

Aus der Klinik für
Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. M. Hannig

Einfluss eines subgingival applizierten
Calciumhydroxidpräparates auf die
inflammatorische Reaktion bei Parodontitis und
dessen regenerativ/reparatives Vermögen auf die
parodontalen Gewebe

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes
(Februar 2013)

vorgelegt von: Thomas Kindermann
Geboren am: 28.04.1973 in Darmstadt

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Erstgutachter: Prof. Dr. M. Hannig

Zweitgutachter:

Jahr der Promotion: 2013

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 ZUSAMMENFASSUNG	
1.1 Zusammenfassung Deutsch	8
1.2 Zusammenfassung Englisch (Summary)	10
2 EINLEITUNG	
2.1 Literaturübersicht	12
2.1.1 Definiton, Klassifikation und Epidemiologie der Parodontitis	12
2.1.2 Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis	13
2.1.3 Mikrobiologie der Parodontitis	16
2.1.4 Mikrobiologische Datenerhebung bei der Parodontitistherapie	19
2.1.5 Klinische Datenerhebung bei der Parodontitistherapie	21
2.1.6 Therapie der Parodontitis	23
2.1.7 Subgingival applizierte Medikamente in der Parodontitistherapie	25
2.1.8 Chlorhexidin	27
2.1.9 Pharmakologie und Pharmakodynamik von Chlorhexidin	27
2.1.10 Chlorhexidin als antimikrobielle Substanz in der Zahnmedizin	29
2.1.11 Calciumhydroxid	30
2.1.12 Pharmakologie und Pharmakodynamik von Calciumhydroxid	31
2.1.13 Anwendung von Calciumhydroxid in der Zahnmedizin	32
2.1.14 Einfluss von Calciumhydroxid auf die Wundheilung	34
2.1.15 Einfluss von Calciumhydroxid auf die parodontale Regeneration	35
2.2 Aufgabenstellung der Studie	37

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1	Material	38
3.1.1	Beschreibung der verwendeten Wirkstoffe	38
3.1.2	Pharmakologie des Intradossal [®]	39
3.1.3	Nebenwirkungen und Kontraindikation	39
3.1.4	Testkit für die mikrobiologische Diagnostik	40
3.1.5	Florida Probe [®] Sonde für die PAR-Diagnostik	41
3.2	Methoden	43
3.2.1	Studiendesign	43
3.2.2	Probandenauswahl	44
3.2.3	Systematische PAR-Therapie unter Studienbedingungen	45
3.2.4	Bereitstellung und Applikation der Testsubstanz	48
3.2.5	Klinische Parameter	50
3.2.6	Klinische Datenerhebung	51
3.2.7	Auswertung der klinischen Parameter	53
3.2.8	Mikrobiologische Parameter	55
3.2.9	Mikrobiologische Datenerhebung	56
3.2.10	Analyse der mikrobiologischen Proben	57
3.2.11	Stichprobenumfang und Aufteilung der Gruppen	59
3.2.12	Statistische Methoden	59
3.2.13	Ethik	60

4 ERGEBNISSE

4.1	Klinische Ergebnisse	61
4.1.1	Ergebnisse der klinischen Hauptzielparameter	61
4.1.2	Ergebnisse der klinischen Nebenzielparameter	66
4.1.3	Ergebnisse der zusätzlichen klinischen Zielparameter	68
4.2	Mikrobiologische Ergebnisse	70
4.2.1	Relative Verteilung der mikrobiologischen Komplexe	70
4.2.2	Häufigkeit und Eliminierung der Bakterienspezies	72

5 DISKUSSION

5.1	Methodische Fragen	77
5.1.1	Studiendesign	77
5.1.2	Klinische Datenerhebung	78
5.1.3	Mikrobiologische Datenerhebung	79
5.1.4	Epidemiologische Variablen und systematische Fehler	81
5.2	Ergebnisse	83
5.2.1	Ergebnisse der klinischen Hauptzielparameter	83
5.2.2	Ergebnisse der klinischen Nebenzielparameter	86
5.2.3	Ergebnisse der zusätzlichen klinischen Zielparameter	88
5.2.4	Mikrobiologische Ergebnisse	89
5.3	Intradossal [®] und Chlorhexidin als subgingival applizierte Medikamente	92
5.4	Schlussfolgerung	96

6	LITERATURVERZEICHNIS	97
7	VERDANKUNG	119
8	LEBENS LAUF	121
9	ANHANG	123
9.1	Studienkontrollheft	123
9.2	Einverständniserklärung der Patienten zur Studienteilnahme	131
9.3	Patienteninformation über den Studienverlauf	132
9.4	Administration, Adressen und Bezugsquellen	135

1 ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Zusammenfassung Deutsch

Einleitung

Calciumhydroxidpräparate werden seit ca. 100 Jahren in der zahnärztlichen Therapie erfolgreich eingesetzt. Die alkalische Reaktion und das Absenken des pH-Wertes haben eine bakterizide Wirkung zur Folge. Darüber hinaus bescheinigen einige Studien dem Wirkstoff Calciumhydroxid eine positive Wirkung für die Wundheilung. Als Goldstandard der Infektionsbekämpfung hat sich Chlorhexidin in der Zahnmedizin seit vielen Jahren bewährt. Die Nebenwirkungen des Chlorhexidins können jedoch beträchtlich sein. Ein Calciumhydroxidpräparat scheint für die Parodontalbehandlung prädestiniert, da es einerseits bakteriostatisch wirkt und andererseits die Wundheilung fördert.

Ziel der Studie:

Die Studie soll die therapeutische Wirkung eines Calciumhydroxidpräparates bei der Parodontalbehandlung untersuchen. Die Daten der Testgruppe werden somit den Ergebnissen der Kontrollgruppe gegenübergestellt, um einen Vergleich zwischen der therapeutischen Wirkung des Calciumhydroxidpräparates und der Standardtherapie mit Chlorhexidin anstellen zu können. Weiterhin soll die Studie darüber Aufschluss geben, inwieweit sich der Biofilm in seiner Zusammensetzung durch die verwendeten Agenzien verändert.

Material und Methoden:

Insgesamt wurden 37 Patienten, die an einer chronischen Parodontitis leiden, randomisiert in eine Testgruppe (19 Probanden) und eine Kontrollgruppe (18 Probanden) eingeteilt und einer systematischen PAR-Behandlung unterzogen. Nach dem Scaling- und Rootplaning wurden in der Testgruppe die Taschen von 3,5 – 9 mm mit Calciumhydroxidpaste instilliert. In der Kontrollgruppe wurde statt des Calciumhydroxids ein Chlorhexidingel in die Taschen eingebracht. Zu den Nachkontrolluntersuchungen nach 2 und 7 Tagen wurde die Applikation wiederholt. Nach 8 Wochen und 6 Monaten erfolgte die Erhebung der klinischen Parameter zur Beurteilung des Heilungsergebnisses. Mikrobiologische Proben wurden zu Beginn der Behandlung, nach 19 Tagen und 2 Monaten gewonnen. Die Proben wurden mittels

eines PCR Testkits (ParoCheck® 20, Greiner Bio-one) auf 20 parodontalpathogene Keime analysiert.

Ergebnisse:

Für die Berechnung der klinischen Daten wurden insgesamt 1570 Teststellen (737 Testgruppe und 833 Kontrollgruppe) herangezogen. Die statistische Auswertung zeigte insgesamt eine deutliche Verbesserung der Sondierungstiefen in beiden Gruppen, jedoch keine signifikanten Differenzen im Gruppenvergleich. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung zeigen eine deutliche Verschiebung der Keimflora nach erfolgreich durchgeführter PAR-Therapie in beiden Gruppen. Leichte Unterschiede zeigen sich hinsichtlich der antimikrobiellen Wirkung gegen einzelne Keime.

Diskussion:

Die klinischen Daten nach Parodontalbehandlung lassen auf die stattgefundene parodontale Wundheilung schließen. Die vergleichbaren und positiven Ergebnisse der Sondierungstiefen in beiden Gruppen bestätigen die Eignung beider Wirkstoffe zur Anwendung in der PAR-Therapie.

Die mikrobiologischen Ergebnisse lassen in beiden Gruppen einen „Keimshift“ in den ersten Wochen nach Therapie erkennen. Deutlich ist die Zunahme der grünen, blauen, lilafarbenen und gelben Komplexe 19 Tage nach Behandlung zu ungunsten und Abnahme der orange - roten Komplexe sichtbar.

Der therapeutische Effekt sowohl für das klinische Ergebnis als auch mikrobiologisch gesehen stellt eine Kombination der mechanischen- und chemischen Intervention dar.

Schlussfolgerung:

Die therapeutischen Ergebnisse der Parodontalbehandlung mit Calciumhydroxid sind der Standardtherapie mit Chlorhexidin ebenbürtig. Die klinischen Daten belegen die in der Literatur beschriebene heilungsfördernde Wirkung des Calciumhydroxids. Der Einfluss des Calciumhydroxids auf den Biofilm ist noch nicht ausreichend untersucht und bedarf weiterer Studien. Die Anwendung des Calciumhydroxidpräparates ist nach den Ergebnissen dieser klinischen Studie in der Parodontaltherapie zu empfehlen und stellt eine Alternative zu dem Wirkstoff Chlorhexidin dar.

1.2 Zusammenfassung Englisch (Summary)

Title:

Influence of sustained released calcium hydroxide paste in periodontal pockets on inflammation and potential role for regenerative/reparative wound healing.

Introduction:

Calcium hydroxide is successfully used in dental therapy for more than 100 years. The alkaline potential and the increasing pH level are important for the benefits of bactericidal effects. Some studies proved a positive effect on wound healing. However, chlorhexidine is the predominant “gold standard” in the treatment of infectious disease of the mouth. Though the side-effects of chlorhexidine can be enormous. Particularly a calcium hydroxide paste seems to be predetermined for periodontal treatment, because it supports the healing process and provides bactericidal effects to microorganisms.

Aim of the Study:

The study will investigate the therapeutical effect of calcium hydroxide within the periodontal treatment. The clinical data of the test group will be compared with the results of the control group, and should show the therapeutical effect of calcium hydroxide in comparison to the usage of chlorhexidine. Furthermore the composition of the biofilm in both groups over the treatment period will be investigated.

Material and Methods:

Together 37 patients with chronic periodontitis underwent a systematic periodontal treatment. The patients were randomly assigned into test group (19 subjects) and control group (18 subjects). After scaling and root-planing the pockets from 3.5 - 9 mm were instilled with the calcium hydroxide paste in the test group, the control group sites received chlorhexidine gel. After 2 and 7 days the applications were repeated. Eight weeks and 6 months later the clinical data were recorded to evaluate the potential healing results. Samples of the subgingival microbiota were collected before treatment, 19 days and 2 months after. The microbial composition of the pockets were analyzed for 20 periodontal-pathogens by PCR Testkit (ParoCheck® 20, Greiner Bio-one).

Results:

The clinical data combined 1570 testsites (737 test group, 833 control group). The statistical analysis showed a substantial improvement of pocket-depths in both groups – but no significant difference between the groups. The detected microbial flora was comparable in both groups during the study. The microbial results showed a clear shift of the bacterial flora after therapy in both groups.

Discussion:

The improvements of the clinical data after periodontal treatment were correlated with the wound healing in the past. The comparable and positive results confirm the eligibility of both active ingredients within the periodontal therapy.

The microbiological results reveal a bacterial shift within the first weeks after therapy in both groups. The data show an increase of the green, purple and yellow complexes after 19 days in comparison to the decrease of the orange and red complexes.

The therapeutical effect in the clinical results as well as the microbiological data demonstrates a combination of mechanical and chemical intervention.

Conclusion:

The subgingival application of calcium hydroxide results in similar treatment success compared to chlorhexidine. The clinical data suggests a positive effect on wound healing, like it is described in several studies. The influence of calcium hydroxide on biofilms is not sufficiently reviewed and requires further investigations. The data found in this study recommends the calcium hydroxide paste as alternative drug delivery system for periodontal treatment instead of chlorhexidine.

2 EINLEITUNG

2.1 Literaturübersicht

2.1.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie der Parodontitis

Die Parodontitis ist eine bakterielle Infektionserkrankung. Die Entzündung des Zahnhalteapparates führt zu fortschreitendem Knochenabbau und Zahnverlust. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde die Erkrankung von vielen Autoren als eine eitrige Erkrankung des Kieferknochens (Pyorrhoea alveolaris) beschrieben. Weitere Beobachtungen in dieser Epoche führten zu einer Einteilung in entzündliche und nicht entzündliche Destruktionen des Parodonts. Die zunehmenden Erkenntnisse über die bakterielle Genese der Parodontitis, die Abgrenzung der Gingivitis zur Parodontitis und der Einfluss von Allgemeinerkrankungen auf die parodontalen Gewebe erforderten eine neue Klassifikation der Parodontalerkrankungen (Armitage, 2002). Die Aktuelle Klassifikation der Parodontalerkrankungen entstammt dem International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions, 1999 (Oak Brook - Illinois, USA) (Caton et al., 1999). Bei der Parodontitis wird demnach zwischen einer chronischen Parodontitis und einer aggressiven Parodontitis unterschieden. Die chronische Parodontitis dominiert im Alter ab 35 Jahren und ist mit einer habituellen bakteriellen Mundflora vergesellschaftet. Im Gegensatz dazu sind von der aggressiven Parodontitis vorwiegend jüngere Individuen betroffen, welche auch Besonderheiten in der bakteriellen Besiedelung der Mundhöhle aufweisen und zudem häufig Fehlregulationen der Immunabwehr besitzen (Meyle et al., 2002). Die Prävalenz der Parodontitis beträgt in der deutschen Bevölkerung bei Erwachsenen 52% und bei Jugendlichen 12% (Micheelis, 2006) und liegt damit vergleichbar zu den übrigen europäischen Werten zwischen 30 – 55% (Sheiham und Netuveli, 2002). Die seltenere aggressive Parodontitis tritt mit einer Häufigkeit von 1% bei Jugendlichen und Jungen Erwachsenen auf (Jenkins und Papapanou, 2001; Albandar und Tinoco, 2002).

2.1.2 Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis

Die Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung. Die aktuelle Datenlage über die ätiologischen Faktoren, welche eine Parodontitis begünstigen, fokussiert sich auf eine mikrobielle Komponente und die entsprechende Immunantwort des Wirtes. Weiterhin können bestimmte Risikofaktoren die Entstehung und Progression der Parodontitis entscheidend beeinflussen. Der Kausalzusammenhang zwischen dem Vorhandensein von bakteriellen Zahnbelägen und einer parodontalen Entzündung wurde 1966 das erste Mal beschrieben (Theilade et al., 1966). Basierend auf diesen Ergebnissen postulierten die Autoren die sogenannte „unspezifische Plaquehypothese“, wonach die Entstehung der Parodontitis durch viele verschiedene Keime erklärt wurde, die nur in ausreichender Menge eine Pathogenität erreichen (Theilade, 1986). Eine neue Ära zur Erklärung der Kausalität zwischen Mikroorganismen und der Parodontitisentstehung begann Anfang der 90er Jahre. Untersuchungen, in denen man einzelne Bakterienspezies mit der Parodontitisprogression in Zusammenhang brachte, führten zu der Annahme, dass die Virulenz spezifischer Bakterien die Parodontitis verursacht (Loesche et al., 1985). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die Theorie zur Parodontitisentstehung durch die „spezifische Plaquehypothese“ erklärt (Loesche, 1992). Trotz der Tatsache, dass bis heute mehr als 20 Keime gefunden wurden, die eine direkte Assoziation mit der parodontalen Erkrankung zeigen (AAP, 1996) gelang es nicht, durch Bekämpfung dieser Keime einen entscheidenden Therapieansatz zu finden. Die aktuelle Betrachtungsweise zur Entstehung der Parodontitis ist als Ergebnis einer gezielten Erforschung der parodontologischen Mikrobiologie und der auf die bakterielle Besiedelung folgende Immunantwort zu verstehen. So weisen viele Studienergebnisse auf ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Bakterienspezies innerhalb des Biofilms bei der Ätiologie der Parodontitis eine Rolle zu spielen (Socransky et al., 1998). Die „ökologische Plaquehypothese“ stützt die Annahme, dass die Pathogenität von Biofilmen durch die Interaktionen innerhalb der mikrobiellen Gemeinschaft entsteht (Marsh, 2003; Marsh, 2005). Die Erforschung spezifischer Virulenzfaktoren und Signalmoleküle der mit einer Parodontitis assoziierten Keime verspricht in Zukunft weitere Aufschlüsse über die mikrobielle Gemeinschaft und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Parodontitis (Curtis et al., 2005). Weitere Beweise für den direkten Zusammenhang bestimmter Bakterien mit der Entstehung einer Parodontitis lassen sich durch die Koch'schen

Postulate der allgemeinen Infektionslehre nachweisen. So konnte in Tierexperimenten durch Keimübertragung eine Parodontitis von einem auf das andere Individuum übertragen werden (Dick und Shaw, 1966). Ebenso entspricht der erfolgreiche Einsatz von Antibiotika in der Parodontitistherapie einem wichtigen Kriterium zur Einstufung der Parodontitis als Infektionskrankheit bakterieller Genese (Van Winkelhoff et al., 1996).

Neben den Mikroorganismen spielt die körpereigene Immunabwehr des Wirtes eine weitere wichtige Rolle bei der Ätio-Pathogenese der Parodontitis (Van Dyke et al., 1993; Ishikawa, 2007; Kinane und Bartold, 2007). Besonders stark an Parodontitis erkrankte Individuen, wie z.B. bei der Aggressiven Parodontitis, weisen oft genetisch bedingte Defekte der Immunantwort auf. Die Erforschung bestimmter Genotypen mit Polymorphismen kann in Zukunft weitere Aufschlüsse über die Regulation der Immunantwort und die damit im Zusammenhang stehende Parodontitisprogression ergeben (Gonzales et al., 2007; Rathe, 2007). Der entscheidende Faktor für parodontale Gesundheit oder Erkrankung liegt nach Van Dyke in der Regulation der Entzündungsmediatoren (Prostaglandine, Zytokine, Leukotriene, usw.) begründet (Van Dyke und Serhan, 2003). Daher wird der Genetik und der Forschung nach Genpolymorphismen, die eine Auswirkung auf die Immunantwort haben könnten, seit dem vergangenen Jahrzehnt besondere Aufmerksamkeit gewidmet (Kinane und Hart, 2003; Kinane et al., 2005). Ebenso wurden zahlreiche erworbene Riskofaktoren beschrieben, die zu einer erhöhten Prävalenz von Parodontitis führen; so zum Beispiel Rauchen und Stress (Genco, 1996; Genco et al., 1999; Aleksejuniene et al., 2002). Weitere Risikofaktoren für eine Progression der Parodontitis sind durch systemische Erkrankungen und genetische Syndrome begründet (Genco und Loe, 1993; Kinane, 1999; Meyle und Gonzales, 2001).

Die Zusammenhänge der Einflussfaktoren auf die Pathogenese der Parodontitis zeigt das Schema von Page und Kornman:

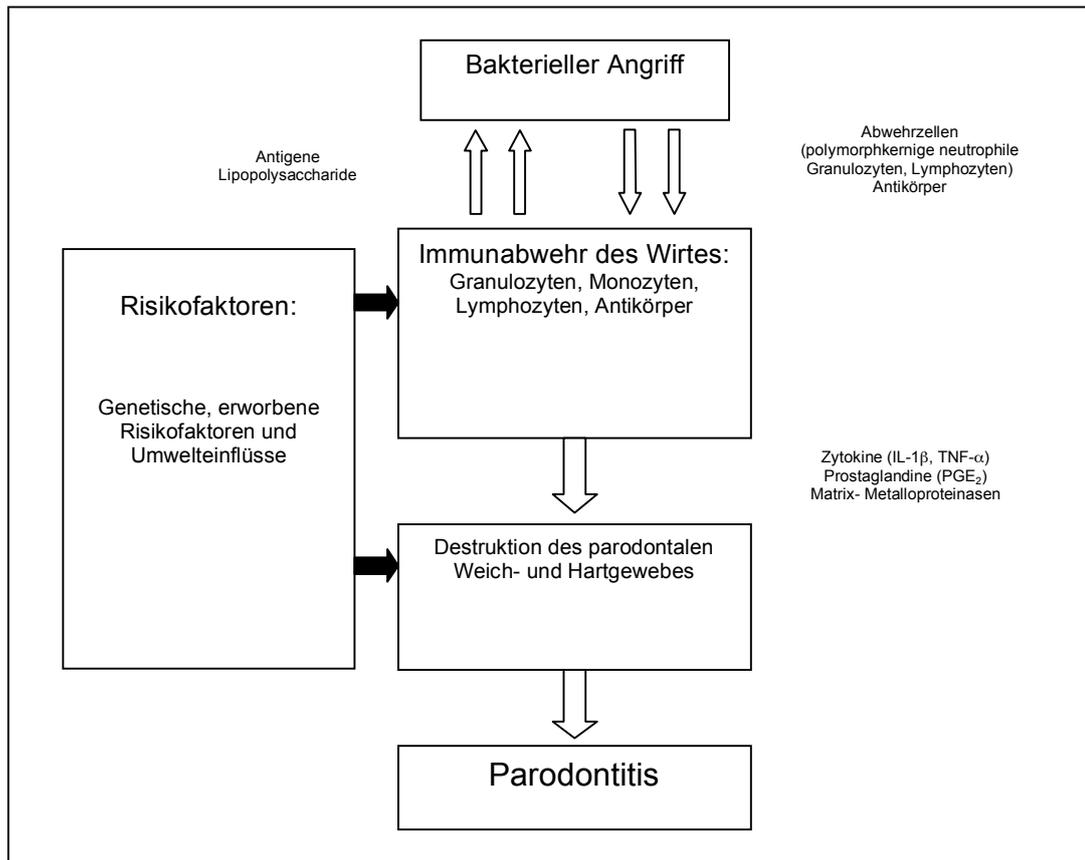


Abb. 1: Pathogenese parodontaler Erkrankungen
(Page und Kornman, 1997; Page et al., 1997)

2.1.3 Mikrobiologie der Parodontitis

Die Ökologie der Mundhöhle befindet sich bei gesunden Individuen im Gleichgewicht und zeichnet sich durch eine bakterielle Mischflora mit über 400 Bakterienspezies aus. Verändern sich die Lebensbedingungen durch äußere Einflüsse oder mangelnde Hygiene, können spezifische, meist pathogene Keime sich vermehren. Für das Verständnis der Krankheitsentstehung und die Therapie einer Infektionskrankheit ist die Identifikation der ursächlich verantwortlichen Keime von großer Bedeutung; hier konnten mit Hilfe von Kulturverfahren am gesunden Parodont vornehmlich grampositive Keime – vor allem Aktinomyzeten – nachgewiesen werden (Slots, 1977). Bei Individuen mit einer weit fortgeschrittenen Parodontitis zeigten sich in der Bakterienkultur dagegen überwiegend gramnegative anaerobe Keime (Slots, 1977). Listgarten und Hellden wiesen 1978 zum ersten Mal spezifische Bakterienspezies für die Entstehung einer Parodontitis nach (Listgarten und Hellden, 1978). Ihren Untersuchungen zu Folge dominieren bewegliche Stäbchen und Spirochäten die Mundhöhlenflora bei parodontalerkrankten Individuen gegenüber kokkoiden Bakterienformen bei parodontal gesunden Verhältnissen. Mit der Entdeckung der unterschiedlichen Zusammensetzung der Mikroflora bei gesunden und erkrankten Individuen begann die Ära der mikrobiologischen Forschung in der Parodontologie (Slots et al., 1978). Durch die konsequente Erforschung von definierten Keimprofilen und An- oder Abwesenheit spezifischer Keime versuchte man einen direkten Nachweis eines Erregers für die Parodontitis zu finden (Loesche et al., 1985). Durch die Postulate von Socransky & Haffajee (Assoziation der Keime mit der Parodontitis, Elimination durch Therapie, Wirtsreaktion, Virulenzfaktoren und Übertragung bei Tierstudien) wurden bestimmte Keime als Parodontalpathogene eingestuft (Socransky und Haffajee, 1992). Insbesondere ist die Datenlage bezüglich der genannten Kriterien für die Arten *Actinobacillus actinomycetem comitans* und *Porphyromonas gingivalis* sehr ergiebig (Slots, 1999). So konnten spezifische Virulenzfaktoren, Vorkommen, Eliminierung und Übertragung dieser Parodontalpathogene bei Parodontitis beobachtet werden (Asikainen und Chen, 1999; Fives-Taylor et al., 1999; Slots und Ting, 1999). Der Nachweis einer wirksamen Parodontaltherapie durch Elimination von *Actinobacillus actinomycetem comitans* konnte in einer klinischen Studie erbracht werden (Mombelli et al., 1994; Mombelli et al., 1994). Sehr häufig ist die Parodontitis neben diesen Spezies auch mit dem Vorkommen verschiedener

Spirochäten vergesellschaftet (Ellen und Galimanas, 2005). Eine Übersicht über den Nachweis von parodontalpathogenen Keimen nach den Postulaten von Socransky ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1: Pathogenität bestimmter Bakterienspezies (Rateitschak et al., 2003).

	Assoziation	Elimination	Wirtsantwort	Virulenzfaktoren	Tierstudien
Actinob. Actinomycetem	+++	+++	+++	+++	+++
Porphyromonas	+++	+++	+++	+++	+++
Prevotella intermedia	+++	++		+++	+++
Fusobacterium	+++	+	+++		+
Tannerella forsythensis	+++	++	+	+++	+
Campylobacter rectus	+++	++			
Eikenella corrodens	+++	+		+	++
Peptostreptococcus	+++	+	+		
Eubacterium species	++		++		
Spirochäten	+++	+++	+++	+++	+

Eine direkte Ursache-Wirkung-Beziehung gemäß der Henle-Koch-Postulate für Infektionskrankheiten gelingt trotz der Fülle der Studienergebnisse nicht. Vielmehr führen die gewonnenen Erkenntnisse zu einer Betrachtungsweise, die die mikrobielle Gemeinschaft in den Vordergrund stellt (Marsh, 2003; Marsh, 2005; Marsh, 2006). So steht die Erforschung der Vorgänge und Reaktionen im Biofilm derzeit im Fokus der Forschung (Haffajee und Socransky, 2006). Die Tatsache, dass eine Keimspezies nur bei bestimmten Umgebungsbedingungen überlebensfähig ist und für ihre Vermehrung bestimmte Stoffwechselforgänge notwendig sind, erfordert eine Gesamtbetrachtung der Plaqueökologie und des gesamten Biofilms (Socransky und Haffajee, 2005). Nur das Verständnis der molekularbiologischen Vorgänge und das Zusammenwirken der Bakterien über Koaggregationsmechanismen vermag in Zukunft weitere Aufschlüsse über die Pathomechanismen des Biofilms hervorzubringen (Davey und Costerton, 2006; Kolenbrander et al., 2006). Die Komplexität dieser Zusammenhänge ist derzeit das größte Hindernis in der Erforschung der Ätiologie parodontaler Erkrankungen (Socransky et al., 1987; Socransky und Haffajee, 2002).

Mangels stichhaltiger Beweise für parodontalpathogene Keime wird sogar aktuell eine virale Genese der Parodontitis, die lediglich mit einer bakteriellen Koinfektion vergesellschaftet ist, diskutiert (Slots und Contreras, 2000; Slots, 2005; Botero et al., 2007; Slots, 2007).

Die gewonnenen Erkenntnisse über die Entstehung und die Zusammenhänge innerhalb der mikrobiellen Gemeinschaft hat in den vergangenen Jahren ein farbcodiertes

Schema (Abb. 2) hervorgebracht, mit Hilfe dessen Keimgruppen in Komplexe zusammengefasst werden. Demnach sind die Erstbesiedler vornehmlich Aktinomyceten (blaue und lila Komplexe) und Streptokokken (gelber Komplex). Die darauf folgende Generation von Bakterien ist durch die Keimspezies innerhalb des orangenen Komplexes vertreten. Mit zunehmender Reifung des Biofilmes nimmt die Artenvielfalt zu. Das pathogene Stadium ist durch die meist gram-negativen Keime im roten Komplex erreicht, welche sich durch erhebliche Virulenz, Gewebeinvasivität und dadurch Zerstörung des parodontalen Attachments, auszeichnet (Holt und Ebersole, 2005). Auf Grund der in der Literatur weitgehenden Übereinstimmung, wonach die Keime *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetem comitans* und *Tannerella forsythia* mit der Parodontitis assoziiert sind, spricht man auch von den so genannten Markerkeimen der Parodontitis.

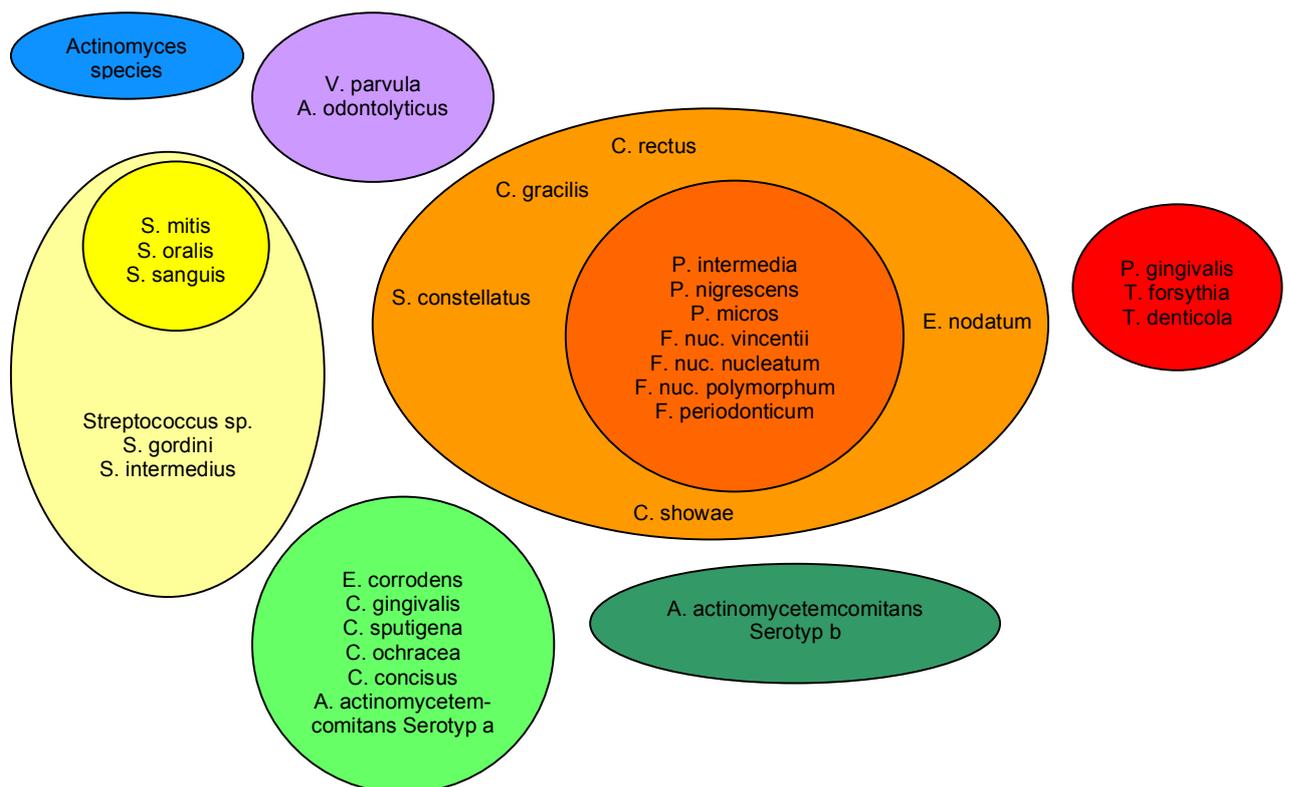


Abb. 2:
 Mikrobiologische Komplexe assoziiert mit Parodontitis
 (Socransky und Haffajee, 1998)

2.1.4 Mikrobiologische Datenerhebung bei Parodontitistherapie

Das klassische Kulturverfahren mit Anzucht der Bakterien auf selektiven Nährböden war lange Zeit das gebräuchlichste und verlässlichste Mittel der mikrobiologischen Diagnostik. Nach wie vor gilt es als der Goldstandard für den Nachweis der parodontalpathogenen Keime. Der Umstand, dass die Keime vital in das Labor transferiert werden müssen, die Anzucht arbeitsintensiv ist und mehrere Wochen bis zum Testergebnis verstreichen, lassen dieses Verfahren nicht für alle Anwendungen praktikabel erscheinen. Chairside-Tests wie z.B. die Phasenkontrastmikroskopie, Dunkelfeldmikroskopie und Vitalfluoreszenzmikroskopie eignen sich eher für die Patienteninstruktion und –motivation in der zahnärztlichen Praxis und weniger für die Forschung (Gonzales et al., 2000). Demgegenüber bieten molekularbiologische Verfahren gewisse Vorteile. Viele Testverfahren haben in den vergangenen Jahren den Markt für die parodontologische Diagnostik bereichert. Ausgezeichnet hat sich dabei die Polymerase Kettenreaktion, welche eine qualitative und quantitative Analyse der spezifischen Markerkeime für Parodontalerkrankungen erlaubt (Boutaga et al., 2003; Boutaga et al., 2005). Molekularbiologische Testverfahren bieten den Vorteil, dass die Bakterien nicht vital ins Labor geliefert werden müssen und das Testergebnis innerhalb weniger Stunden vorliegt. Ein großer Nachteil gegenüber dem Kulturverfahren ist jedoch die Prämisse, dass bei den molekularbiologischen Methoden nur eine begrenzte Anzahl von Bakterienspezies nachweisbar ist, welche darüber hinaus schon vorher durch die Wahl des Testverfahrens weiter eingegrenzt war. Die zur Zeit auf dem Markt befindlichen Tests ermitteln meist 3-8 Markerkeime und unterscheiden sich hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität nur gering (Schmidt et al., 2000). Insbesondere sind für die Parodontitistherapie die Keime des roten Komplexes (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola*) und *Actinobacillus actinomycetemcomitans* von großem Interesse (Chen und Slots, 1999). Für das Verständnis und die Erforschung der komplexen Zusammenhänge im Biofilm ist die Betrachtung isolierter Markerkeime jedoch ungeeignet. Ein System zum Nachweis von 20 Keimen, die mit der Parodontitis assoziiert sind und das verschiedene Komplexe und Keimspezies erfasst, ist der ParoCheck[®] 20 (Greiner bio-one, Frickenhausen; Deutschland). Dieser Test eignet sich besonders zur Erforschung der mikrobiologischen Veränderungen während der Parodontitistherapie. Trotz der hohen

Sensitivität und Spezifität der Testverfahren haben alle Tests das gemeinsame Manko der wenig repräsentativen Probengewinnung; die Frage, an welcher Stelle und mit welcher Methode die Plaqueprobe gewonnen werden sollte, beschäftigt deshalb die parodontologische Forschung schon seit vielen Jahren (Savitt et al., 1990). Bei einer Probenentnahme jeweils aus der tiefsten Stelle jedes Quadranten konnte eine 95%ige Wahrscheinlichkeit für die Detektion von parodontalpathogenen Keimen ermittelt werden (Beikler et al., 2006). Daher hat sich die Methode der „gepoolten“ Plaqueprobe zum Keimnachweis gegenüber isolierten Einzelproben für jede Tasche durchgesetzt (Krigar, 2006; Krigar et al., 2007). Manche Autoren sehen die gängige Methode der Probenentnahme mit Hilfe von Papierspitzen kritisch bezüglich der Isolation und Detektion von parodontalpathogenen Keimen. Mehrere vergleichende Studien der Probenentnahme mit einer Kürette gegenüber der Papierspitzenmethode brachten jedoch vergleichbare Ergebnisse (Renvert et al., 1992; Jervoe-Storm et al., 2007). Dennoch stellt die Probenentnahme mit der Papierspitze ein sehr fehleranfälliges und aufwendiges Verfahren dar.

Die Indikation für eine mikrobiologische Untersuchung bei der PAR-Therapie ist limitiert. Nur bei Vorliegen einer aggressiven Parodontitis, einer schweren chronischen Parodontitis, bei therapieresistenten Parodontitiden und bei Patienten mit systemischer Allgemeinerkrankung und geschwächter Immundefunktion wird eine mikrobiologische Diagnostik empfohlen (Beikler et al., 2005).

