

Diplomarbeit

**Mikrobielle Diagnostik bei parodontaler Therapie
Untersuchungen im Rahmen einer prospektiven klinischen
Studie**

eingereicht von

Dr.ⁱⁿ med. univ. Stefanie Mohadjer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gernot Wimmer

Dr. med. dent. Behrouz Arefnia

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, September 2017

Stefanie Mohadjer eh

Meinem Mann Darius und meinen Töchtern Luisa und Theresa gewidmet

Vorwort

Parodontitis und Karies sind die häufigsten Erkrankungen des Menschen und die Hauptursache für Zahnverlust (Chapple et al., 2017). Ihre Pathogenese gilt als multifaktoriell, wobei das Missverhältnis zwischen einer möglichen pathogenen und der physiologischen Mundflora bei besonders suszeptiblen Personen als Hauptursache für die Entstehung parodontaler Erkrankungen beschrieben wird.

In den letzten Jahren werden zunehmend modernste mikrobiologische Untersuchungsverfahren zur Identifikation spezifischer Erreger eingesetzt.

Die Therapie der Parodontitis verläuft in aufeinanderfolgenden Phasen konservativer und chirurgischer Behandlungsmethoden, welche um eine adjuvante antibiotische Therapie erweitert werden können.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt vor allem Herrn Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gernot Wimmer für die freundliche Überlassung des Themas und die Leitung dieser Diplomarbeit.

Weiters möchte ich Herrn Dr. Behrouz Arefnia für die Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas und der Erstellung dieser Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Zusammenfassung

Ziel: Das Ziel dieser Arbeit ist es nach unterschiedlichen Therapieansätzen einer fortgeschrittenen parodontalen Erkrankung eine eventuelle Reduktion der Zahl spezifischer parodontopathogener Erreger in drei Testgruppen miteinander zu vergleichen und mögliche Unterschiede nachzuweisen.

Material und Methoden: Diese Diplomarbeit basiert auf einer prospektiven klinischen Studie, welche ursprünglich neunzig Testpersonen männlichen und weiblichen Geschlechts mit einer fortgeschrittenen Parodontitis und einer pAVK II einschloss. Die ProbandInnen wurden zu Beginn der Studie zufällig einer von drei Behandlungsgruppen zugeordnet, welche nach unterschiedlichen Methoden therapiert wurden. Die Anzahl bestimmter Bakterienspezies wurde am Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie des Universitätsklinikums Graz mittels PCR-Untersuchungen nachgewiesen. 84 Personen haben die Studie vollendet.

Für das Verständnis dieser Arbeit grundlegendes Wissen wurde hauptsächlich dem Farbatlas der Zahnmedizin 1, Parodontologie von Herbert F. Wolf, Edith M. und Klaus H. Rateitschak, Thieme Verlag 3. Auflage 2004 entnommen und durch eine Literaturrecherche in PubMed (Zugriff über die MedUni Graz) ergänzt.

Resultate: Die durch PCR-Analysen zum Zeitpunkt der Zweit- und Abschlussuntersuchung ermittelten Zahlen bestimmter bakterieller Erreger zeigen Unterschiede in den drei Testgruppen, welche rein mechanisch oder mit adjuvanter antibiotischer Therapie behandelt wurden. Die dritte Patientengruppe blieb unbehandelt.

Konklusion: Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine adjuvante antibiotische Therapie als Ergänzung zur konservativen mechanischen Reinigung der Zahn- und Wurzeloberflächen bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Parodontitis den Therapieerfolg hinsichtlich der Reduktion parodontopathogener Keime positiv beeinflusst. Zu beachten ist, dass eine systemische antibiotische Therapie nur nach strenger Indikationsstellung und präziser Selektion der Substanz erfolgen sollte. Einerseits gilt dies, da nicht alle Bakterien gleich gut auf eine antibiotische Therapie ansprechen, andererseits um unerwünschte

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu verringern bzw. gänzlich zu vermeiden.

Abstract

Aim: The aim of this work is to prove if there is a difference in the possible reduction of specific bacterial load in a severe adult periodontitis when three groups are compared which have been treated in different ways.

