliniek voor Neurologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Trefwoorden: Speeksel – Hyposialie – Xerostomie

Datum van acceptatie: 2 januari 1992.

Adres: Dr. A. Vissink, AZG, postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

1 Inleiding

Xerostomie (droge mond) is het gevolg van een verminderde speekselsecretie (hyposialie). Het is geen op zichzelf staande klinische entiteit, maar een symptoom dat bij vele ziektebeelden voorkomt. Het kan op elke leeftijd optreden, maar is vooral een klacht van de oudere mens. Hoewel circa 25% van de bejaarden regelmatig hinder heeft van xerostomie, is dat geen direct gevolg van veroudering.¹ Een orale droogheidsklacht wordt gewoonlijk alleen gerapporteerd als de speekselklierfunctie ten gevolge van medicijngebruik en/of organische ziekten ernstig is verminderd, waardoor de balans tussen speekselproductie en speekselverbruik wordt verstoord (afb. 1).²

2 Oorzaken van speekseltekort

2.1 Vermindering van perifere prikkels en stoornis afferente prikkelgeleiding

Het is onvoldoende bekend in hoeverre een afgenomen rustsecretie samenhangt met een vermindering van de perifere prikkels, een veranderde basale activiteit van de nucleï salivatorii, of een samenspel van beide. Een vermindering van de activiteit van de nucleï salivatorii in combinatie met een vermindering van het aantal perifere prikkels kan een verklaring zijn voor de door de oudere mens vaak ervaren monddroogheid indien geen andere oorzaak aanwijsbaar is.

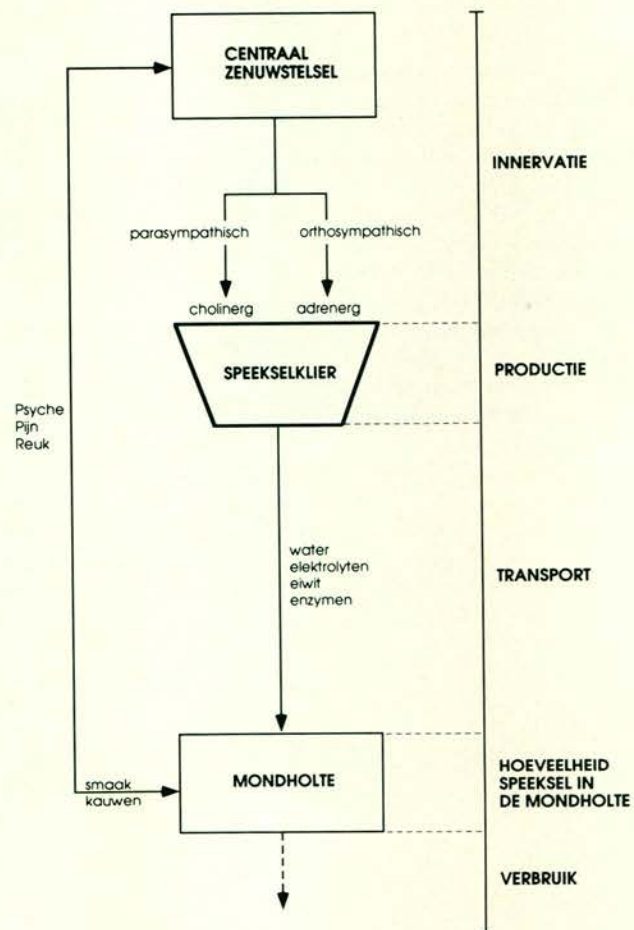
2.2 Centraal zenuwstelsel

Een bekende oorzaak van hyposialie is spanning, een centraal nerveus fenomeen. Stoornissen op het niveau van het centrale zenuwstelsel zijn echter zelden oorzaak van een persistent monddroogheid.