2.1.5 Klinische Datenerhebung bei der Parodontitistherapie

Die Parodontaldiagnostik erfasst die für eine erfolgreiche Parodontitistherapie wesentlichen Faktoren wie Taschentiefe, Zahnlockerung, Entzündungsparameter und die Mundhygiene des Patienten. Durch Heranziehung von Indizes für Hygiene- und Entzündungsgrade sowie das Sondieren der Zahnfleischtaschen kann das Ausmaß der Parodontitis zu Beginn der Behandlung und in den darauf folgenden Therapiesitzungen beurteilt werden. So lassen sich die Fortschritte der Mundhygiene des Patienten durch Plaqueindizes, mit Hilfe derer die Zahnbeläge quantifiziert werden können, dokumentieren (Meyle, 2005). Hierfür hat sich ein breites Spektrum verschiedener Indizes für die jeweilige klinische Fragestellung etabliert. Insbesondere eignen sich diese Indizes auch für die Motivation des Patienten (Saxer et al., 1977). Für die tägliche Anwendung in der Praxis ist ein einfacher und wenig zeitraubender Index empfehlenswert (Mengel et al., 1991). Zum Beispiel hat sich der Approximale Plaqueindex (API) in der Praxis auf Grund seiner einfachen Ja/Nein Entscheidung bewährt (Lange et al., 1977). Für wissenschaftliche Fragestellungen können Indizes mit präziseren Abstufungen der Plaquemenge verwendet werden. Dementsprechend teilt der Plaque-Index nach Silness und Loe die Häufigkeit der vorhandenen Plaque durch Schweregrade von 0-3 ein (Silness und Loe, 1964) Während die Plaquehäufigkeit für die Ermittlung der Hygieneindizes herangezogen wird, stützt sich die Beurteilung der Entzündung auf das Vorhandensein einer gingivalen Blutung. Die Blutung als eines der 4 Kardinalsymptome einer Entzündung, kann mit dem Papillen-Blutungsindex (PBI) nach Saxer und Mühlemann aufgezeichnet werden (Saxer und Mühlemann, 1975). Dabei wird mit der Parodontalsonde der Gingivarand abgetastet und dort, wo die Gingiva entzündet ist, eine Blutung provoziert. Nicht zu verwechseln ist diese Methode der Gingivablutung mit dem Begriff: Bluten auf Sondieren (BOP). Eine Sondierungsblutung wird während des ausführlichen Parodontalbefundes erhoben, nachdem sich beim Sondieren Blut aus der Tasche entleert. Dieses Bluten auf Sondieren ist wiederum ein Indikator für eine akute Tascheninfektion (Lang et al., 1990). Der Prozentwert der blutenden Taschen bei der Befundaufnahme dient als Indikator für eine akute oder chronische Parodontitis und lässt auch Rückschlüsse auf die Progredienz der Erkrankung zu (Lang et al., 1986). Neben diesen in der PAR-Therapie gebräuchlichen Indizes, ist das Ausmaß der parodontalen Destruktion von weiterem Interesse. Die parodontale Destruktion wird durch das Ausloten und

Sondieren mit einer Parodontalsonde erfasst. Die Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der gemessenen Taschentiefe erfordert ein hohes Maß an Übung und Erfahrung des Untersuchers (Reddy et al., 1997). Der produzierte Messfehler ist wesentlich von der aufgewendeten Sondierungskraft, Skaleneinteilung der Parodontalsonde, dem Anstellwinkel der Sonde im Sulkus und dem Betrachtungswinkel der Sonde beim Ablesen abhängig (Buduneli et al., 2004). Für klinische Studien, bei denen exakte Angaben zu den Sondierungstiefen unerlässlich sind, haben sich aus diesen Gründen druckkalibrierte Sonden etabliert. Elektromechanische Parodontalsonden haben den Vorteil, dass die Daten unmittelbar elektronisch protokolliert werden und für Studien und Statistik ausgewertet werden können (Gonzales et al., 1999). Darüber hinaus lassen sich Übertragungsfehler beim Diktieren des Parodontalbefundes an die Assistenz vermeiden (Gibbs et al., 1988). Der Standardfehler einer solchen elektronischen Parodontalsonde liegt bei $\pm 0,2$ mm (Rams und Slots, 1993) deutlich unter dem Messfehler beim manuellen Sondieren von bis zu 1mm. Der Vorteil der elektronischen Sonden relativiert sich jedoch im Vergleich mit geübten Untersuchern der manuellen Sondierung. Zudem sind elektronische Sonden nur umständlich während der täglichen Praxisbedingungen anzuwenden und erfordern hohe Investitionskosten (Perry et al., 1994). Daher scheinen die elektronischen Parodontalsonden auf Grund Ihrer hohen Reproduzierbarkeit besonders für wissenschaftliche Fragestellungen praktikabel zu sein (Osborn et al., 1990).

2.1.6 Therapie der Parodontitis

Die Therapie der Parodontitis ist streng gegen die verursachenden Keime ausgerichtet. Eine Kombination aus mechanischer und chemischer Plaquekontrolle steht dabei im Vordergrund. Die Beseitigung der bakteriellen Beläge resultiert in einer Reduktion der parodontalen Entzündung, so dass die destruktiven Abbauvorgänge im Parodont gestoppt werden (Slots et al., 1985).

Die dauerhafte Elimination der pathogenen Mikroflora gelingt nur durch ein schrittweises konsequentes Vorgehen im Sinne einer systematischen PAR-Therapie (Abb. 3). Zunächst steht der eigentlichen Parodontaltherapie und Taschenbehandlung eine Hygienephase voran. Der Patient wird durch Instruktion und Demonstration geeigneter Mundhygienetechniken zu einer Verbesserung der Mundhygiene angeleitet. Sobald diese als Initialtherapie oder Kausaltherapie bezeichnete Phase erfolgreich abgeschlossen ist, kann die Taschentherapie eingeleitet werden. Die Wurzeloberflächenreinigung und –glättung mit Handinstrumenten (Scaling und Root-planing, SRP) ist ein weitgehend etabliertes Verfahren (Cobb, 2002).

Man unterscheidet dabei das offene Verfahren, bei dem der Zugang zu der Wurzeloberfläche unter Sicht erfolgt, von dem geschlossenen Vorgehen. Das „offene“ Verfahren setzt einen parodontalchirurgischen Engriff voraus, bei dem ein Zugang zu den Wurzeloberflächen durch eine Muko-periostale Lappenbildung geschaffen wird. Dem gegenüber steht das geschlossene Verfahren als minimalinvasiver Eingriff, bei dem der Zugang zu der Wurzeloberfläche durch den Tascheneingang erfolgt. Die Beseitigung der bakteriellen Beläge auf der Wurzeloberfläche führt zu einer Abnahme der Anzahl von Spirochäten und beweglichen Stäbchen. Die Zahl der Kokken und nicht beweglichen Stäbchen nimmt entsprechend der sich ändernden Lebensbedingungen in der ökologischen Nische zu (Lavanchy et al., 1987). Andererseits zeigt eine Studie von *Mombelli et al.* (Mombelli et al., 2000) ein Persistieren der parodontalpathogenen Keime *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *P.nigrescens* und *A.actinomycetem comitans* in den Taschen, wenn diese nach erfolgtem SRP weiterhin Bluten auf Sondierung (BOP) aufweisen. Das Hauptproblem bei der Parodontalbehandlung ist die ständige Rekolonisierung und Neuinfektion der Taschen durch die in den Nischen der Mundhöhle überlebenden pathogenen Mikroorganismen (Shiloah und Patters, 1996; Van Winkelhoff und Boutaga, 2005; Lee et al., 2006). Aus diesem Grund kommt der im Anschluß durchzuführenden Unterstützenden Parodontaltherapie (UPT) eine

Schlüsselrolle zu. Nur durch eine gewissenhafte, lebenslange Nachsorge mittels professioneller Zahnreinigung und Überprüfung beziehungsweise Optimierung der Mundhygiene des Patienten kann sich ein dauerhafter Erfolg der PAR-Therapie einstellen.

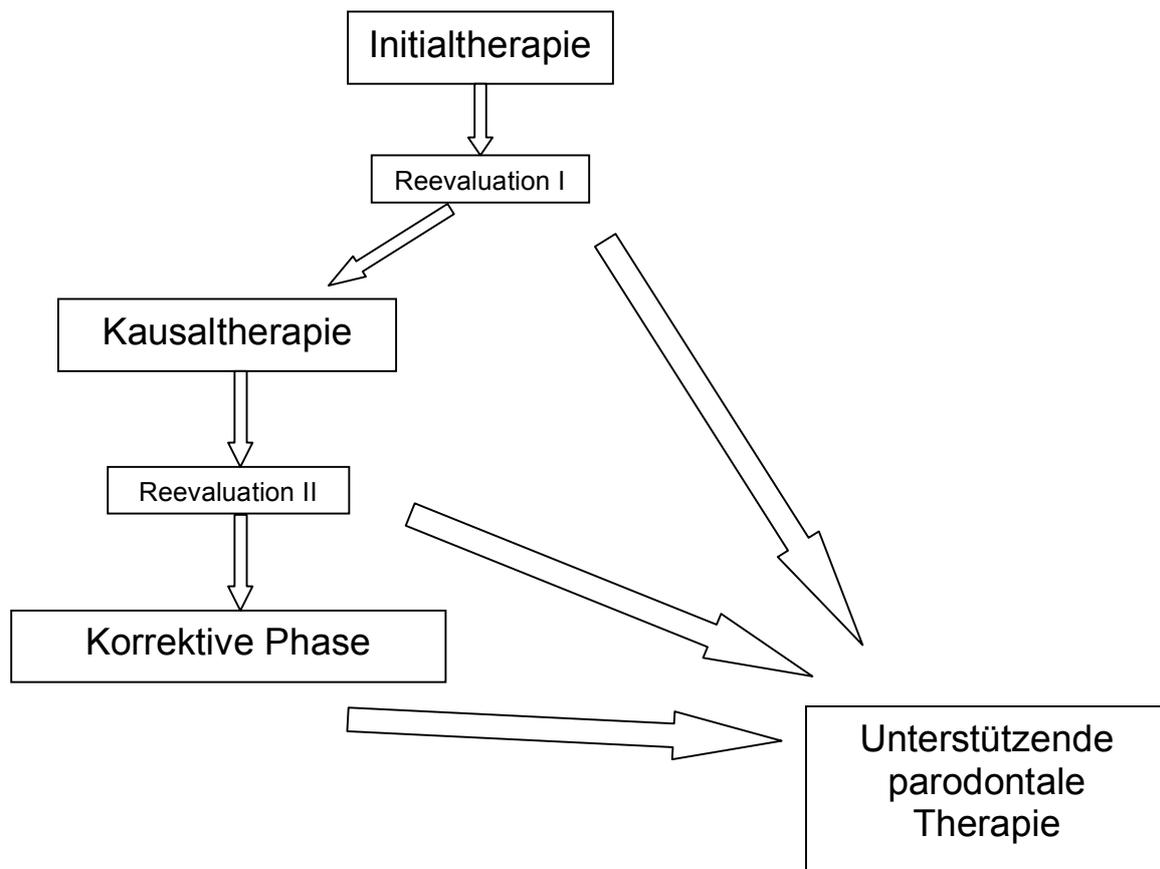


Abb. 3:
Therapieschema der Systematischen PAR-Therapie

2.1.7 Subgingival applizierte Medikamente in der Parodontitistherapie

Aufgrund des therapieresistenten Verhaltens verschiedener Bakterienspezies werden seit längerem antimikrobielle Substanzen zur Keimzahlreduktion in der unterstützenden Parodontaltherapie empfohlen (Killooy, 1998; Killooy, 2002). *Shiloah et al.* (Shiloah und Patters, 1994) konnten keinen signifikanten Unterschied bei SRP in Kombination mit Chlorhexidin-, Kochsalz- und Tetrazyklinspülungen zur Kontrollgruppe ohne Spülung nachweisen. Der Einsatz von Antibiotika in der PAR-Therapie wird kontrovers diskutiert (Edlund et al., 1996). Bei systemischer Gabe ist die Konzentration der Antibiotika im Sulkus sehr niedrig und die lokale Applikation in die parodontale Tasche birgt auf Grund der geringen Konzentration unter Dauertherapie die Gefahr der Entwicklung von Resistenzen (Rodrigues et al., 2004).

Das Problem der raschen Elimination des antimikrobiellen Wirkstoffes aus der parodontalen Tasche gab Addy et al. den Anlass, nach geeigneten Trägermaterialien zu suchen, die eine kontinuierliche Freisetzung über einige Stunden erlauben (Addy et al., 1982). Die Freisetzung von Chlorhexidin, Metronidazol und Tetrazyklin aus einem Acrylstreifen und aus einem Dialyseschlauch wurden über 14 Tage *in vitro* verfolgt. In einer *in vivo* über 3 Monate durchgeführten Studie des Acrylstreifens mit den antimikrobiellen Substanzen erwies sich die Wirksamkeit des Metronidazolproduktes vergleichbar mit SRP. Dagegen waren Chlorhexidin und das Tetrazyklinpräparat etwas schwächer wirksam (Addy et al., 1988). In einer Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Chlorhexidingel, Aminfluoridgel und Zinnfluoridgel in gereinigten parodontalen Taschen konnte keines dieser Präparate einen signifikanten Unterschied zu einem Plazebogel bewirken (Oosterwaal et al., 1991). In dieser Studie war die kurze Verweildauer der Gele am Wirkort zu beanstanden. Oosterwaal et al. wiesen eine Halbwertszeit von nur 12,5 Minuten nach subgingivaler Applikation des Chlorhexidingels nach (Oosterwaal et al., 1990). Friedman und Golomb (Friedman und Golomb, 1982) gelang es, ein Trägermaterial (Ethylzellulose) zu entwickeln, welches Chlorhexidin über einen Zeitraum von 10 Tagen mit einer Konzentration von 500 µg kontinuierlich freisetzen konnte. Durch den Einsatz von bioresorbierbarem Polylactidträgermaterial konnte die Abgabe einer bioaktiven Dosis von Doxycyclin über 7 Tage in die Sulkusflüssigkeit erreicht werden (Polson et al., 1996). Die berechtigten Einwände der möglichen Resistenzbildung bei der Gabe von Antibiotika, insbesondere in subtherapeutischen Dosen, und das Fehlen einer signifikant besseren

antimikrobiellen Wirksamkeit in der parodontalen Tasche begrenzen den Einsatz dieser Präparate. Demgegenüber haben die Vorteile des Wirkstoffes Chlorhexidin, kombiniert mit einem resorbierbaren Trägermaterial, in einer klinischen Studie signifikant bessere therapeutische Ergebnisse im Vergleich zu der Standardtherapie (Scaling und Rootplaning ohne Medikation) erzielt (Killooy, 1998). Trotz der zahlreichen Studien über die therapeutische Wirkung und die publizierten Langzeitergebnisse ist eine kritische Betrachtungsweise beim Einsatz dieser Chemotherapeutika wegen möglicher Nebenwirkungen geboten (Greenstein und Polson, 1998).

2.1.8 Chlorhexidin

Chlorhexidin ist ein Schleimhautantiseptikum mit breitem Wirkungsspektrum. Auf Grund seiner Eigenschaft, sich in die bakterielle Zellmembran einzulagern und sie dadurch zu zerstören, hat es konzentrationsabhängig eine bakterizide oder bakteriostatische Wirkung gegen gram-positive Kokken und gram-negative Stäbchen (Gronroos et al., 1995). Ebenso kann es therapeutisch bei Pilzbefall eingesetzt werden (Barkvoll und Attramadal, 1989). Gegen Viren zeigt das Chlorhexidin nur eine begrenzte Wirkung (Russell und Day, 1993). In der Zahnmedizin wird es seit den 70er Jahren als Chlorhexidindigluconat in Form von Mundspüllösungen angewendet (Loe und Schiott, 1970). Auf Grund der wissenschaftlich gut dokumentierten Datenlage hat das Chlorhexidin heutzutage viele Anwendungsmöglichkeiten in der Zahnmedizin. So wird es in der Endodontie zur Wurzelkanaldesinfektion verwendet, in der zahnärztlichen Chirurgie als Schleimhautantiseptikum vor und nach Operationen (Young et al., 2002) und in der Parodontologie zur Desinfektion von Zahnfleischtaschen und zur Bekämpfung des Biofilms.

2.1.9 Pharmakologie und Pharmakodynamik von Chlorhexidin

Das Chlorhexidin (Summenformel: $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$, Abb. 4) ist als Diglukonsalz in Wasser und Alkohol gut löslich. Die niedrige Oberflächenspannung sorgt für eine gute Haftung an Zähnen, Schleimhäuten und Mikroorganismen (Davies, 1973). Die kationischen Chlorhexidinmoleküle binden sich an die anionischen Phosphatgruppen der bakteriellen Zellwand und behindern dadurch den intrazellulären Stoffwechsel und Membrantransport. Diese Adhäsionskräfte bewirken eine lange Verweildauer des Wirkstoffes auf der Schleimhautoberfläche. Die Substantivität von Chlorhexidinmolekülen auf Epithelien beträgt bis zu 12 Stunden (Schiott, 1973).

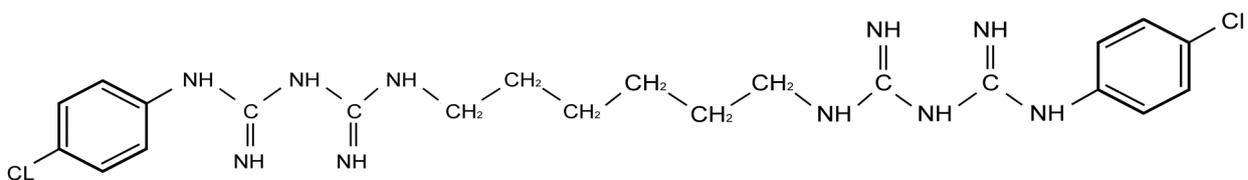


Abb. 4: Strukturformel Chlorhexidin

Die Biofilmbildung wird durch Adsorption der CHX-Moleküle an die Carboxylgruppen der Speichelproteine auf der Mundschleimhaut behindert. So gut diese Mechanismen bei planktonischen Bakterien funktionieren, darf daraus nicht auf die Wirksamkeit gegen bereits etablierte Biofilme geschlossen werden. Die besonderen Gesetzmäßigkeiten und Eigenschaften von Biofilmen schmälern den therapeutischen Nutzen von Chlorhexidin (Larsen und Fiehn, 1996). Auf keinen Fall wird die Matrix des Biofilms zerstört, sondern die Wirkung ist lediglich auf die oberflächlichen Strukturen des Biofilms und die planktonischen Bakterien begrenzt (Vitkov et al., 2005). Trotz der ausgezeichneten antimikrobiellen und antiseptischen Eigenschaften von Chlorhexidin muss der Nutzen des Wirkstoffes mit den unweigerlich vorhandenen Nebenwirkungen bei jeder Therapie abgewogen werden (Tredwin et al., 2005). Vielfach werden beim Einsatz von Chlorhexidinpräparaten Zahnverfärbungen (Heyden, 1973; Addy und Roberts, 1981), Geschmacksirritationen (Gent et al., 2002) und bei Langzeitanwendung Schleimhautläsionen (Almqvist und Luthman, 1988) genannt. Die Frage, ob eine Dauertherapie mit Chlorhexidin zu Resistenzbildung führen kann, wird kontrovers diskutiert. Die kurzzeitige Anwendung von Antiseptika führte in einem Experiment nicht zu einer Einschränkung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Chlorhexidin gegenüber *Streptococcus mutans* und *Streptococcus sobrinus* (Jarvinen et al., 1995). In einem In-vitro-Experiment konnte mit steigender Konzentration jedoch eine Abnahme der Sensitivität von *Streptococcus mutans* gegenüber dem Chlorhexidin induziert werden (Westergren und Emilson, 1980). Die Anpassungsvorgänge innerhalb der Bakterienspezies durch den Gebrauch von Chlorhexidinmundspüllösungen konnten durch eine Untersuchung verschiedener Bakterienstämme von Streptokokken nachgewiesen werden (Kozai et al., 1991). Eine Literaturübersicht widerspricht jedoch dem Postulat, dass der Gebrauch von Antiseptika zu Resistenzen führen könnte (Sreenivasan und Gaffar, 2002). Dennoch ist eine mögliche Resistenzbildung bei intensivem Gebrauch der Antiseptika durch Veränderung der Zellmembranstrukturen und Zelloberflächen denkbar (Russell und Day, 1993). Ebenso wenig wie die Frage nach Resistenzen ist die Möglichkeit einer kanzerogenen Wirkung bei Langzeitanwendung geklärt (Ribeiro, 2008). Durch starkes Erhitzen kann das kanzerogen und mutagen wirkende 4-Chloranilin entstehen (Ruppert und Schlagenhaut, 2004). Trotz des geringen allergisierenden Potentials von Chlorhexidin sind vereinzelte Fälle von anaphylaktischen Reaktionen beschrieben (Garvey et al., 2001; Krautheim et al., 2004).

2.1.10 Chlorhexidin als antimikrobielle Substanz in der Zahnmedizin

Die Anforderungen an antiseptische Substanzen zum Gebrauch in der Mundhöhle erfüllt das Chlorhexidin vollständig (Marsh, 1992). Die pharmakologischen Eigenschaften kommen der zahnärztlichen Therapie in vielfacher Weise zu Gute. Neben dem Einsatz zur Desinfektion von Wurzelkanälen in der Endodontie liegt die Hauptanwendung bei Mundspüllösungen und Präparaten zur Karies- und Parodontitisprävention. Bei der mechanischen Parodontitistherapie wird es unterstützend zur chemischen Plaquekontrolle eingesetzt. Insbesondere kann das Chlorhexidin nicht nur die supragingivalen Zahnbeläge reduzieren, sondern es eignet sich hervorragend für die subgingivale Applikation in die Zahnfleischtasche (Lang et al., 1994). Klinische Studien (Schlagenhauf und Löst, 1991; Cosyn et al., 2006; Cosyn et al., 2006; Favari et al., 2006; Cosyn et al., 2007) belegen den therapeutischen Nutzen von Taschenspülungen mit Chlorhexidin während der Parodontalbehandlung (Scaling und Rootplaning). In einer In-vitro-Untersuchung konnte sogar nachgewiesen werden, dass Chlorhexidin wirksamer gegen *Porphyromonas gingivalis* in einem Biofilm ist, als Minozyklin oder Metronidazol (Noiri et al., 2003). Für die Parodontaltherapie könnte neben der bakteriziden Wirkung ein weiterer therapeutischer Effekt bedeutend sein: so besitzt das Chlorhexidin nach Studienergebnissen eine Kollagenase inhibierende Wirkung (Gendron et al., 1999; Houle et al., 2003). Der Mechanismus für dieses Phänomen wird auf der Basis von elektrostatischen Chlorhexidin-Proteinbindungen vermutet (Grenier, 1993). Analog dazu kann jedoch auch eine Resistenz von *Porphyromonas gingivalis* gegen Chlorhexidin beobachtet werden. Die Absonderung von Vesikeln durch die Bakterien kann zu einer Bindung und damit Inaktivierung des Chlorhexidins führen (Grenier et al., 1995). Andere Komplikationen bei der Anwendung von Chlorhexidin ergeben sich durch dessen Zytotoxizität. Die negativen Auswirkungen auf die Zellteilung und Adhäsion von Zellen in vitro ist durch zahlreiche Studien gut belegt (Neiders und Weiss, 1972; Neiders und Weiss, 1972). Zwar konnte kein Effekt bezüglich des oralen Epithels bei dauerhafter Anwendung einer 0,2% Chlorhexidinmundspüllösung nachgewiesen werden (Mackenzie et al., 1976), jedoch zeigt sich in vielen Studien eine gestörte Wundheilung bei Anwendung von Chlorhexidin (Hellden et al., 1974; Bassetti und Kallenberger, 1980). Darüber hinaus ist die Zytotoxizität für Fibroblasten und Keratinozyten vielfach belegt (Emmadi et al., 2008) (Pucher und Daniel, 1992; Boyce et al., 1995).

2.1.11 Calciumhydroxid

Calciumhydroxid (chemische Formel: $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$) ist ein weißes, ätzendes Pulver, welches sich nur schlecht (1,5 g/l) in Wasser löst. Die wässrige, gefilterte Lösung wird auch als Kalkwasser bezeichnet. Die Herstellung von Calciumhydroxid erfolgt in zwei Schritten. Zunächst wird bei dem so genannten „Kalkbrennen“ Calciumcarbonat (CaCO_3) erhitzt. Unter Freisetzung von Kohlenstoffdioxid (CO_2) entsteht Calciumoxid (CaO). Durch Zugabe von Wasser (H_2O) entsteht unter starker Wärmeentwicklung in einer exothermen Reaktion bei dem sogenannten „Kalklöschen“ das Calciumhydroxid ($[\text{Ca}(\text{OH})_2]$).

Reaktionsgleichung:



Die Verwendungen von Calciumhydroxid und dessen Abbauprodukte sind vielfältig. Als Rohstoffe werden Gips und Kalk in der Bauindustrie verwendet. In der Landwirtschaft wird das Calciumhydroxid zur Düngung und als Fungizid eingesetzt. Auf Grund der zahlreichen Reaktionsmöglichkeiten unter Einbindung von Kohlenstoffdioxid (CO_2) dient das Calciumhydroxid zur Neutralisierung von Säuren und Rauchgasentschwefelung in der chemischen Industrie und als Atemkalk in Narkose- und Tauchgeräten.

2.1.12 Pharmakologie und Pharmakodynamik von Calciumhydroxid

Auf Grund der starken alkalischen Reaktion besitzt das Calciumhydroxid eine bakterizide und ätzende Wirkung. Therapeutisch kann es somit zur Bakterienabwehr und Geweberegeneration genutzt werden. Das pH-Optimum der meisten Bakterien liegt im Bereich von pH 6,5 – 8 und wird deutlich durch den von Kalziumhydroxidpräparaten ausgehenden pH-Wert von 12 überschritten. Der erhöhte pH-Wert führt bei Bakterien zu einer Denaturierung der Zellmembran und Eindämmung des bakteriellen Stoffwechsels. Das Wirkspektrum scheint einer Studie zu Folge insbesondere auch gegen die bei parodontalen Entzündungen dominierenden anaeroben Keime, inklusive *Porphyromonas gingivalis* wirksam zu sein (Georgopoulou et al., 1993). Das alkalische Millieu von Calciumhydroxid-Suspensionen vermag darüber hinaus auch pathogene bakterielle Abbauprodukte zu eliminieren. In vielen In-vitro-Studien konnte die Wirksamkeit der Calciumhydroxidpräparate gegen die Lipopolysaccharide von gram-negativen Bakterien belegt werden (Safavi und Nichols, 1993; Safavi und Nichols, 1994; Barthel et al., 1997; Tanomaru et al., 2003; Oliveira et al., 2005; De Oliveira et al., 2007); die unter alkalischen Bedingungen eintretende Verseifungsreaktion der Fettsäuren führt dabei zu einer Hydrolyse der Endotoxine (Niwa et al., 1969; Buck et al., 2001).

Der Mechanismus der Geweberegeneration ist für die Hartgewebsneubildung bei der direkten Überkappung der Pulpa durch Tertiärdentinbildung hinreichend untersucht und beschrieben (Crane, 2006). Auf die zunächst eintretende „Ätznekrose“ folgt eine Stimulation der Fibroblasten zur Proteinsynthese und eine reparative Gewebeneubildung (Alliot-Licht et al., 1994). Dem Calciumhydroxid wird dabei eine wichtige Funktion der Aktivierung von Signalmolekülen und Freisetzung von Wachstumsfaktoren zur Regeneration von Geweben zugeschrieben (Graham et al., 2006). Die Geweberegeneration beschränkt sich dabei nicht nur auf Hartgewebe wie z.B. das Dentin, sondern auch auf die extrazelluläre Matrix und das parodontale Ligament (Craig et al., 1997).

2.1.13 Anwendung von Calciumhydroxid in der Zahnmedizin

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die positive Wirkung von Calciumhydroxid in Fallbeschreibungen von diversen Autoren veröffentlicht (Zander, 1939). Die systematische und wissenschaftlich dokumentierte Anwendung des Calciumhydroxid in der Zahnmedizin geht auf Herrmann zurück (Herrmann, 1951). Bis zum heutigen Tag ist Calciumhydroxid das meistuntersuchte und dokumentierte Medikament zur antimikrobiellen Therapie des Wurzelkanals (El Karim et al., 2007). Dabei wird das Wirkspektrum gegen die dominierenden Keime im Wurzelkanal kontrovers diskutiert; selbst evidenzbasierte Meta-Analysen stehen sich bezüglich der Aussage über die bakterizide Wirkung des Calciumhydroxids in krassem Verhältnis gegenüber (Law und Messer, 2004; Sathorn et al., 2007). Eine zuverlässige antimikrobielle Wirkung bei zweifach aufeinanderfolgender Anwendung im Wurzelkanal ohne verbleibende resistente Keime konnte in einer klinischen Untersuchung nachgewiesen werden (Bystrom et al., 1985). Calciumhydroxid zeigte in einem In-vitro-Experiment eine gute Wirksamkeit gegen den im infizierten Wurzelkanal dominierenden Keim *Enterococcus faecalis* (Evanov et al., 2004). Weitere Untersuchungen belegen jedoch nur eine geringe antibakterielle Wirkung gegen *S. faecalis*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* im infizierten Wurzelkanal (Estrela et al., 1999; Siqueira und Lopes, 1999). Die Darreichungsform und die verschiedenen möglichen Trägersubstanzen scheinen dabei einen Einfluss auf die antibakterielle Wirksamkeit zu haben (Estrela et al., 1998; Siqueira und de Uzeda, 1998; Estrela et al., 1999; Estrela et al., 2001). Die Pharmakodynamik des Calciumhydroxidpräparates variiert demnach in beträchtlichen Maße je nachdem ob sie wässrig, ölig oder viskös ist (Fava und Saunders, 1999). Die alkalisierende Wirkung des Calciumhydroxids geht bei den sogenannten Linern und Kitten, die aus einem Gebinde von Calciumhydroxid mit Kunststoffen entstehen, fast gänzlich verloren (Staehele und Pioch, 1989). Trotz der fortwährenden Entwicklung moderner Methoden für die direkte Pulpaüberkappung mit Wachstumsfaktoren ist das Calciumhydroxid nach wie vor das verlässlichste Mittel für die direkte Überkappung (Crane, 2006; Olsson et al., 2006)

Für eine Obturation und bakteriendichten Verschluss des Wurzelkanalsystems scheinen Calciumhydroxidpräparate hervorragend geeignet zu sein. Viele Studien bescheinigen den Sealern auf Basis von Calciumhydroxid eine bessere

Biokompatibilität als Zinkoxid-Eugenol oder phenolhaltige Sealer (Guigand et al., 1999; Huang et al., 2002). Einer Studie zu Folge hemmen die Calciumhydroxid-Sealer die Zellproliferation am Apex nur in geringem Maße (Granchi et al., 1995). Die gute Zytokompatibilität zeigt sich auch beim akzidentellen Überstopfen des Wurzelkanals. Selbst bei diesen unerwünschten Ereignissen treten keine Misserfolge auf (De Moor und De Witte, 2002).

Neben den wässrigen Calciumhydroxidsuspensionen werden in der Zahnmedizin zunehmend auch ölige Präparate favorisiert. Die Vorteile dieser Medizinprodukte liegen in der verbesserten Pharmakodynamik des Calciumhydroxids durch die beigemischten Zusatzstoffe und die Aushärtung der Substanz, welche zu einer Depotwirkung am Ort der Applikation führt (Dietz und Bartholmes, 1998). Zu Beginn der 80er Jahre wurde das Produkt Gangraena-Merz[®]; eine Mischung aus Calciumhydroxid, Bariumsulfat und Oleum pedum tauri (Rinderklauenöl) für die Applikation im Wurzelkanal entwickelt (Dietz, 1981; Dietz, 1985). Eine ähnliche Rezeptur, jedoch ohne das röntgenopake Bariumsulfat mit der Bezeichnung Intradossal[®] ist für parodontologische Anwendungen konzipiert. Als weiteres Produkt in dieser Klasse ist Osteoinductal[®] zu nennen; durch die Beimengung von Vaseline härtet dieses Produkt nicht aus. Zur Anwendung wird es für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe empfohlen. Die heilungsfördernde und schmerzlindernde Wirkung konnte in einigen Studien nachgewiesen werden (Merten und Dietz, 1999; Merten und Dietz, 1999; Filippi et al., 2000).

Aufgrund der positiven Eigenschaften hinsichtlich der antibakteriellen und antiphlogistischen Wirkung hat sich die Anwendung von Calciumhydroxid in der Endodontie etabliert und gewinnt auch bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen einen immer größer werdenden Stellenwert.

2.1.14 Einfluss von Calciumhydroxid auf die Wundheilung

Die Mechanismen zur Förderung der Wundheilung basieren auf der Etablierung eines alkalischen Milieus im umliegenden Gewebe. Die Stimulation von extrazellulären Matrix-Proteinen konnte in vielen Zellkulturstudien belegt werden (Hanks et al., 1983; Torneck et al., 1983). So fördert die Applikation von Calciumhydroxid die Expression von Fibronectin und Tenascin (Tziafas et al., 1995; Yoshida et al., 1996; Piva et al., 2006). Diese Proteine besitzen eine wichtige Funktion für die Wundheilung und fördern die Adhäsion und Zelldifferenzierung der Fibroblasten. Einen direkten Einfluss des im Wurzelkanal applizierten Calciumhydroxids auf die Zellen des parodontalen Ligaments zeigen die Studien von Lengheden et. al. (Lengheden, 1994). Der hohe pH-Wert führt zur Zellmigration und zu vermehrter DNA Synthese und damit zur direkten Stimulation der Fibroblasten des parodontalen Ligament.

Für eine ungestörte Wundheilung ist zu dem die geringere Zytotoxizität der Calciumhydroxidpräparate im Vergleich zu anderen Antiseptika hervorzuheben (Klaiber et al., 1981). In einer vergleichenden Untersuchung zeigte sich für Calciumhydroxidpräparate nur eine geringe apoptotische Wirkung bei der pulpalen Wundheilung (Kitamura et al., 2003).

Der Einfluss öliger Calciumhydroxidpräparate auf den Zellmetabolismus wurde in Zellkulturen erforscht. Dabei konnte ein positiver Effekt der öligen Calciumhydroxid-Suspension je nach Darreichungsform auf das Fibroblastenwachstum gezeigt werden (Dietz und Bartholmes, 1998). Die Kollagensynthese kann sogar um bis zu 90% gesteigert werden (Roeder, 1995).

2.1.15 Einfluss von Calciumhydroxid auf die parodontale Regeneration

Von parodontaler Regeneration spricht man, wenn alle anatomischen Strukturen des Parodontes die z.B. durch Entzündung oder Trauma verloren gegangen sind, sich im Sinne einer Restitutio ad integrum wiederherstellen. Dazu ist die Ausheilung des Knochendefektes mit neu gebildetem Knochen, Wurzelzement und desmodontalen Faserappart erforderlich.

Bezüglich der Knochenheilung konnte der unterstützende Effekt des Calciumhydroxids schon vor vielen Jahren gezeigt werden (Mitchell und Shankwalker, 1958). In ersten Experimenten zur Induktion von Knochen wurde subdermal appliziertes Calciumhydroxid an Ratten getestet (Binnie und Mitchell, 1973). Dabei konnte eine Neubildung von Osteoid beobachtet werden (Rasmussen und Mjor, 1971). Ebenso konnte das Knochenwachstum durch ständige Perfusion von Calciumhydroxid über einen Zeitraum von 4 Wochen in einem Experiment mit Ratten nachgewiesen werden (Freeman et al., 1994). Präzisere Aussagen über die molekularbiologischen Vorgänge im Knochen bei Applikation von Calciumhydroxid erlauben die Aussagen der Studien von Jaunberzins (Jaunberzins et al., 2000; Jaunberzins et al., 2000): in ihren Untersuchungen konnten sie die Zusammenhänge und Stimulation von Wachstumsfaktoren wie z.B. transforming growth factor-beta (TGF-beta 1) durch das Calciumhydroxid und folglich eine gesteigerte Kollagensynthese der Osteoblasten belegen. Die gesteigerte Expression von bone morphogenic protein-2 (BMP-2) durch Calciumhydroxid konnte in einer weiteren Studie belegt werden (Ham et al., 2005). Die Expression dieser Signalmoleküle führt zur Ausdifferenzierung mesenchymaler Zellen zu Osteoprogenitorzellen, den Vorläufern der desmalen Ossifikation. Dieser Mechanismus der Knochenheilung scheint auch, wie ein In-vivo-Experiment zeigt, im Organismus zu funktionieren (Dalkyz et al., 2000).

Die Wundheilung des parodontalen Faserapparates basiert auf ähnlichen Mechanismen wie die Stimulation der Knochenheilung (Blomlof et al., 1988; Blomlof et al., 1992). Das durch die Dentinkanälchen diffundierende Calciumhydroxid stimuliert die extrazelluläre Matrix und Fibroblasten des parodontalen Ligamentes und fördert die Regeneration der Zementschicht auf der Wurzeloberfläche und des parodontalen Faserapparates (Lengheden und Jansson, 1995).

