

Speeksel en speekselsubstituten*

W.A. van der Reijden, medisch bioloog
E.C.I. Veerman, biochemicus
A. van Nieuw Amerongen, biochemicus

Samenvatting. Speeksel is een mengsel van secreten uit de grote en de vele kleine speekselklieren. Het stromingsgedrag van de afzonderlijke klierspeeksels is duidelijk verschillend. Het sublinguale speeksel is viskeus en elastisch, terwijl de viscositeit van parotisspeeksel, vooral tijdens voedselopname van belang in verband met spijsvertering, vergelijkbaar is met water. Combinatie van de gewenste viscositeit én elasticiteit in nieuw te ontwikkelen speekselsubstituten is belangrijk, omdat applicatie door xerostomie-patiënten dan minder vaak hoeft plaats te vinden. Bovendien zou dat kunnen leiden tot betere beschermende en bevochtigende eigenschappen.

VAN DER REIJDEN WA, VEERMAN ECI, VAN NIEUW AMERONGEN A. Speeksel en speekselsubstituten. Ned Tijdschr Tandheelkd 1993; 100:351-4.

*Bewerking van de doctoraalscriptie van W.A. van der Reijden: De reologie van speeksel: een biochemofysisch probleem. (Medische biologie (VU). Winnende inzending NVT scriptieprijs 1992.

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

Trefwoorden: Speeksel – Xerostomie – Speekselsubstituten

Datum van acceptatie: 28 mei 1993.

Adres: W.A. van der Reijden, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam.

1 Inleiding

Het stromingsgedrag (reologie) van speeksel is opmerkelijk. Speeksel is een dunne vloeistof, die toch niet zomaar uit de mond loopt. In het verleden is meermalen een poging gedaan om dit vloeistofgedrag kwantitatief te beschrijven volgens de wetten van de hydrodynamica. Tot op heden is dat niet gelukt. Het belang van reologisch vergelijkbare speekselsubstituten is het verhogen van het 'draagcomfort' van het artificiële speeksel. Te frequente applicatie alsmede het uit de mond lopen van het speekselsubstituut zijn klachten die de xerostomie-patiënt ernstig in zijn sociale omgang belemmeren.

2 Viscositeit versus elasticiteit

Een vloeistof die men laat stromen zal dat, afhankelijk van de kracht die erop wordt uitgeoefend, doen met een bepaalde snelheid. Wanneer men een door een buis stromende vloeistof op moleculair niveau bekijkt, blijkt dat de vloeistof stroomt in laagjes (laminaire stroming). Deze vloeistof-laagjes schuiven over elkaar heen waarbij het laagje dat zich dicht bij de buiswand bevindt langzamer stroomt dan het laagje in het midden van de buis.

De weerstand die het ene laagje ondervindt ten opzichte van het andere laagje wordt doorgaans de *viscositeit* η (stropigheid) genoemd. De snelheid waarmee het ene laagje over het andere schuift, is afhankelijk van de viscositeit en van de kracht die op de vloeistof wordt uitgeoefend. Deze snelheid noemt men de (*af*)*schuif*snelheid $\dot{\gamma}$ met s^{-1} (reciproke seconde) als eenheid.

De viscositeit van humaan totaal speeksel neemt af bij toename van de afschuif-

snelheid (afb. 1); speeksel wordt dus 'dunner' naarmate het sneller gaat stromen. Wanneer men viscositeiten met elkaar wil vergelijken is het noodzakelijk dat deze gemeten zijn bij een gelijke afschuifsnellheid. In de literatuur gebruikt men vaak afschuifsnellheden rond de $50 s^{-1}$ en $200 s^{-1}$. Deze afschuifsnellheden worden zo gekozen omdat deze vergelijkbaar zijn met de afschuifsnellheden zoals die optreden bij respectievelijk slikken en spreken en omdat de viscositeit van speeksel vrijwel niet verder daalt bij hogere afschuifsnellheden ($> 200 s^{-1}$).¹

Om beter inzicht te krijgen in de functie van speeksel moet onderscheid gemaakt worden tussen viscositeit en elasticiteit. Beide zijn eigenschappen die een karakteristieke weerstand induceren wanneer een kracht op de stof uitgeoefend wordt. Ter illustratie twee voorbeelden: a. Wanneer op een niet-elastische stof als water een kracht wordt uitgeoefend, zal het water gaan stromen totdat de kracht weggenomen wordt. Op dat moment stopt de stroming en blijft het water in die (eind)toestand liggen. b. Een visco-elastische stof als kauwgom kan men uitrekken zodat er 'stroming' ontstaat. Wanneer men de kauwgom loslaat, springt de kauwgom als gevolg van zijn elastische eigenschappen voor een deel terug naar de vorm die het had voordat het uitgerekt werd als gevolg van zijn elastische eigenschappen.