Material and methods: This work is based on a prospective clinical study which at the beginning included 90 male and female patients suffering from a severe periodontitis and PAOD II. The patients were randomly assigned to one of three groups who all had a different therapy afterwards. The number of specific bacteria was detected by PCR-analyses at the Institute for Clinical Hygiene and Microbiology. 84 patients completed the study.

Important basic knowledge for the understanding of this theme was taken out of Farbatlas der Zahnmedizin 1, Parodontologie von Herbert F. Wolf, Edith M. and Klaus H. Rateitschak, Thieme Verlag 3. Edition 2005, supplemented by online literature on PubMed.

Results: PCR-analysis that were done at the time of the first follow up and the last examination showed differences in the number of specific bacterial load between the three groups who have had a different therapy. One group had scaling and root planning, one group had an adjunctive antibiotic therapy and the third group had no treatment at all.

Conclusion: The present results show that systemic antibiotics improve the clinical outcome regarding the reduction of periodontal pathogens in treating a severe adult periodontitis when used additionally to scaling and root planning. Systemic antimicrobial agents should be selected properly and used with caution only in indicated patients as they could have some severe side-effects.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	iii
Danksagungen	iv
Zusammenfassung	v
Abstract	vii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Das Parodont	1
1.1.1 Gingiva.....	1
1.1.2 Wurzelzement	1
1.1.3 Desmodont	2
1.1.4 Alveolarknochen.....	2
1.2 Epidemiologie	2
1.2.1 Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), 2016	3
1.3 Klassifikation parodontaler Erkrankungen	6
1.4 Indizes in der Parodontologie	11
1.4.1 Plaqueindizes.....	11
1.4.2 Gingivitisindizes	12
1.4.3 Parodontalindizes.....	14
1.5 Klassifikation oraler Mikroorganismen	19
1.5.1 Markerkeime der Parodontitis	22
1.6 Parodontale Erkrankungen	23
1.6.1 Ätiologie und Pathogenese parodontaler Erkrankungen	24
1.6.2 Biofilm – Plaquebildung.....	25
1.6.3 Pathobiologie und –morphologie der Parodontitis.....	26
1.6.4 Zusammenhang parodontale Infektion – Allgemeinerkrankungen	27
1.7 Mikrobielle Diagnostik	28
1.7.1 Entnahmetechnik klinischer Proben.....	28
1.7.2 Molekularbiologische Tests.....	28
1.8 Therapie entzündlicher Parodontalerkrankungen	32
1.8.1 Behandlungsplanung	32
1.8.2 Antibiotische Begleittherapie in der Parodontitisbehandlung.....	38
2 Material und Methoden	40
3 Ergebnisse – Resultate	43
4 Diskussion	46
5 Anhang	54
6 Literaturverzeichnis	66

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1-1 PLAQUEINDEX NACH SILNESS UND LÖE (1964)	12
TABELLE 1-2 PAPILLENBLUTUNGSINDEX (PBI) NACH SAXER UND MÜHLEMANN (1975).....	13
TABELLE 1-3 GINGIVAINDEX NACH LÖE UND SILNESS (1963).....	14
TABELLE 1-4 PERIODONTAL DISEASE INDEX (PDI) NACH RAMFJORD (1959)	15
TABELLE 1-5 COMMUNITY PERIODONTAL INDEX OF TREATMENT NEEDS (CPITN)	16
TABELLE 1-6 PERIODONTAL SCREENING INDEX (PSI).....	17
TABELLE 1-7 PARODONTALE GRUNDUNTERSUCHUNG (PGU)	19
TABELLE 3-1 STATISTISCHER VERGLEICH ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN 1 UND 2; SIGNIFIKANZ P, WERTE UNTER 5 % SIND ROT MARKIERT.....	44
TABELLE 4-1 ANTIBIOTISCHES BEHANDLUNGSKONZEPT DER GRAZER DENTALHYGIENESCHULE TEIL I	53
TABELLE 4-2 ANTIBIOTISCHES BEHANDLUNGSKONZEPT DER GRAZER DENTALHYGIENESCHULE TEIL II	53

1 Einleitung

1.1 Das Parodont

Das Parodont, der Zahnhalteapparat, umfasst jene Gewebe, die den Zahn umgeben und im Kiefer verankern (lateinisch: „para“ = neben, griechisch: „odus“ = der Zahn). Dazu zählen:

- Gingiva
- Wurzelzement
- Desmodont
- Alveolarknochen

Im gesunden Parodont findet ein ständiger An- und Abbau („turnover“) aller Gewebe – außer des Zements – entsprechend der funktionellen Beanspruchung (Adaptation) statt. Diese Anpassungsfähigkeit spielt eine wesentliche Rolle für die Heilung nach Verletzungen. Zu den Hauptaufgaben der parodontalen Gewebe zählt vor allem der Schutz gegen mechanische, thermische, chemische und infektiöse Reiz (Schroeder, 2000).