Einen viel versprechenden Ansatz zur Förderung der parodontalen Wundheilung und zur knöchernen Regeneration stellen die öligen Calciumhydroxid-Suspensionen dar.

Die heilungsfördernde Wirkung auf die parodontalen Weichgewebe konnten in einem Fallbericht und in einer klinischen Studie nachgewiesen werden (Kasaj et al., 2005; Kasaj et al., 2006). Neueste Studien belegen auch die Effekte auf die Zellproliferation und Steigerung der Mitoseleistung von Zellen des parodontalen Ligaments (Kasaj et al., 2007). Zur Therapie von knöchernen parodontalen Defekten liegen ebenfalls positive Daten vor (Schwarz et al., 2006). Die Applikation der öligen Calciumhydroxid-Suspension bei einer Lappenoperation verbessert den klinischen Attachmentlevel statistisch signifikant (Stratul et al., 2006), wenn auch die Ergebnisse nicht an die guten regenerativen Fähigkeiten von Schmelz-Matrixproteinen (Emdogain[®]) heranreichen (Stratul et al., 2005).

Die positiven Effekte für die Knochenheilung durch ölige Suspensionen lassen auch an den Einsatz für implantologische Indikationen denken. Zum Beispiel kann durch die Applikation der Calciumhydroxidpaste Osteoinductal[®] die knöchernen Ausheilung nach einer Zahnextraktion beschleunigt werden (Ito et al., 2002). Weitere Einsatzgebiete zur präimplantologischen Augmentation und gesteuerten Knochenregeneration (Guided Bone Regeneration - GBR) scheinen jedoch nicht erfolgreich zu sein (Geenen et al., 2007; Stavropoulos et al., 2007). Ebenso kann Calciumhydroxid nicht zur Unterstützung der Osseointegration bei enossalen Implantationen empfohlen werden (Kohal et al., 1997).

2.2 Aufgabenstellung der Studie

Die Auswirkungen eines subgingival applizierten Calciumhydroxidpräparates auf das Taschenmilieu bei Parodontitis und die parodontale Wundheilung sind bisher noch wenig erforscht. Die vorliegende Studie soll die Effizienz von Intradossal[®] hinsichtlich Eindämmung und Kontrolle der subgingivalen Entzündung untersuchen. Dieses Präparat könnte durch seine alkalisierende Wirkung und eine langsame und kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffes eine vielversprechende Unterstützung in der Parodontalbehandlung darstellen.

Zusätzlich sollen die Reduktionen der Sondierungstiefen und der geschaffene Attachmentgewinn erfasst werden. Die Ergebnisse sollten eine gesicherte Aussage darüber zulassen, welche entscheidenden Vorteile das Intradossal[®] im Rahmen der systematischen PAR-Therapie erbringen kann, und könnten auf ein regeneratives Vermögen des Calciumhydroxids durch Fibroblasten- und Osteoblasten-stimulierende Wirkung hindeuten.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Material

3.1.1 Beschreibung der verwendeten Wirkstoffe

Die verwendete Testsubstanz Intradossal[®] ist ein pastöses Medikament zur lokalen Anwendung in infizierten parodontalen Taschen. Hergestellt wird es von der Firma Merz-Dental (Lütjenburg, Deutschland). Die Substanz wird in einer Kapsel, in der die zwei Komponenten getrennt (250 mg Calciumhydroxid und 0,5 ml Öl) sind, geliefert und ist bei Raumtemperatur lagerfähig. Das fertige Anwendungsprodukt ergibt sich durch Mischen einer festen und einer flüssigen Phase. Die Grundbestandteile sind Calciumhydroxid (feste Phase) und eine Ölmischung pflanzlichen und synthetischen Ursprungs (flüssige Phase). Die Ölmischung setzt sich aus 10-30% Palmitinsäure, 3-15% Palmitoleinsäure, 1,5-15% Stearinsäure, 35-80% Ölsäure, 1-30% Linolsäure und 0-4% Linolensäure zusammen. Ein bis auf die ölige Phase fast identisches Präparat ist durch denselben Hersteller seit 1983 als Gangraena-Merz[®] unter der Zulassungsnummer: 3264.00.00 auf dem Markt. Für das Intradossal[®] liegt eine Europäische Patentanmeldung vom 05.12.2001 unter der Nummer: EP 1 224 924 A2 vor.

Anstelle der Testsubstanz Intradossal[®] erhielt die Kontrollgruppe handelsübliches 1%iges Chlorhexamed Gel der Firma GlaxoSmithKline (Bühl, Deutschland) in die Taschen appliziert.

3.1.2 Pharmakologie des Intradossal®

Wässrige Calciumhydroxid-Suspensionen führen zu einer sofortigen Verätzung der oberflächlichen Gewebe und Bakterien durch Proteolyse sämtlicher Proteine. Eine tiefgreifende Verätzung wird durch die sich bildende Calcitmembran gestoppt und es entsteht ein pH-Gefälle von ca. pH 9 auf die umliegenden Gewebe. Auf Grund des pH-Gefälles diffundieren neutralisierende OH⁻-Ionen in das entzündete Gewebe, so dass das mit H⁺-Ionen übersäuerte Gewebe regeneriert. Intradossal® bewirkt im Gegensatz zu den wässrigen Calciumhydroxid-Suspensionen keine Verätzung und Proteolyse der Proteine. Die langfristige Alkalisierung des Gewebes (Depoteffekt) führt zur Aufrechterhaltung eines gewebefreundlichen pH-Gefälles über einen längeren Zeitraum. Die Alkalisierung des Milieus wird durch die Abgabe von Hydroxylionen in der Trennschicht zwischen der öligen und der wässrigen Phase erreicht. Die kontinuierliche Abgabe der Hydroxylionen geschieht dabei über den Zeitraum von mehreren Tagen durch die stetige Hydrolyse der Calciumhydroxydpaste. Die pH-Werte können somit langfristig bei 7 bis 11 gehalten werden, weil sich das Calciumhydroxid nur in dem Maße freisetzt, wie die öligen Bestandteile vom Organismus resorbiert werden.

3.1.3 Nebenwirkungen und Kontraindikation

Eine absolute Kontraindikation besteht bei simultaner Anwendung von Wasserstoffsuperoxid als Spülmittel der Wunde. In diesem Falle kann es zu Ätzungen und Nekrosen des Zahnfleisches kommen. Die Anwendung von Intradossal® darf daher nur in Verbindung mit steriler Kochsalzlösung oder Ringerlösung erfolgen. Im Rahmen der empfohlenen Indikationen sind im Laufe von 20 Jahren klinisch-empirischer Forschung und zahnärztlichen Behandlungen mit ölhaltigen Calciumhydroxid-Suspensionen keine weiteren Nebenwirkungen aufgetreten.

3.1.4 Testkit für die mikrobiologische Diagnostik

Das bei der Studie verwendete mikrobiologische Testkit basiert auf einem semi-quantitativen DNS-Sondentest mit Hybridisierungstechnik der Firma Greiner Bio-One GmbH (Frickenhausen, Deutschland). Das mit allen benötigten Substanzen gelieferte Paket umfasst im Einzelnen: 10 ParoCheck DNA-Chips, den PCR-Master Mix (fluoreszenzmarkierte PCR-Primer, Nukleotid Mix, Reaktionspuffer), Puffer für die Hybridisierung (Hybridisierungspuffer mit Hybridisierungskontrolle sowie die Waschlösungen), Auswertungs-Software und ein detailliertes Handbuch. Der Test zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität durch Biochip-Scanner-Technologie mit elektronischer Datenspeicherung und Weiterverarbeitung aus. Der DNA-Chip umfasst 96 DNA- Messpunkte und misst 25 mm x 75 mm. Ausgelesen wird er von einem Microarray-Scanner. Die Nachweisgrenze liegt bei 10^3 Kopien eines bakteriellen Genoms. Das erfasste bakterielle Keimspektrum dieses Tests umfasst 20 mit der Parodontitis assoziierte Keime. Für eine gewissenhafte Interpretationsfähigkeit ist das Testergebnis nach dem Farbschema der mikrobiologischen Komplexe nach Socransky und Haffajee, 1998 (siehe Seite 17) aufgeschlüsselt. Daher eignet sich dieser Test hervorragend für wissenschaftliche Fragestellungen und die Erforschung der Vorgänge in Biofilmen.

Folgende Keime sind bei dem ParoCheck[®] 20 repräsentativ vertreten:

Roter Komplex:

Tannerella forsythensis, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*

Oranger Komplex (dunkel):

Prevotella intermedia, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*

Oranger Komplex (hell):

Campylobacter rectus, *Eubacterium nodatum*, *Streptococcus constellatus*, *Campylobacter gracilis*

Gelber Komplex:

Streptococcus mitis, *Streptococcus gordinii*

Lila Komplex:

Actinomyces odontolyticus, *Veillonella parvula*

Grüner Komplex (hell):

Eikenella corrodens, *Campylobacter concisus*, *Capnocytophaga gingivalis*

Grüner Komplex (dunkel):

Actinobacillus actinomycetem comitans

3.1.5 Florida Probe[®] Sonde für die PAR-Diagnostik

Die Sondierungstiefen wurden mit Hilfe einer elektronischen Parodontalsonde erhoben. Die Florida Probe[®] Sonde (Florida Probe Corporation; Gainesville, Florida/USA) wurde 1980 entwickelt und ist seitdem in vielen klinischen Studien erprobt und weiterentwickelt worden. Sie zeichnet sich durch einen standardisierten Sondierungsdruck von 15 Gramm und einer Messgenauigkeit von +/- 0,2 mm Sondierungstiefe aus. Die elektronisch gestützte und druckkalibrierte Sonde reduziert auf diese Weise den Messfehler und steigert dadurch die Reproduzierbarkeit der gemessenen Sondierungstiefen. Auf Grund dieser Eigenschaften eignet sie sich hervorragend für klinische Prüfungen und wissenschaftlichen Fragestellungen. Die grafische Befunddarstellung (Abb. 5) erlaubt einen umfassenden Überblick über die parodontologisch relevanten Parameter wie: Sondierungstiefe, Sondierungsblutung, Gingiva-Rezession, Lockerung, Furkationsbefall und Plaqueindex. Der grafische Befund der Florida Probe[®] Sonde ist insbesondere auch für die Patienteninstruktion und Motivation geeignet. Hierfür gibt es vielfache Optionen zur Darstellung des Ausmaßes der parodontalen Erkrankung und des Heilungsverlaufs während und nach der PAR-Therapie. Für wissenschaftliches Arbeiten erlaubt die Software einen Datentransfer der gespeicherten Messwerte in Microsoft Excel-Tabellen.

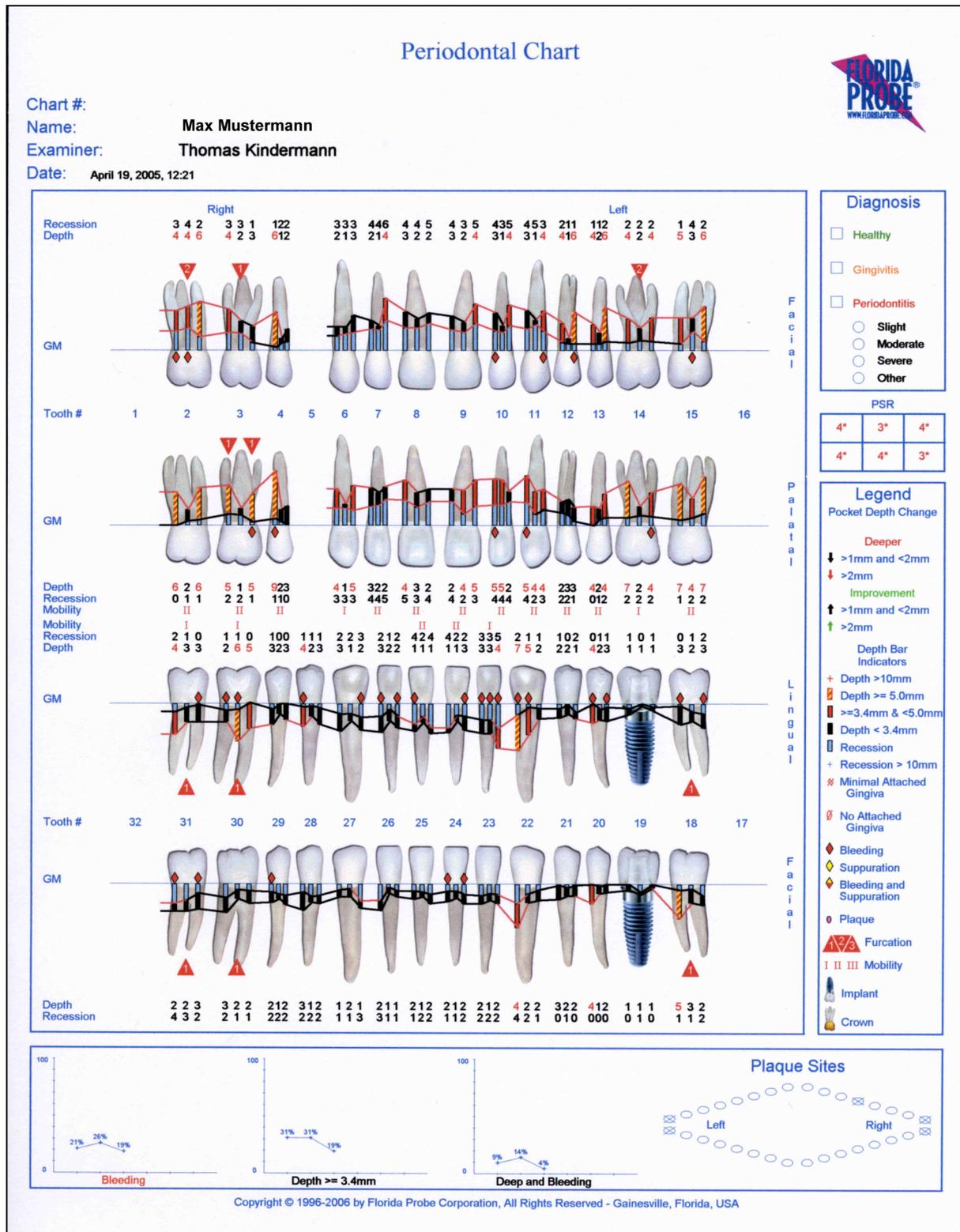


Abb. 5: Grafischer Parodontalstatus mit der Florida Probe[®] Sonde

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign

Das Studiendesign ist an die Richtlinien einer prospektiven, randomisierten Einfachblindstudie angelehnt und entspricht damit dem Level 3 nach den Evidenzrichtlinien für wissenschaftliche Studien der American Heart Association (AHA) von 1997 (Dick, 1998). Die Studie umfasste ein Patientenkollektiv von 37 Probanden, die in eine Untersuchungsgruppe mit 18 Probanden und eine Kontrollgruppe mit 19 Probanden aufgeteilt wurden. Alle Behandlungsschritte, angefangen bei der Probandenauswahl über die Vorbehandlung und die anschließende Systematische PAR-Therapie sowie die Datenerhebung, wurden von zwei im Fach Parodontologie erfahrenen Ärzten durchgeführt. Bis auf die Erhebung weniger zusätzlicher Zielparameter wurde bewusst das gängige Protokoll der Systematischen PAR-Therapie beibehalten, damit die gewonnen Ergebnisse auf die Standardtherapie übertragbar bleiben.

Die Verblindung der Patienten wurde durch eine dem Patienten verborgen gebliebene Gruppenzuteilung sichergestellt. Die randomisierte Zuordnung der Patienten in die Untersuchungsgruppen erfolgte in der Reihenfolge des Erscheinens in der Klinik.

3.2.2 Probandenauswahl

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus dem Patientenstamm der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde der Universitätskliniken des Saarlandes. Vorbehandlung und Auswahl der Patienten für die Teilnahme an der Studie erfolgten im Sinne einer PAR-Vorbehandlung mit zwei aufeinander folgenden Mundhygienesitzungen und mittels professioneller Zahnreinigung (PZR) vor Studienbeginn. In die Studie wurden Patienten mit einer chronischen Parodontitis mit Sondierungstiefen von 3,5 – 9 mm an mindestens 2 Zähnen im Ober- oder Unterkiefer einbezogen. Die Probanden mussten das 30. Lebensjahr vollendet haben und frei von Allgemeinerkrankungen sein. Ebenso sind starke Raucher oder auf Medikamente angewiesene Patienten ausgeschlossen worden. Die letzte Parodontalbehandlung war mindestens 2 Jahre zurückliegend, eine Antibiotikatherapie in den vorangegangenen 6 Monaten führte ebenfalls zum Ausschluss. Während des Studienverlaufs durfte der Plaqueindex nicht über 35% liegen. Patienten mit einem höheren Plaqueindex wurden remotiviert und bei fortbestehender mangelnder Mitarbeit von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Seinerseits hatte der Studienteilnehmer jederzeit das Recht, ohne Angaben von Gründen und ohne jeglichen Nachteil für die weitere Behandlung von seiner Einwilligung zur Teilnahme zurückzutreten.

3.2.3 Systematische PAR-Therapie unter Studienbedingungen

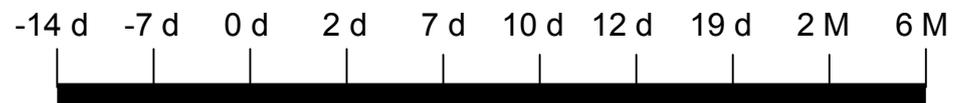
Die systematische PAR-Therapie erfolgte in zeitlicher Abfolge nach dem auf den Seiten 23 und 24 beschriebenen Therapieschema.

Alle Patienten erhielten vor Beginn der Studie eine parodontale Vorbehandlung inklusive professioneller Zahnreinigung in mindestens zwei Therapiesitzungen. Die Mundhygiene der Patienten wurde durch MundhygienesDemonstrationen und –instruktionen verbessert, so dass zu Beginn der Studie mindestens ein Plaqueindex von < 35% gegeben war. Zur Beurteilung der Mundhygiene und Mitarbeit der Patienten wurde der sogenannte einfache Plaqueindex erhoben. Der Entzündungsgrad der Gingiva wurde mit dem Papillenblutungsindex nach Saxer und Mühlemann während der Studie protokolliert.

An den Tagen 0 und 2 erfolgte das subgingivale Scaling und Rootplaning mit Graceyküretten. Nach der Wurzelglättung wurde die Testsubstanz (Intradossal®) in der Untersuchungsgruppe und Chlorhexamed Gel 1% in der Kontrollgruppe in alle parodontalen Taschen > 3,5 mm appliziert. Die Applikation wiederholte sich an den Tagen 7 und 10. Die Patienten wurden angehalten, zwischen den Behandlungsschritten ihre Mundhygiene auf einem hohen Niveau aufrechtzuerhalten. In den darauf folgenden Tagen wurden die Patienten bezüglich Geschmack und Schmerzen nach dem Einbringen der subgingivalen Medikamente befragt. Auf einer Skala mit einer Einteilung von 1 bis 10 wurden der Geschmack und die auftretenden Schmerzen nach der Behandlung retrospektiv in der folgenden Sitzung protokolliert. Die mikrobiologischen Proben wurden zu Beginn der Studie am Tage 0, nach 19 Tagen, sowie bei Reevaluation nach 2 und beim 1. Recall nach 6 Monaten aus dem Sulkus mit Papierspitzen entnommen.

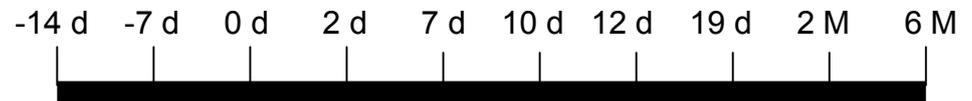
Für die Dokumentation der Befunde und die exakte Einhaltung des Studienprotokolls wurde für jeden Patienten ein Studienkontrollheft angelegt (siehe Anhang unter 9.1). Die tabellarische Übersicht bezüglich des Studienprotokolls für die Testgruppe und der Kontrollgruppe ist den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Tab. 2: Therapieschema der Testgruppe



	-14 d	-7 d	0 d	2 d	7 d	10 d	12 d	19 d	2 M	6 M
Aufklärung und Einwilligung	X									
Mundhygieneinstruktion	X	X			X					X
Professionelle Zahnreinigung	X	X								X
Sondierungstiefen			X					X	X	X
Sondierungsblutung			X					X		X
Papillenblutungsindex	X	X	X			X		X	X	X
Plaquesindex	X	X	X			X		X	X	X
Scaling Rootplanning			X	X						
Intradossal®			X	X	X	X				
Mikrobiologie			X					X		X
Schmerzen				X	X	X	X	X		
Geschmack				X	X	X	X	X		

Tab. 3: Therapieschema der Kontrollgruppe



	-14 d	-7 d	0 d	2 d	7 d	10 d	12 d	19 d	2 M	6 M
Aufklärung und Einwilligung	X									
Mundhygieneinstruktion	X	X			X					X
Professionelle Zahnreinigung	X	X								X
Sondierungstiefen			X					X	X	X
Sondierungsblutung			X					X		X
Papillenblutungsindex	X	X	X			X		X	X	X
Plaquesindex	X	X	X			X		X	X	X
Scaling Rootplanning			X	X						
Chlorhexidingel			X	X	X	X				
Mikrobiologie			X					X		X
Schmerzen				X	X	X	X	X		
Geschmack				X	X	X	X	X		

3.2.4 Bereitstellung und Applikation von Intradossal®

Die Darreichungsform und Zubereitung ist in Anlehnung an das in der Zahnarztpraxis vorhandene Instrumentarium gekoppelt. Die zwei sich in einer Kapsel getrennt befindenden Phasen werden durch das Aufbrechen der Trennwand mittels eines durchstoßenden Bolzens aktiviert. Anschließend wird durch 60 Sekunden Rütteln der Kapsel das Ölgemisch mit dem Calciumhydroxidpulver vermischt, wodurch eine pastöse Suspension entsteht.



Abb. 6 (links): Intradossal®-Kapseln und Applikator

Abb. 7 (rechts): Rüttler zum Anmischen der Testsubstanz

Das Gemisch wird nun aus der Kapsel mit einem Applikator in eine Spritze gegeben. Nach dem Aufsetzen einer stumpfen Kanüle kann das Produkt in die Tasche appliziert werden (Abb. 8, 9).



Abb. 8: Angemischtes Intradossal® zum Einbringen in die Tasche

Hierfür wird die Kanüle<a wie beim Sondieren in die Tasche eingeführt und die Paste wird beginnend am Fundus der Tasche bis zum Gingivalrand aufgefüllt. Abschließend erfolgt eine Aufklärung des Patienten über die nötigen Verhaltensweisen und eine Instruktion zur vorsichtigen mechanischen Reinigung im Bereich der Applikationsstelle.



Abb. 9: Applikation von Intradossal® in die parodontale Tasche

Durch den Kontakt mit der Sulkusflüssigkeit tritt eine Verseifungsreaktion ein, welche zum Aushärten der eingebrachten Paste in der Tasche führt (Abb. 10).



Abb. 10: Ausgehärtete Paste Intradossal® 1 Tag post OP.

3.2.5 Klinische Parameter

Durch die Erhebung und Auswertung der Haupt- und Nebenzielparameter lassen sich Rückschlüsse auf das regenerative/reparative Vermögen des angewendeten Präparates ziehen. Das Resultat der parodontalen Wundheilung nach Therapie zeigt sich in einer Verringerung der klinischen Werte für die Sondierungstiefen (ST). Zu dem ist eine erfolgreiche Parodontaltherapie gekennzeichnet durch die Abnahme von Entzündungsparametern wie zum Beispiel des Papillenblutungsindex (PBI). Weiterhin ist die Miteinbeziehung der Mundhygiene durch Erhebung eines Plaqueindex (PLI) für parodontologische Studien essentiell. Daher wurden folgende klinische Haupt- und Nebenzielparameter für die Studie festgelegt:

Klinische Hauptzielparameter:

Sondierungstiefen (ST)

Klinische Nebenzielparameter:

1. Papillenblutungsindex (PBI)
2. Plaqueindex (PLI)

Ein weiteres Anliegen der Studie war die Erkundung der Verträglichkeit der angewendeten Substanzen. Daher wurden als weitere Zielparameter Befunde und subjektive Wertungen bezüglich der Verträglichkeit und Akzeptanz der verwendeten Medikamente erhoben. Die Patienten wurden retrospektiv zu Geschmacks- und Schmerzempfinden nach der Anwendung der Test- beziehungsweise Kontrollsubstanz befragt. So ergaben sich folgende zusätzliche klinische Zielparameter:

Zusätzliche klinische Zielparameter:

1. Schmerzempfindung während/nach der Behandlung
2. Geschmack während/nach der Behandlung

3.2.6 Klinische Datenerhebung

Der Parodontalstatus der Probanden wurde durch einen ausführlichen Sondierungsbefund zu Beginn der Studie (Tag 0), nach 2 Monaten und 6 Monaten erhoben. Dazu wurden die größten Sondierungstiefen an 6 Stellen pro Zahn mesio-buccal, buccal, disto-buccal, oro-lingual, oral und oro-mesial gemessen. Dabei wurde auf die strikte Einhaltung der Sondierungsreihenfolge geachtet. Beginnend im Oberkiefer am Zahn 18 vestibulär wurden die Messungen entlang der Vestibulärflächen bis zum Zahn 28 durchgeführt, um anschliessend auf den Lingualflächen von dort wieder zum Zahn 18 zurückgeführt zu werden. Danach wurde nach dem selben Schema beginnend an Zahn 48 vestibulär die Sonde bis zum Zahn 38 geführt und anschliessend lingual wieder zurück zu Zahn 48. Die Sondierungsblutung wurde ebenfalls an den genannten 6 Stellen pro Zahn mit einer Ja/Nein Entscheidung erhoben. Der Zeitabstand für die Beurteilung der Sondierungsblutung wurde auf 20 Sekunden nach der Sondierung an der jeweiligen Stelle festgelegt. In der Praxis wurde demnach ein Quadrant sondiert und anschließend beginnend am ersten gemessenen Zahn des Quadranten eine Blutung aus dem Sulkus mit einem Plus im Parodontalbefund dokumentiert. Alle Sondierungstiefen und Sondierungsblutungen wurden mit der Florida Probe[®] Sonde (Gainesville, FL., USA) druckkalibriert erhoben und mit der dazu gehörigen Software dokumentiert.

Die Mundhygiene und Mitarbeit der Patienten wurde durch Anwendung des einfachen Plaqueindex (PLI) bewertet. Zunächst wurden alle Zähne mit einem Farbstoff (Mira-2-Ton, Hager&Werken, Duisburg; Deutschland) angefärbt. Nachdem der Patient 2 mal den Mund ausgespült hatte, wurde der Plaquebefall notiert. Mit einer Ja/Nein Entscheidung entsprechend für Plaque vorhanden bzw. plaquefrei wurden alle Zähne der Probanden bezüglich der Hygiene an der Mesial-, Distal-, Vestibulär- und Oralfläche untersucht und in dem Befundschema markiert. Danach wurde der Prozentwert der plaquebedeckten Zahnflächen mit der Formel: $PLI = (\text{Summe der positiven Messstellen} / \text{Gesamtzahl der vorhandenen Messstellen}) \times 100$ berechnet. Mit Hilfe eines Handspiegels zur direkten Demonstration der angefärbten Zahnflächen wurden alle Probanden zur Aufrechterhaltung und gegebenenfalls Optimierung der Mundhygiene instruiert. Anschließend wurde durch eine Politur der Zahnoberflächen der Farbstoff und die vorhandene Plaque beseitigt.

Zur Beurteilung der entzündeten Gingiva wurde der Papillenblutungsindex (PBI) nach der Methode von Saxer und Mühlemann in einer modifizierten Version angewendet. Die Parodontalsonde wird dabei schonend ca. 1-2 mm in den Sulkus eingeführt und von der Papillenbasis zur Papillenspitze geführt. Nachdem man einen Quadranten sondiert hat (ca. 10-30 Sekunden) wird eine entstandene Reizblutung aus dem Sulkus mit einem Plus im dazugehörigen Befundblatt dokumentiert. Über die Formel:

$$\text{PBI} = \left(\frac{\text{Summe der positiven Messstellen}}{\text{Gesamtzahl der vorhandenen Messstellen}} \right) \times 100$$
 wurde ein Prozentwert zur Quantifizierung des Befundes errechnet.

Für die Erhebung der subjektiven Befunde bezüglich Geschmack und postoperativer Beschwerden wurden die Patienten retrospektiv in der darauffolgenden Sitzung befragt. Die Visualisierung und Einstufung der Schmerzintensität erfolgte nach der üblichen Methode mittels einer „Numerischen Rating Skala“ (NRS) (Seymour, 1982). Die Probanden sollten somit Ihre Schmerz- und Geschmacksempfindungen auf einer Skala von 1 bis 10 angeben (Abb. 11).

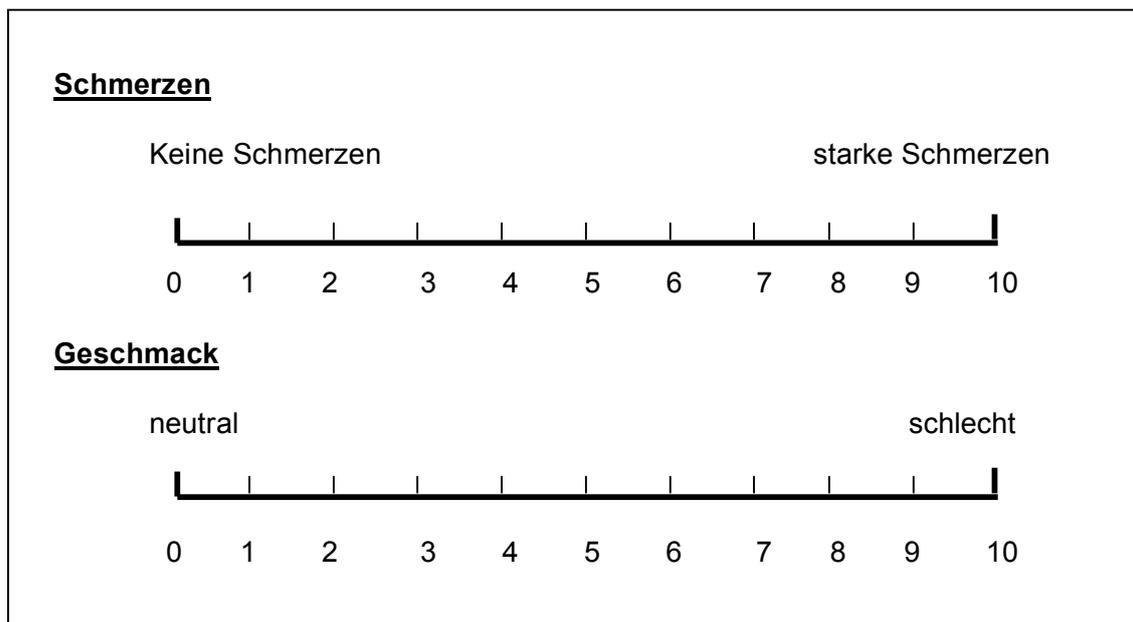


Abb. 11: Numerische Rating Skala für postoperative Empfindungen

3.2.7 Auswertung der klinischen Parameter

Die Messungen der Sondierungstiefen und Sondierungsblutung wurden mit der Software der Florida-Probe[®]-Sonde (FP32 Vers. 4) protokolliert und in der Datenbank abgespeichert. Für die Auswertung der Sondierungstiefen wurden die in der Datenbank gespeicherten Sondierungsbefunde in der numerischen Übersicht (Abb. 12) ausgedruckt.

Pat.Nummer:		Max Mustermann					
Name:		Thomas Kindermann					
Untersucher:		April 19, 2005, 12:21					
Datum:							
B = Bluten		R = Rezession		F = Furkation		~ = Minimales Gingiva Attachement	
S = Sekret		M = Mobilität		P = Plaque		Ø = Kein Gingiva Attachement	
I = Implantat		C = Krone		X = Retiniert		Br = Brücke	
Zahn #	DB	B	MB	ML	L	DL	
1							
2	3.6B R=3.4	3.8B R=4.0 F=2	6.2 R=2.4	5.6 R=1.0	2.0 R=0.8	5.8 R=0.0	M=II
3	4.0 R=3.2	2.2 R=3.0 F=1	2.8 R=1.4	5.0B R=0.6 F=1	1.2 R=1.8	5.0 R=2.0 F=1	M=II
4	6.2 R=0.6	0.8 R=1.4	2.2 R=1.6	3.2 R=0.2	2.2 R=0.6	8.4B R=1.2	M=II
5							
6	1.6 R=2.6	1.2 R=3.0	3.0 R=3.2	4.4 R=2.6	0.8 R=3.0	3.4 R=3	M=I
7	1.4 R=3.8	0.8 R=3.6	3.8 R=5.4	2.2 R=4.6	3.2 R=3.6	3.2 R=3.4	M=II
8	2.8 R=4.0	1.6 R=4.0	1.8 R=4.8	2.2 R=4.2	2.6 R=3.2	3.6 R=4.4	M=II
	MB	B	DB	DL	L	ML	
9	2.4 R=3.6	1.8 R=3.2	3.4 R=4.8	4.6 R=3.4	4.2 R=2.0	2.2 R=4.2	M=II
10	3.2B R=3.4	1.2 R=3.2	3.6 R=4.4	1.8 R=4.2	4.4 R=3.6	4.6B R=3.6	M=II
11	3.2 R=3.8	0.8 R=4.6	3.6B R=3.4	3.6 R=2.8	4.0 R=2.0	4.8B R=4	M=II
12	3.4 R=1.4	1.0 R=1.2	5.6B R=1.2	2.4 R=0.8	2.8 R=1.8	2.0 R=2.2	M=II
13	3.4 R=1.2	2.0 R=1.2	6.0 R=1.6	4.2 R=1.4	1.8 R=1.2	3.4 R=0.0	M=II
14	4.2 R=1.4	2.2 R=1.8 F=2	4.2 R=1.6	4.2B R=1.6	1.6 R=1.8	6.4 R=1.4	M=I
15	4.6 R=1.2	2.4B R=3.4	6.2 R=1.6	6.4 R=2.2	3.4 R=1.4	6.4 R=1.0	M=II
16							
17							
18	5.0 R=1.0	2.4 R=0.8 F=1	1.6 R=2	2.4B R=1.8	1.6 R=1.4 F=1	3.2B R=0.4	
19 I	1.0 R=0.0	0.4 R=1.4	0.6 R=0.0	0.6 R=0.6	0.4 R=0.0	1.0 R=0.8	
20	3.4 R=0.0	1.2 R=0.4	1.4 R=0.0	2.4B R=0.6	1.8 R=1.0	3.4B R=0.0	
21	2.4 R=0.2	1.4 R=0.6	1.8 R=0.2	1.0 R=1.6	1.6 R=0.2	1.6 R=0.8	
22	4.2 R=3.4	1.6 R=1.6	1.8 R=1.0	1.8 R=0.8	4.8B R=0.6	6.4B R=1.8	
23	1.4 R=2.0	1.2 R=1.6	1.6 R=1.8	3.4B R=4.4	2.4B R=2.8	2.4B R=2.8	M=I
24	1.8B R=1.2	1.2 R=1.2	1.6B R=1.8	2.4B R=2.2	1.0 R=2.0	0.8 R=4.2	M=II
	DB	B	MB	ML	L	DL	
25	1.4 R=1.2	0.8 R=1.4	1.6 R=1.8	1.0 R=4.2	1.0 R=2.2	1.2B R=3.6	M=II
26	1.8 R=2.8	1.0 R=0.6	1.0 R=1.2	2.0B R=2.2	2.0 R=1.0	2.8B R=2.2	
27	1.2 R=1.0	1.4 R=0.8	1.2 R=3.0	2.2B R=2.4	1.2 R=1.8	3.0 R=1.8	
28	3.2 R=1.4	1.0 R=2.2	1.4 R=2.0	2.8 R=0.8	1.8 R=0.4	3.4B R=0.6	
29	1.8B R=1.4	0.8 R=1.8	1.6 R=2.0	2.8 R=0.0	1.8 R=0.0	2.6 R=1.0	
30	2.6 R=2.4	1.6 R=1.0 F=1	2.2 R=1.2	4.6 R=0.2	5.6B R=1.0 F=1	2.0B R=1.2	M=I
31	1.4B R=3.4	2.0 R=2.8 F=1	2.8B R=1.6	3.0B R=0.2	2.6 R=0.6 F=1	4.0 R=1.4	M=I
32							

Plaque Index		Zusammenfassung	
Alle Oberflächen:	0%	27 Zähne	34 stellen bluten 0 stellen eiter
Molar:	0%	34 mittelschwere stellen.	
Interproximal:	0%	16 schwere stellen.	
Buccal / Lingual:	0%	11 furkationen gefunden	
Buccal:	0%	18 zähne haben gewissen beweglichkeitsgrad	
Lingual:	0%		

Copyright © 1996-2006 by Florida Probe Corporation, All Rights Reserved - Gainesville, Florida, USA

Abb. 12: Numerischer Befund der Florida-Probe[®]-Sonde

Die protokollierten Sondierungstiefen wurden von dem ausgedruckten Befundformular in eine Microsoft-Excel Tabelle überführt. Für eine bessere Interpretation der Ergebnisse wurde eine Gruppe mit seichten Taschen (3,5-5,5 mm Sondierungstiefe) sowie eine Gruppe mit tiefen Taschen (5,5-9 mm Sondierungstiefe) gebildet. Die therapiebedingte parodontale Wundheilung wurde durch die Befunde nach 2 Monaten und 6 Monaten in Relation zu dem Ausgangsbefund gesetzt. Die Tabelle gibt dadurch einen Aufschluss über die Veränderung der Sondierungstiefen in Folge der Therapie.