Het hangt van de meetmethode af of men de *totale* weerstand tegen vervorming (stroming) meet (de viscositeit η) of dat men onderscheid kan maken tussen het viskeuze (η') en het elastische deel (elasticiteit η'') van de viscositeit η . De begrippen η , η' en η'' verhouden zich bij benadering als:²

$$\eta \approx \sqrt{(\eta')^2 + (\eta'')^2}$$

Voor niet-elastische vloeistoffen als water geldt dat $\eta = \eta'$. In dit artikel wordt, tenzij anders aangegeven, steeds η bedoeld als de viscositeit wordt genoemd.

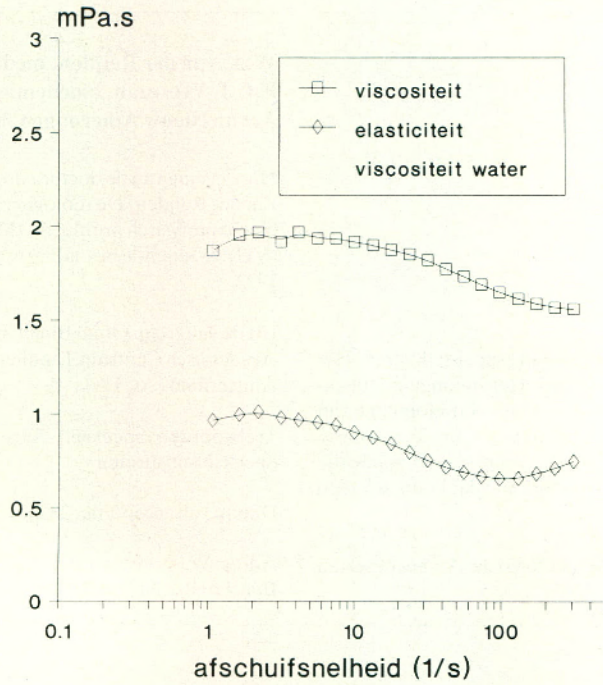
Afbeelding 2 toont een opname van een luchtbel in sublinguaal speeksel waarin een scalpel is gestoken. Duidelijk is te zien dat het voorwerp de luchtbel kan vervormen zonder dat de luchtbel stuk gaat, dit in tegenstelling tot een zeepbel van een verdunde zeepoplossing, die nauwelijks elasticiteit vertoont. Wanneer het voorwerp weer verwijderd wordt, komt de oorspronkelijke bolvorm van de luchtbel in sublinguaal speeksel weer terug; een typerende eigenschap van een visco-elastische vloeistof.

De viscositeit en elasticiteit hoeven niet bij elke afschuifsnellheid even groot te zijn. Bepaalde vloeistoffen worden 'dikker' bij hogere afschuifsnellheden terwijl andere vloeistoffen juist 'dunner' worden; speeksel is hiervan een goed voorbeeld. Het dunner worden van een vloeistof bij hogere afschuifsnellheden noemt men pseudo-plastisch gedrag (afb. 3).

3 Visco-elasticiteit

Wanneer we kijken naar de stromingseigenschappen van speeksels afkomstig van de verschillende speekselklieren, zijn duidelijke onderlinge verschillen waar te nemen: enerzijds het speeksel van de glandula sublingualis dat sterk visco-elastisch is, en meer gelachtig dan vloeibaar, anderzijds het waterige, vloeibare speeksel van de glandula parotis. Tussen deze uitersten liggen de speeksels van de glandula submandibularis en de glandulae palatinales.

