

1. Einleitung

Etwa 95 % der Bevölkerung mit eigenen Zähnen leiden unter einer Gingivitis simplex (pathologisch entzündliche Veränderung, die sich auf das Zahnfleisch beschränkt). Die Ursache dieser Erkrankung sind immer die Mikroorganismen (und deren Stoffwechselprodukte) der Zahnplaque (RATEITSCHAK ET AL., 1984).

Es werden je nach Schwere der Gewebsdestruktion im marginalen Parodont vier pathohistologische Grade definiert:

- ◆ Initiale Läsion,
- ◆ Frühläsion,
- ◆ Etablierte Läsion,
- ◆ Fortgeschrittene Läsion (Parodontaltaschen).

Trotz dieser hohen Gingivitemorbiditätsrate entwickelt nicht jeder, der an einer Gingivitis erkrankt ist, zwangsläufig eine fortgeschrittene Läsion, also Parodontaltaschen. Auch der Übergang einer Frühläsion in eine etablierte Läsion ist nicht bei jedem Gingiviträger gegeben. Andererseits verläuft bei einigen Individuen trotz geringer Ansammlung supragingivaler Plaque die entzündliche Gewebsdestruktion rasch (RATEITSCHAK ET AL., 1984).

1.1 *Resistenz des Wirts*

In der Mundhöhle lassen sich 10^9 Bakterien/ml Speichel nachweisen. Die Mundhöhle stellt in Bezug auf pH-Wert, Temperatur, Feuchtigkeit, Kohlendioxid- und Sauerstoffgehalt einen idealen Lebensraum für das Wachstum verschiedener Mikroorganismen dar. Diese haben trotz einer Vielzahl von kulturell nachgewiesenen Pathogenen keine klinische Bedeutung für den Träger (TENOVUO, 1998).

Wie bei jeder bakteriell bedingten Erkrankung entscheiden auch bei der plaquebedingten Gingivitis nicht nur Virulenz und Quantität der Erreger, sondern ebenso die Ausstattung des Wirtes mit Abwehrfaktoren über das Ausmaß der Erkrankung (BRANDTZAEG, 1988).

Von großer Bedeutung sind hier die lokalen **Schutz- oder Resistenzfaktoren** des Organismus. Diese sind hauptsächlich Sekretionsprodukte der exokrinen Drüsen der Mundhöhle und befinden sich im Speichel (KAGE & PURUCKER, 1998).

Man unterscheidet zwischen **unspezifischen** (z. B. Laktoferrin, Laktoperoxidase und Lysozym) und **spezifischen Abwehrparametern**. Bei den spezifischen Abwehrmechanismen spielt das sekretorische Immunsystem mit seinem „Haupteffektor“, dem **sekretorischen Immunglobulin A (s-IgA)**, eine wichtige Rolle (RENEGAR ET AL., 1998). Die Potenz der Reaktivität des sekretorischen Immunsystems konnte in diversen Studien bewiesen werden:

Immunisierungsexperimente an Nagetieren (KATZ ET AL., 1993; MICHALEK ET AL., 1976; SMITH ET AL., 1980, 1982; FONTANA ET AL., 1999; TAUBMANN ET AL., 2001; SAITO ET AL., 2001) und am Menschen (MESTECKY ET AL., 1978b; CZERKINSKY ET AL., 1987; CHILDERS ET AL., 2002) konnten auf verschiedene Weise eine vermehrte Produktion von s-IgA im Speichel sowie eine reduzierte Bakterienbesiedelung der Zahnoberfläche zeigen.

Im Parotisspeichel von Probanden mit einer Gingivitis konnte als Reaktion des sekretorischen Immunsystems auf die Zunahme der Antigenbelastung (ansteigende Plaquemenge) eine erhöhte Konzentration an sekretorischem IgA festgestellt werden (HARDING ET AL., 1980; JALIL ET AL., 1993).

Der Rolle des s-IgA während der Entstehung einer Gingivitis widmeten sich bislang allerdings nur wenige Studien (LIE ET AL., 2002; SCHENCK ET AL., 1993). Diese Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse.

Ausgehend von der Annahme, dass eine Stimulierung des sekretorischen Immunsystems grundsätzlich möglich ist, soll in der vorliegenden Studie die Reaktionsfähigkeit des sekretorischen Immunsystems während der Entstehung einer plaque-assoziierten Gingivitis untersucht werden.

1.2 Die Bildung der Plaque

Bevor auf die Bildung der bakteriellen Zahnplaque eingegangen wird, soll folgender Aspekt noch Erwähnung finden:

Nicht alle Mikroorganismen der Mundhöhle befinden sich auf der Zahnoberfläche, sie sind auch an Schleimhautzellen und Zunge gebunden oder befinden sich frei in der Mundhöhle. Unter den Bakterien herrscht eine hohe Selektivität und Spezifität in Bezug auf die Lokalisation der Adhärenz und den Adhärenzmechanismus. So konnte

beispielsweise gezeigt werden, dass *Streptokokkus salivarius* ca. 45 % der Streptokokken im Speichel, aber nur 3,4 % der Streptokokken auf der Zahnoberfläche ausmacht. Die verbliebenen 41,5 % adhäreren entweder auf den Epithelzellen der Mundschleimhaut oder liegen in „freier“ Form in der Mundhöhle vor. *Streptokokkus sanguis* dagegen liegt im Speichel zu 16,5 %, auf der Zahnoberfläche jedoch zu 55,6 % vor (VAN HOUTE ET AL., 1970).

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die bakterielle Besiedelung der Zahnoberfläche, die Plaquebildung sowie die Mechanismen, welche dieser Besiedelung entgegenwirken, beschrieben.

Die Entstehung der Plaque bildet die Grundlage für die Entwicklung von Gingivitis, Karies und Parodontitis. Ihre Bildung vollzieht sich in vier Phasen (RATEITSCHAK ET AL., 1984; THEILADE, 1989; SCHLUGER ET AL., 1990):

1. Wenige Minuten nach der Zahnreinigung bildet sich auf der Zahnoberfläche durch Adsorption verschiedener Speichelproteine das zellfreie, strukturlose Pellikel, das auch als exogenes Schmelzoberhäutchen bezeichnet wird. Die Dicke variiert zwischen 100 nm (nach etwa zwei Stunden) und 400 nm (nach etwa 24–48 Stunden) (LIE, 1978; CARLSSON, 1989). Wie viele von Flüssigkeiten umgebene Oberflächen ist auch die Zahnoberfläche von einer Hydratationsschicht umgeben. Diese besteht zu 90 % aus positiv geladenen Kalziumionen, die an die basischen Speichelproteine binden, sowie zu etwa 10 % aus negativen Phosphationen, die an saure Speichelproteine binden. Im Pellikel sind neben Speichelbestandteilen auch Serumproteine aus dem Sulkusfluid (u. a. IgA, IgG und IgM) enthalten (LEVINE ET AL., 1985). Dem Pellikel werden verschiedene Funktionen zugeschrieben. Es schützt die Zahnhartsubstanzen vor Abrasion und Erosion, hemmt die Demineralisation von Schmelz durch selektive Ionendurchlässigkeit, stellt aber andererseits die Oberfläche bereit, welche eine selektive Primärbesiedelung durch Mikroorganismen gestattet (APPELBAUM ET AL., 1979; CLARK & GIBBONS, 1978; GIBBONS & HAY, 1986; GIBBONS & SCHLESINGER, 1991; GIBBONS & QURESHI, 1979; LEVINE ET AL., 1985; LILJEMARK & BLOOMQUIST, 1986; LILJEMARK, 1975; OLSSON & HOLMBERG, 1991; STEINBERG ET AL., 1993).