1.1.1 Gingiva

Die Gingiva ist ein Teil der Mundschleimhaut und gleichzeitig der peripherste Teil des Parodonts. Die Gingiva endet am Zahnhals, umschließt die Zähne und bildet mit Hilfe eines epithelialen Rings (Saumepithel) den Epithelansatz, wodurch sie die Kontinuität der epithelialen Oberflächenauskleidung der Mundhöhle sichert. Die gesunde Gingiva ist blassrosa, von unterschiedlicher Konsistenz und unverschieblich. Ihre Oberfläche ist keratinisiert und kann orangenähnlich gestipelt sein (Schroeder, 1992).

1.1.2 Wurzelzement

Das Wurzelzement gilt als Teil des Zahns indem es in variabler Dicke das Wurzelzement umgibt, funktionell ist es jedoch dem Parodont zuzuordnen. Es wird von Fibroblasten und Zementoblasten gebildet.

1.1.3 Desmodont

Das Desmodont, auch als Wurzelhaut oder „periodontal ligament“ bezeichnet, liegt zwischen der Wurzeloberfläche und dem Alveolarknochen. Es besteht aus Bindegewebsfasern (Sharpey-Fasern), Zellen und Grundsubstanz, es ist stark vaskularisiert und innerviert.

1.1.4 Alveolarknochen

Die Alveolarfortsätze (Processus alveolaris maxillae und Pars alveolaris mandibulae) sind zahnabhängige Strukturen. Sie entwickeln sich im Rahmen der Bildung und des Durchbruchs der Zähne und atrophieren nach deren Verlust weitgehend. Der eigentliche Alveolarknochen, die Lamina cribriformis, ist nur 0.1 – 0.4 mm dick und siebartig gelöchert. Über diese Öffnungen, die Volkmann-Kanäle, stehen das Desmodont und die Knochenmarkräume in Verbindung (Schroeder, 2000).

1.2 Epidemiologie

Die beschreibende Epidemiologie befasst sich mit Auftreten, Schweregrad und Verteilung von Krankheiten sowie Invalidität und Tod in einer Bevölkerungsgruppe. Die analytische Epidemiologie erfasst zusätzlich die Ursachen und Risikofaktoren einer Erkrankung, woraus sich Konsequenzen für Prophylaxe und Therapie ergeben (Albandar & Rams, 2002).

In epidemiologischen Untersuchungen zu Parodontalerkrankungen werden folgende Begriffe unterschieden:

- Gingivitis- und Parodontitisfrequenz beschreiben den Prozentsatz von Personen, die mindestens einen an Gingivitis/ Parodontitis erkrankten Zahn aufweisen;
- Gingivitis- und Parodontitisbefall bezeichnen die Anzahl von Zähnen mit Gingivitis/ Parodontitis bei einer Person;
- Gingivitis- und Parodontitisverbreitung (Prävalenz) sind aus dem durchschnittlichen Befall einer bestimmten Populationsgruppe zu berechnen;

- Darüber hinaus können der Plaque- und Zahnsteinbefall, der Rezessionsgrad und weitere Parameter erhoben werden (Jordan, 2016).

1.2.1 Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), 2016

Im Rahmen der klinischen Untersuchungen und sozialwissenschaftlichen Befragungen wurden in insgesamt 90 Untersuchungsgemeinden Daten von etwa 4600 Menschen aus allen sozialen Schichten und Altersgruppen erhoben. Auf die Altersgruppe der 35- bis 44-Jährigen entfallen 966 ProbandInnen (davon 485 männlichen und 481 weiblichen Geschlechts). Die im Folgenden aufgeführten Daten beziehen sich ausschließlich auf Deutschland, sind jedoch aufgrund des ähnlich hohen Lebensstandards und des staatlichen Gesundheitssystems auch annähernd auf Österreich umlegbar.