Verantwoordelijk voor het visco-elastisch gedrag van (klier)speeksels zijn de



Afb. 1. Humaan totaal speeksel vertoont voor de viscositeit en de elasticiteit pseudo-plastisch gedrag.

speekselmucinen: hoog-moleculaire ($MW > 10^6$), zeer sterk geglycosylerde glycoproteïnen, die een langgerekte structuur bezitten. Deze combinatie van structurele en chemische eigenschappen geeft mucinen hun unieke reologische en bevochtigende eigenschappen. De viscositeit van de hierboven genoemde klierspeeksels is gecorreleerd met de mucineconcentratie: sublinguaal speeksel bevat verreweg de hoogste concentratie mucinen (5-10 mg/ml), terwijl parotisspeeksel geen mucinen bevat. Submandibulair en palatinaal klierspeeksel zitten wat betreft mucineconcentratie tussen deze twee in (0,1-0,3 mg/ml).

Voor het bepalen van de afzonderlijke viscositeit van submandibulair speeksel en sublinguaal speeksel is het van groot belang de klierspeeksels gescheiden op te vangen zonder contaminatie met parotisspeeksel. In de praktijk ziet men dat het gescheiden opvangen van submandibulair en sublinguaal speeksel vaak problemen oplevert ten gevolge van niet-gescheiden afvoerkanalen van de glandula sublingualis en de glandula

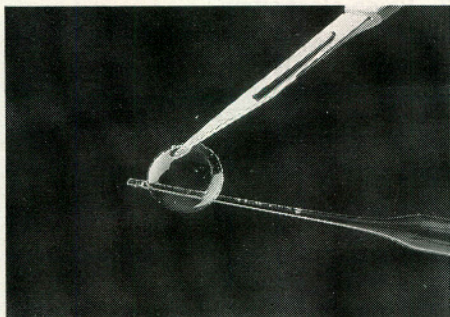
submandibularis; daarom wordt meestal volstaan met een humaan submandibulair sublinguaal (HSMSL-) gecombineerd speeksel. Dat de viscositeit van parotisspeeksel twee- tot vier-voudig lager is dan de viscositeit van HSMSL wijst erop dat de invloed van mucinen, die in HSMSL-speeksel wel en in parotisspeeksel niet voorkomen, op de viscositeit groot is.

Bij goede individueel aangepaste 'speeksel-segregators' is het bij een aantal personen wel mogelijk submandibulair speeksel gescheiden van sublinguaal speeksel op te vangen en de afzonderlijke viscositeiten te meten.³ Voorwaarde is dat de ductus sublingualis en de ductus submandibularis geen gemeenschappelijke uitmonding heb-

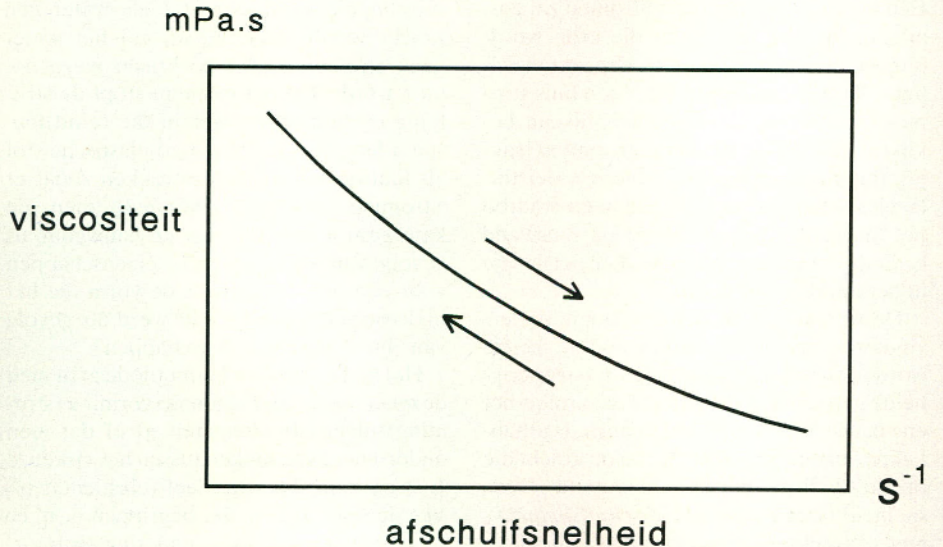
ben. Uit onderzoek, uitgevoerd bij zeven personen, bleek dat de verschillen tussen submandibulair speeksel en sublinguaal speeksel groot waren: sublinguaal speeksel was veel stroperiger dan submandibulair speeksel. Bovendien bleek dat de elasticiteit van sublinguaal speeksel minstens even groot was als de viscositeit van sublinguaal speeksel (afb. 4). Experimenten waarbij submandibulair speeksel tienvoudig geconcentreerd werd (vergelijkbaar met de mucineconcentratie in sublinguaal speeksel) resulteerde in een significant lagere elasticiteit van submandibulair speeksel ten opzichte van sublinguaal speeksel bij dezelfde mucineconcentratie.³ Hierdoor wordt gesuggereerd dat er functionele verschillen kunnen zijn tussen sublinguaal en submandibulair speeksel.