2.3 Innervatie

Een veel voorkomende oorzaak van hyposialie is de wisselwerking tussen de innervatie van de speekselklier en medicijngebruik (tab. I). Het aantal gebruikte medicijnen staat in een directe relatie tot de mate van

monddroogheid. Vele beïnvloeden het para- en/of orthosympathische zenuwstelsel. Parasympatholytica, zoals atropine, scopolamine en butylscopolamine, remmen de postganglionaire prikkelgeleiding. Sympatholytica, bijvoorbeeld fenoxylbenzamine, beperken de prikkeloverdracht door



Afb. 1. De hoeveelheid speeksel die op een bepaald moment in de mondholte aanwezig is, is de resultante van de speekselproductie en het speekselverbruik op dat moment. Een verstoring van deze balans kan het gevolg zijn van een verstoring op het niveau van de reflexbogen (linker zijde schema), stoornissen in de innervatie van de speekselklieren, stoornissen in de productie en/of het transport van speeksel, en/of een vermeerderd speekselverbruik. (Gemodificeerd naar Seifert et al.²)

Tabel I. Groepen van medicamenten die de speekselsecretie kunnen doen verminderen. Binnen één groep resulteren de verschillende medicamenten in verschillende niveaus van remming van de speekselsecretie waardoor aanpassing van het medicatieschema een gunstig effect kan sorteren.²

Analgetica	Expectorantia
Anticonvulsiva	Parasympatholytica
Anti-emetica	Psychotrope medicamenten:
Antihistaminica	– CZS-neurodepressiva
Antihypertensiva	– dibenzazepinederivaten
Anti-parkinsonmiddelen	– neuroleptica (antipsychotica)
Antipruriginosa	– fenothiazinederivaten
Antispasmodica	– tranquillizers: major, minor (benzodiazepinen)
Cytostatica	– tricyclische antidepressiva
Decongestiva	Sedativa
Diuretica	Spijrelaxantia
Eetlustremmers	Sympatholytica

Tabel II. Gevolgen van een verminderde speekselsecretie.

Droogheid
Dorst
Moelijkheden met het orale functioneren
Moelijkheden met het dragen van een prothese
Slaapstoornissen
Slijmvorming
Branderig gevoel
Smaakstoornissen
Veranderingen in de mucosa
Veranderde orale flora
Cariës
Parodontale afwijkingen

blokkade van de α -adrenerge receptoren. Andere belangrijke groepen van medicamenten met een speekselsecretieremmende potentie zijn de antidepressiva, antihypertensiva en diuretica. Elders in dit nummer zal een overzicht worden gepubliceerd van medicamenten die gerelateerd kunnen zijn aan een orale droogheidsklacht.

2.4 Speekselklier

Pathologische aandoeningen van de klieren, gerelateerd aan een gebrek aan grondstoffen voor de vorming van speeksel en/of een vermindering van de hoeveelheid en activiteit van het klierweefsel, resulteren ook in een verminderde secretie. Het metabolisme van de speekselklier hangt samen met het basaalmetabolisme. Vochtgebrek door hoge omgevingstemperaturen, koorts, diarree en een niet-gereguleerde diabetes, kan leiden tot een te geringe hoeveelheid extracellulaire vloeistof en aldus tot een verminderde speekselsecretie.

Klinisch is de vermindering van het actief secernerende klierparenchym als gevolg

van ontstekingen, van groter belang omdat dan causale therapie niet altijd mogelijk is. Bij chronische ontstekingen kan nog (enige) secretie voorkomen, bij acute ontstekingen veelal niet. In geval van mucoviscidose is vooral de rustsecretie sterk verminderd. Sialose geeft zelden aanleiding tot monddroogheid. Een permanente, progressieve reductie van de speekselsecretie (en de secretie uit overige exocriene klieren) kan voorkomen bij het *syndroom van Sjögren*, met als gevolg droge, kwetsbare, hyperemische slijmvliezen. Na *bestraling* van speekselklierweefsel met ioniserende stralen wordt een soortgelijke maar sneller intredende vermindering van de speekselsecretie waargenomen. De vermindering van de speekselsecretie is evenredig met de stralingsdosis. Als alle grote speekselklieren binnen het stralingsveld zijn gelegen, wordt na een totale stralingsdosis van meer dan 40 Gy (4000 rad) vaak een irreversibele reductie, tot zelfs 5% of minder van de initiële secretie, waargenomen. Wanneer de grote speekselklieren, bijvoorbeeld de parotiden, slechts gedeeltelijk in het bestralingsveld liggen, is de reductie van de speekselsecretie uiteraard geringer.