2. Zwei bis vier Stunden nach der Zahnreinigung wird das Pellikel zu mehr als 90 % von grampositiven Kokken der Mundhöhle besiedelt (KILIAN ET AL., 1979). Es han-

delt sich vornehmlich um Streptokokkenspezies wie *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. mitis* sowie um Aktinomyzeten (NYVAD, 1986) und später auch um *S. mutans* (THEILADE & MIKKELSEN, 1982). Diese Pionierbakterien sind in der Lage, aus Saccharose klebrige, extrazelluläre Polysaccharide zu bilden, die im Falle von Dextran und Levan als Nahrung, im Falle von Mutan als strukturelle Matrix dienen.

3. Etwa zwischen dem dritten und siebten Tag verändert sich die Zusammensetzung der bakteriellen Plaqueflora entscheidend. Der Anteil der grampositiven Kokkenspezies nimmt um etwa 40 % ab. Hinzugekommen sind gramnegative Kokken, gramnegative und grampositive Stäbchen sowie größere Mengen an Filamenten (LISTGARTEN, 1976). Durch weitere Produktion extrazellulärer Polysaccharide findet eine verstärkte Adhäsion der Mikroorganismen untereinander und auf der Zahnoberfläche statt. Trotz der Entstehung einer komplexeren Struktur findet sowohl unter den Mikroorganismen als auch zwischen dem Innenraum der Plaque und dem Außenmilieu ein stetiger Austausch statt. Die Grundlage für diesen Austausch stellen sog. „fluid channels“ dar, welche alle „Schichten“ der Plaque durchziehen und eine Kommunikation unter den verschiedenen Mikroorganismen ermöglichen (DUDGEON & BERG, 2002).

Der Speichel ist demzufolge für die Begrenzung bakterieller Besiedlung bedeutsam. Somit ist nicht nur die Quantität der Mikroorganismen, sondern vielmehr die Qualität der Adhäsion für eine erfolgreiche Etablierung von Bedeutung.

Die bakterielle Adhärenz setzt sich aus unspezifischen und spezifischen Parametern zusammen:

In der ersten Phase kommt es zu einer „lockeren“ Assoziation zwischen Mikroorganismen und Zahnoberfläche durch elektrostatische Kräfte. Dazu zählen u. a. Van-der-Waals-Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen und Kalziumbrückenbindungen, wobei das Kalziumion als Bindeglied zwischen negativ geladenen Sulfat- und/oder Karbonatgruppen des Pellikel und negativ geladenen Phosphatgruppen der bakteriellen Zellwand dient (RØLLA, 1976). Diese Bindungsmechanismen treten u. a. in der initialen Plaquebildungsphase in Kraft. Sie sind nicht in der Lage, einen dauerhaften Kontakt zwischen Zahnoberfläche und Mikroorganismus oder Mikroorganismen untereinander sicherzustellen (BUSSCHER & WEERKAMP, 1987; DOYLE ET AL., 1982; GIBBONS, 1989; GIBBONS & MORENO, 1985; STAAT & PEYTON, 1984).

In einem zweiten Schritt kommt es zu einer spezifischen Adhäsion zwischen Mikroorganismus und Substratoberfläche. Vermittelt wird sie über Proteinstrukturen, die sog. Adhäsine, die sich häufig als Bestandteil der Fimbrien und Pili auf der Bakterienoberfläche befinden und mit korrespondierenden Rezeptorstrukturen auf der Wirtszelle reagieren. Bei *Streptokokkus mutans* wurden verschiedene Adhäsine identifiziert. Diese haben eine Molekülmasse von 185 bis 210 Kilodalton und werden als surface antigen I/II (SA I/II oder Ag I/II), P1, Spa oder Pac bezeichnet. Das bakterielle Adhäsin SA I/II bindet an spezifische Speichelproteinrezeptoren, die entweder in dem Pellicel oder auf der Oberfläche anderer, bereits adhärenter Mikroorganismen lokalisiert sind (HAJISHENGALIS & MICHALEK, 1998). Zahlreiche Adhäsine gehören zur Gruppe der Lektine. Lektine sind definiert als Proteine bzw. Glykoproteine nicht immunologischer Herkunft mit spezifischer Bindungsfähigkeit an bestimmte Kohlenhydrate (KOCOUREK, 1981). Weiterhin können Lipoteichonsäuren als Adhäsine fungieren, wobei sie mit Albumin oder ähnlichen Proteinen sowie Epithelzellen reagieren (SIMPSON ET AL., 1980).

Eine weitere wichtige Determinante für die Etablierung der Mikroorganismen auf dem Pellicel sowie vor allem für die Adhärenz der einzelnen Zellen untereinander stellt die Fähigkeit einiger Spezies zur Synthese extrazellulärer Polysaccharide dar. Die von den Mikroorganismen verstoffwechselten niedermolekularen Kohlenhydrate können einerseits abgebaut werden, wobei variable Mengen an organischen Säuren (vor allem Laktat) anfallen, andererseits unter Einwirken von bakteriellen Enzymen (Glukosyl- bzw. Fruktosyltransferase) zu extrazellulären Polysacchariden vom Glukan- bzw. Fruktantyp umgewandelt werden (BUDECKE, 1981; THYLSTRUP, 1986). Da jedoch die Fruktane von bakteriellen Enzymen leicht abgebaut werden können, tragen sie nicht maßgeblich zum Zusammenhalt der Plaque bei, sondern dienen den Mikroorganismen vielmehr als Reservesubstrat. Für die eigentliche Haftung der Mikroorganismen untereinander sind die – bei alpha 1-3 glykosidischer Verknüpfung – unlöslichen Glukane verantwortlich (KÖNIG, 1987). Mutans Streptokokken binden die synthetisierten Glukanpolymere entweder über die Region der Glukosyltransferase oder über nicht enzymatische glukanbindende Proteine auf der Bakterienzelloberfläche (HAJISHENGALIS & MICHALEK, 1998). Die Synthese der Glykanpolymere stellt durch die Förderung weiterer zellulärer Anhaftung, Proliferation und Plaqueakkumulation einen wichtigen Pathogenitätsfaktor dar. Die kariogene und parodontopathogene Potenz der Plaque wird wesentlich von ihrer Zusammen-

setzung bestimmt. So konnte insbesondere die Gruppe der Mutans-Streptokokken aufgrund des hohen Säurebildungsvermögens und der hohen Säuretoleranz mit Karies in Verbindung gebracht werden (LOESCHE, 1986). In der Plaque parodontal Erkrankter finden sich gehäuft Anaerobier und gramnegative Keime (DZINK ET AL., 1989), von denen einige in Verdacht stehen, als Krankheitserreger beteiligt zu sein. Zu diesen zählen unter anderem:

- ◆ *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,
- ◆ *Fusobacterium nucleatum*,
- ◆ *Porphyromonas gingivalis*,
- ◆ *Prevotella intermedia*,
- ◆ *Camphylobacter rectus*,
- ◆ *Eikenella corrodens* und
- ◆ *Treponema* spp. (WOLFF & AEPPLI, 1994).