Denkbaar is dat submandibulair speeksel door zijn licht viskeuze, slijmachtige karakter een rol speelt in de bolusvorming van voedsel tijdens kauwen en slikken, vooral door de aanzienlijk grotere volumebijdrage aan totaal speeksel ten opzichte van sublinguaal speeksel. Anderzijds heeft sublinguaal speeksel door de relatief hoge elasticiteit een mogelijke functie bij het bevochtigen en smeren van de mondbodem die bijzonder gevoelig is voor uitdroging, terwijl het gebied onder de tong relatief weinig in contact komt met voedsel zodat grote volumina speeksel niet nodig zijn.

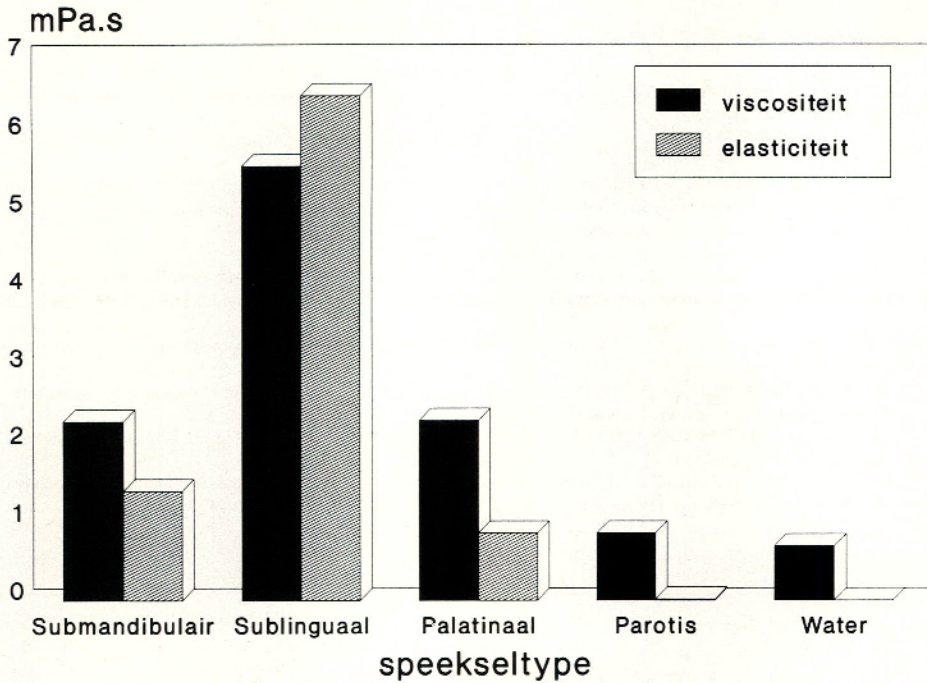
Omdat de glandula parotis anatomisch goed te lokaliseren is en bovendien de uitmonding duidelijk zichtbaar en gemakkelijk toegankelijk is, is het betrekkelijk eenvoudig om van deze klier speeksel af te nemen. Hiervoor zijn zg. Lashley-cups in gebruik, die niet individueel aangepast hoeven te worden en daardoor bij veel mensen toegepast kunnen worden. Momenteel worden deze ook gebruikt bij het afnemen van parotisspeeksel ten behoeve



Afb. 2. Sublinguaal speeksel is dusdanig elastisch dat de luchtbel niet stuk gaat ondanks prikken met een scalpel.