3.2.8 Mikrobiologische Parameter

Die Wirkung der systematischen PAR-Therapie und der verabreichten Substanzen auf Plaqueökologie und Zusammensetzung der Plaque sollte mit Kenngrößen der mikrobiologischen Untersuchung dargestellt werden. Dazu wurden folgende mikrobiologische Zielparameter gebildet: Prozentzahl der gefundenen Keime in Relation der Gesamtkeimzahl, Elimination der Keime durch die Therapie und der prozentuale Anteil der Keime in Relation zu der jeweiligen Gesamtkeimzahl jeder einzelnen Probe.

Mikrobiologische Zielparameter:

1. Relative Verteilung der parodontalpathogenen Keime über den Therapieverlauf
2. Elimination bzw. Rückgang der Keimzahl über den Therapieverlauf
2. Prozentuale Anteile der Keime zu den Untersuchungszeitpunkten in Relation zu der Gesamtkeimzahl.

3.2.9 Mikrobiologische Datenerhebung

Das Erregerspektrum in der subgingivalen Plaque wurde durch ein mikrobiologisches Nachweisverfahren qualitativ und semi-quantitativ ermittelt. Die mikrobiologische Diagnostik erfolgte nach dem Verfahren der subgingival in die Zahnfleischtasche applizierten Papierspitze.

Mikrobiologische Probenentnahme:

Als Ausgangsbasis für die Auswahl der Probenentnahmestelle wurde der Sondierungsbefund vor Beginn der Therapie herangezogen. Jeweils aus der tiefsten Tasche eines Quadranten wurde eine Plaqueprobe gewonnen. Die Plaqueentnahmestellen wurden mit Watterollen relativ trocken gelegt und Papierspitzen der Iso-Größe 45 (Hersteller: ROEKO, Langenau / Deutschland) bis zum Taschenboden in die Zahnfleischtasche geschoben. Dabei wurde eine Kontamination mit Speichel oder Blut vermieden. Die Papierspitzen wurden 20 Sekunden in situ belassen und anschließend in einem sterilen Eppendorf Cup gelagert. In diesem Behältnis wurden die Proben „gepoolt“ und an das Labor zur Analyse per Kurierdienst versandt.

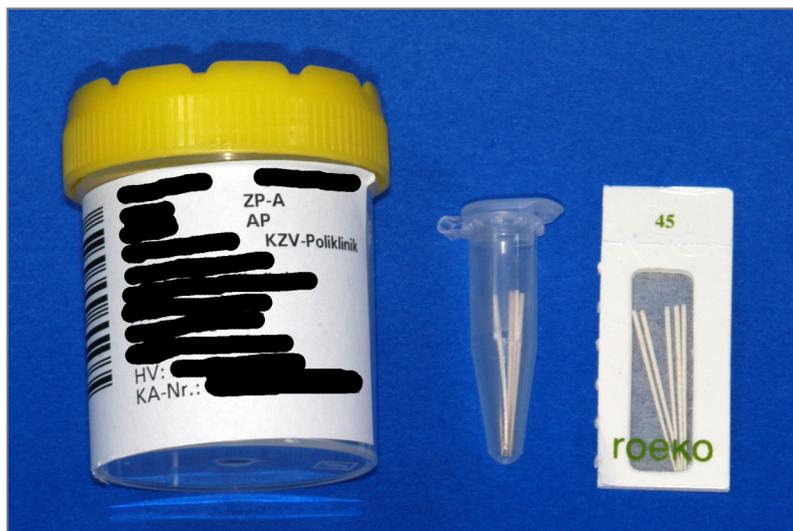


Abb. 13: ROEKO Papierspitzen der Iso-Größe 45, Eppendorf-Cup mit „gepoolten“ Papierspitzen und Versandgefäß

3.2.10 Analyse der mikrobiologischen Proben

Unter Zuhilfenahme des ParoCheck[®] 20 (Greiner Bio-one, Frickenhausen; Deutschland) Kits wurden die Proben mittels PCR, Hybridisierung und Microarray Scanner im Labor ausgewertet. Die Analyse der gewonnenen mikrobiologischen Proben erfolgte im Zentrum für Innovative Genetische Diagnostik Homburg/Saar (IGD Saar GmbH) auf Basis des ParoCheck[®] 20 Testkits. Das Testprinzip basiert auf dem Nachweis des keimspezifischen 16s rRNA Gens. Aus der Probe wird ein ca. 300 Nukleotid langes DNA-Fragment extrahiert und in Gegenwart eines hochkonservativen Primerpaares mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert. Das Design der PCR wurde so gewählt, dass einzelsträngige DNA Fragmente entstehen, die dann mit Cy5-Fluorophormolekülen markiert werden.

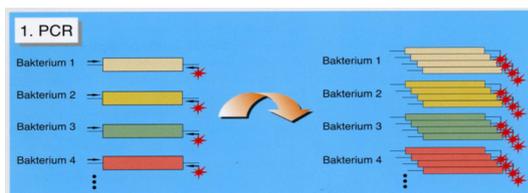


Abb. 14: DNA Extraktion und Markierung mit Fluorophor

Anschließend erfolgt die Hybridisierung der markierten Amplifikate an keimspezifische DNA-Oligomere aus dem Bereich des 16s rRNA Gens, die auf dem DNA-Chip fixiert sind.

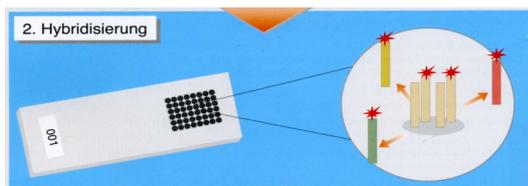


Abb. 15: Hybridisierung der Amplifikate auf dem DNA Chip

Nach der Hybridisierung wurde der Chip mit einem Microarray Scanner ausgelesen. Zuletzt erfolgte die Auswertung und Erstellung des Keimspektrums durch die Analyse Software GeneSpotter (MicroDiscovery, Berlin).

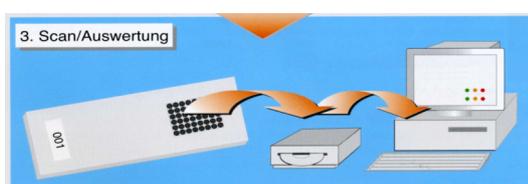


Abb. 16: Scan des Chips und Auswertung durch Software am PC

Die GeneSpotter Software wertet das beim Scan-Prozess des Chips detektierte Signal aus. Die Quantität der in der Probe enthaltenen Keime ist in dem Befund mit der Spalte „SNR“ aufgeführt. Die qualitative Analyse, ob ein Keim vorhanden war oder nicht, ist in der Spalte „Result“ durch positiv/negativ gekennzeichnet (Abb. 17).

ParoCheck20 Evaluation				
Sample Annotation:				
Sample ID	P58			
<input type="button" value="2"/>				
Control	Channel	Number of Spots	SNR	Status
Hybridization Control	532	5	501.9	OK
Hybridization Control	635	5	0	OK
Orientation Control	532	10	205.6	OK
Orientation Control	635	10	0	OK
PCR Control	635	5	703.7	OK
Bacterium	Number of Spots	SNR	Result	Level
A. actinomycetemcomitans	5	17.2	positive	(+)
A. odontolyticus	0	0	negative	-
A. viscosus	5	37.5	positive	+
Capnocytophage sp.	5	32.4	positive	+
T. forsythia	5	177.7	positive	++
C. concisus	0	0	negative	-
C. rectus/showae	5	113.5	positive	++
E. nodatum	0	0	negative	-
T. denticola	5	237.7	positive	+++
S. constellatus group	5	27	positive	+
E. corrodens	0	0	negative	-
C. gracilis	0	0	negative	-
P. intermedia	5	479.2	positive	+++
S. mitis group	3	12.9	positive	(+)
P. micros	5	181.2	positive	++
P. nigrescens	0	0	negative	-
P. gingivalis	5	35.9	positive	+
S. gordonii group	5	712.1	positive	+++
F. nucleatum	5	1619.4	positive	+++
V. parvula	5	22	positive	+

Abb. 17: ParoCheck[®] 20 Befundergebnis

3.2.11 Stichprobenumfang und Aufteilung der Gruppen

Das Probandenkollektiv umfasste insgesamt 37 Patienten, davon waren 18 männlichen und 19 weiblichen Geschlechts. Auf die Testgruppe entfielen 19 (11 männlich / 8 weiblich) und auf die Kontrollgruppe 18 (7 männlich / 11 weiblich) Patienten. Das Durchschnittsalter für die Testgruppe betrug 51 Jahre und für die Kontrollgruppe 46 Jahre. Der Stichprobenumfang umfasste 1570 (737 in der Testgruppe / 833 in der Kontrollgruppe) Sondierungsstellen. Die Verteilung der Sondierungsstellen nach Zahnregionen und Sondierungstiefen lassen sich der Tabelle 4 entnehmen.

Tab. 4: Verteilung der Sondierungsstellen

	Testgruppe	Kontrollgruppe
Sondierungsstellen gesamt	737	833
Sondierungsstellen (3,5-5,5 mm)	461	507
Sondierungsstellen (5,5-9 mm)	276	326
Frontzähne	163	175
Eckzähne	79	92
Prämolaren	188	244
Molaren	307	322

3.2.12 Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der Software SPSS Version 16 (SPSS Inc., Chicago, USA) am PC durchgeführt. Die in der Microsoft-Excel-Tabelle gesammelten klinischen Daten (Sondierungstiefen) wurden als Variablen in das Programm importiert. Als Variablenpaare wurden die Untersuchungszeitpunkte am Tag 0, nach 2 Monaten und 6 Monaten ausgewählt. Die Statistik bei gepaarten Stichproben gibt dabei die Größen für den Mittelwert, die Standardabweichung und den Standardfehler des Mittelwertes für die Variablenpaare an. Die Signifikanz der Werte wurde mit dem T-Test bei gepaarten Stichproben überprüft.

3.2.13 Ethik

Die an der Studie teilnehmenden Patienten sind an einer Erwachsenenparodontitis erkrankt und stellten sich mit einem Behandlungswunsch in der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde der Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar vor. Die Behandlung erfolgte nach den derzeit gültigen Richtlinien der wissenschaftlichen Evidenz im Sinne einer systematischen Parodontaltherapie. Nach erfolgter Therapie wurden die Patienten regelmäßig gemäß der gesicherten parodontologischen Nachsorgeuntersuchung betreut. Die Verwendung von Calciumhydroxidpräparaten in der Zahnmedizin ist allgemein anerkannt und wissenschaftlich belegt. Die Studie ist durch das Ethikvotum vom 26.03.2004 unter der Kenn-Nr.: 38/04 von der Ethikkommission der Landesärztekammer des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Schieffer genehmigt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Klinische Ergebnisse

4.1.1 Ergebnisse der klinischen Hauptzielparameter

Die Fallzahlen der statistischen Auswertung betreffend die Testgruppe und die Kontrollgruppe beziehen sich nicht auf die Anzahl der Probanden pro Gruppe; stattdessen ist die Anzahl der Messstellen einer jeden Gruppe als Fallzahl (N) aufgeführt (Abb. 18). Die Anzahl der Messstellen für die seichten Taschen (3,5 – 5,5 mm) ist in der Testgruppe mit 461 und in der Kontrollgruppe mit 507 annähernd gleich verteilt. Bei den tieferen Taschen (5,5 - 9 mm) ergibt sich ein größerer relativer Unterschied von 276 in der Testgruppe gegenüber 326 Messstellen in der Kontrollgruppe.

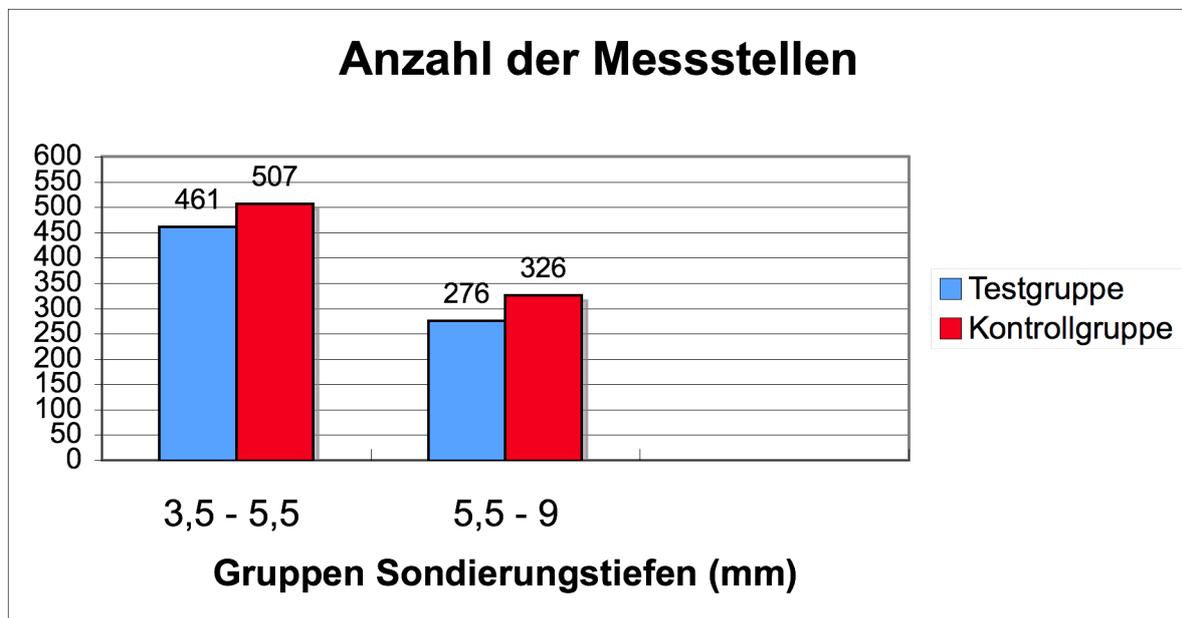


Abb. 18: Anzahl der Messstellen in der Test- und Kontrollgruppe

Die klinische Ausprägung der chronischen Parodontitis und die Heilung der parodontalen Gewebe zeigte sich massgeblich durch die Darstellung und den Vergleich der Sondierungstiefen vor der Behandlung am Tag 0, nach primärer Wundheilung nach 2 Monaten und der Tendenz für die Langzeitstabilität im Recall nach 6 Monaten (Tabb. 5 - 8).

Die Ausgangswerte der Sondierungstiefen vor der PAR-Therapie waren für beide Gruppen bei den seichten Taschen (3,5 – 5,5 mm) annähernd gleich (Mittelwerte: Testgruppe 4,28 mm, Kontrollgruppe 4,26 mm). Die Standardabweichung beträgt dabei für beide Gruppen 0,52 mm.

Nach der PAR-Therapie zeigte sich eine zu erwartende Reduktion der Sondierungstiefen. Die Sondierungstiefen der seichten Taschen reduzieren sich in der Testgruppe auf 3,40 mm und bei der Kontrollgruppe auf 3,46 mm im Mittel (Standardabweichung: Testgruppe 1,02 mm, Kontrollgruppe 1,11 mm). Die Tendenz zur Verminderung der Sondierungstiefen zeigte sich auch noch in den Werten nach 6 Monaten (Testgruppe Mittelwert: 3,20 mm, Standardabweichung: 0,86 mm, Kontrollgruppe Mittelwert: 3,27 mm, Standardabweichung: 1,20 mm)

Tabb. 5 und 6: Mittlere Sondierungstiefen in der Testgruppe bzw. in der Kontrollgruppe für die „seichten“ Taschen (3,5 – 5,5 mm Sondierungstiefe) im zeitlichen Verlauf (am Tag 0, nach 2 und 6 Monaten).

Testgruppe

	Mittelwert (mm)	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Tag 0	4,28	461	0,52	0,024
2 Monate	3,40	461	1,02	0,047
6 Monate	3,20	461	0,86	0,040

Kontrollgruppe

	Mittelwert (mm)	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Tag 0	4,26	507	0,51	0,023
2 Monate	3,46	507	1,11	0,049
6 Monate	3,27	507	1,20	0,053

Bei den tieferen Taschen (5,5 – 9 mm) zeigte sich entsprechend der größeren Taschentiefen eine breitere Streuung der gemessenen Sondierungstiefen zu allen drei Beobachtungszeitpunkten (Tag 0, 2 Monate und 6 Monate). Schon zu Beginn der Studie am Tag 0 ist eine Differenz zwischen der Testgruppe (Mittelwerte: 6,40 mm) und der Kontrollgruppe (Mittelwerte: 6,58 mm) auszumachen, wobei die Standardabweichungen bei diesen wiederum in etwa identisch sind (Testgruppe 0,83 mm und 0,98 mm Kontrollgruppe).

Zwei Monate nach der PAR-Therapie setzte sich dieser Trend bedingt durch die einsetzende parodontale Wundheilung weiter fort. Die Mittelwerte für die Taschentiefen erreichten 4,80 mm in der Testgruppe und 5,06 mm in der Kontrollgruppe. Die Standardabweichung streut hierbei jedoch deutlicher (Testgruppe 1,74 mm, Kontrollgruppe 1,73 mm). Nach 6 Monaten verringerten sich die Taschentiefen in geringerem Maße abermals. In der Testgruppe reduzierten sich die Taschen auf 4,42 mm (Mittelwert), Standardabweichung: 1,49 mm und in der Kontrollgruppe auf 4,67 mm (Mittelwert), Standardabweichung: 1,76 mm.

Tabb. 7 und 8: Mittlere Sondierungstiefen in der Testgruppe bzw. in der Kontrollgruppe für die „tieferen“ Taschen (5,5 – 9 mm Sondierungstiefe) im zeitlichen Verlauf (am Tag 0, nach 2 und 6 Monaten).

Testgruppe

	Mittelwert (mm)	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Tag 0	6,40	276	0,83	0,049
2 Monate	4,80	276	1,74	0,104
6 Monate	4,42	276	1,49	0,089

Kontrollgruppe

	Mittelwert (mm)	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Tag 0	6,58	326	0,98	0,054
2 Monate	5,06	326	1,73	0,096
6 Monate	4,67	326	1,76	0,097

Der Vergleich der Sondierungstiefen am Tag 0 mit den Werten nach 2 Monaten und 6 Monaten lässt eine Heilungstendenz erkennen. Die Werte für die Sondierungstiefen verringern sich in beiden Gruppen in etwa gleich mit hoher Signifikanz (siehe Tab. 9 - 12).

Tab. 9 und 10: Vergleich der Sondierungstiefen 3,5 – 5,5 mm zwischen den Untersuchungszeitpunkten Tag 0, 2 Monate und 6 Monate

Testgruppe

	Gepaarte Differenzen					T	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall			
				Untere	Obere		
Tag 0-2 Monate	0,877	1,022	0,047	0,784	0,971	18,428	0,000
Tag 0-6 Monate	1,076	0,876	0,040	0,997	1,157	26,405	0,000
2 Monate – 6 Monate	0,199	0,952	0,044	0,112	0,286	4,503	0,000

Kontrollgruppe

	Gepaarte Differenzen					T	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall			
				Untere	Obere		
Tag 0-2 Monate	0,807	1,022	0,045	0,718	0,896	17,792	0,000
Tag 0-6 Monate	0,989	1,170	0,052	0,887	1,091	19,052	0,000
2 Monate - 6 Monate	0,182	1,169	0,052	0,080	0,284	3,518	0,000

Tab. 11 und 12: Vergleich der Sondierungstiefen 5,5 – 9 mm zwischen den Untersuchungszeitpunkten Tag 0, 2 Monate und 6 Monate

Testgruppe

	Gepaarte Differenzen					T	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall			
				Untere	Obere		
Tag 0-2 Monate	1,598	1,501	0,090	1,420	1,776	17,682	0,000
Tag 0-6 Monate	1,973	1,313	0,079	1,817	2,128	24,948	0,000
2 Monate - 6 Monate	0,374	1,231	0,074	0,228	0,520	5,053	0,000

Kontrollgruppe

	Gepaarte Differenzen					T	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall			
				Untere	Obere		
Tag 0-2 Monate	1,505	1,695	0,128	1,252	1,758	11,743	0,000
Tag 0-6 Monate	1,894	1,724	0,130	1,636	2,151	14,534	0,000
2 Monate - 6 Monate	0,389	1,428	0,079	0,234	0,545	4,918	0,000

Der Vergleich der Sondierungstiefen zwischen der Test- und der Kontrollgruppe ergibt geringe, nicht signifikante Unterschiede bezüglich der Taschenreduktion (Tabb. 13 und 14). Ausgehend vom Tag 0 nimmt die Differenz der Werte zwischen den Gruppen zu den weiteren Untersuchungszeitpunkten nach 2 Monaten und 6 Monaten zu.

Tab. 13:

Vergleich der Sondierungstiefen 3,5 – 5,5 mm der Test- und Kontrollgruppe

	Signifikanz
Kontrollgruppe Tag 0 & Testgruppe Tag 0	0,491
Kontrollgruppe 2 Monate & Testgruppe 2 Monate	0,460
Kontrollgruppe 6 Monate & Testgruppe 6 Monate	0,317

Tab. 14:

Vergleich der Sondierungstiefen 5,5 - 9 mm der Test- und Kontrollgruppe

	Signifikanz
Kontrollgruppe Tag 0 & Testgruppe Tag 0	0,012
Kontrollgruppe 2 Monate & Testgruppe 2 Monate	0,068
Kontrollgruppe 6 Monate & Testgruppe 6 Monate	0,069

4.1.2 Ergebnisse der klinischen Nebenzielparamester

Die Werte für den Plaqueindex im Verlauf der systematischen PAR-Therapie sind in Prozent aufgeführt (Abb. 19). Insgesamt sind die Werte sehr homogen im Gruppenvergleich verteilt. Im Zeitraum der parodontalen Vorbehandlung an den Tagen – 14 und - 7 liegen die Werte für den Plaqueindex mit 61% in der Testgruppe und 56% in der Kontrollgruppe sehr hoch. Zu Beginn der invasiven Therapie mittels Scaling- und Rootplanung am Tag 0 liegen die Werte unter 30% (Testgruppe 28%, Kontrollgruppe 26%) um anschliessend in den darauffolgenden Behandlungssitzungen moderat anzusteigen. Nach 2 Monaten und 6 Monaten pendeln sich die Werte für den Plaqueindex zwischen 42 – 45% ein.

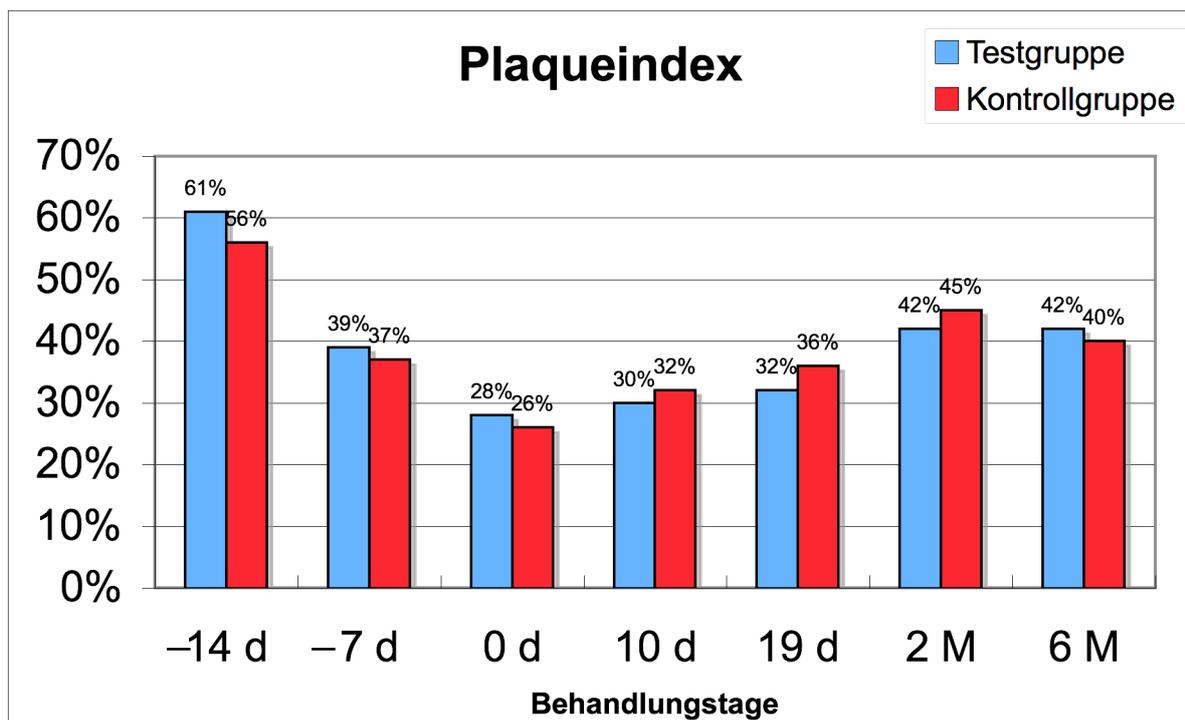


Abb. 19: Mittelwerte der Plaqueindices während der PAR-Therapie

Analog zu den Werten des Plaqueindex zeigt sich der Verlauf des Papillenblutungsindex während der PAR-Therapie (Abb. 20). Ausgehend von hohen Werten (23% in der Testgruppe und 27% in der Kontrollgruppe) am Tag – 14 und 15% (Testgruppe) und 17% (Kontrollgruppe) am Tag – 7, nehmen die Werte zu Beginn der Taschenbehandlung am Tag 0 deutlich ab auf 5% in der Testgruppe und 8% in der Kontrollgruppe. Eine noch weitergehende Reduktion zeigt sich in den darauffolgenden Tagen, wenn auch nur um einige Prozentpunkte auf Werte von 4% in der Testgruppe und 3% in der Kontrollgruppe am Tag 19. Nachdem die Wurzeloberflächenreinigung und die Taschendesinfektion abgeschlossen waren, stiegen die Werte wieder auf 8 – 12% nach 2 und 6 Monaten in beiden Gruppen an.

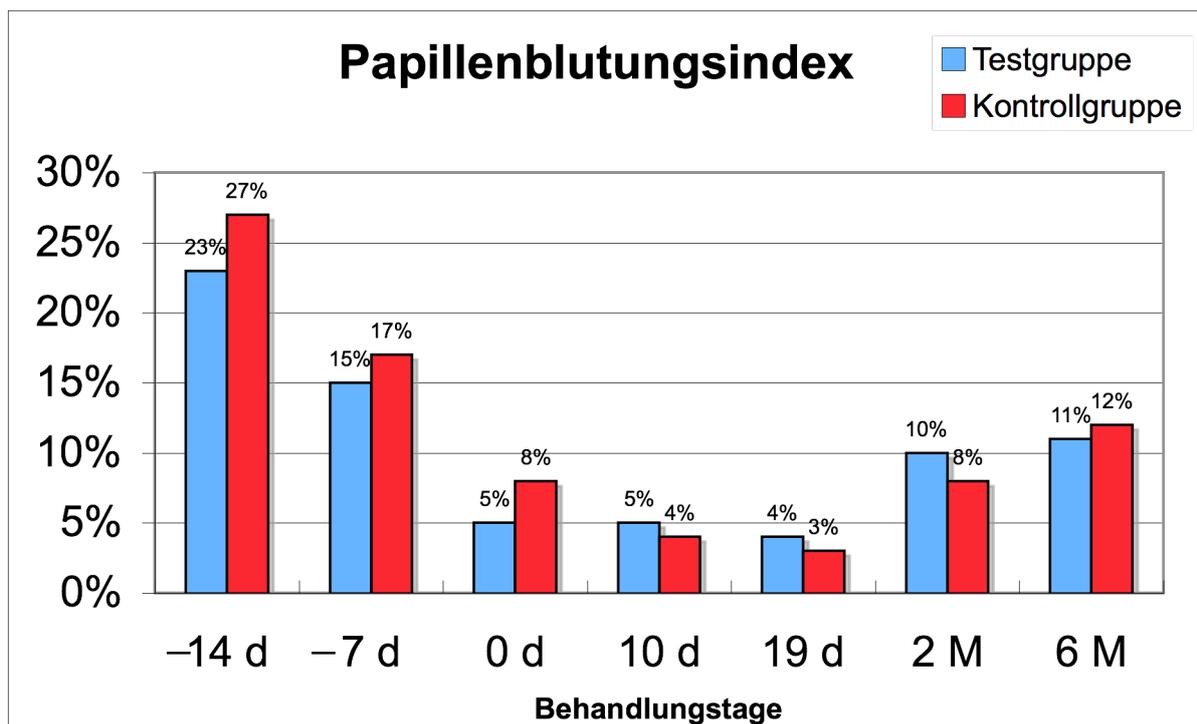


Abb. 20: Mittelwerte des Papillenblutungsindex während der PAR-Therapie

4.1.3 Ergebnisse der zusätzlichen klinischen Zielparameter

Die subjektive Beurteilung der Schmerzen auf der Skala von 0 – 10 durch die Patienten ist in Abb. 21 dargestellt. Am Tag 0 waren die Angaben der Schmerzen durch die Probanden in der Testgruppe etwas geringer (Testgruppe 1,76 zu 2,09 Kontrollgruppe). An den Tagen 2 und 7 nivelliert sich jedoch dieser Abstand auf vergleichbare Werte (Testgruppe 0,73 zu 0,86 Kontrollgruppe) am Tag 2 und (Testgruppe 0,28 zu 0,22 Kontrollgruppe) am Tag 7.

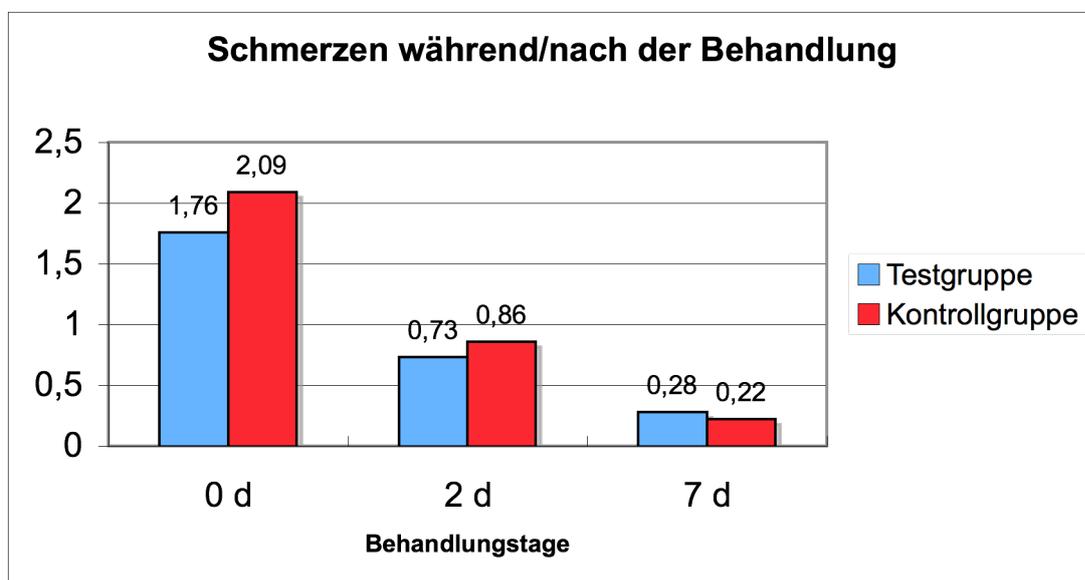
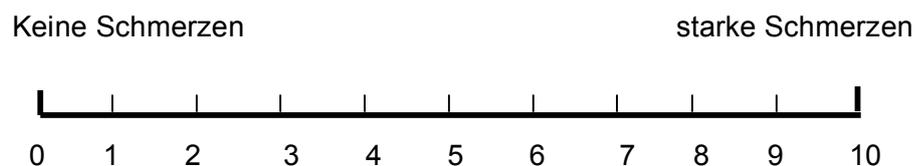


Abb. 21: Schmerzangaben der Patienten im Mittelwert

Legende zur Bewertung der Schmerzen

Schmerzen:



Ebenso wie die Schmerzen haben die Patienten auch den Geschmack nach Applikation der betreffenden Substanzen auf einer Skala von 0 – 10 beurteilt (Abb. 22). Dabei zeigt sich eine empfindliche Beurteilung der Testsubstanz in Bezug auf den Geschmack durch die Probanden direkt nach Applikation der Substanzen am Tag 0 (Testgruppe 1,48 zu 0,77 Kontrollgruppe) sowie etwas abgemildert an den Tagen 2 (Testgruppe 0,83 zu 0,44 Kontrollgruppe) und (Testgruppe 0,24 zu 0,14 Kontrollgruppe) am Tag 7.

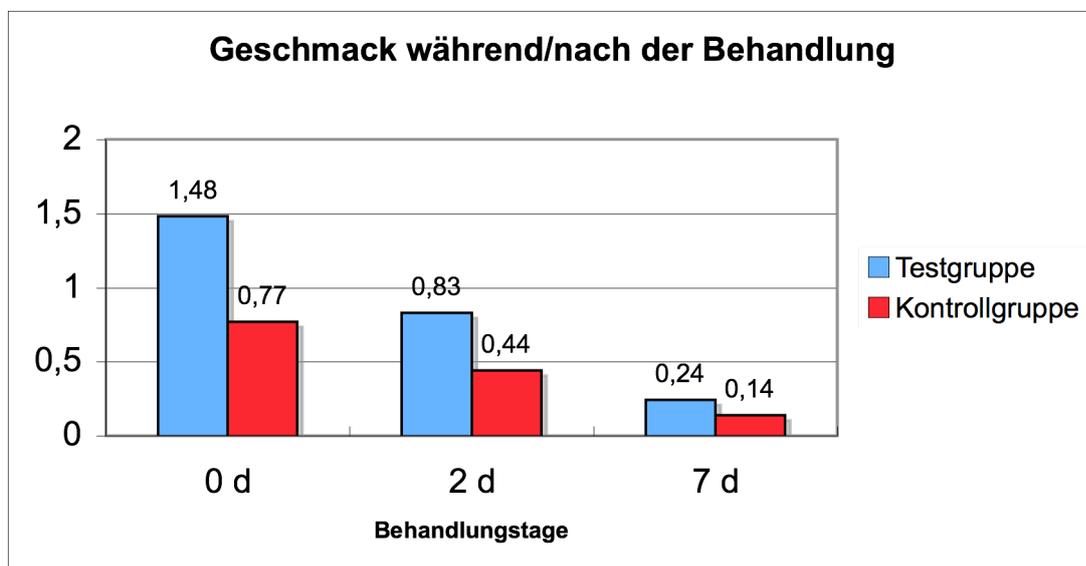


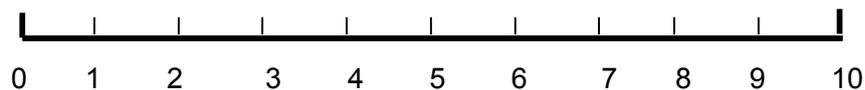
Abb. 22: Angaben zu dem Geschmacksempfinden im Mittelwert

Legende zur Bewertung des Geschmacksempfindens

Geschmack:

neutral

schlecht



4.2 Mikrobiologische Ergebnisse

4.2.1 Relative Verteilung der mikrobiologischen Komplexe

Die Werte für die relative Verteilung der untersuchten Bakterienspezies entsprechen der prozentualen Häufigkeit, mit der die verschiedenen Komplexe in der gepoolten Probe vorhanden waren. Die Beobachtung der relativen Verteilung der spezifischen Bakterienkomplexe über die verschiedenen Behandlungszeitpunkte (Tag 0, Tag 19 und 2 Monate) ist von Interesse für die Interpretation der stattgefundenen Therapie und Medikation. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung sind in den Abbildungen 23 und 24 zur Bewertung der Verschiebungen in Säulendiagrammen dargestellt. Dominierend erscheinen im Gesamtbild die orange- und rotfarbenen Komplexe mit Anteilen zwischen 20 – 45 %. Eine geringere Häufigkeit besitzen die grün, blau, lila und gelben Komplexe (2 – 13%). Auffällig sind die erkennbaren Verschiebungen der Anteile der farbigen Komplexe über die verschiedenen Behandlungszeitpunkte (Tag 0, Tag 19 und 2 Monate). Diese verlaufen in der Testgruppe und Kontrollgruppe tendenziell ähnlich. Ausgehend vom Tag 0 zum Vergleich mit den Werten des Tages 19 ist auffällig, dass sich die grünen, blauen, lilafarbenen und gelben Komplexe zusammengefasst vermehren zu Ungunsten der orange- und rotfarbenen Komplexe. Dieser Effekt ist sogar in der Kontrollgruppe etwas ausgeprägter als in der Testgruppe zu beobachten. Nach 2 Monaten können in beiden Gruppen die rot- und orangefarbenen Komplexe ihre Anteile wieder zurückgewinnen und erreichen dabei annähernd ihre Ausgangswerte am Tage 0. Der graue Komplex (Aktinomyceten) ist in der Testgruppe nicht nennenswert vorhanden, weshalb die Ergebnisse diesbezüglich nicht verwertbar erscheinen.