2.5 Obstructie

Obstructie van het afvoersysteem door speekselstenen is zelden oorzaak van een klacht over een droge mond, omdat meestal slechts één klier is aangedaan. De resterende klieren beschikken over voldoende reservecapaciteit (zie bijdrage van Van Nieuw Amerongen elders in dit nummer).

2.6 Verbruik

Een verhoogd verbruik van speeksel, zoals bij mondademhalers en – als gevolg van vreemdlichamen – bij nieuwe prothesen, kan een onaangenaam gevoel van monddroogheid veroorzaken. In deze gevallen worden echter niet de gebruikelijke kenmerken van monddroogheid van de slijmvliezen en dentitie waargenomen.

3 Gevolgen van speekseltekort

Xerostomie kan vele klachten veroorzaken. Het verband tussen de mate van hyposalie en de ernst van de klachten is niet altijd recht evenredig, ofschoon in het merendeel van de gevallen bij de ernstigste hyposalie ook de ernstigste klachten voorkomen. Tussen de aard van de klachten en de mate van hyposalie bestaat wel een directe relatie als zich secundair ontstekingen voordoen, met name *Candida*-infecties. De voornaamste klachten van een patiënt met xerostomie zijn weergegeven in tabel II.

3.1 Kwantiteit van speeksel

Vrijwel alle patiënten met een verminderde speekselsecretie klagen over een gevoel van monddroogheid, resulterend in een gevoel van dorst waardoor de patiënten de neiging hebben veel te gaan drinken. De 'dorst' berust niet op een negatieve vochtbalans, maar op een verhoogde behoefte om de slijmvliezen te bevochtigen. Een gevolg van de polydipsie is het 's nachts veelvuldig het bed moeten verlaten wegens polyurie, waardoor de slaapstoornissen als gevolg van de monddroogheid worden verergerd.

3.2 Kwaliteit van speeksel

In geval van organische speekselklier-aandoeningen is veelal ook de samenstelling van het speeksel veranderd. Door de toegenomen eiwitconcentratie van het speeksel worden het spreken en slikken bemoeilijkt ('taai speeksel'). Een tweede vaak gehoorde klacht is dat de tong aan het palatum vastplakt; dit treedt vooral op in extreem droge monden. Ten slotte worden het slik-



Afb. 2. Droge atrofische slijmvliezen bij een bestralingspatiënt (links) en een Sjögren-patiënt (rechts). Vele van deze patiënten klagen over gevoelige slijmvliezen.



ken en kauwen van voedsel bemoeilijkt door de afgenomen glijfunctie van het speeksel. De patiënt is daardoor genoodzaakt tijdens het eten veel te drinken om het voedsel weg te spoelen.

Smaak. Speeksel fungeert in de mondholte als een waterig oplosmiddel en als verdunningsmiddel; het is als zodanig belangrijk voor de smaakgevoelens. Een smaakindruk ontstaat alleen wanneer de te proeven stoffen in oplossing zijn. Bij vele xerostomie-patiënten is de smaak gestoord.

Mondbranden. Door atrofie van de mucosa en het wegvallen van de beschermende laag speeksel op de mucosa klagen vele patiënten over een branderig gevoel in de mondholte (afb. 2). Het gebruik van irriterende vloeistoffen (alcohol) en gekruide spijzen dient daarom tot een minimum te worden beperkt.