Afb. 3. Bij pseudo-plastisch gedrag van een vloeistof neemt de viscositeit af naarmate de afschuifsneldheid toeneemt. Dit proces is reversibel en niet tijdfafhankelijk.



Afb. 4. De afzonderlijke speekselklieren produceren secreten met verschillende viscositeit en elasticiteit. Opvallend is de hogere elasticiteit ten opzichte van de viscositeit voor sublinguaal speeksel. Parotisspeeksel is niet elastisch.

van speekseldiagnostiek.^{4, 5} De viscositeit van parotisspeeksel is vergelijkbaar met die van water.

Met betrekking tot de accessoire speekselklieren in de wang, palatum en lippen is nog weinig bekend over de viscositeit en andere reologische eigenschappen, als gevolg van de geringe volumina die kunnen worden verkregen. Wel wordt er thans onderzoek gedaan naar de visco-elasticiteit van palatinaal speeksel.³ Hieruit blijkt dat de viscositeit en de elasticiteit van palatinaal speeksel grotendeels overeenkomen met die van submandibulair speeksel.

4 Speekselsubstituten

Patiënten die aan 'xerostomie' of 'droge mond' lijden, kunnen baat hebben bij een speekselsubstituut. Speekselsubstituten moeten aan een aantal criteria voldoen:

- De viscositeit van speekselsubstituten moet bij voorkeur een pseudo-plastisch karakter hebben, wat wil zeggen dat de viscositeit afneemt bij hogere afschuifnelheden (spreken en slikken) en weer toeneemt in rustsituatie.
- Speekselsubstituten moeten zich min of meer aan orale oppervlakken hechten zodat ze niet direct worden doorgeslikt of snel worden opgenomen door de mucosa zodat zeer frequent appliceren niet nodig is.
- Alle oppervlakken in de mondholte dienen goed bevochtigd te worden en uitdroging moet verhinderd worden.
- Speekselsubstituten moeten een smerende werking voor tandglazuur en mucosa hebben.

- De ionensamenstelling en buffercapaciteit moeten vergelijkbaar zijn met die van natuurlijk speeksel.
- Speekselsubstituten moeten beschermende werking bieden tegen zuuraanvallen van microbiële flora en voedsel op tandglazuur.

Ten aanzien van de commercieel verkrijgbare speekselsubstituten zijn al vele reologische onderzoeken gedaan. Een aantal, waaronder Glandosane®, is vervaardigd op basis van carboxymethylcellulose (CMC). De pseudo-plastische eigenschappen zijn minder goed dan die van speeksel.⁶ Naast CMC wordt in Nederland ook een op mucine gebaseerd commercieel verkrijgbaar speekselsubstituut gebruikt: Saliva Orthana®. In de literatuur bestaat enige discrepantie over het pseudoplastisch gedrag van Saliva Orthana.^{6, 7}

In het onderzoek van Vissink *et al.* werden naast CMC-preparaten ook polyethyleenoxijde en op mucinen gebaseerde sub-

stituten gebruikt: PGM (Porcine Gastric Mucin), BSM (Bovine Submandibular Mucin) en een mengsel van deze twee dierlijke mucinen.⁶

4.1 Bevochtigingsgraad

Naast de viscositeit spelen ook andere (fysische) parameters een rol in de toepasbaarheid van speekselsubstituten. Een speekselsubstituut moet een pseudo-plastische viscositeit, elasticiteit en lubricerend vermogen vertonen. Daarnaast is het wenselijk dat het zich uitspreidt over een groot oppervlak zodat een zo klein mogelijk volume speekselsubstituut nodig is voor het bereiken van de gewenste effecten.