1.2.1.1 Allgemeines zur Befunderhebung im Rahmen der DMS V

Die Sondierungstiefe ist in klinischen und epidemiologischen Studien die am häufigsten verwendete Methode zur Einschätzung des Parodontalstatus und dessen Veränderung im Zeitverlauf (Listgarten, 1980) (Hefti, 1997).

Im Gegensatz zur Sondierungstiefe, die die aktuelle Erkrankung widerspiegelt, gibt das Attachmentlevel die kumulierte parodontale Krankheitslast an. Die Krankheitslast der Parodontitis lässt sich als Prävalenz, Ausmaß (absolut bzw. relativ) und Schwere darstellen. Die Prävalenz entspricht dem Anteil der StudienteilnehmerInnen mit mindestens einer erkrankten Zahnfläche. Das relative Ausmaß (der sogenannte Extent) stellt den prozentualen Anteil erkrankter Zähne bzw. Zahnflächen dar. Die Behandlungslast (das absolute Ausmaß) kann jedoch nur durch die absolute Anzahl der erkrankten Zähne bzw. Zahnflächen erfasst werden. Die Prävalenz, der Extent und die Behandlungslast werden an unterschiedlichen Schwellenwerten festgemacht. Die Schwere (Severity) lässt sich als der über alle Zahnflächen gemittelte Erkrankungswert bestimmen.

Da es derzeit keine international akzeptierte Fallklassifikation für Parodontitiden gibt, wird empfohlen, die Klassifikation der Centers for Disease Control and

Prevention (CDC) und der American Academy of Periodontology (AAP) zu verwenden (Holtfreter et al., 2015).

1.2.1.2 Bedeutung parodontaler Risikofaktoren

Obwohl bekannt ist, dass parodontale Risikofaktoren eine wesentliche Rolle in der Ätiologie der Erkrankung spielen, wurden in epidemiologischen Studien bisher nur begrenzt Angaben zu den parodontalen Hauptrisikofaktoren gemacht. Durch eine unzureichende Darstellung der Expositionsprofile – unter anderem Bildung oder auch sozioökonomischer Status, Raucherstatus, Diabetes mellitus, Umfang der eigenen Gesundheitsvorsorge, Mundgesundheitsverhalten (Savage et al., 2009) – wird ein besseres Verständnis für die Variation der parodontalen Prävalenz zwischen den Studien erschwert (Holtfreter et al., 2012). Eine genaue Betrachtung des unterschiedlichen Verteilungsmusters parodontaler Risikofaktoren in verschiedenen Studien kann wesentlich dazu beitragen vorhandene Unterschiede in Prävalenz, Ausmaß und Schwere parodontaler Erkrankungen zu erklären.

Es muss davon ausgegangen werden, dass Veränderungen in der Verbreitung von Risikofaktoren auch Auswirkungen auf die Prävalenz der Parodontitis hätten.

1.2.1.3 Prävalenz, Ausmaß und Schwere der Parodontitis

Sondierungstiefen ≥ 4 mm traten bei 13.0 % der Zahnflächen auf, aber nur 1.1 % der Zahnflächen zeigte Sondierungstiefen ≥ 6 mm. Der Anteil der Zahnflächen mit einem Attachmentlevel ≥ 5 mm lag bei 7.0 %. Die mittlere Sondierungstiefe betrug 2.4 mm, das mittlere Attachmentlevel 2.6 mm.

In den meisten Fällen waren nur wenige Zähne moderat oder schwer parodontal erkrankt und generalisierte Formen traten nur selten auf.

Nach CPI-Kriterien waren 41.3 % der StudienteilnehmerInnen als parodontal nicht erkrankt einzustufen; nach der CDC/AAP-Fallklassifikation wiesen 48.4 % keine Parodontitis oder allenfalls milde parodontale Erkrankungszeichen auf. Ein CPI-Grad 4 trat bei 10.4 % der StudienteilnehmerInnen auf. Nach den CDC/AAP-

Fallkriterien wurden damit 43.4 % der jüngeren Erwachsenen als parodontal moderat erkrankt und 8.2 % als parodontal schwer erkrankt eingestuft.