Legende zu den Abbildungen 23 und 24:

	Grüner Komplex	<i>Eikenella corrodens</i> , <i>Campylobacter concisus</i> , <i>Capnocytophaga gingivalis</i>
	Blauer Komplex	<i>Aktinomyces viscosus</i>
	Lila Komplex	<i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Veillonella parvula</i>
	Gelber Komplex	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus gordinii</i>
	Orange hell Komplex	<i>Campylobacter rectus</i> , <i>Eubacterium nodatum</i> , <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Campylobacter gracilis</i>
	Orange dunkel Komplex	<i>Prevotella intermedia</i> , <i>Prevotella nigrescens</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i>
	Roter Komplex	<i>Tannerella forsythensis</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Treponema denticola</i>

Testgruppe

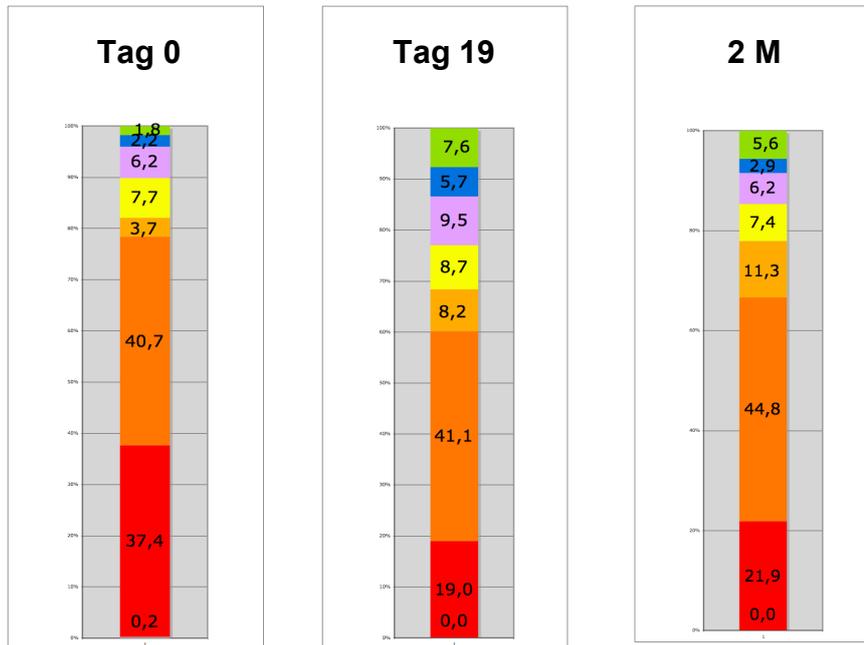


Abb. 23: Relative Verteilung der mikrobiologischen Komplexe in Prozent

Kontrollgruppe

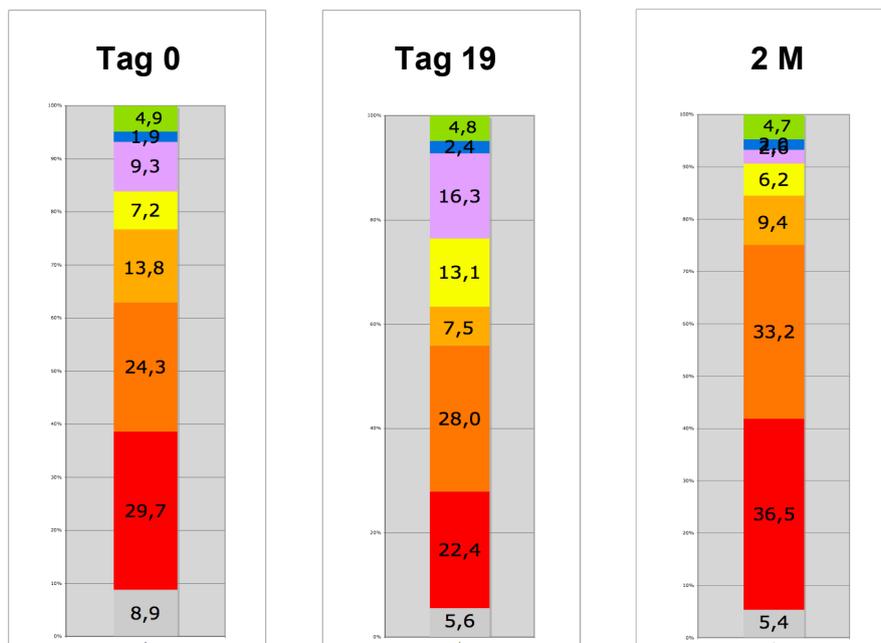


Abb. 24: Relative Verteilung der mikrobiologischen Komplexe in Prozent

4.2.2 Häufigkeit und Eliminierung der Bakterienspezies

Die folgenden Abbildungen 25 bis 44 geben die prozentualen Häufigkeiten des Antreffens der Bakterienspezies in den mikrobiologischen Proben im Mittelwert an. Die Ergebnisse lassen auch Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Therapie bezüglich der Eliminierung einzelner Spezies zu.

Actinobacillus actinomycetemcomitans ist nur geringgradig in den gewonnenen Proben vorzufinden (Abb. 25). Zudem ist keine nennenswerte Veränderung der Werte über den Behandlungsablauf zu beobachten.

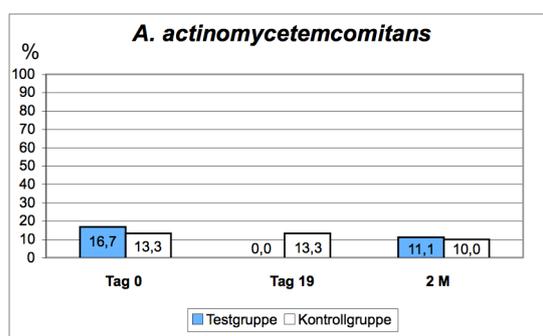


Abb. 25: Häufigkeit von *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

Die Keime des roten Komplexes (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola*) sind überaus häufig vorhanden (Abb. 26, 27 und 28). Etwas geringere Häufigkeiten lassen sich für *P. gingivalis* beobachten. Insbesondere die Werte für die Keime *T. forsythia* und *T. denticola* sind in der Testgruppe sogar während der Behandlung ansteigend. In der Kontrollgruppe zeigt sich dagegen ein leichter Effekt der Bakterieneliminierung bei allen drei Keimspezies.

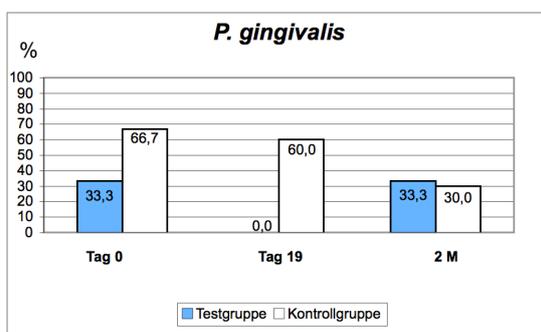


Abb. 26: Häufigkeit von *Porphyromonas gingivalis*

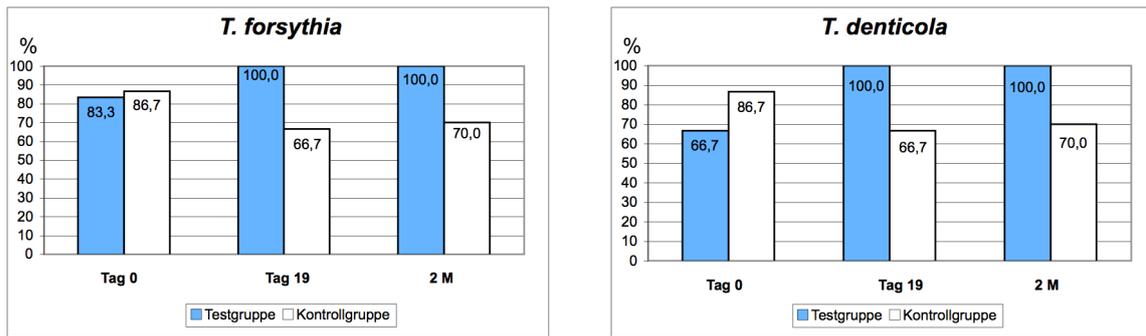


Abb. 27 und 28: Häufigkeiten von *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola*

Der dunkelorangene Komplex zeigt unterschiedliche Tendenzen bezüglich der Keimelimination. Die zu Beginn der Therapie am Tag 0 sehr hohen Konzentrationen der Keime *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* und *Peptostreptococcus micros* nehmen an den Tagen 19 und nach 2 Monaten in der Kontrollgruppe zunehmend ab (Abb. 29, 30 und 31). In der Testgruppe sind die Werte dieser Keime über den gesamten Zeitraum unverändert hoch mit Häufigkeiten von 90 – 100%. Ähnliche Verhältnisse sind bei den Bakterienstämmen *Campylobacter gracilis* und *Campylobacter rectus/showae* zu beobachten. Mit zunehmender Therapiedauer nehmen die Keimkonzentrationen in der Testgruppe zu, wohingegen in der Kontrollgruppe eine Verringerung der Werte zu erkennen ist (Abb. 33 und 34).

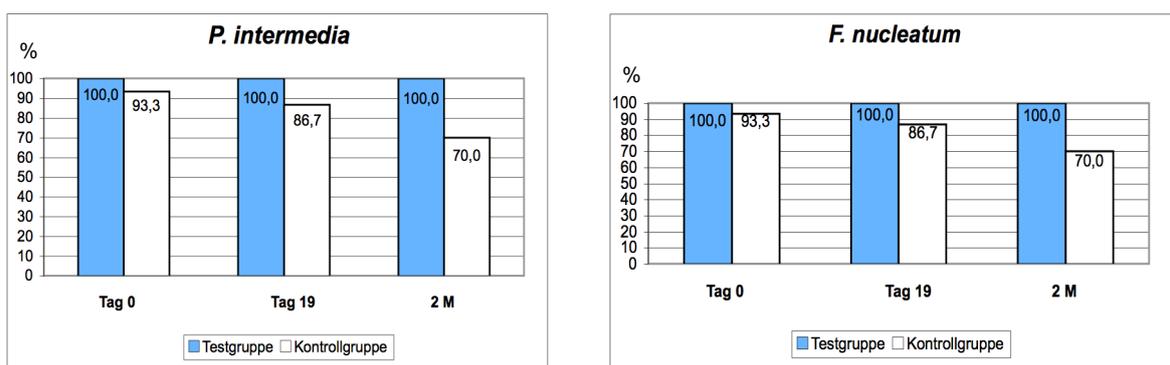


Abb. 29 und 30: Häufigkeiten von *Prevotella intermedia* und *Fusobacterium nucleatum*

4 Ergebnisse

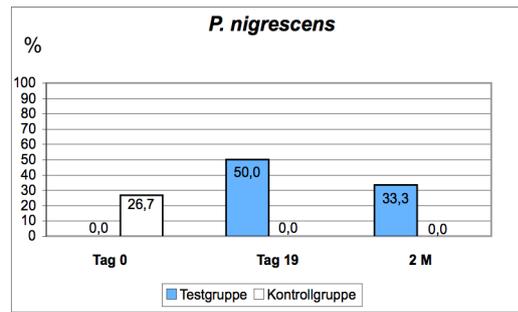
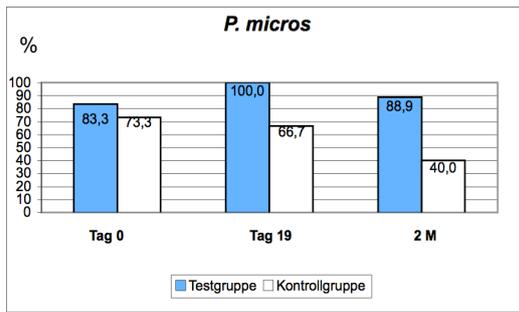


Abb. 31 und 32: Häufigkeiten von *Peptostreptococcus micros* und *Prevotella nigrescens*

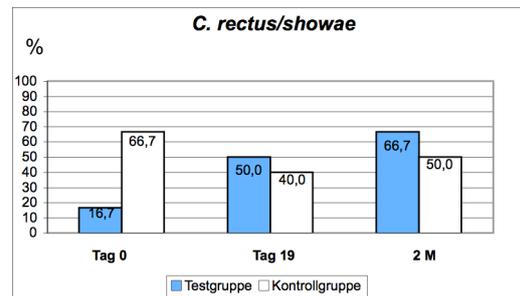
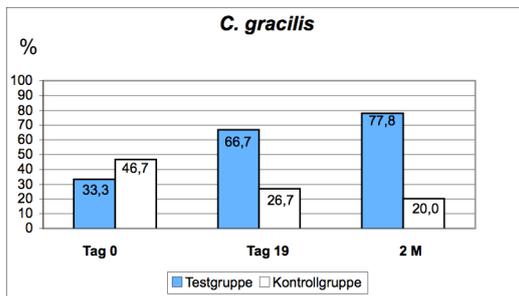


Abb. 33 und 34: Häufigkeiten von *Campylobacter gracilis* und *Campylobacter rectus/showae*

Unverändert und scheinbar ohne Effekt hinsichtlich einer Verschiebung der Verhältnisse sind die Stämme der *Streptococcus constellatus* Gruppe und *Eubacterium nodatum* (Abb. 35 und 36). Insbesondere die geringen Werte zwischen 0% bis maximal 30% der *Streptococcus constellatus* Gruppe sind bemerkenswert niedrig verglichen zu den Häufigkeiten anderer Keime in dem orangenen Komplex.

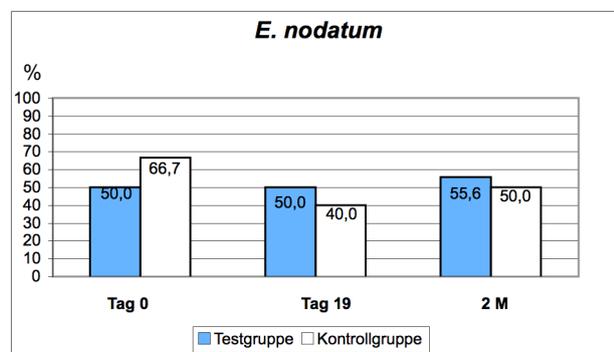
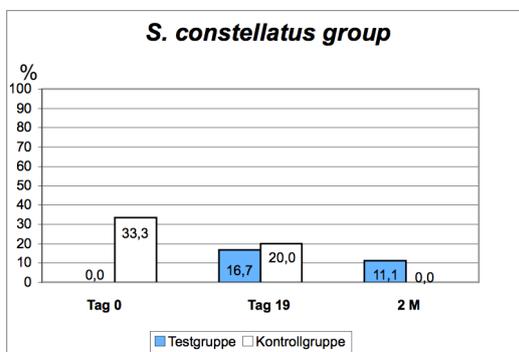


Abb. 35 und 36: Häufigkeiten der *Streptococcus constellatus* Gruppe und *Eubacterium nodatum*

Der gelbe Komplex vertreten durch die Keimgruppen *Streptococcus mitis* und *Streptococcus gordonii* zeigt interessante Veränderungen unmittelbar nach der PAR-Therapie am Tag 19. So nimmt die Häufigkeit dieser Keime nach der Therapie in beiden Gruppen zu und erreicht Werte zwischen 80- 100% (Abb. 37 und 38). Jedoch scheint sich dieser Effekt nach 2 Monaten wieder in Richtung der Ausgangswerte (30 – 40%) hin zubewegen.

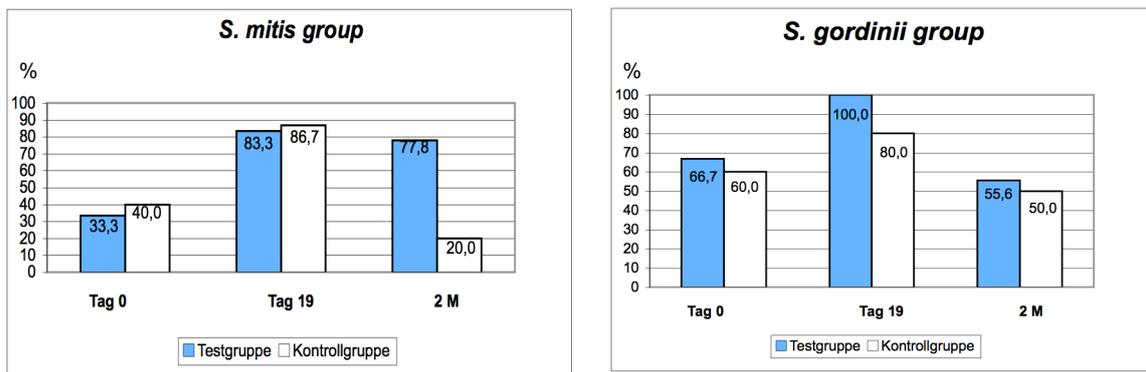


Abb. 37 und 38: Häufigkeiten der *Streptococcus mitis* Gruppe und *Streptococcus gordonii* Gruppe

Die Keime des lila Komplexes *Actinomyces odontolyticus* und *Veillonella parvula* (Abb. 39 und 40) erscheinen meist in Häufigkeiten zwischen 50 – 80% über den gesamten Therapieverlauf ohne erkennbaren Trend.

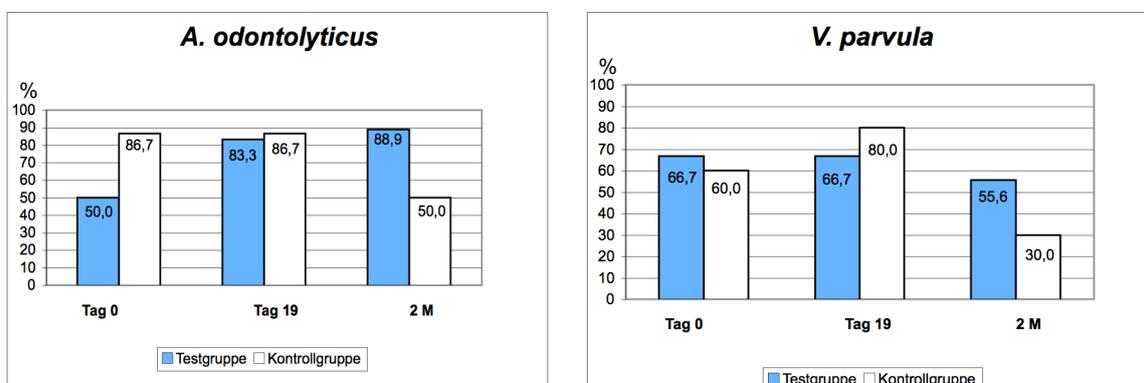


Abb. 39 und 40: Häufigkeiten von *Actinomyces odontolyticus* und *Veillonella parvula*

Annähernd gleich verteilt erscheinen auch die Keime des grünen Komplexes, wobei die Keime der Gattung *Campylobacter concisus* kaum in den Proben anzutreffen sind (Abb. 43). Die Bakterien *Eikenella corrodens* und *Capnocytophaga sp.* nehmen nach der durchgeführten PAR-Therapie am Tage 19 und nach 2 Monaten zu (Abb. 41 und 42).

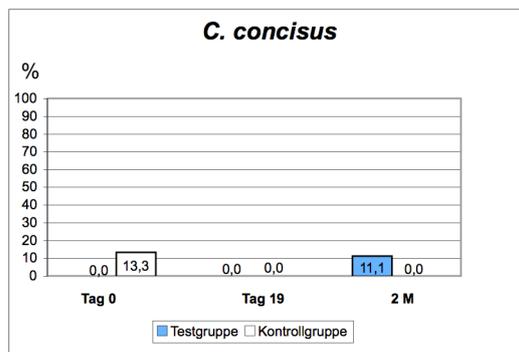
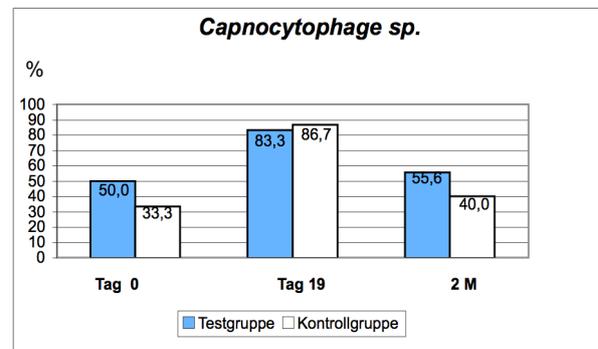
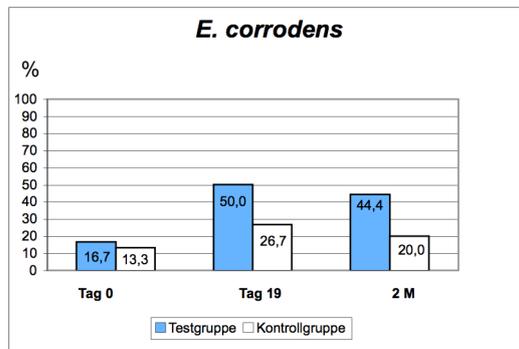


Abb. 41, 42 und 43: Häufigkeiten von *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga sp.* und *Campylobacter concisus*

Ebenso wie einige Keime des grünen Komplexes nimmt die Häufigkeit von *Aktinomyces viscosus* nach Beginn der PAR-Therapie zu (Abb. 44).

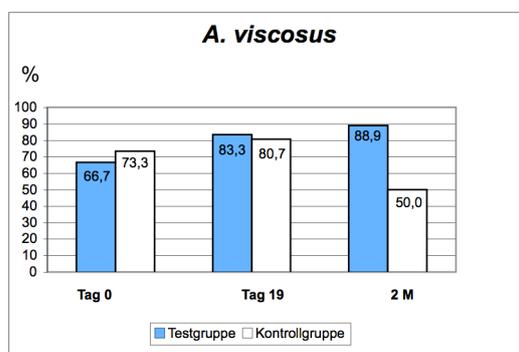


Abb. 44: Häufigkeiten von *Aktinomyces viscosus*

5 DISKUSSION

5.1 Methodische Fragen

5.1.1. Studiendesign

Bisherige Studien zur Anwendung von Calciumhydroxid in der PAR-Therapie beschränken sich auf operativ-regenerative Verfahren (Stratul und Sculean, 2003; Stratul, 2004; Stratul et al., 2005; Stratul et al., 2006). In einer klinischen Studie wurde eine ölige Calciumhydroxidsuspension (Osteoinductal[®]) - wie in der vorliegenden Studie – nach Scaling und Rootplanning eingebracht (Kasaj et al., 2006). Auf Grund des „split-mouth design“ eignen sich die gewonnenen Daten und das angewandte Protokoll nicht zum Vergleich mit den in dieser Studie gewonnenen Daten. Die Trennung in eine Test- und eine Kontrollgruppe wurde in der vorliegenden Studie bevorzugt, da eine Interpretation und Gegenüberstellung von mikrobiologischen Daten im „split-mouth design“ nicht möglich erscheint. Zudem besteht der Vorteil des gewählten Studiendesigns in einer isolierten Betrachtungsmöglichkeit an über tausend Messstellen für die Sondierungstiefen, gegenüber den aus der Literatur bekannten Fallkontrollstudien mit Vergleichsweise geringer Anzahl von Patienten und Teststellen. Die Untersuchung des Einflusses der Testsubstanz auf die mikrobiologische Ökologie stellt darüber hinaus ein Novum dar, so dass das Studiendesign von den bisher bekannten Studien darin abweicht.

Eine Verblindung der Probanden und Prüfer (Doppelblindstudie) ist gemäß der „Richtlinien für gute klinische Forschung“ generell wünschenswert. Unter klinischen Bedingungen scheint diese Variante jedoch problematisch hinsichtlich des Vertrauensverhältnisses zwischen Arzt und Patient. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die „Einfach-Verblindung“ des Patienten gewählt. Die Behandlungs- und Untersuchungsintervalle wurden in Anlehnung an das Protokoll der systematischen PAR-Therapie gewählt, so dass dem Patienten zusätzliche Belastungen erspart blieben und das Prozedere der systematischen PAR-Therapie unter realistischen Praxisbedingungen beibehalten werden konnte. Hinzugekommen sind die zusätzlichen Befunde der mikrobiologischen Probenentnahme und die Dokumentation der Schmerz- und Geschmacksempfindungen.

5.1.2 Klinische Datenerhebung

Auf Grund der automatisierten Datenerhebung mit der Florida-Probe[®]-Sonde ist die Wahrscheinlichkeit einer fehlerhaften Messung der Sondierungstiefen und eines Übertragungsfehlers beim Aufzeichnen der Messwerte als gering einzuschätzen. Insbesondere wird die bessere Reproduzierbarkeit der Messwerte von elektronischen Parodontalsonden gegenüber der manuellen Sondierungstechnik von vielen Autoren beschrieben (Araujo et al., 2003) (Gibbs et al., 1988). Der standardisierte Sondierungsdruck der elektronischen Parodontalsonde verhindert eine breite Streuung des Messfehlers (Kalkwarf et al., 1986). Studien von Osborn et al. belegen die Überlegenheit des Systems bezüglich der Reproduzierbarkeit (Osborn et al., 1990). Daraus ergibt sich eine überaus zuverlässige Datenlage für die Sondierungstiefen in dieser Studie. Die zum Teil aufwendige Apparatur elektronischer Parodontalsonden erfordert jedoch eine vorherige umfangreiche Einarbeitung des Untersuchers in die Methode (Osborn et al., 1992). In Zukunft könnte durch Anwendung von Ultraschallmesstechnik der Messfehler dieser Systeme weiter verringert werden (Lynch und Hinders, 2002).

Zur Erhebung der Plaque- und Papillenblutungsindizes wurden weniger sensitive Verfahren gewählt. Die Tatsache, dass für die Entscheidung des Vorhandenseins einer Sondierungsblutung nur eine Ja oder Nein Entscheidung zulässig ist, reduziert die Fehlerwahrscheinlichkeit, die durch eine subjektive Beurteilung des Untersuchers vorstellbar ist. Aus diesem Grunde wurde auf differenzierte Untersuchungsverfahren für Sondierungsblutung, Plaqueindex und Papillenblutungsindex verzichtet, da diese Verfahren zu sensibel in Bezug auf die subjektive Beurteilung des Untersuchers erscheinen. Einwände einer schwierigeren statistischen Auswertung von Daten, die nur durch eine Ja / Nein Entscheidung erhoben wurden, erscheinen in Anbetracht der hohen Fallzahl nicht angebracht.

Von Bedeutung für die Präzision der Messwerteerfassung ist weiterhin, dass alle Daten der Studie von zwei im Fach Parodontologie weitergebildeten Prüffärzten erhoben wurden, welche im Team mit dem beteiligten Assistenzpersonal bereits 2 Jahre lang erfolgreich zusammengearbeitet haben.

5.1.3 Mikrobiologische Datenerhebung

Sinn und Methoden von mikrobiologischen Untersuchungen in der Parodontologie werden kontrovers diskutiert (Savitt et al., 1990). Jede Technik, ob Anzüchtung oder molekularbiologische Verfahren, bringt gewisse Vorteile mit sich (Loomer, 2004; Teles et al., 2006). Auswahlkriterium für das mikrobiologische Testverfahren dieser Studie war das Erfassen eines möglichst großen Keimspektrums. Eine hohe Sensitivität und Spezifität des molekularbiologischen Verfahrens waren ein weiteres Anliegen bei der Auswahl. Der ParoCheck[®] 20 (Greiner Bio-One, Frickenhausen) ist durch seine 20 detektierbaren parodontalpathogenen Keime prädestiniert für diese Aufgabenstellung. Die Probensammlung geschieht wie bei vielen marktüblichen Systemen mittels Papierspitze – eine Methode, mit der die Prüfvärzte seit vielen Jahren vertraut sind. Eine Vergleichsstudie der Probengewinnung aus dem Sulkus mit einer Kürette gegenüber der Papierspitzenmethode kommt zu gleichwertigen Ergebnissen bei der Bestimmung der Plaquezusammensetzung. Bezüglich des Nachweises der Gesamtmenge an vorhandenen Bakterien ist jedoch die Kürettenentnahme der Papierspitzenmethode überlegen (Jervoe-Storm et al., 2007). Daher scheint auch der Hauptkritikpunkt der geringen Aufnahmemenge von Sulkusflüssigkeit und bakteriellen Produkten bei der Papierspitzenmethode berechtigt. Wünschenswert hinsichtlich der Aufnahmekapazität sind möglichst dicke Papierspitzen der Iso-Größen 70 – 80. Demgegenüber steht das Handling beim Einbringen in die Taschen, welches wiederum möglichst graze Durchmesser verlangt. Daher hat sich bei der Papierspitzenmethode die Anwendung einer Kompromisslösung bei der Iso-Größe etabliert. Wie in dieser Studie werden auch bei den Mitbewerberprodukten Papierspitzen der Iso-Größe 45 verwendet. Zu beachten ist außerdem die Verweildauer der Papierspitze im Sulkus, da diese einen unmittelbaren Einfluss auf die Aufnahmekapazität hat. Nach einer Studie von Hartroth et al. sind 5 – 30 Sekunden ausreichend für ein zuverlässiges Ergebnis (Hartroth et al., 1999). Dementsprechend wurden im Studienprotokoll der vorliegenden Studie 20 Sekunden Liegezeit der Papierspitze im Sulkus festgelegt. Die obligatorische supragingivale Zahnreinigung vor der Probengewinnung aus dem Sulkus ist nach neuesten Studienergebnissen nicht mehr zu empfehlen. Die zuverlässigsten Ergebnisse für eine mikrobiologische Untersuchung ergeben sich bei einer kombinierten Plaqueprobe, wobei supra- und subgingivale Beläge der tiefsten Tasche eines jeden Quadranten gewonnen werden (Beikler et al., 2006). Dennoch erscheint

das in dieser Studie verwendete Verfahren mit vorhergehender Zahnreinigung angebracht, da es weitgehend anerkannt ist und über viele Jahre bei allen Testkits praktiziert wurde. Somit können die mikrobiologischen Ergebnisse dieser Studie mit den vorhandenen Studie verglichen werden. Zukünftig könnte vielleicht eine Vereinfachung für Gewinnung und Nachweis von parodontalpathogenen Keimen durch die von Boutaga et. al. beschriebene Methode per Mundspülung und Speicheldiagnostik etabliert werden (Boutaga et al., 2007).

Übereinstimmend mit den in der Literatur beschriebenen Verfahren wurden die Plaqueproben der Probanden gepoolt. Werden alle gesammelten Plaqueproben eines Patienten gemeinsam analysiert, ist das Ergebnis hinsichtlich der gefundenen Keimzahl aussagekräftiger gegenüber der Einzelprobenanalyse (Krigar, 2005; Krigar et al., 2007). Trotz der höheren Wahrscheinlichkeit eines positiven Keimnachweises durch das Poolen der Plaqueproben werden in 25% der Fälle die in der Tasche vorhandenen Bakterien nicht durch die DNA Sonde gefunden (Falsch-negativer Befund) (Haffajee und Socransky, 1992). Kritisch zu betrachten ist weiterhin dass Unvermögen aller etablierten Testverfahren hinsichtlich der Unterscheidung von unterschiedlichen Genotypen der Keimspezies; der Nachweis von *Porphyromonas gingivalis* mit einer DNA Sonde allein lässt noch keine Rückschlüsse über die Virulenz und Pathogenität des vorliegenden Genotyps zu und hat daher nur eine limitierte Aussagekraft für die PAR-Therapie (Walter et al., 2005).

5.1.4 Epidemiologische Variablen und systematische Fehler

Das Durchschnittsalter (51 Jahre in der Testgruppe und 46 Jahre in der Kontrollgruppe) entspricht dem gewöhnlichen Alter von Patienten, die an einer chronischen Parodontitis leiden. Epidemiologische Daten lassen keine geschlechterspezifische Prävalenz für die chronische Parodontitis erkennen; dementsprechend umfasst die Stichprobe mit 18 männlichen und 19 weiblichen Probanden. Die für die Studie ausgewählte Stichprobe von PAR-Patienten entspricht darüber hinaus dem üblichen Aufkommen von Patienten in einer Zahnarztpraxis. Alle Patienten suchten die Klinik für Zahnerhaltung aus Eigeninitiative auf; vom Hauszahnarzt überwiesene Patienten wurden nicht für die Studienteilnahme berücksichtigt, da es sich bei diesen meist um schwerwiegende Krankheitsfälle oder therapieresistente Patienten handelt. Die Einschlusskriterien für die Studie wurden so gewählt, dass spezielle Diagnosen und Krankheitsverläufe nicht in die Studie integriert wurden. Prämisse war für die Teilnahme an der Studie deshalb die Diagnose einer chronischen Parodontitis. Dennoch bleibt ein möglicher Unsicherheitsfaktor bestehen, denn zur Erkrankungsprogression, Persistenz oder hinsichtlich eines aktiven Schubes ist mit den zur Zeit verfügbaren diagnostischen Mitteln keine klare Aussage bezüglich der Diagnose einer chronischen Parodontitis möglich. Auch die Frage, wie lange eine Parodontitis schon besteht, kann möglicherweise für den Behandlungserfolg von Bedeutung sein; sie kann jedoch in einer solchen Studie nicht bearbeitet werden, da mit der Parodontalsonde nur die aktuelle Situation der Sondierungstiefen erfasst wird.

Trotz des strikten und anerkannten Studienprotokolls sind systematische Fehler bei der Durchführung von klinischen Studien möglich. So gesehen lassen sich die Ergebnisse dieser Studie durch das Aufteilen in eine Test- und Kontrollgruppe zwar gut interpretieren, sind aber nur bedingt auf eine Population übertragbar. Allein die Information des Patienten über eine Studienteilnahme und dessen Einverständnis löst unter Umständen eine größere Motivation und Mitarbeit während der Therapie aus. Daraus ergibt sich wiederum ein verbessertes Behandlungsergebnis gegenüber einer nicht informierten/motivierten Population unter täglichen Praxisbedingungen. Eine weitere systematische Fehlerquelle bei Studien zur Parodontitistherapie betrifft die genetische Disposition für Parodontitis; möglicherweise kann eine zufällige Häufung von Patienten mit einer ungünstigen Immunantwort das Ergebnis einer Gruppe verfälschen.

In geringerem Ausmass können auch fehlerhafte Angaben oder unbeabsichtigtes Fehlverhalten der Probanden das Ergebnis beeinflussen. Patienten, die zum Beispiel bereits eine PAR-Behandlung erhielten oder zuvor Antibiotika einnahmen und dieses in der Anamnese nicht erwähnt haben, könnten eine „therapieresistente“ PAR-Erkrankung verbunden mit einer schlechten Prognose haben. Zudem existieren für viele Krankheitsbilder bisher noch unerforschte Variablen des alltäglichen Lebens, wie z.B. Ernährung und bestimmte Verhaltensweisen, welche die Prognose stark beeinträchtigen können. Der Einfluss eines probandenabhängigen Fehlverhaltens ist in dieser Studie jedoch durch die höhere Fallzahl geringer einzuschätzen als in vergleichbaren Studien.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Ergebnisse der klinischen Hauptzielparameter

Die gewonnenen Ergebnisse bestätigen in beiden Gruppen die bereits in der Literatur beschriebenen positiven Wirkweisen auf die Wundheilung. Bei genauerer Betrachtung sind die Mechanismen der Wundheilung jedoch unterschiedlich. Möglicherweise ist ein entscheidender Mechanismus der heilungsfördernden Wirkung von Calciumhydroxid durch den alkalischen pH-Wert zu erklären. Experimente von Lengheden und Jansson zeigen eine Perfussion des Calciumhydroxids aus dem Wurzelkanallumen durch die Dentintubuli in den Bereich des Parodontalspaltes. Dort führt der alkalisierende Effekt zu einer Inhibition von Osteoklasten und dadurch zur Förderung der Hartgeweberegeneration. Dabei ist zu beachten, dass die Konzentration und Dauer der Applikation ein gewisses Maß nicht überschreiten darf, weil sonst ein umgekehrter, die Wundheilung störender Effekt, eintreten kann (Lengheden und Jansson, 1995).