Während eine Vermehrung dentaler Plaque zum Auslösen einer Gingivitis ausreicht, muss für die Entstehung einer Parodontitis eine qualitative Veränderung der Plaque stattfinden. Es lässt sich jedoch auch bei einem parodontal erkrankten Individuum aus parodontalen Läsionen eine veränderte Plaquezusammensetzung gegenüber nicht pathologisch veränderten Bereichen isolieren (TANNER & BOULDIN, 1989). Je nach Erkrankungsart dominieren jeweils mehr die kariogenen oder parodontalpathogenen Keime in der Plaque.

1.3 Gingivitisentstehung

Neben der Karies und der Parodontitis, deren Entstehung ohne eine Plaqueakkumulation nicht gegeben wäre, soll hier im Hinblick auf vorliegende Studien genauer auf die plaqueassoziierte Gingivitis eingegangen werden:

Die sich auf einer gereinigten Zahnoberfläche entwickelnde mikrobielle Plaque provoziert das umliegende Gewebe durch bakterielle Toxine zu verstärkter Exsudation und zur Migration von polymorphkernigen Granulozyten in den Sulkus. Bei der Gingivitis findet man Plaqueschichten von 400 µm und mehr. Diese quantitative Vermehrung der Plaque spielt bei der Entstehung der Gingivitis eine wesentliche Rolle. Gleichzeitig werden Veränderungen der qualitativen Zusammensetzung deutlich:

Die gramnegativen Anaerobier nehmen auf Kosten der grampositiven aeroben Kokken und Stäbchen zu. Gramnegative Bakterien besitzen auf der äußeren Zellmembran gebundene Lipopolysaccharide (LPS), die auch als Endotoxine bezeichnet werden. Diese werden mit Zerstörung der Zellmembran frei. Die LPS-Menge im Sulkusfluid korreliert direkt mit dem klinischen entzündlichen Aspekt der Gingiva sowie dem biologischen Entzündungsgrad (RATEITSCHAK ET AL., 1984).

LPS bestehen aus drei Komponenten:

- ◆ Lipid A,
- ◆ O-spezifische Polysaccharidkette mit hoher Antigenwirksamkeit,
- ◆ Kern-Polysaccharid, welches das Lipid A mit der O-Kette verbindet.

Im subepithelialen Bindegewebe wird das Endotoxin als Auslöser pathogener Mechanismen wirksam:

- ◆ LPS können den Faktor 7 des Gerinnungssystems aktivieren;
- ◆ sie beeinflussen die neutrophilen Granulozyten sowie Monozyten und Makrophagen, die speziell bei der Entzündung der parodontalen Gewebe eine Rolle spielen: LPS aktivieren die neutrophilen Granulozyten zur erhöhten Abgabe von Proteasen, Hydrolasen und Sauerstoffradikalen;
- ◆ bei Kontakt von LPS mit Gewebsmakrophagen erhöhen die LPS die Abgabe von Hydrolasen sowie die Produktion von Zytokinen bzw. Monokinen, was den wichtigsten entzündungsfördernden Mechanismus darstellt.

Mit zunehmender Plaqueakkumulation entsteht im Rahmen der sich ausdehnenden Entzündungsreaktion im subepithelialen Bindegewebe ein Infiltrat aus B-Lymphozyten (frühe Läsion), wobei ein sehr geringes Infiltrat auch bei klinisch gesunder Gingiva zu finden ist. Durch das Saumepithel emigrieren mit zunehmender Entzündung immer mehr polymorphkernige Granulozyten.

Erstes klinisches Anzeichen einer etablierten Gingivitis ist die Blutung nach Sondierung. Sie wird verursacht durch mechanische Reize wie z. B. das Eindringen einer stumpfen Parodontalsonde durch das aufgelockerte Saumepithel in das gefäßreiche subepitheliale Bindegewebe (RATEITSCHAK ET AL., 1984).

1.4 *Schutzfaktoren der Mundhöhle*

Als „Durchgangsstation“ zum Respirations- und Verdauungstrakt hat die Schleimhaut der Mundhöhle einen permanenten Kontakt zu Pathogenen. Diesen kommt jedoch, trotz kulturellem Nachweis, meist keine klinische Bedeutung für den Träger zu (KAGE & PURUCKER, 1998). Diese Tatsache ist im Wesentlichen auf den Speichel und seine Bestandteile zurückzuführen (TENOVUO 1998: TENOVUO ET AL., 2001).

In den folgenden Abschnitten werden Parameter zur Speichelsekretion sowie Funktion und Biochemie der lokalen Schutzfaktoren im Speichel zusammengestellt:

1.4.1 *Topologie der Speicheldrüsen*

Lokale Schutzfaktoren der Mundhöhle werden mit dem Speichel aus den verschiedenen Speicheldrüsen sezerniert oder gelangen über das Sulkusfluid in den Mundraum. Die Speicheldrüsen unterteilt man nach Größe und Struktur in kleine und große Speicheldrüsen. Die kleinen Speicheldrüsen sind über die gesamte Schleimhaut der Mundhöhle verteilt. Sie werden je nach Lage als Labialdrüsen (Gll. labiales), Bukkaldrüsen (Gll. buccales), Molardrüsen (Gll. molares), Palatinaldrüsen (Gll. palatinae) oder Lingualdrüsen (Gll. linguales) bezeichnet. Der größte Anteil der Gesamtspeichelmenge wird von den drei großen paarigen Drüsen, der Parotis (Gl. parotidea), der Submandibularis (Gl. submandibularis) und der Sublingualis (Gl. sublingualis) sezerniert. Während die kleinen Speicheldrüsen ihre Sekrete über zahlreiche kurze Ausführungsgänge in die Mundhöhle abgeben, sezernieren die großen Speicheldrüsen über extraglanduläre Ausführungsgänge (PINKSTAFF, 1993).

1.4.1.1 *Innervation der Speicheldrüsen*

Die Speicheldrüsen des Menschen werden sowohl durch parasympathische als auch durch sympathische Nervenfasern innerviert (TRIBOUT ET AL., 2001). Das präganglionäre Neuron der parasympathischen Fasern für die Parotis liegt im Nucleus Salivatorius inferior in der Rautengrube, dasjenige für die Gl. submandibularis und die Gl. sublingualis sowie für die kleinen Speicheldrüsen im Nucleus salivatorius superior (KAGE, 1998).

Die sekretorischen Fasern für die Parotis (Gl. parotidea) verlassen mit dem N. glossepharyngeus das Rautenhirn und gelangen vom Ganglion petrosum als N.

tympanicus über die Paukenhöhle in das Ganglion oticum. Von dort besteht eine Verbindung über den N. auriculotemporalis zur Gl. parotidea.