Voor het bepalen van de bevochtigingsgraad van totaal speeksel en speekselsubstituten worden contacthoekmetingen verricht. De bevochtigingsgraad van totaal speeksel is opvallend minder dan die van CMC-speekselsubstituten of op mucine gebaseerde substituten, wanneer de contacthoek gemeten wordt ten opzichte van huimaan glazuur. Wanneer de contacthoek bepaald wordt ten opzichte van mucosa zijn er slechts weinig verschillen tussen de CMC-speekselsubstituten en totaal speeksel. Echter, de bevochtigingsgraad van mucine bevattende speekselsubstituten ten opzichte van mucosa overtreffen die van CMC en totaal speeksel.⁸

5 Toekomstige ontwikkelingen

Zoals uit het voorafgaande blijkt, is reeds het nodige gedaan met betrekking tot de ontwikkeling van speekselsubstituten die symptoombestrijdende eigenschappen moeten hebben. Men moet zich echter realiseren dat een speekselsubstituut nog geen kunstspeeksel is. Een effectief speekselsubstituut heeft niet alleen symptoombestrijdende eigenschappen maar biedt ook bescherming ten aanzien van het voorkómen van cariës en mucosale aandoeningen. In de literatuur is weinig geschreven over bescherming van orale oppervlakken tegen mechanische en microbiële (biochemische)

Summary

SALIVA AND SALIVA SUBSTITUTES

Key words: Saliva - Xerostomia - Artificial saliva

Saliva is a mixture of secretions of both the large salivary glands (glandula sublingualis, submandibularis and parotis) and the minor salivary glands of the palate, tongue, lips and cheeks. The rheological flow of the separate glandular salivas differs remarkably. Sublingual saliva is both more viscous and elastic than the other glandular salivas. The viscosity of parotid saliva, which is of importance during eating (digestion), is equal to the viscosity of water. Utilization of the combination of viscosity and elasticity may improve new saliva substitutes and of frequent applications of saliva substitutes by xerostomia patients may reduce. Besides, the utilization of correct visco-elastic properties of saliva substitutes may lead to better moistening and protective properties.

aanvallen, waarbij speekselsubstituten met beschermende werking (nog) niet beschikbaar zijn.^{9 10}

Het aantal beschikbare wateroplosbare polymeren neemt sterk toe, mede dank zij de opkomst van zogenaamde 'bioadhesive drug delivery systems'. De polymeren die voor vertraagde farmaca-afgifte gebruikt worden, zijn in relatief grote hoeveelheden te synthetiseren en te modificeren. Op deze wijze kan een polymeer ontwikkeld worden dat de eigenschappen heeft die wenselijk zijn voor het beoogde doel (smering en bescherming). In de nabije toekomst zal onderzoek gedaan worden naar dergelijke polymeren als ook polymeren die reeds bekend zijn in farmaceutische, cosmetische en levensmiddelenindustrie.

Literatuur

- ¹BALMER RT, HIRSCH SR. The non-Newtonian behaviour of human saliva. AICHE Symposium series on biorheology, 1978; 74: 125-9.
- ²BLOM C, JONGSCHAAP RJJ, MELLEMA J. Inleiding in de reologie. Deventer: Kluwer Technische Boeken B.V., 1988.
- ³VAN DER REIJDEN WA, VEERMAN ECI, VAN NIEUW AMERONGEN A. Shear rate dependent viscoelastic behaviour of human glandular salivas. Biorheol 1994; 30 (geaccepteerd voor publicatie).
- ⁴MICHELS LFE. Speeksel als diagnosticum. Ned Tijdschr Tandheelkd 1992; 99: 89-91.
- ⁵MANDEL ID. The diagnostic uses of saliva. J Oral Pathol Med 1990; 19: 119-25.
- ⁶VISSINK A, WATERMAN HA, 'S-GRAVENMADE EJ, PANDERS AK, VERMEY A. Rheological properties of saliva substitutes containing mucin, carboxymethylcellulose or polyethyleneoxide. J Oral Pathol 1984; 13: 22-8.
- ⁷LEVINE MJ, AGUIRRE A, HATTON MN, TABAK LA. Artificial salivas: present and future. J Dent Res 1987; 66: 693-8.
- ⁸VISSINK A. Xerostomia, development, properties and application of a mucin-containing saliva substitute. Groningen: rijksuniversiteit, 1985. Academisch proefschrift.
- ⁹TABAK 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.
- ¹⁰VAN NIEUW AMERONGEN A, ODERKERK CH, DRIESSEN AA. Role of mucins from human whole saliva in the protection of tooth enamel against demineralization in vitro. Caries Res 1987; 21: 297-309.