Eine weitere positive Wirkung auf die Wundheilung durch Calciumhydroxid ist durch die therapeutisch herbeigeführte „Ätznekrose“ gegeben. Untersuchungen von Hasselgren (Hasselgren et al., 1988) zu Folge führt die „Ätznekrose“ zur Auflösung von nekrotischen Pulpagewebe. Dieser Umstand führt zu der These, dass das Fehlen eines Substrates für pathogene Biofilme mit deren Eindämmung einhergeht und dadurch die Wundheilung fördert (Turkun und Cengiz, 1997). Der Goldstandard für die Beurteilung einer stattgefundenen parodontalen Regeneration besteht in der histologischen Untersuchung nach vollzogener Wundheilung. Ergebnisse von human-histologischen Studien sind aus ethischen Gründen sehr rar. Tierexperimentelle Untersuchungen aus der endodontologischen Forschung bescheinigen dem Wirkstoff Calciumhydroxid regenerative Fähigkeiten im Bereich der apikalen parodontalen Wundheilung durch die Applikation in das Wurzelkanallumen (Thong et al., 2001). Der förderliche Effekt des Calciumhydroxids scheint jedoch nur indirekt, durch Unterstützung der an der Wundheilung beteiligten Mediatoren und Zellen zu Stande zu kommen. Eine direkte Applikation von Calciumhydroxidpaste in artifiziell gesetzte Knochendefekte hat negative Auswirkung auf die knöcherne Heilung sowohl bei der Osseointegration von Implantaten (Kohal et al., 1997) als auch bei Verfahren der Guided Tissue Regeneration (Geenen et al., 2007; Stavropoulos et al., 2007). Andere tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten scheinen jedoch auf eine geringere

Knochenresorption und Erhalt des knöchernen Alveolarkammes nach Extraktion von Zähnen und Auffüllen der Extraktionsalveole mit Calciumhydroxidpaste hinzudeuten (Ito et al., 2002). Über diese oder eine ähnliche Art der Stimulation der parodontalen Wundheilung ist für den Wirkstoff Chlorhexidin aus der Literatur nichts bekannt. Die Förderung der Wundheilung erklärt sich damit allein aus deren antimikrobieller Wirkung (siehe Kapitel 5.2.2).

Neben dieser direkten und indirekten Stimulation der parodontalen Wundheilung haben beide Wirkstoffe zudem eine gegenregulatorische Wirkung bezüglich der von Bakterien abgesonderten, gewebezerstörenden Lipopolysaccharide (LPS). So konnte in einer Studie von Azmak et. al durch den Einsatz eines Chlorhexidinchips in der parodontalen Tasche die Abnahme von Matrixmetalloproteinasen (MMP-8) in der Sulkusflüssigkeit nachgewiesen werden (Azmak et al., 2002). Weitere In-vitro-Studien mit Hilfe von Zellkulturen belegen die Kollagenaseinhibition durch Chlorhexidin und Reduzierung der Matrixmetalloproteinasen (Gendron et al., 1999) (Houle et al., 2003). Ähnliche Beobachtungen bezüglich der Wirkung auf bakterielle Endotoxine gelten für das Calciumhydroxid (Silva et al., 2002; Yang et al., 2006; De Oliveira et al., 2007). In einem Experiment mit Zellkulturen konnte sogar durch die Detoxifikation der bakteriellen Lipopolysaccharide durch das Calciumhydroxid eine geringere Stimulation und Ausdifferenzierung von Osteoklasten nachgewiesen werden (Jiang et al., 2003).

Der Einsatz von antimikrobiellen Substanzen ist immer unter Betrachtung der Gewebeverträglichkeit abzuwägen. Studien zur Verträglichkeit von Chlorhexidin mit oralen Geweben wurden schon in den siebziger Jahren durchgeführt, wobei die Ergebnisse die Unbedenklichkeit des Wirkstoffes für den Einsatz in der PAR-Therapie und als Mundspüllösung aufzeigen (Lindhe et al., 1970; Mackenzie, 1974; Hamp et al., 1975). Studien mit Zellkulturen belegen jedoch die Zytotoxizität von manchen Antiseptika (Damour et al., 1992; Boyce et al., 1995). Bei einer Gegenüberstellung von Chlorhexidin- und Calciumhydroxidpräparaten für die Wurzelkanalbehandlung konnte in einer In-vitro-Studie die Wachstumshemmung durch Chlorhexidin an Zellkulturen nachgewiesen werden (Willershausen et al., 2004). Ebenso ist unter Einfluss einer 0,2%-igen beziehungsweise 0,12%-igen Chlorhexidinlösung die Protein- und Kollagensynthese von Fibroblasten gestört (Goldschmidt et al., 1977; Pucher und Daniel, 1992; Mariotti und Rumpf, 1999). Die für die parodontale Wundheilung bedeutsame Fibroblastenadhäsion auf der Wurzeloberfläche ist in Gegenwart von

Chlorhexidin gestört (Alleyn et al., 1991). Einige Autoren empfehlen daher die Konzentration des Chlorhexidin in den Mundspüllösungen zu reduzieren, so dass die Zytotoxizität abnimmt (Helgeland et al., 1971; Cline und Layman, 1992). Die Empfehlung zur Reduzierung der CHX Dosis auf 0,06% kann lediglich auf die Mundspüllösung und in der Erhaltungstherapie gelten (Arweiler und Ilse, 2007) (Bruhn et al., 2002). Für die effektive Taschenbehandlung scheint eine Dosierung von mindestens 0,2% CHX unumgänglich (Lang und Ramseier-Grossmann, 1981). Die Behinderung der Fibroblastenadhäsion ist bei fluoridhaltigen Mundspüllösungen sogar noch stärker einzuschätzen (De Jong et al., 1988; Burchard et al., 1991). Weniger Einfluss auf die Wundheilung scheinen Chlorhexidin-Mundspüllösungen bei größerflächigen Wunden zum Beispiel nach Gingivatransplantatentnahmen im Oberkiefergaumen zu haben. Im Gegensatz zur Verhinderung der Fibroblastenadhäsion bei primärer Wundheilung scheinen Chlorhexidin-Mundspüllösungen hierbei die sekundäre Wundheilung nicht zu beeinträchtigen und darüberhinaus die Heilung sogar zu fördern (Kozlovsky et al., 2007). Trotz der unterschiedlichen Datenlage über die positiven Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen von Chlorhexidindigluconat ist es nach wie vor der Goldstandard in der PAR-Therapie, an dem sich die Wirkung anderer Präparate messen lassen muss (Jones, 1997).

Zur Frage, ob das Chlorhexidin erbgutschädigend sein könnte, kommen die Ergebnisse von Zellkulturversuchen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In einer Studie von Klimm et al. konnte keine Genotoxizität für das Chlorhexidin festgestellt werden, wohingegen die Ergebnisse von Ribeiro et al. eine DNA-Schädigung belegen (Klimm et al., 1989; Ribeiro et al., 2004). Dagegen wurden vom selben Autor unter ähnlichen Versuchsanordnungen keine DNA-Schädigungen durch Calciumhydroxid gefunden (Ribeiro et al., 2004); auch die für das Chlorhexidin beschriebene Störung der Fibroblastenadhäsion ist für den Wirkstoff Calciumhydroxid nicht zutreffend (Breault et al., 1995). Das Calciumhydroxid wird von Fibroblasten sehr gut toleriert und kann daher als biokompatibel angesehen werden (Guigand et al., 1999; Huang et al., 2002; Barnhart et al., 2005; Cavalcanti et al., 2005).

5.2.2 Ergebnisse der klinischen Nebenzielparameter

Die Auswertungen der klinischen Nebenzielparameter Plaqueindex und Papillenblutungsindex sind für die Beurteilung des Behandlungsergebnisses der systematischen PAR-Therapie von geringerer Bedeutung. Direkte Rückschlüsse durch diese Parameter auf die Prognose der therapierten Zähne erscheinen weniger sinnvoll; sie sind vielmehr in Kombination mit den übrigen Werten, wie zum Beispiel den Taschentiefen, für die Langzeitprognose von Bedeutung (Kaldahl et al., 1990, Claffey et al., 1990).

Die Werte für den Plaqueindex in Prozent und deren Verlauf während der PAR-Therapie gelten als Mass für die Mitarbeit des Patienten bei der Therapie. In Anbetracht der subjektiven Entscheidung über das Vorhandensein von Plaque oder einer plaquefreien Zahnoberfläche durch die Prüfvärzte erscheinen die Differenzen zwischen Test- und Kontrollgruppe gering (Abb. 19). Über den gesamten Therapieverlauf differieren die Plaqueindizes zwischen den Gruppen um 2-3%. Die ermittelten Werte an den Tagen -14 und -7 sind entsprechend der fehlenden Patienteninformation und damit unzureichender Mundhygiene sehr hoch. Mit zunehmender Motivation und Instruktion in Mundhygienetechniken und intraoralen Prophylaxemaßnahmen durch die Prüfvärzte nehmen die Plaqueindizes zum Tag 0 hin ab. Nach dieser „prophylaxeintensiven“ Vorbehandlung nehmen die Werte wiederum zu und erreichen nach 2 Monaten 42 – 45%. Dieser Zustand bleibt trotz wiederholter Mundhygienemotivation im Recall nach 6 Monaten erhalten, was nicht unbedingt als Optimum nach vollzogener PAR-Therapie anzusehen ist. Eine deutliche Verbesserung der Mundhygiene mit einem Plaqueindex unter 30% ist langfristig erst nach einem Jahr ständiger Remotivation des Patienten als realistisch anzusehen (Miyamoto et al., 2006).

Im Gegensatz zum Plaqueindex, der als Hygieneindex anzusehen ist, handelt es sich beim Papillenblutungsindex um ein Beurteilungsverfahren für den Entzündungsgrad der Gingiva. Ähnlich wie die Werte des Plaqueindex verändern sich die Werte für den Papillenblutungsindex im Laufe der Therapie (Abb. 20). Die supragingivale Zahnreinigung und die durchgeführten Mundhygienemotivationen und -instruktionen an den Tagen -14 und -7 lassen den Papillenblutungsindex zum Tag 0 auf 5% (Testgruppe) und auf 8 % (Kontrollgruppe) sinken. Unmittelbar nach dem Scaling und Root-Planing scheinen die Werte bis zum Tag 19 zu stagnieren. Auffällig erscheint

jedoch, dass trotzdem die Indizes am Tag 0 in der Testgruppe bei 5% liegen und in der Kontrollgruppe bei 8%, in den folgenden Sitzungen am Tag 10, Tag 19 und nach 2 Monaten die Kontrollgruppe 1 – 2% unter den Werten der Testgruppe liegt. Insgesamt erscheinen aber die Ergebnisse des Papillenblutungsindex für eine Gegenüberstellung der Test- und Kontrollgruppe nicht geeignet zu sein. Außerdem können die Werte durch falsche oder ungeschickte Mundhygienemaßnahmen seitens der Probanden, die eine Verletzung und damit Blutungen herbeiführen, zu Verfälschungen führen (Abbas et al., 1990).

Das Wiederansteigen der Indizes nach 6 Monaten auf Werte zwischen 11 -12% verdeutlicht die Notwendigkeit eines regelmäßigen, mindestens halbjährlichen Recallintervalls, wobei die gängige Praxis von 6 Monatsintervallen nicht durch valide wissenschaftliche Daten gestützt wird (Beirne et al., 2005; Mettes, 2005; Beirne et al., 2007). Vielmehr sind die individuellen Faktoren eines jeden Patienten für die Wahl des Intervalls heranzuziehen.

Insgesamt stellen die in dieser Studie ermittelten Daten für den Plaqueindex und den Papillenblutungsindex in der PAR-Therapie übliche Größen dar und rechtfertigen damit die Einstufung als Nebenzielparameter für diese Studie.

5.2.3 Ergebnisse der zusätzlichen klinischen Zielparameter

Als zusätzliche klinische Zielparameter wurden die subjektiven Bewertungen der Patienten hinsichtlich Geschmack und Schmerzen während der Therapie dokumentiert. Diese Gesichtspunkte sind für die Praxistauglichkeit und die Akzeptanz der Therapie von großer Bedeutung.

Die Angaben der Patienten über die während der Therapie verspürten Schmerzen sind insgesamt moderat (Abb. 21). Gemessen an der gewählten Skala von 0 - 10, scheinen die Schmerzen nach der Therapie am Tag 0 bei Werten zwischen 1,76 (Testgruppe) und 2,09 (Kontrollgruppe) eher unerschwert. Ob die kleine Differenz am Tag 0 zwischen beiden Gruppen therapeutisch durch das Calciumhydroxid herbeigeführt wurde erscheint fraglich. Der Verdacht auf das Vorliegen eines „Placeboeffektes“ ist denkbar, weil das Calciumhydroxid durch seine Verseifung eine längere Standzeit besitzt als das in Form einer Spülung eingesetzte Chlorhexidin. Dennoch finden sich in der Literatur Hinweise über eine mögliche lokale, schmerzlindernde Wirkung durch das Calciumhydroxid. Ähnliche schmerzlindernde Effekte durch eine ölige Calciumhydroxidlösung werden in einer Studie zur postoperativen Schmerzsymptomatik nach oralchirurgischen Eingriffen beschrieben (Merten und Dietz, 1999). Das im Gewebe induzierte pH-Gefälle lässt Hydroxylionen (OH⁻) in das Entzündungsgebiet wandern, die wiederum die Wasserstoffionen (H⁺) Ionen neutralisieren und über diesen Mechanismus den Schmerz lindern (Dietz und Bartholmes, 1998). Nach einer Woche sind die empfundenen Schmerzen deutlich rückläufig. Die in geringem Masse geäußerten Schmerzen am Tag 7 und darüberhinaus bestehende Beschwerden sind wahrscheinlich auf vereinzelt vorkommende Wundheilungsstörungen und andere Komplikationen zurückzuführen.

Die Befindlichkeiten der Probanden hinsichtlich des Geschmacks der eingesetzten Therapeutika sind insgesamt gering. Auf der Skala von 0 – 10 reichen die Werte bis 1,48 (Testgruppe) im Anschluss der Therapie und Applikation (Abb. 22). Bemerkenswert sind dabei jedoch kleine Unterschiede zwischen der Test- und der Kontrollgruppe. Während für das Chlorhexidin eine gewisse Gewöhnung an den Geschmack durch ähnliche bereits in der Vergangenheit verabreichten Therapeutika vorstellbar ist, so ist der seifige, ölige Geschmack des Intradossal für den Patienten eine neue Erfahrung. Dieser Effekt scheint noch bis zu 2 Tagen nach der Therapie anzuhalten.

5.2.4 Mikrobiologische Ergebnisse

Die mikrobiologischen Ergebnisse dieser Studie sind unter zwei Sichtweisen im Ergebnisteil aufgeführt. Einerseits ist die Gesamtbetrachtung des Biofilms und die Entwicklung der mikrobiellen Gemeinschaft von großem Interesse (Abb. 23 und 24, siehe Seite 71). Zum Anderen lässt die isolierte Betrachtung jeder einzelnen Bakterienspezies unter Umständen Rückschlüsse auf die antibakterielle Wirkung der bei dieser Studie eingesetzten Chemotherapeutika zu (Abb. 25 – 44, siehe Seiten 72-76). Für die mikrobiologische Datensammlung dieser Studie erwies sich das verwendete Test-Kit (ParoCheck[®] 20, Greiner Bio-one) äußerst hilfreich. Die 20 detektierbaren parodontalpathogenen Keimspezies lassen sich ideal in das von Socransky und Haffajee erarbeitete System der mikrobiologischen Komplexe assoziiert mit Parodontitis einordnen (Socransky et al., 1998). Daraus ergeben sich wiederum gute Interpretationsmöglichkeiten der Studienergebnisse und mögliche Vergleiche mit der Datenlage aus anderen Literaturquellen.

Die in den Abbildungen 23 und 24 dargestellte relative Verteilung lässt Verschiebungen bezüglich der Quantität der vorhandenen Komplexe erkennen. Möglicherweise sind diese Verschiebungen therapeutisch durch das Calciumhydroxid in der Testgruppe und das Chlorhexidin in der Kontrollgruppe zusätzlich zu der mechanischen Therapie (Scaling und Root-Planing) induziert. Bemerkenswert erscheint die offensichtliche Zunahme des grünen, blauen, lilafarbenen und gelben Komplexes am Tag 19 in beiden Gruppen. Da es sich bei diesen Werten nur um relative Bezugsverhältnisse handelt, ist eine Aussage, ob diese Komplexe quantitativ zugenommen haben oder die orange- und rotfarbenen Komplexe abgenommen haben, nicht möglich. Die Zunahme dieser Keime in Folge der durchgeführten PAR-Therapie könnte darin begründet liegen, dass diese Bakterienspezies zu den „Erstbesiedlern“ der parodontalen Tasche nach Scaling und Root-Planing gehören (Slots et al., 1979; Ramberg et al., 2003). Ob dieser Effekt den angewendeten Chemotherapeutika zuzurechnen ist, bleibt fraglich. Ähnliche Ergebnisse konnten nämlich in einigen Studien auch ohne die zusätzliche Anwendung von Chlorhexidin nur durch ein standardmässiges Scaling und Root-Planing erzielt werden (Haffajee et al., 1997; Cugini et al., 2000). Bei dieser Betrachtungsweise wird ein grundsätzliches Problem des gewählten Studiendesigns offensichtlich. Die Überlagerung der manuellen und chemischen Plaquekontrolle erschwert die

Interpretation der mikrobiologischen Ergebnisse. Das beide Verfahren in etwa den gleichen Einfluss auf parodontalpathogene Keime haben, belegt eine Studie von Southard et al. Die Taschenspülung mit 2%-iger Chlorhexidinlösung bringt gleichwertige Ergebnisse bezüglich der Eliminierung von *Porphyromonas gingivalis*, wie die subgingivale Kürrettage der parodontalen Tasche (Southard et al., 1989). Dadurch ist auch die Abnahme der orange- und rotfarbenen Komplexe zu erklären. Ausgehend von 54% (Kontrollgruppe) und 77% (Testgruppe) am Tag 0 gehen die Werte nach der durchgeführten Therapie fast exakt auf 50% am Tag 19 zurück. Nach 2 Monaten erreichen die prozentualen Verhältnisse der mikrobiologischen Komplexe in etwa ihre Ausgangswerte. Dieser Sachverhalt ist auf Grund der unabänderbaren Wiederbesiedelung der Taschen nicht verwunderlich. Viele Autoren beschreiben in ähnlicher Weise dieses Problem (Mousques et al., 1980; Magnusson et al., 1984; Shiloah und Patters, 1994; Shiloah und Patters, 1996; Quirynen et al., 2006). Eine deutliche und anhaltende Verbannung der Keime erscheint unter diesen Gegebenheiten illusorisch. Selbst nach lokaler Applikation eines Antibiotikum in die Tasche, ist eine Rückbesiedelung durch parodontalpathogene Keime zu beobachten (Mombelli et al., 2002).

Der Einzelerregernachweis zeigt ein detailliertes Bild der Keimeverschiebung (Abb. 25 - 44): das in der Testgruppe angewandte Calciumhydroxidpräparat scheint demnach eine geringere antibakterielle Wirkung gegenüber Keimen des roten Komplexes zu haben. Die Ergebnisse einer Metaanalyse zur antibakteriellen Wirkung von Calciumhydroxid im Wurzelkanal deuten ebenso in diese Richtung (Balto, 2007). Die isolierte Betrachtung einzelner Keimspezies erscheint jedoch auf Grund der Erkenntnisse bezüglich der ökologischen Plaquehypothese nicht zielführend (Marsh, 2003; Marsh, 2005). Vielmehr bringen Erkenntnisse über die Zusammenhänge und Funktionsweise der Biofilme entscheidende Therapieansätze. Das Überleben von parodontalpathogenen Keimen in der Tasche scheint unmittelbar mit der übrigen Taschenflora verknüpft zu sein. So zeigt eine Studie, dass nach dem Scaling und Root-Planing noch große Mengen parodontalpathogene Keime in der Tasche verbleiben. Erst einige Wochen nach der Kürrettage nimmt die Keimzahl in der Tasche ab (Rhemrev et al., 2006). Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass die parodontalpathogenen Keime den Biofilm in der Tasche zum Überleben benötigen. Möglicherweise brauchen parodontalpathogene Keime die Stoffwechselprodukte anderer Keimspezies innerhalb des Biofilms zum Überleben. Weitere Untersuchungen

belegen, dass das Biofilmwachstum besonderen Gesetzmäßigkeiten unterliegt. Die „Erstbesiedler“, die sich bereits in den ersten Stunden der Plaqueneuformation auf der Zahnoberfläche ansammeln, sind als gesunde Keimflora anzusehen und könnten eine Schlüsselfunktion für die langfristige Etablierung der oralen Gesundheit einnehmen (Li et al., 2004). Andere Strategien zielen auf die Etablierung einer gesunden Keimflora ab, die es Pathogenen nicht ermöglicht, sich weiter zu verbreiten - Replacement therapy (Hillman und Socransky, 1987; Caglar et al., 2005). Vorstellbar ist sogar eine aktive Besiedelung der Tasche mit probiotischen Keimen zur Abwehr von Pathogenen - Guided Pocket Recolonization (GPR) (Teughels et al., 2007).

Vor diesem Hintergrund erscheint eine Beobachtung der Studie bemerkenswert: die Keime des grünen und lilafarbenen Komplexes – welche im Allgemeinen mit oraler Gesundheit assoziiert sind - zeigen eine deutliche Vermehrung nach 19 Tagen und 2 Monaten in der Testgruppe. Möglicherweise ist eine probiotische Wirkung des Calciumhydroxids hierfür verantwortlich. Weitere Studien zur Aufklärung der Wirkweise des Calciumhydroxids auf Biofilme erscheinen daher sinnvoll.

5.3 Intradossal[®] und Chlorhexidin als subgingival applizierte Medikamente

Calciumhydroxid und Chlorhexidin werden als antimikrobielle Substanzen häufig zusätzlich in der Endodontie und Parodontologie zur Keimreduktion eingesetzt. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die jeweilige Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, die der Wirkstoff entfaltet. Für Chlorhexidin und Calciumhydroxid sind aus der zahnmedizinischen Grundlagenforschung zahlreiche Effekte diesbezüglich bekannt. Während für das Chlorhexidin die wissenschaftliche Datenlage für diese Studie hauptsächlich aus parodontologischen Forschungsergebnissen herangezogen wurde, basieren die gesammelten Daten für das Calciumhydroxid auf den zahlreichen Veröffentlichungen der endodontischen Grundlagenforschung.

Generell gilt die Anwendung der in die Tasche eingebrachten Agenzien nur als zusätzliche Option bei der PAR-Therapie, die jeweils unter strenger Prüfung der Indikation, individuell auf den Patientenfall, das Krankheitsgeschehen und den Therapieverlauf abzielen ist (Hanes und Purvis, 2003). Trotz der beschriebenen positiven Effekte für die parodontale Wundheilung bleibt der therapeutische Nutzen der subgingival applizierten Medikamente insgesamt fraglich (Bollen und Quirynen, 1996). Daher empfehlen manche Autoren deren Anwendung lediglich bei therapieresistenten Taschen im Rahmen der unterstützenden PAR-Therapie (Perinetti et al., 2004).

Selbst der Einsatz von lokal applizierten Antibiotika hat trotz zahlreicher vielversprechender Untersuchungen den subgingival angewendeten Arzneien nicht zum Durchbruch in der PAR-Therapie verhelfen können. Antibiotika, die systemisch sehr erfolgreich angewendet werden wie z.B. Doxycyclin, erreichen bei lokaler Anwendung in der Tasche keine ausreichend therapeutisch wirksamen Konzentrationen (Jorgensen et al., 2004). Auf Grund der Möglichkeit von Resistenzbildungen und anderen möglichen Nebenwirkungen erscheint die Indikation für lokal applizierte Antibiotika in der Parodontologie nicht gerechtfertigt. Chlorhexidin und Calciumhydroxid sind dagegen uneingeschränkt als lokal angewendete Antiseptika zu empfehlen (Slots, 2002).

Ein weiterer Vorteil gegenüber dem Einsatz von Antibiotika ist die gute Verträglichkeit von Calciumhydroxid. Selbst bei Langzeitanwendung und –versuchen konnte weder eine Genotoxizität noch Mutagenität festgestellt werden (Ribeiro et al., 2004; Favari et al., 2006; Da Silva et al., 2007; Nishimura et al., 2008).

Der antimikrobielle Effekt ist sowohl für Chlorhexidin-Mundspüllösungen als auch in Form einer Chlorhexidingel Applikation und einer Taschenspülung mit Chlorhexidin-Lösung 0,2% vielfach beschrieben (Cosyn und Sabzevar, 2005; Cosyn et al., 2006; Cosyn et al., 2006; Faveri et al., 2006; Cosyn und Sabzevar, 2007; Cosyn et al., 2007). Die antibakterielle Wirkung des Calciumhydroxid in Bezug auf Bakterienkulturen wurde in zahlreichen In-vitro Studien von Estrela et. al. bewiesen (Estrela et al., 1998; Estrela et al., 1999; Estrela et al., 1999; Estrela et al., 2001). Die durch das Calciumhydroxid induzierte pH-Wert Änderung des umgebenden Gewebes lässt die Bakterienstämme allmählich zu Grunde gehen. Idealerweise wird durch eine verzögerte Abgabe von OH⁻-Ionen das Taschenmilieu vom Normalwert (= pH 6,9) (Marsh und Martin, 1991) über einen Zeitraum von mehreren Tagen auf Werte über pH 9 angehoben. Eine zu hohe Konzentration von Calciumhydroxid muss jedoch auf Grund der Nekrosegefahr für die mit dem Wirkstoff in Kontakt geratenen Gewebe vermieden werden (Lengheden und Jansson, 1995; De Bruyne et al., 2000). Die gezielte Anhebung des pH-Wertes kann über die Modifikation der Trägersubstanz und deren Verdünnung gesteuert werden (Perez et al., 2001). Nebenwirkungen durch Änderung des pH-Wertes, wie zum Beispiel Korrosion an metallischen Zahnersatz, sind zu beachten (Bayramoglu et al., 2000). Generell sind alle in der Mundhöhle angewendeten Therapeutika unter diesem Aspekt bedenklich und eine Reaktion mit Restaurationsmaterialien ist möglich (Yap et al., 2003). Diese ungewünschten Nebenwirkungen sind auf Grund der ausgeklügelten Pharmakokinetik von Intradossal[®] nicht zu erwarten. Die kontinuierliche, langsame Freisetzung von Hydroxylionen über einen langen Zeitraum (Depotwirkung) reduziert die Gefahr von Nebenwirkungen durch zu hohe Konzentrationen des Wirkstoffes.

Möglicherweise kann die antimikrobielle Wirkung der beiden angewendeten Substanzen durch Beimischen von Chlorhexidin zu der Calciumhydroxidsuspension noch gesteigert werden (Gomes et al., 2006). Jedoch kann ein zu hoher pH-Wert (pH > 10) die Wirksamkeit von Chlorhexidin herabsetzen (Zehnder et al., 2003). Die unterschiedlichen Wirkspektren verschiedener antimikrobieller Substanzen könnten einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen haben, wenn man zum Beispiel Calciumhydroxid mit Chlorhexidin in einer Rezeptur kombiniert (Siren et al., 2004). Das Mischen von Calciumhydroxid mit Natriumhypochlorit (NaOCL) und Jodlösungen verbessert die antimikrobielle Wirkung jedoch nicht (Haenni et al., 2003). Denkbar ist

auch die Kombination von Calciumhydroxidpräparaten mit Wachstumsfaktoren (IGF + PDGF), um den therapeutischen Nutzen weiter zu steigern (Kim et al., 2001).

Neben diesen nachgewiesenen antimikrobiellen Eigenschaften von Clorhexidin und Calciumhydroxid ist für die parodontale Wundheilung die regenerative Wirkung von großer Bedeutung. Die Regeneration von periapikalen Läsionen durch das Einbringen von Calciumhydroxid in das Wurzelkanalsystem ist in der Endodontie sehr verbreitet (Damaschke et al., 2005). Ausführliche Studien über das Regenerationspotential durch Applikation von Calciumhydroxid sind von Dietz et. al. publiziert (Dietz und Bartholmes, 1998). In Ihren Experimenten konnte eine osteogene Wirkung durch die ölige Calciumhydroxidpaste nachgewiesen werden. Möglicherweise kann das Calciumhydroxid ähnliche Mechanismen bezüglich der Knochenheilung in Gang setzen, wie es bereits durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren „bone morphogenic proteins“ (BMP`s) möglich ist (Dietz et al., 2003). Eine In-vitro-Studie von Kasaj et al. belegt diese Hinweise, dass ölige Calciumhydroxidsuspensionen die Proliferation und Differenzierung von Fibroblasten des parodontalen Ligamentes fördern (Kasaj et al., 2007). Auch klinische Ergebnisse bei Anwendung der öligen Calciumhydroxidsuspension während der chirurgischen Parodontitistherapie stützen diese Hypothese (Kasaj et al., 2006). Die in dieser Studie angewendete Rezeptur einer öligen Calciumhydroxidsuspension könnte der von Kasaj in seinen Experimenten verwendeten Mixtur sogar noch weiter überlegen sein. Während die „cremige-flüssige“ Konsistenz des Osteoinductal[®] eine unsichere Verweilzeit in der Tasche bedeutet, härtet demgegenüber das Intradossal[®] in der Tasche aus und besitzt dadurch eine wesentlich längere Standzeit. Die ausgeklügelte Zusammensetzung der Testsubstanz aus einer öligen Phase und dem Calciumhydroxid ermöglicht die Verfestigung durch eine Verseifungsreaktion. So wurden regelmäßig Rückstände des eingebrachten Calciumhydroxidpräparates in dieser Studie bei nahezu jedem Patienten in den Kontrolluntersuchungen durch die Prüfarzte beobachtet. Der häufig erwähnte Kritikpunkt gegenüber den subgingival applizierten Medikamenten, dass sie nur eine geringe Standzeit in der parodontalen Tasche haben, ist damit für die Testsubstanz wiederlegt. Gelartige Substanzen haben nur eine geringe Halbwertszeit von wenigen Minuten (Oosterwaal et al., 1990).

Ein weiterer Mechanismus zur Förderung der parodontalen Wundheilung liegt vermutlich in der im Weichgewebe entstehenden „Ätznekrose“ begründet. Das Granulationsgewebe in der parodontalen Tasche könnte dadurch eliminiert werden

und das Saumepithel mit der Wurzeloberfläche in Kontakt treten. Darüberhinaus ist sogar eine Versiegelung der Tasche beziehungsweise eine „Verklebung“ des Taschenepithels mit der Wurzeloberfläche vorstellbar.

Die pharmakologischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Intradossal[®] scheinen auf Grund des Wirkspektrums und der hervorragenden Biokompatibilität prädestiniert für den Einsatz in der PAR-Therapie.

5.4 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass beide Wirkstoffe die Wundheilung positiv beeinflussen. Bezogen auf die parodontale Heilung sind die klinischen Ergebnisse für beide Gruppen (Testgruppe: Calciumhydroxid und Kontrollgruppe: Chlorhexidin) nahezu identisch. Eine direkte Gegenüberstellung beider Verfahren und die statistische Auswertung ergeben keinen signifikanten Unterschied.

Insbesondere sind für die Therapie der chronischen Parodontitis folgende Eigenschaften der öligen Calciumhydroxidsuspension förderlich:

1. **Antimikrobielle Wirkung:** durch Anheben des pH- Wertes
2. **Antiphlogistische Wirkung:** Hydrolyse der bakteriellen Endotoxine und Suppression der Entzündungsreaktion
3. **Parodontale Regeneration:** Stimulation der Fibroblasten, Differenzierung von mesenchymalen Zellen zu Osteoprogenitorzellen und Osteoblasten

Die mikrobiologischen Daten lassen auf eine effektivere bakterizide Wirkung des Chlorhexidins, verglichen mit der Testsubstanz Calciumhydroxid, schließen.

Der Einfluss des Calciumhydroxid auf die mikrobielle Gemeinschaft und Biofilme im Allgemeinen ist noch nicht ausreichend untersucht und bedarf weiterer Studien.