Prothese. Vele patiënten ondervinden problemen met het dragen van een volledige gebitsprothese. De retentie van de prothese is vaak verminderd, hoewel de taaie slijmlaag (zie bijdrage van De Koomen elders in dit nummer) soms voor een goede retentie zorgt ('het gebit plakt aan het ver-

hemelte'). Bovendien is de onderliggende, atrofische, dunne dan wel ontstoken mucosa gevoelig voor mechanische beschadiging door de prothese. Dit laatste wordt in het bijzonder waargenomen bij bestralingspatiënten en vraagt extra zorg van de tandarts. Bij bestralingspatiënten kan laedering van de mucosa en/of het onderliggende bot door de prothese aanleiding zijn tot het ontstaan van necrose van de weke delen en/of osteoradionecrose. Dit zijn uiterst moeilijk behandelbare afwijkingen.

Micro-organismen. Door de verminderde speekselsamenstelling en de veranderde speekselsamenstelling wordt een oraal milieu geschapen waarin cariogene micro-organismen en gisten goed gedijen. Uit de stralingsliteratuur is bekend dat *S. mutans*, *Lactobacillus*-species, *Candida*-species, stafylokokken-species, *Actinomyces viscosus*, *S. mitis* en het totale aantal anaëroben toenemen, terwijl *S. sanguis*, *S. salivarius*, het totale aantal anaërobe streptokokken, *Veillonella*-species, *Neisseria*-species, *Bacteroides*-species en *Fusobacterium*-species afnemen. Klinisch zijn vooral de recidiverende *Candida*-infecties en de toename van het aandeel van de cariogene micro-orga-

nismen in de orale flora van betekenis. De verandering in hoeveelheid en samenstelling van het speeksel (verminderde buffercapaciteit), het verminderde zelfreinigende vermogen van de mond en de eerder beschreven veranderingen in de orale flora kunnen aanleiding geven tot een bijzonder progressief verlopende vorm van tandcariës, waardoor bij gebrek aan afdoende preventieve maatregelen een gesaneerde dentitie binnen drie tot zes maanden volledig ten gronde kan gaan (afb. 3). Het cariësproces treedt veelal op in die gebieden (cervicaal, incisaaal, occlusaal) waar het zelfreinigend vermogen van de mond beperkt is en een overmatige plaquegroei kan plaatsvinden. Dit cariësproces en haar preventie is in detail elders beschreven.^{4 5} Door het verminderde zelfreinigend vermogen van de mondholte en de veranderde orale flora is tevens de kans op het ontstaan van parodontale afwijkingen sterk verhoogd. Ten slotte is bij de dentate patiënt met een ontoereikend niveau van mondverzorging, evenals bij de prothesedragers, de kans op het ontstaan van weke-delen-necrose en osteoradionecrose sterk verhoogd.

4 Causale therapie

Causale behandeling van persisterende hyposialie is meestal alleen mogelijk als de oorzaak gelegen is een ontsteking of in medicijngebruik, het laatste door aanpassing van het medicatieschema (medicamenteus geïnduceerde hyposialie). In een aantal gevallen kan door vervanging van een medicament door een ander medicament uit dezelfde groep of door een medicament met een soortgelijke werking uit een andere groep verlichting worden verkregen van de orale droogheidsklacht (tab. I).³ Voor de xerostomie bij het syndroom van Sjögren of de status na radiotherapie is veelal geen causale therapie mogelijk, omdat het klierparenchym irreversibel is beschadigd.

4.1 Cariës

Hyposialie-gerelateerde tandcariës kan worden voorkomen door het dagelijks grondig verwijderen van de tandplaque. Bij ernstiger vormen van hyposialie moet dit beleid (optimale mondhygiëne, fluoridehoudende tandpasta, interdentale reiniging) worden aangevuld met applicatie van een fluoridegel. De frequentie van applicatie is afhankelijk van het niveau van de speekselsamenstelling en het niveau van de mondhygiëne. In geval van gering verminderde speekselsamenstelling en goede mondhygiëne is het gebruik van fluoridebevattende tandpasta voldoende. Bij matige hyposialie wordt additioneel een (twee)maandelijkse



Afb. 3. Klinisch beeld van een patiënt met aan xerostomie gerelateerde cariës. De aantasting van de gebitselementen komt vooral tot uiting in de incisale en cervicale vlakken: gebieden die bij de gezonde mens relatief cariësresistent zijn (links). Bij een aantal patiënten wordt een bruinzwarte verkleuring van de gebitselementen waargenomen (rechts).