Die Fasern für die anderen Drüsen aus dem Nucleus salivatorius superior ziehen weitgehend über die Chorda tympani an ihren jeweiligen Bestimmungsort. An der Innervation der Gl. sublingualis sind auch parasymphatische Fasern aus dem N. hypoglossus beteiligt. Variable zusätzliche Versorgungen über die Nn. faciales, glossopharygeus, vagus und hypoglossus haben individuelle Bedeutungen für die parasymphatische Versorgung (MÜNDEL, 1976).

Die sympathische Innervation nimmt ihren Ursprung vom Nucleus intermedius lateralis des Rückenmarks im Segment C 8 bis Th 1. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt im Ganglion cervicale superius. Von hier ziehen sympathische Nervenfasern entlang der großen Halsgefäße zu den entsprechenden Kopfspeicheldrüsen.

Speichelmenge und Zusammensetzung hängen von der Art der autonomen Innervation und Stimulation ab. Bei parasymphatischer Stimulation ist das Volumen des Speichels pro Zeiteinheit hoch, bei sympathischer Stimulation ist der zu erzielende maximale Speichelfluss im Vergleich zum Drüsengewebe relativ klein. Adrenerge Stimulation führt im Gegensatz zu cholinerg Stimulation zu einer erhöhten Ausscheidung von Glykoproteinen, Amylase und Saccharidmolekülen (MÜNDEL, 1976).

Unter Ruhebedingungen produzierte Speichelmenge (BAUM, 1981):

- ◆ Parotis durchschnittlich ca. 0,1 ml/min (pro Seite ca. 0,04–0,05 ml/min),
- ◆ Submandibularis/-lingualis durchschnittlich ca. 0,5 ml/min (pro Seite ca. 0,12–0,73 ml/min).

Unter Stimulation produzierte Speichelmenge (PEDERSEN ET AL., 1985):

- ◆ Parotis durchschnittlich ca. 1–2 ml/min (pro Seite ca. 0,3–0,95 ml/min),
- ◆ Submandibularis/-lingualis durchschnittlich ca. 1–3 ml/min (pro Seite ca. 0,8–1,5 ml/min).

Die im Speichel vorkommenden Schutzfaktoren werden in zwei Gruppen unterteilt: Antigen-spezifische und antigen-un-spezifische (angeborene) Abwehrmechanismen. Sie werden im Folgenden näher vorgestellt.

1.4.2 Unspezifische antibakterielle Abwehrmechanismen

Der größte Teil der Bakterien wird durch Schlucken eliminiert (MELVIN, 1991). Für diesen Vorgang ist eine ausreichende Speichelmenge notwendig. Wie wichtig eine ausreichende Speichelproduktion ist, wird an Patienten mit Xerostomie deutlich:

Diese weisen in der Regel, wenn keine intensive Prophylaxe betrieben wird, einen sehr hohen Kariesbefall auf (DREIZEN ET AL., 1976). In Tierexperimenten konnte nach operativer Entfernung der Speicheldrüsen bei Ratten durch Verabreichung einer kohlenhydratreichen Diät die Ausbildung einer großen Anzahl an kariösen Läsionen erreicht werden (SHAW, 1954).

Neben der rein mechanischen Spülwirkung des Speichels existieren eine ganze Reihe nichtspezifischer Abwehrmechanismen in der Mundhöhle, die die Etablierung und Vermehrung der Mikroorganismen eindämmen. Dazu gehören:

- ◆ **Laktoferrin**, ein Glykoprotein, das durch das hohe Eisenbindungsvermögen antibakteriell wirkt, da Eisenionen für das Wachstum zahlreicher Bakterien essenziell sind. Pro Molekül Laktoferrin werden zwei bis sechs Moleküle Fe (3^+) gebunden (LONNERDAL, 1985). Laktoferrin ist in nahezu allen Sekreten zu finden und wird von Drüsenzellen und polymorphkernigen Leukozyten synthetisiert (MASSON, 1966; BUDDECKE, 1981).
- ◆ die **Laktoperoxidase** des Speichels, die zusammen mit Wasserstoffperoxid und Isothiocyanat ein komplexes System (ROTGANS, 1979) bildet. Das Wasserstoffperoxid entstammt dabei dem Stoffwechsel aerober Bakterien, insbesondere oraler Streptokokkenspezies, die große Mengen Sauerstoff zu Wasserstoffperoxid umwandeln können. Eine Schlüsselrolle in diesem System spielt das Isothiocyanat. Es oxidiert unter Einfluss der Laktoperoxidase auf ihr Substrat Wasserstoffperoxid zu Hypothiocyanat, dringt in den bakteriellen Stoffwechsel ein und hemmt dort die Enzyme der Glykolyse und des Zuckertransportes (THOMAS ET AL., 1994).
- ◆ **Lysozym**, ein relativ kleines, aus nur 127 Aminosäuren bestehendes Protein, das in der Lage ist, die Kohlenhydratketten im Mureinsacculus der Bakterienzellwand zu zerstören (SCHLEGEL & TAAKE, 1976). Die lytische Wirkung auf orale Mikroorganismen ist allerdings beschränkt, da gramnegative Bakterien durch ihre Lipoproteine und Lipopolysaccharide, grampositive Bakterien durch Polysaccharide und andere Matrixbestandteile der Plaque geschützt werden.

1.4.2.1 Glykokonjugate des Speichels

Glykokonjugate erfüllen eine Reihe protektiver Funktionen bei der Körperabwehr. Man findet bei Glykokonjugaten sowohl oligosaccharid-spezifische als auch -unspezifische Abwehrmechanismen. Der unspezifische Schutz muköser Glykokonjugate beruht auf ihren mechanischen Eigenschaften (BÖRSCH, 1984). Der spezifische Schutz ist den Kohlenhydratseitenketten diverser Glykokonjugate (Glykane) zuzuschreiben. Als Membranglykoproteine vermitteln sie häufig die Adhärenz von Pathogenen, die mit glykanbindenden Oberflächenproteinen (Lektinen) an die Zellen binden (GIBBONS & HAY, 1988; NEESER ET AL., 1995; OFEK & SHARON, 1977). Für eine Reihe von Plaquebakterien konnten lektinvermittelte Bindungsmechanismen nachgewiesen werden (CISAR ET AL., 1981; DEHMUT ET AL., 1990; HAJISHENGALIS & RUSSEL, 1994). Die Bindung dieser bakteriellen Lektine an oberflächlich gebundene Kohlenhydrate können kompetitiv durch im Speichel vorkommende Glykane blockiert werden. Dies hat zur Folge, dass eine Bindung der Bakterien über ihre Lektine und damit die Besiedelung der Oberflächen eingeschränkt ist (SVANBORG ET AL., 1982). Glykane gehören daher zu einer wichtigen Gruppe von Schutzfaktoren, die spezifisch eine Adhäsion verhindern können (KAGE, 1998).