Die klinischen Ergebnisse belegen die Indikation der Testsubstanz für die regenerative physikalische Begleittherapie während der systematischen PAR-Therapie.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- AAP (1996) Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol*; 1(1): 926-932
- Abbas, F., Voss, S., Nijboer, A., Hart, A.A., Van der Velden, U. (1990) The effect of mechanical oral hygiene procedures on bleeding on probing. *J Clin Periodontol*; 17(3): 199-203
- Addy, M., Hassan, H., Moran, J., Wade, W., Newcombe, R. (1988) Use of antimicrobial containing acrylic strips in the treatment of chronic periodontal disease. A three month follow-up study. *J Periodontol*; 59(9): 557-564
- Addy, M., Rawle, L., Handley, R., Newman, H.N., Coventry, J.F. (1982) The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery. *J Periodontol*; 53(11): 693-699
- Addy, M., Roberts, W.R. (1981) Comparison of the bisbiguanide antiseptics alexidine and chlorhexidine. II. Clinical and in vitro staining properties. *J Clin Periodontol*; 8(3): 220-230
- Albandar, J.M., Tinoco, E.M. (2002) Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol 2000*; 29: 153-176
- Aleksejuniene, J., Holst, D., Eriksen, H.M., Gjermo, P. (2002) Psychosocial stress, lifestyle and periodontal health. *J Clin Periodontol*; 29(4): 326-335
- Alleyn, C.D., O'Neal, R.B., Strong, S.L., Scheidt, M.J., Van Dyke, T.E., McPherson, J.C. (1991) The effect of chlorhexidine treatment of root surfaces on the attachment of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol*; 62(7): 434-438
- Alliot-Licht, B., Jean, A., Gregoire, M. (1994) Comparative effect of calcium hydroxide and hydroxyapatite on the cellular activity of human pulp fibroblasts in vitro. *Arch Oral Biol*; 39(6): 481-489
- Almqvist, H., Luthman, J. (1988) Gingival and mucosal reactions after intensive chlorhexidine gel treatment with or without oral hygiene measures. *Scand J Dent Res*; 96(6): 557-560
- Araujo, M.W., Hovey, K.M., Benedek, J.R., Grossi, S.G., Dorn, J., Wactawski-Wende, J., Genco, R.J., Trevisan, M. (2003) Reproducibility of probing depth measurement using a constant-force electronic probe: analysis of inter- and intraexaminer variability. *J Periodontol*; 74(12): 1736-1740
- Armitage, G.C. (2002) Classifying periodontal diseases--a long-standing dilemma. *Periodontol 2000*; 30: 9-23
- Arweiler, N., Ilse, A. (2007) Niedrig dosierte Chlorhexidinpräparate. *Oralprophylaxe*; 29(1): 16-21

- Asikainen, S., Chen, C. (1999) Oral ecology and person-to-person transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000; 20: 65-81
- Azmak, N., Atilla, G., Luoto, H., Sorsa, T. (2002) The effect of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol*; 73(6): 608-615
- Balto, K.A. (2007) Calcium hydroxide has limited effectiveness in eliminating bacteria from human root canal. *Evid Based Dent*; 8(1): 15-16
- Barkvoll, P., Attramadal, A. (1989) Effect of nystatin and chlorhexidine digluconate on *Candida albicans*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 67(3): 279-281
- Barnhart, B.D., Chuang, A., Lucca, J.J., Roberts, S., Liewehr, F., Joyce, A.P. (2005) An in vitro evaluation of the cytotoxicity of various endodontic irrigants on human gingival fibroblasts. *J Endod*; 31(8): 613-615
- Barthel, C.R., Levin, L.G., Reisner, H.M., Trope, M. (1997) TNF-alpha release in monocytes after exposure to calcium hydroxide treated *Escherichia coli* LPS. *Int Endod J*; 30(3): 155-159
- Bassetti, C., Kallenberger, A. (1980) Influence of chlorhexidine rinsing on the healing of oral mucosa and osseous lesions. *J Clin Periodontol*; 7(6): 443-456
- Bayramoglu, G., Alemdaroglu, T., Kedici, S., Aksut, A.A. (2000) The effect of pH on the corrosion of dental metal alloys. *J Oral Rehabil*; 27(7): 563-575
- Beikler, T., Karch, H., Flemmig, T.F. (2005) Microbiologic diagnosis in periodontal therapy. Joint statement of the German Society of Periodontology (DGP) and the German Society of Dental, Oral, and Maxillofacial Medicine (DGZMK) *Dtsch Zahnärztl Z*; 60(12): 660-662
- Beikler, T., Schnitzer, S., Abdeen, G., Ehmke, B., Eisenacher, M., Flemmig, T.F. (2006) Sampling strategy for intraoral detection of periodontal pathogens before and following periodontal therapy. *J Periodontol*; 77(8): 1323-1332
- Beirne, P., Clarkson, J.E., Worthington, H.V. (2007) Recall intervals for oral health in primary care patients. *Cochrane Database Syst Rev*; (4): CD004346
- Beirne, P., Forgie, A., Clarkson, J., Worthington, H.V. (2005) Recall intervals for oral health in primary care patients. *Cochrane Database Syst Rev*; (2): CD004346
- Binnie, W.H., Mitchell, D.F. (1973) Induced calcification in the subdermal tissues of the rat. *J Dent Res*; 52(5): 1087-1091
- Blomlof, L., Lengheden, A., Lindskog, S. (1992) Endodontic infection and calcium hydroxide-treatment. Effects on periodontal healing in mature and immature replanted monkey teeth. *J Clin Periodontol*; 19(9 Pt 1): 652-658

- Blomlof, L., Lindskog, S., Hammarstrom, L. (1988) Influence of pulpal treatments on cell and tissue reactions in the marginal periodontium. *J Periodontol*; 59(9): 577-583
- Bollen, C.M., Quirynen, M. (1996) Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. *J Periodontol*; 67(11): 1143-1158
- Botero, J.E., Parra, B., Jaramillo, A., Contreras, A. (2007) Subgingival Human Cytomegalovirus Correlates With Increased Clinical Periodontal Parameters and Bacterial Coinfection in Periodontitis. *J Periodontol*; 78(12): 2303-2310
- Boutaga, K., Savelkoul, P.H., Winkel, E.G., van Winkelhoff, A.J. (2007) Comparison of subgingival bacterial sampling with oral lavage for detection and quantification of periodontal pathogens by real-time polymerase chain reaction. *J Periodontol*; 78(1): 79-86
- Boutaga, K., van Winkelhoff, A.J., Vandenbroucke-Grauls, C.M., Savelkoul, P.H. (2003) Comparison of real-time PCR and culture for detection of *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque samples. *J Clin Microbiol*; 41(11): 4950-4954
- Boutaga, K., van Winkelhoff, A.J., Vandenbroucke-Grauls, C.M., Savelkoul, P.H. (2005) Periodontal pathogens: a quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol*; 45(2): 191-199
- Boyce, S.T., Warden, G.D., Holder, I.A. (1995) Cytotoxicity testing of topical antimicrobial agents on human keratinocytes and fibroblasts for cultured skin grafts. *J Burn Care Rehabil*; 16(2 Pt 1): 97-103
- Breault, L.G., Schuster, G.S., Billman, M.A., Hanson, B.S., 3rd, Kudryk, V.L., Pashley, D.H., Runner, R.R., McPherson, J.C., 3rd (1995) The effects of intracanal medicaments, fillers, and sealers on the attachment of human gingival fibroblasts to an exposed dentin surface free of a smear layer. *J Periodontol*; 66(7): 545-551
- Bruhn, G., Netuschil, L., St., R., Brex, M., Hoffmann, T. (2002) Klinische Wirkung von subdosierten Chlorhexidin-Präparaten. *Oralprophylaxe*; 24(3): 113-116
- Buck, R.A., Cai, J., Eleazer, P.D., Staat, R.H., Hurst, H.E. (2001) Detoxification of endotoxin by endodontic irrigants and calcium hydroxide. *J Endod*; 27(5): 325-327
- Buduneli, E., Aksoy, O., Kose, T., Atilla, G. (2004) Accuracy and reproducibility of two manual periodontal probes. An in vitro study. *J Clin Periodontol*; 31(10): 815-819
- Burchard, W.B., Cobb, C.M., Drisko, C.L., Killoy, W.J. (1991) Effects of chlorhexidine and stannous fluoride on fibroblast attachment to different implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 6(4): 418-426

- Bystrom, A., Claesson, R., Sundqvist, G. (1985) The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endod Dent Traumatol*; 1(5): 170-175
- Caglar, E., Kargul, B., Tanboga, I. (2005) Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis*; 11(3): 131-137
- Caton, J.G., Armitage, G.C., Mariotti, A.C., Holmstrup, P., Flemmig, T.F., Tonetti, M.S., Mombelli, A., Kinane, D.F., Rowland, R.W., Novak, J.M., Meng, H.X., Blieden, T.M., Pini Prato, G.P., Hallmon, W.W. (1999) 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology*; 4(1): 1-112
- Cavalcanti, B.N., Rode, S.M., Marques, M.M. (2005) Cytotoxicity of substances leached or dissolved from pulp capping materials. *Int Endod J*; 38(8): 505-509
- Chen, C., Slots, J. (1999) Microbiological tests for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000*; 20: 53-64
- Claffey, N., Nylund, K., Kiger, R., Garrett, S., Egelberg, J. (1990) Diagnostic predictability of scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth for probing attachment loss. 3 1/2 years of observation following initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol*; 17(2): 108-114
- Cline, N.V., Layman, D.L. (1992) The effects of chlorhexidine on the attachment and growth of cultured human periodontal cells. *J Periodontol*; 63(7): 598-602
- Cobb, C.M. (2002) Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*; 29 Suppl 2: 6-16
- Cosyn, J., Sabzevar, M.M. (2005) A systematic review on the effects of subgingival chlorhexidine gel administration in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol*; 76(11): 1805-1813
- Cosyn, J., Sabzevar, M.M. (2007) Subgingival Chlorhexidine Varnish Administration as an Adjunct to Same-Day Full-Mouth Root Planing. II. Microbiological Observations. *J Periodontol*; 78(3): 438-445
- Cosyn, J., Wyn, I., De Rouck, T., Moradi Sabzevar, M. (2006) Clinical benefits of subgingival chlorhexidine varnish application as an adjunct to same-day full-mouth root planing: a pilot study. *J Periodontol*; 77(6): 1074-1079
- Cosyn, J., Wyn, I., De Rouck, T., Sabzevar, M.M. (2006) Long-term clinical effects of a chlorhexidine varnish implemented treatment strategy for chronic periodontitis. *J Periodontol*; 77(3): 406-415
- Cosyn, J., Wyn, I., De Rouck, T., Sabzevar, M.M. (2007) Subgingival Chlorhexidine Varnish Administration as an Adjunct to Same-Day Full-Mouth Root Planing. I. Clinical Observations. *J Periodontol*; 78(3): 430-437

- Craig, R.G., Zuroff, M., Rosenberg, P.A. (1997) The effect of endodontic materials on periodontal ligament cell proliferation, alkaline phosphatase activity, and extracellular matrix protein synthesis in vitro. *J Endod*; 23(8): 494-498
- Crane, L.E. (2006) Hard tissue barrier formation after pulp capping? *Evid Based Dent*; 7(4): 95
- Cugini, M.A., Haffajee, A.D., Smith, C., Kent, R.L., Jr., Socransky, S.S. (2000) The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol*; 27(1): 30-36
- Curtis, M.A., Slaney, J.M., Aduse-Opoku, J. (2005) Critical pathways in microbial virulence. *J Clin Periodontol*; 32 Suppl 6: 28-38
- Da Silva, G.N., De Camargo, E.A., Salvadori, D.M., Ribeiro, D.A. (2007) Genetic damage in human peripheral lymphocytes exposed to antimicrobial endodontic agents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 104(2): e58-61
- Dalkyz, M., Ozcan, A., Yapar, M., Gokay, N., Yuncu, M. (2000) Evaluation of the effects of different biomaterials on bone defects. *Implant Dent*; 9(3): 226-235
- Dammaschke, T., Schneider, U., Stratmann, U., Yoo, J.M., Schafer, E. (2005) Effect of root canal dressings on the regeneration of inflamed periapical tissue. *Acta Odontol Scand*; 63(3): 143-152
- Damour, O., Hua, S.Z., Lasne, F., Villain, M., Rousselle, P., Collombel, C. (1992) Cytotoxicity evaluation of antiseptics and antibiotics on cultured human fibroblasts and keratinocytes. *Burns*; 18(6): 479-485
- Davey, M.E., Costerton, J.W. (2006) Molecular genetics analyses of biofilm formation in oral isolates. *Periodontol 2000*; 42: 13-26
- Davies, A. (1973) The mode of action of chlorhexidine. *J Periodontal Res Suppl*; 12: 68-75
- De Bruyne, M.A., De Moor, R.J., Raes, F.M. (2000) Necrosis of the gingiva caused by calcium hydroxide: a case report. *Int Endod J*; 33(1): 67-71
- De Jong, H.P., Schakenraad, J.M., Busscher, H.J. (1988) Spreading of human fibroblasts on pretreated human root dentine. *J Biol Buccale*; 16(1): 31-34
- De Moor, R.J., De Witte, A.M. (2002) Periapical lesions accidentally filled with calcium hydroxide. *Int Endod J*; 35(11): 946-958
- De Oliveira, L.D., Jorge, A.O., Carvalho, C.A., Koga-Ito, C.Y., Valera, M.C. (2007) In vitro effects of endodontic irrigants on endotoxins in root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 104: 135-142
- Dick, D.S., Shaw, J.R. (1966) The infectious and transmissible nature of the periodontal syndrome of the rice rat. *Arch Oral Biol*; 11(11): 1095-1108

- Dick, W.F. (1998) [Evidence-based emergency medicine]. *Anaesthesist*; 47(12): 957-967
- Dietz, G. (1981) Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen der medikamentösen Wurzelfüllpaste Gangraena-Merz. *Dtsch Zahnärztl Z*; 36: 382-385
- Dietz, G. (1985) Gangraena-Merz Wurzelfüllpaste. Klinische Prüfung von 73 Zahnärzten an 1158 Patienten. *Zahnärztliche Welt*; 94: 407-411
- Dietz, G., Bartholmes, P. (1998) Calciumhydroxid und Knochenregeneration. Induzierte Osteogenese in Experiment und Klinik aus Sicht der Zahnmedizin. Byblos Verlag, München
- Dietz, G.H., Lazzerini, L., Brunelli, M., Stratul, S.I. (2003) Ist Osteoinductal ein osteostimulatives Knochenersatzmaterial? - Übersicht relevanter Erkenntnisse - Teil 1: Biochemische, tierexperimentelle und klinische Untersuchungen. *ZWR*; 112(9): 395-399
- Edlund, C., Hedberg, M., Nord, C.E. (1996) Antimicrobial treatment of periodontal diseases disturbs the human ecology: a review. *J Chemother*; 8(5): 331-341
- El Karim, I., Kennedy, J., Hussey, D. (2007) The antimicrobial effects of root canal irrigation and medication. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 103(4): 560-569
- Ellen, R.P., Galimanas, V.B. (2005) Spirochetes at the forefront of periodontal infections. *Periodontol 2000*; 38: 13-32
- Emmadi, P., Ambalavanan, N., Ramakrishnan, T., Vijayalakshmi, R. (2008) Effect of three commercial mouth rinses on cultured human gingival fibroblast: An in vitro study. *Indian J Dent Res*; 19(1): 29-35
- Estrela, C., Bammann, L.L., Pimenta, F.C., Pecora, J.D. (2001) Control of microorganisms in vitro by calcium hydroxide pastes. *Int Endod J*; 34(5): 341-345
- Estrela, C., Pecora, J.D., Souza-Neto, M.D., Estrela, C.R., Bammann, L.L. (1999) Effect of vehicle on antimicrobial properties of calcium hydroxide pastes. *Braz Dent J*; 10(2): 63-72
- Estrela, C., Pimenta, F.C., Ito, I.Y., Bammann, L.L. (1998) In vitro determination of direct antimicrobial effect of calcium hydroxide. *J Endod*; 24(1): 15-17
- Estrela, C., Pimenta, F.C., Ito, I.Y., Bammann, L.L. (1999) Antimicrobial evaluation of calcium hydroxide in infected dentinal tubules. *J Endod*; 25(6): 416-418
- Evanov, C., Liewehr, F., Buxton, T.B., Joyce, A.P. (2004) Antibacterial efficacy of calcium hydroxide and chlorhexidine gluconate irrigants at 37 degrees C and 46 degrees C. *J Endod*; 30(9): 653-657
- Fava, L.R., Saunders, W.P. (1999) Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *Int Endod J*; 32(4): 257-282

- Faveri, M., Gursky, L.C., Feres, M., Shibli, J.A., Salvador, S.L., de Figueiredo, L.C. (2006) Scaling and root planing and chlorhexidine mouthrinses in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*; 33(11): 819-828
- Filippi, A., Irnich, G., Kirschner, H., Pohl, Y. (2000) Lokale Beeinflussbarkeit der Wundheilung nach Osteotomie dritter Molaren. *Quintessenz*; 51(4): 337-433
- Fives-Taylor, P.M., Meyer, D.H., Mintz, K.P., Brissette, C. (1999) Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol 2000*; 20: 136-167
- Freeman, K., Ludington, J.R., Jr., Svec, T.A., Pinero, G.J., Hoover, J. (1994) Continuously infused calcium hydroxide: its influence on hard tissue repair. *J Endod*; 20(6): 272-275
- Friedman, M., Golomb, G. (1982) New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use. I. Development and kinetics of release. *J Periodontal Res*; 17(3): 323-328
- Garvey, L.H., Roed-Petersen, J., Husum, B. (2001) Anaphylactic reactions in anaesthetised patients - four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand*; 45(10): 1290-1294
- Geenen, C., Stavropoulos, A., Karring, T., Sculean, A. (2007) Effekt einer öligen Calciumhydroxidsuspension (Osteora) in Kombination mit der gesteuerten Knochenregeneration. *Dtsch Zahnärztl Z*; 62(5): 331-336
- Genco, R.J. (1996) Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol*; 67(10 Suppl): 1041-1049
- Genco, R.J., Ho, A.W., Grossi, S.G., Dunford, R.G., Tedesco, L.A. (1999) Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol*; 70(7): 711-723
- Genco, R.J., Loe, H. (1993) The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol 2000*; 2: 98-116
- Gendron, R., Grenier, D., Sorsa, T., Mayrand, D. (1999) Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8, and 9 by chlorhexidine. *Clin Diagn Lab Immunol*; 6(3): 437-439
- Gent, J.F., Frank, M.E., Hettinger, T.P. (2002) Taste confusions following chlorhexidine treatment. *Chem Senses*; 27(1): 73-80
- Georgopoulou, M., Kontakiotis, E., Nakou, M. (1993) In vitro evaluation of the effectiveness of calcium hydroxide and paramonochlorophenol on anaerobic bacteria from the root canal. *Endod Dent Traumatol*; 9(6): 249-253
- Gibbs, C.H., Hirschfeld, J.W., Lee, J.G., Low, S.B., Magnusson, I., Thousand, R.R., Yerneni, P., Clark, W.B. (1988) Description and clinical evaluation of a new computerized periodontal probe--the Florida probe. *J Clin Periodontol*; 15(2): 137-144

- Goldschmidt, P., Cogen, R., Taubman, S. (1977) Cytopathologic effects of chlorhexidine on human cells. *J Periodontol*; 48(4): 212-215
- Gomes, B.P., Vianna, M.E., Sena, N.T., Zaia, A.A., Ferraz, C.C., de Souza Filho, F.J. (2006) In vitro evaluation of the antimicrobial activity of calcium hydroxide combined with chlorhexidine gel used as intracanal medicament. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 102(4): 544-550
- Gonzales, J.R., Herrmann, J.M., Michel, J., Vonholt, J., Meyle, J. (2000) Mikrobiologische Diagnostik in der Parodontologie. *Parodontologie*; 11(1): 9-15
- Gonzales, J.R., Herrmann, J.M., Schürmann, A., Vonholt, J., Meyle, J. (1999) Elektronische Parodontitisdiagnostik. *Parodontologie*; 10(4): 339-356
- Gonzales, J.R., Mann, M., Stelzig, J., Bodeker, R.H., Meyle, J. (2007) Single-nucleotide polymorphisms in the IL-4 and IL-13 promoter region in aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*; 34(6): 473-479
- Graham, L., Cooper, P.R., Cassidy, N., Nor, J.E., Sloan, A.J., Smith, A.J. (2006) The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components. *Biomaterials*; 27(14): 2865-2873
- Granchi, D., Stea, S., Ciapetti, G., Cavedagna, D., Stea, S., Pizzoferrato, A. (1995) Endodontic cements induce alterations in the cell cycle of in vitro cultured osteoblasts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 79(3): 359-366
- Greenstein, G., Polson, A. (1998) The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review. *J Periodontol*; 69(5): 507-520
- Grenier, D. (1993) Reduction of proteolytic degradation by chlorhexidine. *J Dent Res*; 72(3): 630-633
- Grenier, D., Bertrand, J., Mayrand, D. (1995) *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles promote bacterial resistance to chlorhexidine. *Oral Microbiol Immunol*; 10(5): 319-320
- Gronroos, L., Matto, J., Saarela, M., Luoma, A.R., Luoma, H., Jousimies-Somer, H., Pyhala, L., Asikainen, S., Alaluusua, S. (1995) Chlorhexidine susceptibilities of mutans streptococcal serotypes and ribotypes. *Antimicrob Agents Chemother*; 39(4): 894-898
- Guigand, M., Pellen-Mussi, P., Le Goff, A., Vulcain, J.M., Bonnaure-Mallet, M. (1999) Evaluation of the cytocompatibility of three endodontic materials. *J Endod*; 25(6): 419-423
- Haenni, S., Schmidlin, P.R., Mueller, B., Sener, B., Zehnder, M. (2003) Chemical and antimicrobial properties of calcium hydroxide mixed with irrigating solutions. *Int Endod J*; 36(2): 100-105

- Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Dibart, S., Smith, C., Kent, R.L., Jr., Socransky, S.S. (1997) The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*; 24(5): 324-334
- Haffajee, A.D., Socransky, S.S. (1992) Effect of sampling strategy on the false-negative rate for detection of selected subgingival species. *Oral Microbiol Immunol*; 7(1): 57-59
- Haffajee, A.D., Socransky, S.S. (2006) Introduction to microbial aspects of periodontal biofilm communities, development and treatment. *Periodontol 2000*; 42: 7-12
- Ham, K.A., Witherspoon, D.E., Gutmann, J.L., Ravindranath, S., Gait, T.C., Opperman, L.A. (2005) Preliminary evaluation of BMP-2 expression and histological characteristics during apexification with calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate. *J Endod*; 31(4): 275-279
- Hamp, S.E., Rosling, B., Lindhe, J. (1975) Effect of chlorhexidine on gingival wound healing in the dog. A histometric study. *J Clin Periodontol*; 2(3): 143-152
- Hanes, P.J., Purvis, J.P. (2003) Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol*; 8(1): 79-98
- Hanks, C.T., Bergenholtz, G., Kim, J.S. (1983) Protein synthesis in vitro, in the presence of Ca(OH)₂-containing pulp-capping medicaments. *J Oral Pathol*; 12(5): 356-365
- Harthroth, B., Seyfahrt, I., Conrads, G. (1999) Sampling of periodontal pathogens by paper points: evaluation of basic parameters. *Oral Microbiol Immunol*; 14(5): 326-330
- Hasselgren, G., Olsson, B., Cvek, M. (1988) Effects of calcium hydroxide and sodium hypochlorite on the dissolution of necrotic porcine muscle tissue. *J Endod*; 14(3): 125-127
- Helgeland, K., Heyden, G., Rolla, G. (1971) Effect of chlorhexidine on animal cells in vitro. *Scand J Dent Res*; 79(3): 209-215
- Hellden, L., Lundgren, D., Heyden, G. (1974) Effect of chlorhexidine gluconate on granulation tissue. *J Periodontal Res*; 9(4): 255-259
- Hermann, B.W. (1951) *Biologische Wurzelbehandlung*. Eigenverlag, Frankfurt a.M.
- Heyden, G. (1973) Relation between locally high concentration of chlorhexidine and staining as seen in the clinic. *J Periodontal Res Suppl*; 12: 76-80
- Hillman, J.D., Socransky, S.S. (1987) Replacement therapy of the prevention of dental disease. *Adv Dent Res*; 1(1): 119-125
- Holt, S.C., Ebersole, J.L. (2005) *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol 2000*; 38: 72-122

- Houle, M.A., Grenier, D., Plamondon, P., Nakayama, K. (2003) The collagenase activity of *Porphyromonas gingivalis* is due to Arg-gingipain. *FEMS Microbiol Lett*; 221(2): 181-185
- Huang, F.M., Tai, K.W., Chou, M.Y., Chang, Y.C. (2002) Cytotoxicity of resin-, zinc oxide-eugenol-, and calcium hydroxide-based root canal sealers on human periodontal ligament cells and permanent V79 cells. *Int Endod J*; 35(2): 153-158
- Ishikawa, I. (2007) Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontol 2000*; 43: 9-13
- Ito, T., Shibukawa, Y., Amano, H., Kawai, H., Yamada, S.: Effect of calcium hydroxide paste on bone formation. IADR/AADR/CADR 80th General Session, 2002 San Diego.
- Jarvinen, H., Pienihakkinen, K., Huovinen, P., Tenovuo, J. (1995) Susceptibility of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* to antimicrobial agents after short-term oral chlorhexidine treatments. *Eur J Oral Sci*; 103(1): 32-35
- Jaunberzins, A., Gutmann, J.L., Witherspoon, D.E., Harper, R.P. (2000) Effects of calcium hydroxide and transforming [correction of tumor] growth factor-beta on collagen synthesis in subcultures I and V of osteoblasts. *J Endod*; 26(9): 494-499
- Jaunberzins, A., Gutmann, J.L., Witherspoon, D.E., Harper, R.P. (2000) TGF-beta 1 alone and in combination with calcium hydroxide is synergistic to TGF-beta 1 production by osteoblasts in vitro. *Int Endod J*; 33(5): 421-426
- Jenkins, W.M., Papapanou, P.N. (2001) Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents. *Periodontol 2000*; 26: 16-32
- Jervoe-Storm, P.M., Alahdab, H., Koltzsch, M., Fimmers, R., Jepsen, S. (2007) Comparison of curet and paper point sampling of subgingival bacteria as analyzed by real-time polymerase chain reaction. *J Periodontol*; 78(5): 909-917
- Jiang, J., Zuo, J., Chen, S.H., Holliday, L.S. (2003) Calcium hydroxide reduces lipopolysaccharide-stimulated osteoclast formation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 95(3): 348-354
- Jones, C.G. (1997) Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000*; 15: 55-62
- Jorgensen, M.G., Safarian, A., Daneshmand, N., Keim, R.J., Slots, J. (2004) Initial antimicrobial effect of controlled-release doxycycline in subgingival sites. *J Periodontal Res*; 39(5): 315-319
- Kaldahl, W.B., Kalkwarf, K.L., Patil, K.D., Molvar, M.P. (1990) Relationship of gingival bleeding, gingival suppuration, and supragingival plaque to attachment loss. *J Periodontol*; 61(6): 347-351

- Kalkwarf, K.L., Kaldahl, W.B., Patil, K.D. (1986) Comparison of manual and pressure-controlled periodontal probing. *J Periodontol*; 57(8): 467-471
- Kasaj, A., Sculean, A., Arweiler, N.B., Zafiropoulos, G.G., Willershausen, B. (2005) Die Behandlung der lokalisierten aggressiven Parodontitis mit einer öligen Kalziumhydroxid-Suspension - ein klinischer Fallbericht. *Dent Implantol*; 9(3): 204-210
- Kasaj, A., Willershausen, B., Berakdar, M., Tekyatan, H., Sculean, A. (2006) Effect of an oily calcium hydroxide suspension on early wound healing after nonsurgical periodontal therapy. *Clin Oral Investig*; 10(1): 72-76
- Kasaj, A., Willershausen, B., Jewszyk, N., Schmidt, M. (2007) Effect of an oily calcium hydroxide suspension (Osteoinductal) on human periodontal fibroblasts. An in vitro study. *Eur J Med Res*; 12(6): 268-272
- Killoy, W.J. (1998) Chemical treatment of periodontitis: local delivery of antimicrobials. *Int Dent J*; 48(3 Suppl 1): 305-315
- Killoy, W.J. (1998) The use of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol*; 25(11 Pt 2): 953-958; discussion 978-959
- Killoy, W.J. (2002) The clinical significance of local chemotherapies. *J Clin Periodontol*; 29 Suppl 2: 22-29
- Kim, M., Kim, B., Yoon, S. (2001) Effect on the healing of periapical perforations in dogs of the addition of growth factors to calcium hydroxide. *J Endod*; 27(12): 734-737
- Kinane, D.F. (1999) Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol*; 4(1): 54-64
- Kinane, D.F., Bartold, P.M. (2007) Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000*; 43: 278-293
- Kinane, D.F., Hart, T.C. (2003) Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*; 14(6): 430-449
- Kinane, D.F., Shiba, H., Hart, T.C. (2005) The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000*; 39: 91-117
- Kitamura, C., Ogawa, Y., Morotomi, T., Terashita, M. (2003) Differential induction of apoptosis by capping agents during pulp wound healing. *J Endod*; 29(1): 41-43
- Klaiber, B., Mittermayer, C., Kaden, P., Schwechten, I. (1981) Toxizitätsbestimmung von Wurzelfüllmaterialien und deren einzelnen Komponenten in der Zellkultur. *Dtsch Zahnärztl Z*; 36(4): 212-216
- Klimm, W., Janz, S., Gabert, A. (1989) Experimentelle Untersuchungen zur Genotoxizität verschiedener Wurzelkanalantiseptika im SOS-Chromotest. *Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl*; 77(2): 128-130

- Kohal, R.J., Hürzeler, M.B., Schneider, S.R., Riede, U.N., Caffesse, R.G. (1997) The effect of a calcium hydroxide paste on wound healing and osseointegration of dental implants. A pilot study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res*; 8(5): 375-385
- Kolenbrander, P.E., Palmer, R.J., Jr., Rickard, A.H., Jakubovics, N.S., Chalmers, N.I., Diaz, P.I. (2006) Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol 2000*; 42: 47-79
- Kozai, K., Wang, D.S., Sandham, H.J., Phillips, H.I. (1991) Changes in strains of mutans streptococci induced by treatment with chlorhexidine varnish. *J Dent Res*; 70(9): 1252-1257
- Kozlovsky, A., Artzi, Z., Hirshberg, A., Israeli-Tobias, C., Reich, L. (2007) Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats. *J Clin Periodontol*; 34(2): 164-171
- Krauthaim, A.B., Jermann, T.H., Bircher, A.J. (2004) Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis*; 50(3): 113-116
- Krigar, D.M. (2005) Comparison of sampling techniques for detection of bacteria in plaques by PCR. *Dtsch Zahnärztl Z*; 60(4): 219-240
- Krigar, D.M. (2006) Comparison of sampling techniques for detection of bacteria in plaques by PCR. *Dtsch Zahnärztl Z*; 60(4): 219-240
- Krigar, D.M., Kaltschmitt, J., Krieger, J.K., Eickholz, P. (2007) Two subgingival plaque-sampling strategies used with RNA probes. *J Periodontol*; 78(1): 72-78
- Lang, N.P., Adler, R., Joss, A., Nyman, S. (1990) Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*; 17(10): 714-721
- Lang, N.P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F.A., Siegrist, B.E. (1986) Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol*; 13(6): 590-596
- Lang, N.P., Ramseier-Grossmann, K. (1981) Optimal dosage of chlorhexidine digluconate in chemical plaque control when applied by the oral irrigator. *J Clin Periodontol*; 8(3): 189-202
- Lang, N.P., Schild, U., Bragger, U. (1994) Effect of chlorhexidine (0.12%) rinses on periodontal tissue healing after tooth extraction. (I). Clinical parameters. *J Clin Periodontol*; 21(6): 415-421
- Lange, D.E., Plagmann, H.C., Eenboom, A., Promesberger, A. (1977) Klinische Bewertungsverfahren zur Objektivierung der Mundhygiene. *Dtsch Zahnärztl Z*; 32(44)
- Larsen, T., Fiehn, N.E. (1996) Resistance of *Streptococcus sanguis* biofilms to antimicrobial agents. *Apmis*; 104(4): 280-284

- Lavanchy, D.L., Bickel, M., Baehni, P.C. (1987) The effect of plaque control after scaling and root planing on the subgingival microflora in human periodontitis. *J Clin Periodontol*; 14(5): 295-299
- Law, A., Messer, H. (2004) An evidence-based analysis of the antibacterial effectiveness of intracanal medicaments. *J Endod*; 30(10): 689-694
- Lee, Y., Straffon, L.H., Welch, K.B., Loesche, W.J. (2006) The transmission of anaerobic periodontopathic organisms. *J Dent Res*; 85(2): 182-186
- Lengheden, A. (1994) Influence of pH and calcium on growth and attachment of human fibroblasts in vitro. *Scand J Dent Res*; 102(2): 130-136
- Lengheden, A., Jansson, L. (1995) pH effects on experimental wound healing of human fibroblasts in vitro. *Eur J Oral Sci*; 103(3): 148-155
- Li, J., Helmerhorst, E.J., Leone, C.W., Troxler, R.F., Yaskell, T., Haffajee, A.D., Socransky, S.S., Oppenheim, F.G. (2004) Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. *J Appl Microbiol*; 97(6): 1311-1318
- Lindhe, J., Hamp, S.E., Loe, H., Schiott, C.R. (1970) Influence of topical application of chlorhexidine on chronic gingivitis and gingival wound healing in the dog. *Scand J Dent Res*; 78(6): 471-478
- Listgarten, M.A., Hellden, L. (1978) Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J Clin Periodontol*; 5(2): 115-132
- Loe, H., Schiott, C.R. (1970) The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodontal Res*; 5(2): 79-83
- Loesche, W.J. (1992) The specific plaque hypothesis and the antimicrobial treatment of periodontal disease. *Dent Update*; 19(2): 68, 70-62, 74
- Loesche, W.J., Syed, S.A., Schmidt, E., Morrison, E.C. (1985) Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J Periodontol*; 56(8): 447-456
- Loomer, P.M. (2004) Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000*; 34: 49-56
- Lynch, J.E., Hinders, M.K. (2002) Ultrasonic device for measuring periodontal attachment levels. *Rev Sci Instrum*; 73(7): 2686-2693
- Mackenzie, I.C. (1974) The effects of oral administration of chlorhexidine on the rate of regeneration of epithelia of the oral mucosa and skin of mice. *J Periodontal Res*; 9(3): 181-187
- Mackenzie, I.C., Nuki, K., Loe, H., Schiott, C.R. (1976) Two years oral use of chlorhexidine in man. V. Effects on stratum corneum of oral mucosa. *J Periodontal Res*; 11(3): 165-171

- Magnusson, I., Lindhe, J., Yoneyama, T., Liljenberg, B. (1984) Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol*; 11(3): 193-207
- Mariotti, A.J., Rumpf, D.A. (1999) Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. *J Periodontol*; 70(12): 1443-1448
- Marsh, P., Martin, V.M. (1991) *Oral microbiology*. Reed Educational and Professional Publishing Ltd.,
- Marsh, P.D. (1992) Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. *J Dent Res*; 71(7): 1431-1438
- Marsh, P.D. (2003) Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*; 149(Pt 2): 279-294
- Marsh, P.D. (2005) Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol*; 32 Suppl 6: 7-15
- Marsh, P.D. (2006) Dental diseases--are these examples of ecological catastrophes? *Int J Dent Hyg*; 4 Suppl 1: 3-10; discussion 50-12
- Mengel, R., Stelzel, M., Tsalikis, L., Zimmermann, A. (1991) Anwendung von Indizes in der täglichen Zahnarztpraxis. *Parodontologie*; 2(2): 173-180
- Merten, H.A., Dietz, G.H. (1999) Klinische Beobachtungen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen bei Anwendung von Osteoinductal. Teil 1: Tierexperimentelle Voruntersuchung. *ZWR*; 108(11): 675-677
- Merten, H.A., Dietz, G.H. (1999) Klinische Beobachtungen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen bei Anwendung von Osteoinductal. Teil 2: Klinische Anwendungen. *ZWR*; 108(12): 748-752
- Mettes, D. (2005) Insufficient evidence to support or refute the need for 6-monthly dental check-ups. What is the optimal recall frequency between dental checks? *Evid Based Dent*; 6(3): 62-63
- Meyle, J. (2005) *Praxis der Zahnheilkunde - Parodontologie*, Kapitel 3: Indizes. Urban & Fischer, München - Jena
- Meyle, J., Gonzales, J.R. (2001) Influences of systemic diseases on periodontitis in children and adolescents. *Periodontol 2000*; 26: 92-112
- Meyle, J., Hoffmann, T., Bengel, W. (2002) *Klassifikation der Parodontalerkrankungen*. Quintessenz, Berlin
- Micheelis, W. (2006) *Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV)*. Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln
- Mitchell, D.F., Shankwalker, G.B. (1958) Osteogenic potential of calcium hydroxide and other materials in soft tissue and bone wounds. *J Dent Res*; 37(6): 1157-1163

- Miyamoto, T., Kumagai, T., Jones, J.A., Van Dyke, T.E., Nunn, M.E. (2006) Compliance as a prognostic indicator: retrospective study of 505 patients treated and maintained for 15 years. *J Periodontol*; 77(2): 223-232
- Mombelli, A., Gmur, R., Gobbi, C., Lang, N.P. (1994) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. II. Characterization of isolated strains and effect of mechanical periodontal treatment. *J Periodontol*; 65(9): 827-834
- Mombelli, A., Gmur, R., Gobbi, C., Lang, N.P. (1994) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment. *J Periodontol*; 65(9): 820-826
- Mombelli, A., Schmid, B., Rutar, A., Lang, N.P. (2000) Persistence patterns of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* after mechanical therapy of periodontal disease. *J Periodontol*; 71(1): 14-21
- Mombelli, A., Schmid, B., Rutar, A., Lang, N.P. (2002) Local antibiotic therapy guided by microbiological diagnosis. *J Clin Periodontol*; 29(8): 743-749
- Mousques, T., Listgarten, M.A., Phillips, R.W. (1980) Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodontal Res*; 15(2): 144-151
- Neiders, M.E., Weiss, L. (1972) The effects of chlorhexidine on cell detachment in vitro. *Arch Oral Biol*; 17(6): 961-967
- Neiders, M.E., Weiss, L. (1972) The effects of chlorhexidine treatment on the electrokinetic characteristics of enamel and cell adhesion to human enamel in vitro. *Arch Oral Biol*; 17(6): 949-960
- Nishimura, H., Higo, Y., Ohno, M., Tsutsui, T.W., Tsutsui, T. (2008) Ability of root canal antiseptics used in dental practice to induce chromosome aberrations in human dental pulp cells. *Mutat Res*; 649(1-2): 45-53
- Niwa, M., Milner, K.C., Ribic, E., Rudbach, J.A. (1969) Alteration of physical, chemical, and biological properties of endotoxin by treatment with mild alkali. *J Bacteriol*; 97(3): 1069-1077
- Noiri, Y., Okami, Y., Narimatsu, M., Takahashi, Y., Kawahara, T., Ebisu, S. (2003) Effects of chlorhexidine, minocycline, and metronidazole on *Porphyromonas gingivalis* strain 381 in biofilms. *J Periodontol*; 74(11): 1647-1651
- Oliveira, L.D., Leao, M.V., Carvalho, C.A., Camargo, C.H., Valera, M.C., Jorge, A.O., Unterkircher, C.S. (2005) In vitro effects of calcium hydroxide and polymyxin B on endotoxins in root canals. *J Dent*; 33(2): 107-114
- Olsson, H., Petersson, K., Rohlin, M. (2006) Formation of a hard tissue barrier after pulp cappings in humans. A systematic review. *Int Endod J*; 39(6): 429-442
- Oosterwaal, P.J., Mikx, F.H., Renggli, H.H. (1990) Clearance of a topically applied fluorescein gel from periodontal pockets. *J Clin Periodontol*; 17(9): 613-615