Tabel III. Samenstelling van een 1% neutrale natriumfluoride-gel.

NaF	1 g
Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	380 mg
KH ₂ PO ₄	180 mg
methylhydroxypropylcellulose (viscositeit 3000-5600 mPa.s)	2 g
methylhydroxybenzoaat	100 mg
gedemineraliseerd water	ad 100 ml

applicatie van een fluoridegel met behulp van een tandenborstel geadviseerd. Als de hyposalie ernstig is (syndroom van Sjögren, bestraling) wordt de gel bij voorkeur aangebracht met een individueel vervaardigde lepel (fluoridekap) en wordt de frequentie verhoogd tot *ten minste* wekelijks, maar nog liever tot tweedagelijks, hetgeen bij een goede mondhygiëne afdoende is. Bij ontoereikende mondhygiëne is zelfs een dergelijke hoge applicatiefrequentie onvoldoende om de demineralisatie van de dentitie volledig te remmen.⁵ Bij ernstige hyposalie en/of gevoelige slijmvliezen wordt de voorkeur gegeven aan een neutrale natriumfluoridegel (tab. III) boven aangezuurde. Bij deze patiënten kan het gebruik van een aangezuurde gel wegens pijnlijkheid van de slijmvliezen leiden tot therapieontrouw en is het mondmilieu in een aantal gevallen niet toereikend om de door de gel geïnduceerde demineralisatie van het oppervlakteglazuur afdoende te remineraliseren. Om de effectiviteit van alle maatregelen te controleren en tijdig aanvullende maatregelen te kunnen nemen, dienen de patiënten, bij voorkeur met een interval van niet langer dan drie maanden, door een tandarts of mondhygiënist te worden gecontroleerd.

4.2 Parodontale aandoeningen

Preventie van parodontale aandoeningen, orale infecties (candidose) en irritatie van de mucosa wordt eveneens nagestreefd door adequate mondhygiëne en het verwijderen van predisponerende factoren. Slecht passende volledige prothesen kunnen het ontstaan van candidose bevorderen. Gebruik van alcohol en gekruide spijzen dient tot een minimum te worden beperkt, omdat deze gerelateerd kunnen zijn aan het branderige gevoel in de mondholte.

5 Symptomatische therapie

In vele gevallen resteert slechts een symptomatische therapie. Men kan bij de symptomatische behandeling van hyposalie twee groepen patiënten onderscheiden, namelijk een groep waarbij de speekselsecrectie tot een voldoende niveau kan worden gestimuleerd en een groep waarbij stimula-

tie van de speekselklieren onvoldoende of geen effect sorteert. Met behulp van een eenvoudige test kan men deze beide groepen onderscheiden, namelijk door het plaatsen van een paar kristalletjes citroenzuur op de tong of het bevochtigen van de tongrand met een 2% citroenzuuroplossing. Patiënten die binnen enkele minuten na applicatie een duidelijke afvoer van speeksel tonen, behoren tot de eerste groep, de overigen maken deel uit van de tweede groep.

5.1 Te stimuleren spekselafvoer

Deze patiënten kunnen worden behandeld met behulp van gustatoire en/of farmacologische stimuli. Op eenvoudige wijze kunnen goede resultaten worden bereikt met zuurtjes, vitamine C-tabletten, pepermunt en kauwgom. Voor dentate patiënten verdienen de suikervrije vormen de voorkeur en dient de zuurconcentratie tot een minimum te worden beperkt.