Zwischen Glykokonjugaten und s-IgA besteht eine synergistische Beziehung:

Alle Immunglobuline (einschließlich s-IgA) besitzen einen hohen Oligosaccharidanteil (PIERCE-CRETEL ET AL., 1984; HARADA ET AL., 1987). Dieser leitet beispielsweise über die Kopplung an einen Leberzell-Galaktoserezeptor den Abbau von s-IgA ein (TOMANA ET AL., 1985). Andere Oligosaccharid-Komponenten des s-IgA sind an der Schleimhautimmunität beteiligt. Es konnte für zwei *Escherichia coli*-Stämme nachgewiesen werden, dass sie, indem ihr mannosenspezifisches Lektin an ein mannoselhaltiges Oligosaccharid des s-IgA bindet, über s-IgA agglutinieren (WOLD & SVANBORG-EDEN, 1988; GIBBONS & HAY, 1986).

1.4.3 Antigen-spezifische Abwehrfaktoren

1.4.3.1 Das sekretorische Immunsystem

Die lokale Immunität der Mundhöhle wird größtenteils von einem spezifischen Abwehrsystem, dem sekretorischen Immunsystem, mit seinem Haupteffektor, dem sekretorischen IgA (s-IgA), gewährleistet (RENEGAR ET AL., 1998). Dieser Antikör-

per wird vom mukosalen Immunsystem gebildet und dominiert im Vergleich zu anderen Immunglobulinklassen (IgG und IgM) in den externen Sekretionen wie Speichel, Tränen- oder Nasensekret (ROITT & MALE, 1985; CORTHESEY & SPERTINI, 1999).

Er ist in allen sekretorischen Geweben nachzuweisen und hat zu der Bezeichnung des mukosaassoziierten Immunsystems (MALT = mucosa associated lymphoid tissue) geführt (MESTECKY, 1987 b). Es ist von der systemischen Immunität abzugrenzen, da nach Antigenexposition das Auftreten von im Blut nachweisbaren Antikörpern ausbleibt. Zu diesem mukosalen Immunsystem zählen beispielsweise die Peyer'schen Plaques oder der Waldeyer'sche Rachenring.

Tabelle 1.1: Konzentration der Immunglobuline in $\mu\text{g/ml}$ nach CARLEN & OLSSON (1995)

	IgG ($\mu\text{g/ml}$)	IgM ($\mu\text{g/ml}$)	IgA ($\mu\text{g/ml}$)
Serum	12,50	800	2,20
Speichel (Gesamtspeichel)	14	2	194
Sulkusflüssigkeit	3,50	250	1,10

Zwischen dem Immunglobulin A im Blut und dem s-IgA bestehen wesentliche Unterschiede:

Während das s-IgA von Plasmazellen in der Submukosa des Darms oder einer exokrinen Drüse synthetisiert wird, stammt das Immunglobulin A im Blut entweder aus den immunglobulinsezernierenden Zellen des Knochenmarks oder der Milz. Menschliches Blut-IgA macht 15–20% des gesamten Immunglobulinpools aus. Mehr als 80% davon liegen in monomerer Form vor. Diese Monomere bestehen aus zwei leichten (κ oder λ) und zwei schweren Aminosäureketten (α). Die Verknüpfung von leichten und schweren Ketten erfolgt über Disulfidbrückenbindungen. Das humane Blut-IgA existiert in zwei Subklassen, IgA 1 und IgA 2, wobei Ersteres in höherer Konzentration vorkommt als Letzteres (SKAVRIL, 1974; DELACROIX ET AL., 1982). Die beiden Subklassen unterscheiden sich in ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit (die $\alpha 2$ -Ketten sind stärker negativ geladen als die $\alpha 1$ -Kette), in ihrem Kohlenhydratanteil ($\alpha 1$ -Ketten haben galaktosaminhaltige Kohlehydrate gebunden, $\alpha 2$ -Ketten dagegen nicht), in ihrem relativen Molekulargewicht und in ihrer Aminosäuresequenz. 12 Aminosäurereste, die in der hinge region (einem flexiblen Bereich in der Mitte der α -Ketten) von $\alpha 1$ vorhanden sind, sind in $\alpha 2$ deletiert, und die $\alpha 1$ -hinge-region enthält einen verdoppelten Abschnitt von sieben

Aminosäureresten, die in der hinge region von $\alpha 2$ fehlt (MESTECKY & RUSSEL, 1986). Die sekretorischen IgA-Moleküle werden von Plasmazellen des Darms oder exokrinen Drüsen synthetisiert (BRANDTZAEG, 1989) und gelangen über rezeptorvermittelte Transzytose in das exokrine Sekret. Die meisten sekretorischen IgA-Moleküle bestehen aus zwei IgA-Monomeren, die durch zwei zusätzliche Glykoproteine verbunden sind (siehe Abbildung 1.1): einer J-Kette (joining chain) und einer sekretorischen Komponente (secretory component = SC).

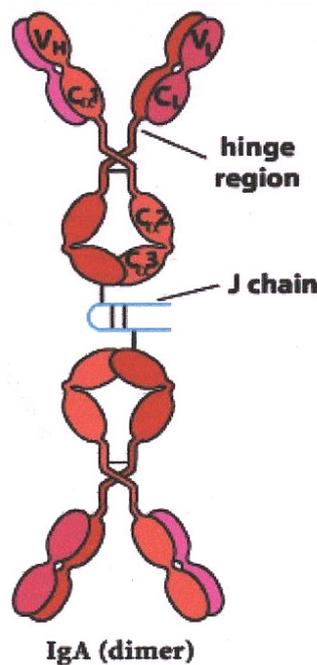


Abbildung 1.1: Modell eines dimeren IgA-Moleküls (GOLDSBY, 2000).

Die J-Kette, ein Peptid von 15 kDa, wird ebenfalls in den Plasmazellen der exokrinen Drüsen synthetisiert (BRANDTZAEG, 1985) und bindet mit je einer Disulfidbindung kovalent an die vorletzten Cystein-Reste von zwei schweren Ketten verschiedener IgA-Moleküle. Neben dieser Polymerisationsfunktion ergaben Versuche mit Antikörpern gegen die J-Kette, dass erst durch die Bindung der J-Kette die Bindungsstelle am jeweiligen IgA-Molekül für die sekretorische Komponente durch eine intramolekulare Konformationsänderung „freigegeben“ wird (BRANDTZAEG, 1985; MESTECKY & ELSON, 1988). Ähnliches gilt auch für IgM. Die SC-Komponente ist ein Glykoprotein von ca. 80 kDa und wird in den Drüsenepithelzellen synthetisiert. Sie nimmt im rezeptorvermittelten Transport der IgA-Moleküle durch die Drüsenzelle die Stelle eines integralen Plasmamembranproteins ein (BRANDTZAEG, 1973, 1974, 1985), das an der basolateralen Zellmembran der Epithelzelle an das IgA-

Dimer bindet und so die Endo- und anschließende Transzytose ermöglicht (siehe Abbildung 1.2).