- Oosterwaal, P.J., Mikx, F.H., van 't Hof, M.A., Renggli, H.H. (1991) Comparison of the antimicrobial effect of the application of chlorhexidine gel, amine fluoride gel and stannous fluoride gel in debrided periodontal pockets. *J Clin Periodontol*; 18(4): 245-251
- Osborn, J., Stoltenberg, J., Huso, B., Aeppli, D., Pihlstrom, B. (1990) Comparison of measurement variability using a standard and constant force periodontal probe. *J Periodontol*; 61(8): 497-503
- Osborn, J.B., Stoltenberg, J.L., Huso, B.A., Aeppli, D.M., Pihlstrom, B.L. (1992) Comparison of measurement variability in subjects with moderate periodontitis using a conventional and constant force periodontal probe. *J Periodontol*; 63(4): 283-289
- Page, R.C., Kornman, K.S. (1997) The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*; 14(1): 9-11
- Page, R.C., Offenbacher, S., Schroeder, H.E., Seymour, G.J., Kornman, K.S. (1997) Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*; 14(1): 216-248
- Perez, F., Franchi, M., Peli, J.F. (2001) Effect of calcium hydroxide form and placement on root dentine pH. *Int Endod J*; 34(6): 417-423
- Perinetti, G., Paolantonio, M., Cordella, C., D'Ercole, S., Serra, E., Piccolomini, R. (2004) Clinical and microbiological effects of subgingival administration of two active gels on persistent pockets of chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*; 31(4): 273-281
- Perry, D.A., Taggart, E.J., Leung, A., Newburn, E. (1994) Comparison of a conventional probe with electronic and manual pressure-regulated probes. *J Periodontol*; 65(10): 908-913
- Piva, E., Tarquinio, S.B., Demarco, F.F., Silva, A.F., de Araujo, V.C. (2006) Immunohistochemical expression of fibronectin and tenascin after direct pulp capping with calcium hydroxide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 102(4): e66-71
- Polson, A.M., Southard, G.L., Dunn, R.L., Yewey, G.L., Godowski, K.C., Polson, A.P., Fulfs, J.C., Laster, L. (1996) Periodontal pocket treatment in beagle dogs using subgingival doxycycline from a biodegradable system. I. Initial clinical responses. *J Periodontol*; 67(11): 1176-1184
- Pucher, J.J., Daniel, J.C. (1992) The effects of chlorhexidine digluconate on human fibroblasts in vitro. *J Periodontol*; 63(6): 526-532
- Quirynen, M., Vogels, R., Peeters, W., van Steenberghe, D., Naert, I., Haffajee, A. (2006) Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clin Oral Implants Res*; 17(1): 25-37
- Ramberg, P., Sekino, S., Uzel, N.G., Socransky, S., Lindhe, J. (2003) Bacterial colonization during de novo plaque formation. *J Clin Periodontol*; 30(11): 990-995

- Rams, T.E., Slots, J. (1993) Comparison of two pressure-sensitive periodontal probes and a manual periodontal probe in shallow and deep pockets. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 13(6): 520-529
- Rasmussen, P., Mjor, I.A. (1971) Calcium hydroxide as an ectopic bone inductor in rats. *Scand J Dent Res*; 79(1): 24-30
- Rateitschak, K.H., Wolff, H.F., Rateitschak, E.M. (2003) *Parodontologie*. Thieme, Stuttgart - New York
- Rathe, F. (2007). Analyse von Polymorphismen der Interleukine 1, -4, -13 und des Fcγ-Rezeptors IIa bei Patienten mit aggressiver Parodontitis und einer Gruppe von parodontitisresistenten Probanden. Dissertation am Zentrum für Zahn-Mund- Kieferheilkunde, Poliklinik für Parodontologie, Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Reddy, M.S., Palcanis, K.G., Geurs, N.C. (1997) A comparison of manual and controlled-force attachment-level measurements. *J Clin Periodontol*; 24(12): 920-926
- Renvert, S., Wikstrom, M., Helmersson, M., Dahlen, G., Claffey, N. (1992) Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques. *J Periodontol*; 63(10): 797-801
- Rhemrev, G.E., Timmerman, M.F., Veldkamp, I., Van Winkelhoff, A.J., Van der Velden, U. (2006) Immediate effect of instrumentation on the subgingival microflora in deep inflamed pockets under strict plaque control. *J Clin Periodontol*; 33(1): 42-48
- Ribeiro, D.A. (2008) Do endodontic compounds induce genetic damage? A comprehensive review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 105(2): 251-256
- Ribeiro, D.A., Bazo, A.P., da Silva Franchi, C.A., Marques, M.E., Salvadori, D.M. (2004) Chlorhexidine induces DNA damage in rat peripheral leukocytes and oral mucosal cells. *J Periodontol Res*; 39(5): 358-361
- Ribeiro, D.A., Marques, M.E., Salvadori, D.M. (2004) Lack of genotoxicity of formocresol, paramonochlorophenol, and calcium hydroxide on mammalian cells by comet assay. *J Endod*; 30(8): 593-596
- Rodrigues, R.M., Goncalves, C., Souto, R., Feres-Filho, E.J., Uzeda, M., Colombo, A.P. (2004) Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *J Clin Periodontol*; 31(6): 420-427
- Roecher, W. (1995). Kalziumhydroxid und Knochenregeneration. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaftlichen Fakultät, Universität Witten/Herdecke.
- Ruppert, M., Schlagenhaut, U. (2004) Chlorhexidin in der Zahnheilkunde. *Quintessenz*; 55(1): 55-65

- Russell, A.D., Day, M.J. (1993) Antibacterial activity of chlorhexidine. *J Hosp Infect*; 25(4): 229-238
- Safavi, K.E., Nichols, F.C. (1993) Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *J Endod*; 19(2): 76-78
- Safavi, K.E., Nichols, F.C. (1994) Alteration of biological properties of bacterial lipopolysaccharide by calcium hydroxide treatment. *J Endod*; 20(3): 127-129
- Sathorn, C., Parashos, P., Messer, H. (2007) Antibacterial efficacy of calcium hydroxide intracanal dressing: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*; 40(1): 2-10
- Savitt, E.D., Keville, M.W., Peros, W.J. (1990) DNA probes in the diagnosis of periodontal microorganisms. *Arch Oral Biol*; 35 Suppl: 153S-159S
- Saxer, U.P., Mühlemann, H.R. (1975) Motivation und Aufklärung. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*; 85(9): 905-919
- Saxer, U.P., Turconi, B., Elsasser, C. (1977) Patient motivation with the papillary bleeding index. *J Prev Dent*; 4(4): 20-22
- Schiott, C.R. (1973) Effect of chlorhexidine on the microflora of the oral cavity. *J Periodontal Res Suppl*; 12: 7-10
- Schlagenhauf, U., Löst, C. (1991) Subgingivale Taschenspülungen in der systematischen Parodontaltherapie. *Parodontologie*; 2: 151-157
- Schmidt, H., Knöfler, G., Okun, M., Purschwitz, R., Strzelczyk, P., Brosteanu, O. (2000) Vergleich zweier Testmethoden zum Nachweis von parodontalpathogenen Keimen. *Quintessenz*; 51(4): 379-383
- Schwarz, F., Stratul, S.I., Herten, M., Beck, B., Becker, J., Sculean, A. (2006) Effect of an oily calcium hydroxide suspension (Osteoinductal) on healing of intrabony periodontal defects. A pilot study in dogs. *Clin Oral Investig*; 10(1): 29-34
- Seymour, R.A. (1982) The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in post-operative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol*; 23(5): 441-444
- Sheiham, A., Netuveli, G.S. (2002) Periodontal diseases in Europe. *Periodontol 2000*; 29: 104-121
- Shiloah, J., Patters, M.R. (1994) DNA probe analyses of the survival of selected periodontal pathogens following scaling, root planing, and intra-pocket irrigation. *J Periodontol*; 65(6): 568-575
- Shiloah, J., Patters, M.R. (1996) Repopulation of periodontal pockets by microbial pathogens in the absence of supportive therapy. *J Periodontol*; 67(2): 130-139
- Silness, J., Loe, H. (1964) Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*; 22: 121-135

- Silva, L., Nelson-Filho, P., Leonardo, M.R., Rossi, M.A., Pansani, C.A. (2002) Effect of calcium hydroxide on bacterial endotoxin in vivo. *J Endod*; 28(2): 94-98
- Siqueira, J.F., Jr., de Uzeda, M. (1998) Influence of different vehicles on the antibacterial effects of calcium hydroxide. *J Endod*; 24(10): 663-665
- Siqueira, J.F., Jr., Lopes, H.P. (1999) Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *Int Endod J*; 32(5): 361-369
- Siren, E.K., Haapasalo, M.P., Waltimo, T.M., Orstavik, D. (2004) In vitro antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine or iodine potassium iodide on *Enterococcus faecalis*. *Eur J Oral Sci*; 112(4): 326-331
- Slots, J. (1977) Microflora in the healthy gingival sulcus in man. *Scand J Dent Res*; 85(4): 247-254
- Slots, J. (1977) The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. *Scand J Dent Res*; 85(2): 114-121
- Slots, J. (1999) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. *Periodontol 2000*; 20: 7-13
- Slots, J. (2002) Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res*; 37(5): 389-398
- Slots, J. (2005) Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontol 2000*; 38: 33-62
- Slots, J. (2007) Herpesviral-bacterial synergy in the pathogenesis of human periodontitis. *Curr Opin Infect Dis*; 20(3): 278-283
- Slots, J., Contreras, A. (2000) Herpesviruses: a unifying causative factor in periodontitis? *Oral Microbiol Immunol*; 15(5): 277-280
- Slots, J., Emrich, L.J., Genco, R.J., Rosling, B.G. (1985) Relationship between some subgingival bacteria and periodontal pocket depth and gain or loss of periodontal attachment after treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol*; 12(7): 540-552
- Slots, J., Mashimo, P., Levine, M.J., Genco, R.J. (1979) Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol*; 50(10): 495-509
- Slots, J., Moenbo, D., Langebaek, J., Frandsen, A. (1978) Microbiota of gingivitis in man. *Scand J Dent Res*; 86(3): 174-181
- Slots, J., Ting, M. (1999) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol 2000*; 20: 82-121
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D. (1992) The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol*; 63(4 Suppl): 322-331

- Socransky, S.S., Haffajee, A.D. (2002) Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000; 28(1): 12-55
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D. (2005) Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000; 38: 135-187
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Smith, C., Kent, R.L. (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*; 25(2): 134-144
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Smith, G.L., Dzink, J.L. (1987) Difficulties encountered in the search for the etiologic agents of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol*; 14(10): 588-593
- Southard, S.R., Drisko, C.L., Killoy, W.J., Cobb, C.M., Tira, D.E. (1989) The effect of 2% chlorhexidine digluconate irrigation on clinical parameters and the level of *Bacteroides gingivalis* in periodontal pockets. *J Periodontol*; 60(6): 302-309
- Sreenivasan, P., Gaffar, A. (2002) Antiplaque biocides and bacterial resistance: a review. *J Clin Periodontol*; 29(11): 965-974
- Staehele, H.J., Pioch, T. (1989) Antimikrobielle Wirksamkeit und alkalisierender Effekt verschiedener Calciumhydroxidpräparate. *Dtsch Zahnärztl Z*; 44(5): 344-348
- Stavropoulos, A., Geenen, C., Nyengaard, J.R., Karring, T., Sculean, A. (2007) Oily calcium hydroxide suspension (Osteoinductal) used as an adjunct to guided bone regeneration: an experimental study in rats. *Clin Oral Implants Res*; 18(6): 761-767
- Stratul, S.I. (2004) Treatment of intrabony defects with Alpha-TCP and an oily calcium hydroxide suspension. A 14-case-report. *Int Poster J Dent Oral Med*; 6(1): Pos. 216 (Poster Abstracts)
- Stratul, S.I., Rusu, D., Benta, A., Willershausen, B., Sculean, A. (2005). Clinical Comparison between an Oily Calcium Hydroxide Suspension (Osteoinductal) and an Enamel Matrix Protein Derivative (Emdogain) for the Treatment of Intrabony Periodontal Defects in Humans. *Herbsttagung der Neue Arbeitsgruppe Parodontologie NAgP. Mainz, Int Poster J Dent Oral Med. 7.*
- Stratul, S.I., Schwarz, F., Becker, J., Willershausen, B., Sculean, A. (2006) Healing of intrabony defects following treatment with an oily calcium hydroxide suspension (Osteoinductal). A controlled clinical study. *Clin Oral Investig*; 10(1): 55-60
- Stratul, S.I., Sculean, A. (2003) Treatment of Infrabony Defects with a Combination of Oily Calcium Hydroxide Suspension and Alpha-TCP. A Prospective Controlled Clinical Study. *J Dent Res*; 82(Spec Iss B): abstract number: 3006
- Tanomaru, J.M., Leonardo, M.R., Tanomaru Filho, M., Bonetti Filho, I., Silva, L.A. (2003) Effect of different irrigation solutions and calcium hydroxide on bacterial LPS. *Int Endod J*; 36(11): 733-739
- Teles, R.P., Haffajee, A.D., Socransky, S.S. (2006) Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontol* 2000; 42: 180-218

- Teughels, W., Newman, M.G., Coucke, W., Haffajee, A.D., Van Der Mei, H.C., Kinder Haake, S., Schepers, E., Cassiman, J.J., Van Eldere, J., van Steenberghe, D., Quirynen, M. (2007) Guiding Periodontal Pocket Recolonization: a Proof of Concept. *J Dent Res*; 86(11): 1078-1082
- Theilade, E. (1986) The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol*; 13(10): 905-911
- Theilade, E., Wright, W.H., Jensen, S.B., Loe, H. (1966) Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res*; 1(1): 1-13
- Thong, Y.L., Messer, H.H., Siar, C.H., Saw, L.H. (2001) Periodontal response to two intracanal medicaments in replanted monkey incisors. *Dent Traumatol*; 17(6): 254-259
- Torneck, C.D., Moe, H., Howley, T.P. (1983) The effect of calcium hydroxide on porcine pulp fibroblasts in vitro. *J Endod*; 9(4): 131-136
- Tredwin, C.J., Scully, C., Bagan-Sebastian, J.V. (2005) Drug-induced disorders of teeth. *J Dent Res*; 84(7): 596-602
- Turkun, M., Cengiz, T. (1997) The effects of sodium hypochlorite and calcium hydroxide on tissue dissolution and root canal cleanliness. *Int Endod J*; 30(5): 335-342
- Tziafas, D., Panagiotakopoulos, N., Komnenou, A. (1995) Immunolocalization of fibronectin during the early response of dog dental pulp to demineralized dentine or calcium hydroxide-containing cement. *Arch Oral Biol*; 40(1): 23-31
- Van Dyke, T.E., Lester, M.A., Shapira, L. (1993) The role of the host response in periodontal disease progression: implications for future treatment strategies. *J Periodontol*; 64(8 Suppl): 792-806
- Van Dyke, T.E., Serhan, C.N. (2003) Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res*; 82(2): 82-90
- Van Winkelhoff, A.J., Boutaga, K. (2005) Transmission of periodontal bacteria and models of infection. *J Clin Periodontol*; 32 Suppl 6: 16-27
- Van Winkelhoff, A.J., Rams, T.E., Slots, J. (1996) Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol 2000*; 10: 45-78
- Vitkov, L., Hermann, A., Krautgartner, W.D., Herrmann, M., Fuchs, K., Klappacher, M., Hannig, M. (2005) Chlorhexidine-induced ultrastructural alterations in oral biofilm. *Microsc Res Tech*; 68(2): 85-89
- Walter, C., Purucker, P., Bernimoulin, J.P., Suttorp, N., Meyer, J., Weiger, R. (2005) Kritische Beurteilung mikrobiologischer Diagnostik bei marginaler Parodontitis unter besonderer Berücksichtigung von *Porphyromonas gingivalis*. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*; 115(5): 415-424

- Westergren, G., Emilson, C.G. (1980) In vitro development of chlorhexidine resistance in *Streptococcus sanguis* and its transmissibility by genetic transformation. *Scand J Dent Res*; 88(3): 236-243
- Willershausen, B., Hagedorn, B., Tekyatan, H., Briseno Marroquin, B. (2004) Effect of calcium hydroxide and chlorhexidine based gutta-percha points on gingival fibroblasts and epithelial tumor cells. *Eur J Med Res*; 9(7): 345-350
- Yang, W.K., Kim, M.R., Lee, Y., Son, H.H., Lee, W. (2006) Effect of calcium hydroxide-treated *Prevotella nigrescens* on the gene expression of matrix metalloproteinase and its inhibitor in MG63 cells. *J Endod*; 32(12): 1142-1145
- Yap, A.U., Tan, B.W., Tay, L.C., Chang, K.M., Loy, T.K., Mok, B.Y. (2003) Effect of mouthrinses on microhardness and wear of composite and compomer restoratives. *Oper Dent*; 28(6): 740-746
- Yoshida, K., Yoshida, N., Nakamura, H., Iwaku, M., Ozawa, H. (1996) Immunolocalization of fibronectin during reparative dentinogenesis in human teeth after pulp capping with calcium hydroxide. *J Dent Res*; 75(8): 1590-1597
- Young, M.P., Korachi, M., Carter, D.H., Worthington, H.V., McCord, J.F., Drucker, D.B. (2002) The effects of an immediately pre-surgical chlorhexidine oral rinse on the bacterial contaminants of bone debris collected during dental implant surgery. *Clin Oral Implants Res*; 13(1): 20-29
- Zander, H.A. (1939) Reaction of the Pulp to Calcium Hydroxide. *J Dent Res*; 18(4): 373-379
- Zehnder, M., Grawehr, M., Hasselgren, G., Waltimo, T. (2003) Tissue-dissolution capacity and dentin-disinfecting potential of calcium hydroxide mixed with irrigating solutions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 96(5): 608-613

7 VERDANKUNG

An dieser Stelle möchte ich den zahlreichen Personen danken, durch deren Mithilfe mir die Erstellung dieser Arbeit erst ermöglicht wurde. Herrn Prof. Dr. Matthias Hannig, Direktor der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde der Universitätskliniken des Saarlandes, möchte ich für die Bereitstellung des Themas und die stets hilfreiche und wertvolle Beratung bei der Erstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit danken. Ein besonderer Dank gilt auch meiner Kollegin Frau Dr. Asta Miliauskaite für die Mitarbeit bei der Patientenversorgung sowie Datenerhebung und meinem Kollegen Dr. Fuad Al-Marrawi für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Der Firma Merz Dental, Lütjenburg, danke ich für die großzügige, finanzielle Unterstützung, die Bereitstellung der Testsubstanzen und die Überlassung zahlreicher Messapparaturen. Insbesondere danke ich Herrn Dr. Dziuron und Frau Dr. Bobrowski für ihre Beratung in vielen Fragen und die gute Zusammenarbeit.

Der Ethikkommission der Landesärztekammer des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Schieffer danke ich für die positive Bewertung dieses Forschungsprojektes und das entgegengebrachte Vertrauen. Für die ausgezeichnete statistische Beratung möchte ich mich bei Herrn Prof. Feldmann und Herrn Dr. Georg vom Institut für Medizinische Biometrie der Universitätskliniken des Saarlandes bedanken. Für die mikrobiologische Beratung und Auswertung der Daten danke ich Herrn Prof. Dr. Zang und Frau Dr. Grigorean von der Firma IGD Saar GmbH.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde, die mich tagtäglich in meiner Arbeit derart positiv unterstützt haben, dass es mir eine Freude war in diesem Team zu arbeiten. Ganz besonders möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und die tatkräftige Unterstützung bei der Patientenversorgung und Datenerhebung bei Frau Dr. Alice Kiss, ZMA Frau Rita Caillas und ZMA Frau Claudia Manderscheidt bedanken, ohne die das Zusammentragen der Fülle an Daten unvorstellbar gewesen wäre. Herrn OA Dr. Fuad Al-Marrawi danke ich für die Mithilfe bei der statistischen Datenauswertung. Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank den Patienten der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde,

der Universitätskliniken des Saarlandes, die durch Ihren persönlichen Einsatz und mit viel Engagement zum Gelingen dieser Studie maßgeblich beigetragen haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die moralische Unterstützung und das entgegengebrachte Verständnis während der aufgewendeten Zeit vielmals bedanken. Meinen Eltern danke ich für das Korrekturlesen und für Ihre großzügige Unterstützung in beruflichen und privaten Belangen, wann immer sie gebraucht wurde.

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name: Thomas Kindermann
Geburtsdatum: 28.04.1973
Geburtsort: Darmstadt
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Verheiratet, 2 Kinder
Ehefrau: Nadine Kindermann (geb. Jäschke), Mag. Artium
Eltern: Hartmut Kindermann, Dipl. Ing. Bauingenieur
Angelika Kindermann (geb. Scheidweiler), Lehrerin
Geschwister: Annette Braun (geb. Kindermann), Dr. med. dent.
Andreas Kindermann, Dipl. Betriebswirt

SCHULEN

1979 - 1983 Grundschule, Schillerschule Griesheim
1985 – 1989 Gymnasialstufe, Gerhart-Hauptmann–Schule, Griesheim
1989 – 1992 Oberstufengymnasium, Bertolt-Brecht–Schule, Darmstadt
Mai 1992 Abitur

LEHRE

1992 – 1994 Zahntechnikerausbildung,
Borchers Dentaltechnik, Griesheim

STUDIUM

1994 – 1999 Studium der Zahnmedizin am Zentrum für Zahn-, Mund-
und Kieferheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen
01.03.1995 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
18.03.1997 Zahnärztliche Vorprüfung
14.12.1999 Zahnärztliche Prüfung
17.12.1999 Approbation als Zahnarzt

BERUFLICHER WERDEGANG

- 01.02.00 – 28.02.01 Wissenschaftlicher Mitarbeiter Poliklinik für Parodontologie, Justus-Liebig-Universität, Gießen (Direktor: Prof. Dr. J. Meyle)
- 02.04.01 – 31.12.01 Vorbereitungsassistent, Praxis ZA E. Murmann, Wiesbaden
- 01.01.02 – 30.04.02 Vorbereitungsassistent, Praxis Dr. B. Vesper, Karben
- 01.05.02 – 30.05.03 Niedergelassen in Gemeinschaftspraxis, mit Dr. B. Vesper und Dr. Ch. T. Nguyen, Karben
- 01.06.03 – 31.07.05 Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und präventive Zahnheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. M. Hannig)
- 01.08.05 – 31.07.08 Wissenschaftlicher Mitarbeiter Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. P. Pospiech)
- 01.08.08 – 31.07.10 Niedergelassen in Gemeinschaftspraxis, mit Dr. M. Braun und Dr. A. Braun, Griesheim
- 01.08.2010 Eigene Niederlassung und Praxisneugründung in Griesheim

9.1 Studienkontrollheft

Studienkontrollheft

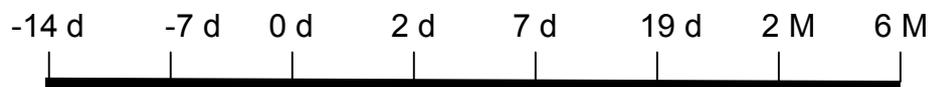
Intradossal[®]

Name:

Geb.:

Studiennummer:

Gruppe:

Termin

Überprüfung der Einschlusskriterien

Aufklärung über Studienverlauf

Aushändigung der Einverständniserklärung

Anamnese OK

Terminvereinbarung

Drop out: _____

Eingangsbefund

Datum: _____

Name: _____

Geb.: _____

Studiennummer: _____

Gruppe: _____

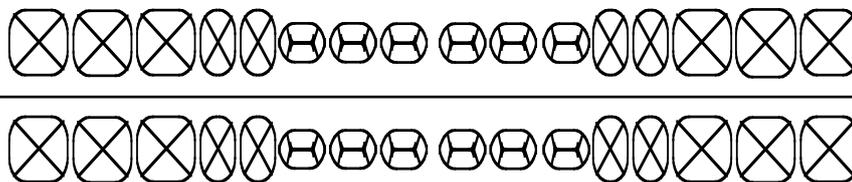
Behandler: _____

Einverständnis	
Anamnese	
Fotostatus	
PBI	
PLI	
Mundhygiene	
PZR	

Papillenblutungsindex

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	KS	GS
OK																
UK																

Plaqueindex



Besonderheiten: _____

0 d**Datum:**

Name: _____

Geb.: _____

Studiennummer: _____

Gruppe: _____

Behandler: _____

PAR Befund	
Mikrobiologie	
SRP	
Intradossal	
Schmerzen	
Geschmack	

Mikrobiologie

	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
OK																
UK																

Intradossal

	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
OK																
UK																

Schmerzen

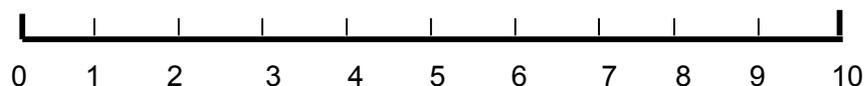
Keine Schmerzen

starke Schmerzen

**Geschmack**

neutral

schlecht

**Besonderheiten:** _____

2 d

Datum: _____

Name: _____

Geb.: _____

Studiennummer: _____

Gruppe: _____

Behandler: _____

SRP	
Intradossal	
Schmerzen	
Geschmack	

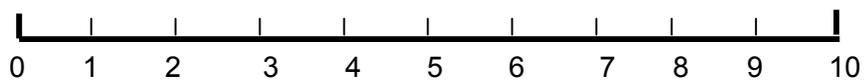
Intradossal

	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
OK																
UK																

Schmerzen

Keine Schmerzen

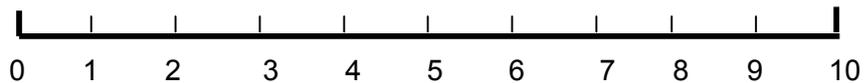
starke Schmerzen



Geschmack

neutral

schlecht



Besonderheiten: _____

7 d

Datum:

Name: _____

Geb.: _____

Studiennummer: _____

Gruppe: _____

Behandler: _____

Intradossal	
Schmerzen	
Geschmack	

Intradossal

	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
OK																
UK																

Schmerzen

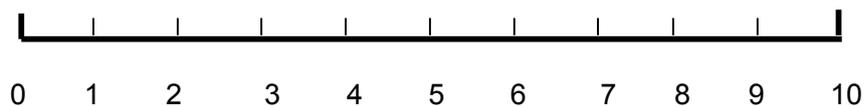
Keine Schmerzen

starke Schmerzen

**Geschmack**

neutral

schlecht

**Besonderheiten:** _____

19 d

Datum:

Name: _____

Geb.: _____

Studennummer: _____

Gruppe: _____

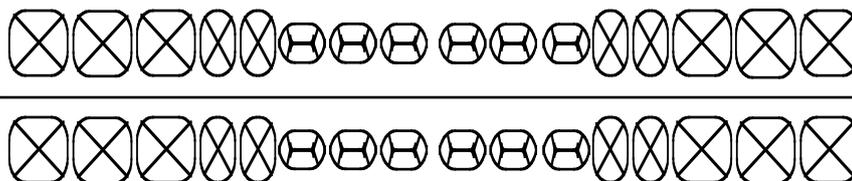
Behandler: _____

PLI	
PBI	
Politur	
Mikrobiologie	

Papillenblutungsindex

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	KS	GS
OK																
UK																

Plaqueindex



Mikrobiologie

	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
OK																
UK																

Besonderheiten: _____

1. Recall (6 Monate)

Datum: _____

Name: _____

Geb.: _____

Studiennummer: _____

Gruppe: _____

Behandler: _____

Fotostatus	
PBI	
PLI	
Politur	
PAR-Befund	

Papillenblutungsindex

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	KS	GS
OK																
UK																

Plaqueeindex

Besonderheiten: _____

9.2 Einverständniserklärung der Patienten zur Studienteilnahme

Einverständniserklärung

Proband:

Studientitel:

Einfluss eines subgingival applizierten Kalziumhydroxid- und Hyaluronsäurepräparates auf die inflammatorische Reaktion bei Parodontitis und dessen regenerativ/reparatives Vermögen auf die parodontalen Gewebe.

1. Herr/Frau Dr.hat mich am.....vollständig über den Inhalt und die Bedeutung der Studie, insbesondere über mögliche Risiken aufgeklärt.
2. Die Patientenaufklärung habe ich vollständig gelesen und meine Fragen bezüglich der Studie wurden vollständig beantwortet.
3. Die Teilnahme ist freiwillig; außerdem ist mir bekannt, dass ich ohne Angabe von Gründen meine Teilnahme widerrufen kann.
4. Mit der Nutzung meines Bildmaterials und der im Rahmen der Studie erhobenen Daten für Veröffentlichungen, Fort- und Weiterbildungen, Vorträge und Fachartikel erkläre ich mich einverstanden.
5. Ich bin darüber informiert worden, dass die Auflagen des Datenschutzgesetzes bei der Durchführung und Dokumentation der Studie eingehalten werden.
6. Für die Absicherung der Studienteilnehmer ist eine Probandenversicherung durch die Firma Merz Pharma GmbH & Co. KGaA abgeschlossen.

Versicherungsunternehmen: HDI Industrieversicherung AG, Hannover
Versicherungsscheinnummer: 60-006674-03010/390

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich mit der Teilnahme an der Studie unter den genannten Umständen einverstanden.

Homburg, den

Patient

aufklärender Arzt

Anlage:

Patienteninformation

9.3 Patienteninformation über den Studienverlauf

Patienteninformation

Titel der Studie:

Einfluss eines subgingival applizierten Kalziumhydroxid- und Hyaluronsäurepräparates auf die inflammatorische Reaktion bei Parodontitis und dessen regenerativ/reparatives Vermögen auf die parodontalen Gewebe.

Studienleiter:

Prof. Dr. M. Hannig

Prüfärzte:

ZA T. Kindermann
Dr. A. Miliauskaite

Ort der Studie:

Universitätsklinikum des Saarlandes,
Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und präventive
Zahnheilkunde (Direktor Prof. Dr. M. Hannig)
Gebäude 73
66421 Homburg/Saar
Tel.: 06841/1624960
Fax: 06841/1624954

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde eine chronische Parodontitis festgestellt. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch einen lang anhaltenden Verlauf mit einhergehender Destruktion des Zahnhalteapparates. Da es sich bei der Parodontitis um eine bakterielle Infektionskrankheit handelt, sind mehrere Behandlungssitzungen in kurzer zeitlicher Abfolge zur Eindämmung der Zahnfleischartzündung notwendig. Für die Therapie der Erkrankung ist eine systematische Zahnfleischbehandlung unerlässlich. Im Rahmen dieser ursachengerichteten Behandlung der Parodontitis werden diverse Mundspüllösungen und Rachentherapeutika zur antiseptischen Behandlung eingesetzt.

Für die Entwicklung innovativer Behandlungskonzepte und Optimierung der Therapie ist die Wissenschaft auf Ihre Mitarbeit angewiesen. Die aus dieser Studie gewonnenen Daten können Ihnen und anderen an dieser Krankheit leidenden Patienten in Zukunft wesentliche Vorteile bringen. Bitte bedenken Sie dabei auch, dass der heutige Wissensstand und die Therapiemöglichkeiten erst durch derartige Studien gewonnen werden konnte.

Bitte prüfen Sie anhand der folgenden Beschreibung der Studie, ob Sie Interesse an einer Teilnahme haben und bestätigen Sie dies mit Ihrer Unterschrift.

1. Ziel der Studie

Die Studie soll die positive Wirkung eines „bakterienhemmenden“ Medikamentes auf die Heilung einer Zahnfleischentzündung untersuchen. Während der Parodontalbehandlung ist die Wundheilung und Regeneration des Zahnhalteapparates von großer Bedeutung. Die in dieser Studie untersuchten Präparate besitzen heilungsfördernde Wirkungen (oder: beinhalten heilungsfördernde Substanzen) und können somit die Behandlung der Parodontitis positiv beeinflussen.

2. Beschreibung des Behandlungs- und Studienablaufs

Nach dem Erheben Ihrer Anamnese, des allgemeinzahnärztlichen Befundes und spezieller Diagnostik Ihres Zahnhalteapparates sind Sie über die Notwendigkeit einer Parodontalbehandlung von Ihrem Zahnarzt aufgeklärt worden. Die Parodontitis ist eine bakterielle Infektionserkrankung, deren Therapie sich über einen Behandlungszeitraum von bis zu einem Jahr erstrecken kann. Für den Behandlungserfolg einer Parodontalbehandlung ist die Disziplin und Mitarbeit des Patienten von entscheidender Bedeutung.

Das Behandlungsziel der systematischen Parodontalbehandlung zielt auf die Eliminierung der für die Erkrankung ursächlich verantwortlichen bakteriellen Zahnbeläge ab. Zusätzlich zu der mechanischen Entfernung dieser Zahnbeläge (Zahnsteinentfernung und professionelle Zahnreinigung) werden dazu auch verschiedene „bakterienhemmende“ Medikamente verordnet. Nach der Wurzeloberflächenreinigung wird das Medikament in die Zahnfleischtaschen eingebracht. Das in dieser Studie verwendete Medikament besteht aus basischem Kalzium und einer Ölmischung. Die Kombination dieser Stoffe bewirkt durch die bakterizide und heilungsfördernde Wirkung einen positiven Einfluss auf die Wundheilung und ermöglicht eine Verweildauer des Wirkstoffes über mehrere Tage in der Zahnfleischtasche. Nach der Parodontalbehandlung sind mehrere Termine zur Kontrolle der Wundheilung nötig. Während dieser Kontrolluntersuchungen werden zur Dokumentation des Heilungsverlaufs für die Studie verschiedene Werte gemessen. Für den Erfolg der Studie ist daher die Einhaltung der vereinbarten Termine notwendig. Die Behandlungen während der Studienlaufzeit sind mit Ausnahme der allgemeinen Zuzahlung (Praxisgebühr) für Studienteilnehmer kostenlos. Nach Abschluss der Parodontalbehandlung schließt sich die Phase der Erhaltungstherapie mit halbjährlichen Terminen für Zahnreinigung und Überprüfung der Verhältnisse am Zahnhalteapparat an.

3. Risiken und Nebenwirkungen

Die in dieser Studie zu untersuchenden Präparate sind bekannt, auf dem Markt zugelassen und im klinischen Gebrauch. Das Einbringen von Medikamenten in die Zahnfleischtasche ist im Allgemeinen mit keinem Risiko verbunden. Lokale Veränderungen der Mundschleimhaut und sonstige Nebenwirkungen durch die untersuchten Medikamente sind nicht bekannt.

4. Datenschutz

Vertraulichkeit der Daten

Die im Rahmen der geplanten Studie erhobenen Daten werden in anonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind gewährleistet. Wir weisen jedoch daraufhin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden bzw. speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in Ihre Krankenakte gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern Ihnen jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

5. Patientenversicherung

Während der Studiendauer und bis spätestens drei Jahre nach Studienende wird Ihnen Versicherungsschutz (§40 AMG) für Gesundheitsschädigungen infolge der während der Studie durchgeführten Maßnahmen gewährt. Ausgeschlossen von der Versicherung sind Verschlimmerung bereits vorher bestehender Gesundheitsschädigungen, soweit sie auf Grund vorsätzlichen Zuwiderhandelns gegen die Anweisungen der Studienärzte eingetreten sind. Die Patienten verpflichten sich, eine Gesundheitsschädigung als Folge der Behandlung dem Versicherer persönlich und unverzüglich anzuzeigen sowie alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen.

Der Versicherer ist die HDI Industrie Versicherung AG, Hannover
Ansprechpartner: Rechtsabteilung Merz Pharma GmbH, Hr. Marc Braun

6. Freiwillige Basis der Teilnahme an der Studie

Ihre Entscheidung der Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Falls Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Bevor Sie Ihre Einwilligung erteilen, werden Sie ausreichend Gelegenheit haben, Fragen zu der Studie zu stellen. Sie sollten die Einverständniserklärung nur unterschreiben, wenn Sie ausreichend Gelegenheit hatten, Fragen zu stellen und diese zufriedenstellend und klar beantwortet wurden.

Sie können Ihre erteilte Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen werden. Sie haben auch dann weiterhin die Möglichkeit, die für Ihre Erkrankung bestmögliche Therapie zu erhalten.

9.4 Administration, Adressen und Bezugsquellen

Studienort:

Universitätskliniken des Saarlandes
Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Mathias Hannig
Geb. 73
66424 Homburg/Saar

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Matthias Hannig
Universitätskliniken des Saarlandes
Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde
Geb. 73
66424 Homburg/Saar

Prüfärzte:

ZA Thomas Kindermann und Dr. Asta Miliauskaite
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde
Geb. 73
66424 Homburg/Saar

Zuständige Ethik-Kommission:

Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes
Vorsitzender: Prof. Dr. Schieffer
Faktoreistraße 4
66111 Saarbrücken

Probanden-Versicherung für klinische Prüfungen:

Versicherungsnummer: 60-006674-03010/390

HDI Industrie Versicherung AG
Riethorst 2
30659 Hannover

Hersteller der Testsubstanz Intradossal®:

Merz Dental GmbH
Eetzweg 20
24321 Lütjenburg

www.merz-dental.de

Hersteller des Chlorhexidin GEL 1% zur Anwendung in der Kontrollgruppe:

GlaxoSmithKline
Consumer Healthcare GmbH & Co. KG
77815 Bühl

www.glaxosmithkline.de

Vertrieb des ParoCheck® 20 Testkit zur mikrobiologischen Diagnostik:

Greiner Bio-One GmbH
Maybachstrasse 2
72636 Frickenhausen

www.greinerbioone.com

Mikrobiologische Labordiagnostik und Auswertung des ParoCheck® 20:

IGD Saar GmbH
Zentrum für Innovative Genetische Diagnostik
Kardinal-Wendel-Straße 14
66424 Homburg/Saar

www.igd-saar.de

Hersteller der elektronischen Parodontalsonde:

Florida Probe Corporation
3700 NW 91st Street
Suite C-100
Gainesville, FL 32606 USA

www.floridaprobe.com