Met betrekking tot de farmacologische stimuli is vooral onderzoek gedaan naar de (gecombineerde) effecten van pilocarpine en anetholthrition. Goede lange-termijnresultaten zijn gerapporteerd van langdurige lage doses pilocarpine (2,5-5 mg dagelijks). Een dergelijke therapie kan alleen worden toegepast bij overigens gezonde patiënten; bij de overigen zijn de bijwerkingen een (absolute) contraïndicatie. In pilot-onderzoek worden goede resultaten gemeld van elektrische stimulatie en acupunctuur van de speekselkieren. Beide zouden de klierfunctie doen toenemen.

5.2 Niet te stimuleren spekselafvoer

Wanneer stimulatie met citroenzuur onvoldoende resultaat heeft, rest symptomatische behandeling met mondspoelingen en spekselsubstituten.

Mondspoelmiddelen. Er bestaat een groot scala aan mondspoelmiddelen die zijn ontwikkeld om de monddroogheid te verlichten en de mucosa en dentitie te beschermen. Omdat aan sommige van deze mondspoelingen citroenzuur is toegevoegd om de secretie te stimuleren, kan bij dentate patiënten een dergelijke mondspoeling leiden tot demineralisatie van de dentitie.

Mondspoelingen die potentiële irriterende agentia, zoals alcohol en scherpe smaakstoffen, bevatten, moeten worden vermeden vanwege hun ongunstige effect op de mucosa. De meest eenvoudige mondspoelingen bestaan uit het frequent bevochtigen van de mond met water, thee of zoutoplossingen. Deze middelen zijn van nut bij het beschermen van de mucosa en het vergemakkelijken van de spraak. Gezien hun korte werkingsduur is een zeer frequente applicatie noodzakelijk. Om de retentie te verhogen zijn aan een aantal van deze mondspoelmiddelen stoffen als glycerol toegevoegd. De zoete smaak van het glycerol wordt echter vaak als onprettig ervaren.

Spekselsubstituten. Beter begrip van de verschillende componenten in speeksel die bijdragen aan zijn functie heeft geleid tot de ontwikkeling van meer complexe spekselsubstituten. Deze bevatten carboxymethylcellulose of mucinen (lubricatie, bevochtiging, bescherming), sorbitol of xylitol (smaak, bevochtiging) en elektrolyten zoals natrium, kalium, calcium, fosfaat, magnesium en chloride (buffercapaciteit, ionsterkte, remineralisatie). Voor dentate patiënten kan tevens fluoride aan het spekselsubstituut worden toegevoegd.

Het merendeel van de patiënten blijkt een op mucine gebaseerd spekselsubstituut te verkiezen boven een substituut dat is gebaseerd op carboxymethylcellulose.⁶ De effectiviteit van een spekselsubstituut is met name afhankelijk van de instructie van de patiënt. Goede resultaten kunnen worden bereikt met de volgende instructie: 'De mondholte ruim bevochtigen met behulp van het spekselsubstituut (spray), het substituut met de tong door de mond verspreiden en het residu doorslikken (bescherming van de oesophagus). Deze procedure moet worden herhaald zodra de mond opnieuw droog aan begint te voelen of iedere 30 minuten.'

Ofschoon het mucinebevattende spekselsubstituut voldoet aan een groot aantal van de door Levine en de zijnen gepostuleerde eigenschappen voor een goed spekselsubstituut,⁷ zoals goede bevochtigende en lubricerende eigenschappen, is de retentietijd van dit substituut nog steeds onvoldoende om een voor grote patiëntengroepen aanvaardbaar spekselsubstituut te zijn. De gemiddelde retentietijd van een mucinebevattend spekselsubstituut in de mondholte is 30 minuten. Dit kan de reden zijn waarom geen verschil in effectiviteit tussen kunstspeksels gebaseerd op mucinen en carboxymethylcellulose werd gevonden.

Reservoirs. De bevochtigingsduur wordt verlengd door het aanbieden van een substituut via een intra-oraal reservoir:⁶⁻⁸ De retentieperiode wordt hierdoor gemiddeld vier uur. Een beperking van een intra-oraal reservoir is evenwel dat het alleen kan worden toegepast bij die patiënten die goed

overweg kunnen met een speekselsubstituut, die voldoende ruimte in de mondholte hebben voor het aanbrengen van een reservoir met voldoende volume (totaal volume tenminste 10 ml) en die een verminderde ruimte in de mondholte goed tolereren.