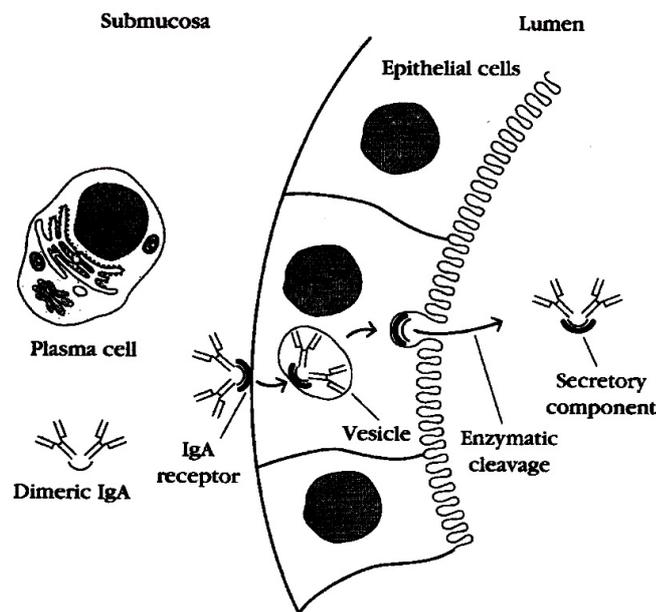


Abbildung 1.2: Transzytose eines IgA-Moleküls und Kopplung an die SC-Komponente (GOLDSBY, 2000)

Die SC-Komponente existiert in drei molekularen Formen:

- ◆ als Plasmamembranprotein auf Epithelzellen,
- ◆ als Rezeptor für polymere Immunglobuline auf menschlichen Hepatozyten sowie
- ◆ als freie Komponente in exokrinen Sekreten (MESTECKY & ELSON, 1988).

Neben oben genannter Funktion als „Sekretionsförderer“ für IgA-Moleküle verleiht die SC-Komponente den Antikörpern eine besondere Resistenz gegenüber dem enzymatischen Angriff bakterieller Proteasen und fördert somit die Stabilität in exokrinen Sekreten. Die IgA-Moleküle liegen daher in exokrinen Sekreten zu ca. 96 % in sekretorischer Form vor (BRANDTZAEG, 1995). Für das s-IgA lassen sich, wie für das Blut-IgA, zwei Isotypen, s-IgA 1 und s-IgA 2, nachweisen. Im Speichel liegt s-IgA 1 zu ca. 65 % und s-IgA 2 zu etwa 35 % vor (KETT ET AL., 1986; MESTECKY & RUSSEL, 1986). Aufgrund der strukturellen Unterschiede besteht für das s-IgA 1-Molekül eine erhöhte Labilität gegenüber bakteriellen Proteasen, die in der hinge region des Antikörpers angreifen (KILIAN, 1981; FRANSEN ET AL., 1986).

Eine Besonderheit des sekretorischen Immunsystems ist ein generalisiertes Auftreten von s-IgA-Molekülen identischer Spezifität auf entfernten Mukosaoberflächen nach lokaler Antigenexposition (MESTECKY, 1987 b):

Antigene, die auf eine Schleimhautoberfläche auftreffen, werden im Darm und auch im Respirationstrakt durch sog. M-Zellen aktiv aufgenommen. Über einen T-Zell-abhängigen Prozess kommt es zu einer Stimulierung IgA-geprägter B-Vorläuferzellen, die über die efferente Lymphe das mukosaassoziierte Immunsystem verlassen, ohne Antikörper zu produzieren. In den jeweiligen drainierenden Lymphknoten beenden sie ihre Differenzierung und beginnen mit der IgA-Produktion. Nach Einschleusung in die Zirkulation siedeln sie sich in den verschiedenen sekretorischen Geweben an. Die Spezifität der B-Zellen für die jeweilige MALT-Region wird wahrscheinlich von bestimmten Rezeptoren in den oberflächlichen Endothelvenolen vermittelt (KLEIN, 1991) (siehe Abbildung 1.3).

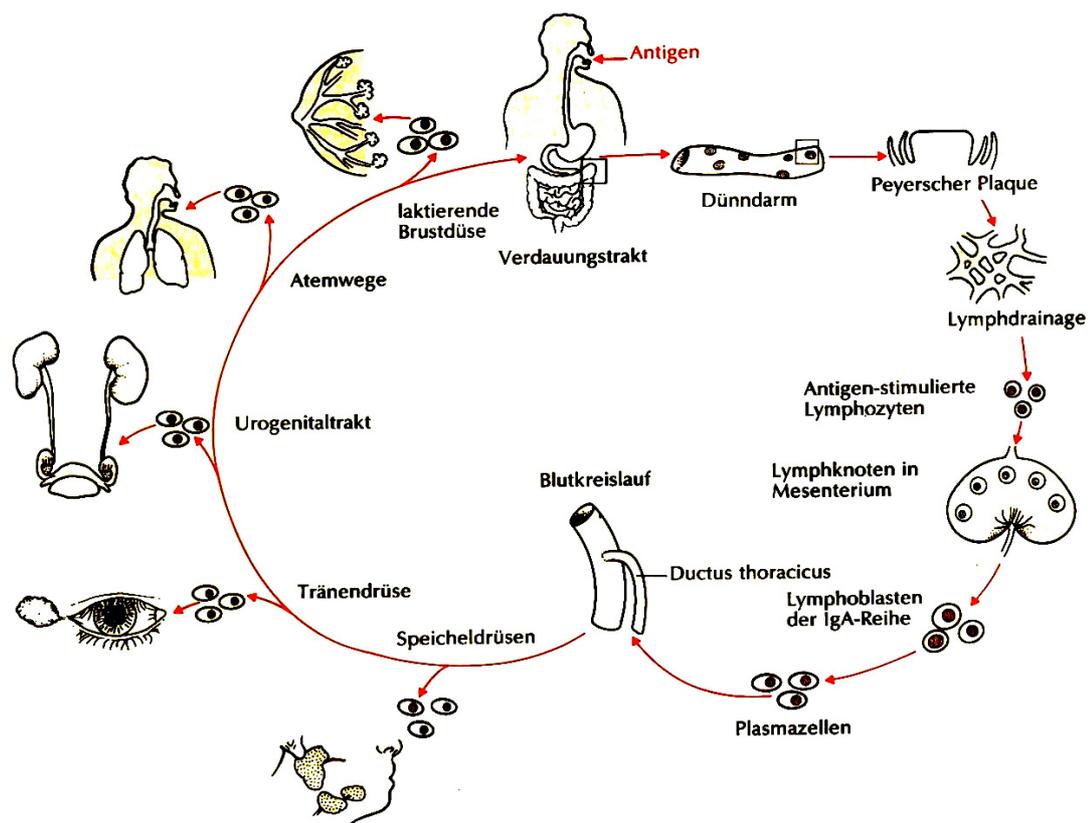


Abbildung 1.3: Das mukosaassoziierte Immunsystem (KLEIN, 1991)

Über die Kinetik der IgA-Antwort ist bekannt, dass die Primärantwort nach Immunisierung später einsetzt als bei IgM-Antikörpern (die quantitativ höchsten Werte an IgM-Antikörpern werden um den siebten Tag nach Immunisierung nachgewiesen).

Bei der Sekundärantwort (wiederholte Immunisierung) liegt das Verhalten von IgA zwischen dem von IgM und IgG (IgM-Maximalwerte ca. fünf Tage, IgG-Maximalwerte ca. zehn Tage nach Immunisierung). Das immunologische Gedächtnis der IgA-Antwort liegt mit zwei Wochen bis vier Monaten unter dem von IgM und IgG (KLEIN, 1991).

1.4.3.2 Funktionen des sekretorischen IgA

Das sekretorische IgA wirkt im Sinne einer first line of defense. S-IgA ist in der Lage, über eine Immobilisation, Agglutination und letztendlich Elimination der Mikroorganismen durch den Mukus eine erste Kolonisation einzudämmen (ABRAHAM ET AL., 1988; WILLIAMS & GIBBONS, 1972; UNDERDOWN & SCHIFF, 1986), wobei die Wirkung von s-IgA nicht die vollständige Elimination aller Mikroorganismen, sondern die Inaktivierung von Virulenzfaktoren der im Speichel befindlichen Keime ist. In diesem Zusammenhang spielt die inhibitorische Wirkung des s-IgA auf das bakterielle Enzym Glukosyltransferase eine wichtige Rolle (CHALLACOMBE & LEHNER, 1973). Ein partieller Kariesschutz konnte aufgrund der spezifischen Bindung von s-IgA an *S. mutans* nachgewiesen werden (EVANS ET AL., 1975; MCGHEE ET AL., 1975). Weiterhin ist das sekretorische IgA in der Lage, verschiedene Viren zu neutralisieren (TAYLOR & DIMMOCK, 1985). Hohe s-IgA-Konzentrationen können die Anheftung des Influenza-Hämagglutinins verhindern (ARMSTRONG & DIMMOCK, 1992). Im Gegensatz zu IgG und IgM aktiviert s-IgA nicht die Komplementkaskade. Trotz fehlender Komplementaktivierung kann an Mikroorganismen gebundenes s-IgA über Bindung an Makrophagen und Lymphozyten eine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität bewirken (KILIAN & RUSSEL, 1988).

1.4.4 Stimulation des mukosaassoziierten Immunsystems

Zahlreiche Studien beschäftigten sich, im Sinne einer Krankheitsprophylaxe, mit dem Versuch, über aktive und passive Immunisierung das sekretorische Immunsystem gezielt zu stimulieren.

Die ersten erfolgreichen Versuche zur Stimulation des mukosalen Immunsystems gehen auf Paul EHRLICH zurück (EHRLICH, 1891):

Nach oraler Immunisierung mit den Pflanzentoxinen Abrin und Ricin bei Meer-schweinchen konnte er einen Schleimhautschutz gegen diese Toxine auf deren Kon-junktiven nachweisen.

1919 erstellte BESREDKA aufgrund der Beobachtung eines Infektionsschutzes nach oraler Immunisierung mit abgetöteten Salmonellen das Modell einer lokalen mukosalen Immunität (BESREDKA, 1919).

Erst später versuchte man auf verschiedenen Wegen, meist vor dem Hintergrund der Kariesprophylaxe, die sekretorischen Antikörper im Speichel, zu stimulieren (MESTECKY & RUSSELL, 1986; ALOUF, 1987; TAUBMANN & SMITH, 1989; TAUBMANN ET AL., 2001; CHILDERS ET AL., 2002).

Die klinischen Immunisierungsversuche lassen sich in fünf Gruppen einteilen:

- ◆ aktive Stimulierung des mukosaassoziierten Immunsystems,
- ◆ aktive, lokale Stimulierung des Lymphgewebes der oralen/nasalen Mukosa,
- ◆ aktive Stimulierung der systemischen Immunität,
- ◆ passive orale Immunisierung sowie
- ◆ natürliche Stimulationsfaktoren wie Gingivitis, Karies und Parodontitis.

In verschiedenen Tiermodellen wurde die aktive Stimulierung des mukosaassoziierten Immunsystems meist unter Verwendung von Oberflächenbestandteilen von *S. mutans* (GTF, AgI/II) durchgeführt:

MICHALEK ET AL. wiesen bei Ratten eine spezifische IgA-Antwort im Speichel nach. *S. mutans* wurde den Tieren im Trinkwasser verabreicht. Eine Antikörperaktivität im Blut blieb aus (MICHALEK ET AL., 1976). Zu ähnlichen Ergebnissen führten orale Immunisierungsversuche von Affen mit *S. mutans* (CHALLACOMBE & LEHNER 1979; LEHNER & CALDWELL, 1980; WALKER, 1981).

1978 führten MESTECKY ET AL. die ersten oralen Immunisierungsversuche beim Menschen durch. Das Antigen (*S. mutans*) wurde in Gelatinekapseln verabreicht. Es konnte eine gesteigerte sekretorische Immunantwort im Speichel gemessen werden (MESTECKY ET AL., 1978). Diese Ergebnisse wurden von CZERKINSKY ET AL. im gleichen Versuchsansatz bestätigt (CZERKINSKY ET AL., 1987).

Bei diesen Versuchen wurde weiterhin nachgewiesen, dass 10–12 Tage nach Immunisierung im peripheren Blut antigenspezifische IgA-Vorläuferzellen und 14–21 Tage nach Immunisierung spezifische Antikörper im Speichel auftraten.

Aktive orale Immunisierungen mit eigenen Zellen von *S. mutans*, von jedem Probanden isoliert, resultierten in einer Erhöhung der spezifischen IgA-Antikörper im Speichel ohne Anstieg der Blutantikörper (GREGORY & FILLER, 1987).

TAUBMANN ET AL. verwendeten bakterielle Glykosyltransferase (GTF) als Antigen und konnten eine gesteigerte IgA-Antwort im Speichel und eine verminderte Besiedelung mit *S. mutans* nachweisen (TAUBMANN ET AL., 2001).

Eine andere Vorgehensweise zur Stimulierung einer sekretorischen Immunantwort liegt in der lokalen Stimulierung des Lymphgewebes der oralen/nasalen Mukosa oder der Speicheldrüsen durch direkte Applikation der Antigene:

MCGHEE ET AL. injizierten ganze Zellen von *S. mutans* in die Submandibularregion von Ratten und konnten eine Erhöhung der sekretorischen Antikörper im Speichel nachweisen (MCGHEE ET AL., 1975). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen TAUBMANN und SMITH (TAUBMANN & SMITH, 1974).

BOWEN ET AL. wiederholten diesen Versuch bei Affen und konnten keine Erhöhung der spezifischen sekretorischen Antikörper feststellen (BOWEN ET AL., 1975). Bei Experimenten an Hamstern und Ratten führte die Injektion bakterieller GTF zur Bildung spezifischer Antikörper im Speichel (TAUBMANN & SMITH, 1977; TAUBMANN ET AL., 2001).