Tabletten. Onlangs zijn pogingen ondernomen om de retentietijd van mucine in de mondholte te verlengen door het aan te bieden in de vorm van mucinebevattende kauwgom en mucinebevattende zuigtabletten.^{9, 10} Beide vormen bleken effectiever dan een placebo. In het bijzonder de mucinebevattende zuigtabletten (Orthana zuigtabletten, Pharmachemie, Haarlem) leidden tot een sterke verbetering. Zelfs nadat het zuigtablet volledig was opgelost, ervoeren de patiënten een aanhoudend positief effect van de 'coating' van de slijmvliezen met het mucine-materiaal. Dit werd met name gerapporteerd door de patiënten met de droogste monden. Velen zeiden bovendien dat door combinatie van mucinebevattend kunstspeeksel (Saliva Orthana, Pharmachemie, Haarlem) met mucinebevattende zuigtabletten gedurende de gehele dag een plezierig niveau van bevochtiging van de slijmvliezen werd bereikt.

6 Conclusie

De kwaliteit van het leven van patiënten die lijden aan hyposialie kan sterk worden verbeterd door een adequate screening van

de onderliggende oorzaak, een adequate preventie van cariës, parodontale afwijkin-

gen en orale infecties, en een adequate bestrijding van de droogheidssymptomen.

Summary

CAUSES, CONSEQUENCES AND TREATMENT OF HYPOSALIVATION

Key words: Xerostomia – Hyposalivation

Adverse effects of drugs, radiotherapeutic treatment of head and neck tumors and Sjögren's syndrome are common causes of hyposalivation. The resulting sequelae include oral dryness, burning mouth, impeded oral functions, nocturnal oral discomfort and an increased incidence of rampant caries and oral infections. Causal therapy is only occasionally applicable. The main causes, consequences and management of hyposalivation are described.

Literatuur

- ¹SHIP JA, PATTON LL, TYLEND CA. An assessment of salivary function in healthy premenopausal and postmenopausal females. *J Gerodontology* 1991; 46: M11-5.
- ²SEIFERT G, MIEHLKE A, HAUBRICH J, CHILLA R. *Speicheldrüsenkrankheiten*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1984.
- ³VISSINK A, VAN NIEUW AMERONGEN A, WESSELING H, 's-GRAVENMADE EJ. De droge mond. De mogelijk oorzakelijke rol van geneesmiddelen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1992; 99: 103-7.
- ⁴JANSMA J, VISSINK A, JONGEBLOED WL, 's-GRAVENMADE EJ. Xerostomie-gerelateerde cariës. *Ned Tijdschr Tandheelkd* (aangeboden).
- ⁵JANSMA J. Oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy. Course, prevention and management of radiation caries and other oral complications. Groningen: Rijksuniversiteit, 1991. Academisch proefschrift.
- ⁶VISSINK A. Xerostomia. Development, properties and application of a mucin-containing saliva substitute. Groningen: Rijksuniversiteit, 1985. Academisch proefschrift.
- ⁷LEVINE MJ, AGUIRRE A, HATTON MN, TABAK LA. Artificial saliva: present and future. *J Dent Res* 1987; 66: 693-8.
- ⁸VISSINK A. De procedure voor de vervaardiging van een volledige gebitsprothese met kunstspeekselreservoir. In: Kalk W, Slop D, eds. *Uitgangspunten bij de diagnostiek en behandeling van de edentate patiënt*. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu, 1989: 298-302.
- ⁹AAGARD A, GLENERT U. Comparison between new saliva stimulants in patients with xerostomia. *J Dent Res* 1991; 70: 407.
- ¹⁰'s-GRAVENMADE EJ, VISSINK A. Mucin-containing lozenges in the treatment of intra-oral problems associated with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (aangeboden).