Bei direkter Applikation von *S.-mutans*-Zellen auf die orale Mukosa konnte bei Nagetieren keine Antikörperbildung nachgewiesen werden (KRASSE & JORDAN, 1977). Die direkte Applikation eines Oberflächenantigens von *S. mutans* auf den gingivalen Sulkus bei Affen erbrachte einen Anstieg der sekretorischen Antikörper im Speichel und eine verminderte Besiedlung mit *S. mutans* (LEHNER & CALDWELL, 1986). Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von LEHNER mit synthetischen Peptiden als Antigen (LEHNER ET AL., 1989).

TAUBMANN ET AL. konnten nach Applikation von GTF auf die labiale Mukosa erwachsener Probanden keine Erhöhung der sekretorischen Antikörper feststellen (TAUBMANN ET AL., 2001).

Um neue Immunisierungsverfahren handelt es sich bei der intranasalen und tonsillären Applikation von Antigenen. Bei der intranasalen Applikation dienen die Tonsillen als regionales Immunsystem, das die Sekretion von Antikörpern über den Speichel induziert (FUKUIZUMI ET AL., 1997, 1999, 2000; HAJISHENGALIS ET AL., 1995; HAJISHENGALIS & MICHALEK, 1998, 1999; JESPERGAARD ET AL., 1999; KATZ ET AL., 1993; RUSSEL ET AL., 1999; WU & RUSSEL, 1993; CHILDERS ET AL., 2002; SAITO ET AL., 2001). Bisherige Methoden der intranasalen Immunisierung durch die Verabreichung abgetöteter Bakterien oder löslicher Proteine zeigten nicht den erwarteten Erfolg und resultierten in einer nur mäßigen Immunantwort ohne dauerhafte Bildung von s-IgA im Speichel. Eine Erhöhung der Immunglobuline erreichte man über die Kopplung der Antigene an Cholera toxin (HAROKOPAKIS ET AL. 1998; RUSSEL ET AL., 1998).

Die Kopplung von S.-mutans-Oberflächenantigenen mit der immunaktivierenden Untereinheit B des Cholera toxins erhöhte im Tierversuch die Immunogenität von intranasal applizierten Antigenen und damit die Antikörperproduktion im Speichel (TAKAHASHI & KANAMOTO, 1990; WU & RUSSEL, 1993; SMITH ET AL., 2001).

Durch die Applikation von Antigenen auf die Gaumenmandel lässt sich die Menge an sekretorischem IgA gegen S. mutans und S. sobrinus in der Weise steigern, dass im Rahmen von Tierversuchen ein ausgeprägter kariesprotektiver Effekt beobachtet werden konnte (FUKUIZUMI ET AL., 1997, 1999, 2000).

Die aktive Stimulierung der systemischen Immunität mittels subkutaner Injektion ganzer Zellen von S. mutans konnte vornehmlich IgG-Antikörper im Serum induzieren (LEHNER ET AL., 1975, 1981, 1985).

Passive, orale Immunisierungen mit poly- oder monoklonalen Antikörpern gegen ganze Zellen oder Zellbestandteile von S. mutans konnten im Tierversuch eine verminderte Kariesinzidenz bei verminderter Kolonisation von S. mutans zeigen. Erste Versuche führten MICHALEK und MCGHEE unter Verwendung polyklonaler IgA- und IgG-Antikörper bei Ratten durch (MICHALEK & MCGHEE, 1977).

1985 applizierten LEHNER ET AL. monoklonale IgG-Antikörper gegen ein definiertes Streptokokkenantigen auf die Gingiva von Affen und bestätigten die Reduktion der Kariesinzidenz (LEHNER ET AL., 1985).

Auch beim Menschen konnte durch intraorale Applikation von monoklonalen IgG-Antikörpern gegen das bakterielle Oberflächenantigen SA I/II das Auftreten von *S. mutans* in der Plaque reduziert werden (MA ET AL., 1987, 1989; MA & LEHNER, 1990).

1.4.5 s-IgA und Gingivitis/Parodontitis

Die Rolle, die s-IgA bei der Entstehung der Parodontitis einnimmt, ist nicht vollständig geklärt (MARCOTTE & LAVOIE, 1998). Es existieren widersprüchliche Daten über den Gehalt an s-IgA im Speichel parodontal erkrankter und gesunder Probanden (HÄGEWALD ET AL., 2000; LINDSTROM & FOLKE, 1973; ORSTAVIK & BRANDTZAEG, 1975; SANDHOLM & GRONBLAD, 1984; HENSKENS ET AL., 1996; MYINT ET AL., 1997). Bei Parodontitis kommt erschwerend hinzu, dass das infektiöse Agens nicht eindeutig bestimmbar ist (DAHLEN ET AL., 1993). Höhere s-IgA Konzentrationswerte konnten im Parotisspeichel bei Probanden mit Gingivitis festgestellt werden (ORSTAVIK & BRANDTZAEG, 1975; HARDING ET AL., 1980; JALIL ET AL., 1992).

Zu der Frage, inwieweit eine quantitative und qualitative Veränderung der residenten Flora der Mundhöhle eine Stimulation des sekretorischen Immunsystems darstellt („natürliche Stimulation“), existieren bislang nur wenige Daten:

In Studien über experimentelle Gingivitis wurde die „natürliche bakterielle Besiedelung“ der Zahnoberfläche (Plaque) als antigener Stimulus verwendet. Man versuchte einen Zusammenhang zwischen den Parametern Plaquemenge, Entzündungszustand der Gingiva und Konzentration an sekretorischem IgA im stimulierten oder unstimulierten Gesamtspeichel und Speichel der Parotis herzustellen. Es konnten jedoch bislang keine eindeutigen Aussagen getroffen werden (LIE ET AL., 2002; SCHENK ET AL., 1993).

Ebensowenig ist geklärt, wann sich im Sinne einer first line of defense nach erfolgreicher Stimulation die Immunantwort in Form einer Erhöhung der sekretorischen Antikörper im Speichel einstellt und welche Speicheldrüse wieviel s-IgA zu liefern in der Lage ist. Da in den meisten gezielten Immunisierungsversuchen *S. mutans* als

antigener Stimulus verwendet wurde, liegen zur Zeit kaum Ergebnisse über die Quantität spezifischen s-IgA gegenüber anderen karies- und parodontitisrelevanten Mikroorganismen der Mundhöhle vor.

1.5 Ziel der Untersuchung

Mit der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, welchen Einfluss das Anwachsen der natürlichen Plaque auf die Entstehung einer Gingivitis und den s-IgA-Gehalt der sekretorischen Speicheldrüsen hat. Zur Vermeidung von Speichelkontaminationen und um den Beitrag der einzelnen Speicheldrüsen an s-IgA zu bestimmen, wurde der Speichel separat von jeder Speicheldrüse (Parotis und Submandibularis/Sublingualis) sowohl in unstimuliertem als auch in stimuliertem Zustand gesammelt.

1.6 Arbeitshypothese

In vorliegender Untersuchung wird, als Reaktion auf die steigende Zahl an Mikroorganismen während der Plaquebildung, ein Anstieg des IgA (Gesamtantikörper und bakterienspezifische Antikörper) im Speichel (Gesamtspeichel und drüsenspezifischer Speichel) erwartet.