Männer waren etwas stärker betroffen als Frauen (CPI-Grad 4 11.3 versus 9.4 %).

1.2.1.4 Zusammenhänge zwischen verschiedenen Risikofaktoren und schwerer Parodontitis

Eine Analyse der Assoziation möglicher Risikofaktoren zum Vorliegen einer schweren Parodontitis ergab in der DMS V folgendes Bild: Ein niedriger Sozialstatus erhöhte das Risiko an einer schweren Parodontitis zu erkranken um 8.8 Prozentpunkte, Rauchen um 10.4 Prozentpunkte, ein hoher Body-Mass-Index um 12.8 Prozentpunkte, das Vorliegen eines Diabetes mellitus um 32.6 Prozentpunkte und ein länger als ein Jahr zurückliegender Zahnarztbesuch um 10.0 Prozentpunkte.

1.2.1.5 Einfluss von Parodontalbehandlung und Professioneller Zahnreinigung auf ausgewählte Parodontitisvariablen

Eine regelmäßige Professionelle Zahnreinigung (PZR) wurde bei 21.8 % der 35- bis 44-Jährigen durchgeführt (mindestens 5 PZR-Sitzungen in den letzten 5 Jahren). Diese wiesen niedrigere BOP-Werte auf (20.2 versus 29.3 %). Auch der Anteil der Zahnflächen mit Sondierungstiefen ≥ 4 mm bzw. Attachmentlevel ≥ 3 mm fielen bei den StudienteilnehmerInnen mit regelmäßiger PZR etwas geringer aus (9.3 versus 14.0 % bzw. 39.0 versus 44.8 %).

1.2.1.6 Veränderungen der Parodontitisprävalenz zwischen der DMS IV und der DMS V

Die Gegenüberstellung der Werte aus der DMS IV und der DMS V zeigt ein eindeutiges Bild: Die parodontale Erkrankungslast hat deutlich abgenommen. So waren beispielsweise die Prävalenzen der Sondierungstiefen ≥ 4 mm bzw. ≥ 6 mm in der DMS IV noch deutlich höher als in der DMS V (76.9 versus 59.1 % bzw. 20.5 versus 10.8 %). Die Prävalenz des Attachmentlevels ≥ 5 mm ging um 22.9 Prozentpunkte zurück. Die Prävalenz der schweren Parodontitis nach der

CDC/AAP-Fallklassifikation verringerte sich um 9.2 Prozentpunkte von 17.4 auf 8.2 %.

1.3 Klassifikation parodontaler Erkrankungen

Die derzeit international gültige Klassifikation parodontaler Erkrankungen wurde im Jahr 1999 im Rahmen eines Workshops in Oak-Brook (Illinois, USA) von führenden Mitgliedern der American Academy of Periodontology (AAP) und der European Federation of Periodontology (EFP) erarbeitet und von G.C. Armitage im selben Jahr in den *Annals of Periodontology* veröffentlicht. Sie hat damit die alte Klassifikation von 1989 ersetzt, mit Sicherheit wird jedoch auch die neue Klassifikation nur für eine begrenzte Zeit bestehen (Armitage, 1999) (Wolf et al., 2004).

I. Gingivopathien

A. Plaque-induzierte Gingivopathien

1. Ausschließlich mit Plaque assoziierte Gingivitis

- a) Ohne andere lokale Faktoren**
- b) Mit lokal verstärkenden Faktoren**

2. Systemisch verstärkte Gingivopathien

a) Endokrine Faktoren

- (1) Pubertätsgingivitis
- (2) In Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus
- (3) In Zusammenhang mit der Schwangerschaft
 - (a) Gingivitis
 - (b) Granuloma pyogenicum
- (4) In Zusammenhang mit Diabetes mellitus

b) In Zusammenhang mit hämatologischen Erkrankungen

- (1) Leukämie
- (2) Andere

3. Medikamentös verstärkte Gingivopathien

- a) Medikamentös beeinflusste Gingivavergrößerung**
- b) Medikamentös beeinflusste Gingivitis**

- (1) Orale Kontrazeptiva
- (2) Andere
- 4. Durch Mangel- und/ oder Fehlernährung beeinflusste Gingivopathien**
 - a) Ascorbinsäuremangel**
 - b) Andere**

B. Nicht durch dentale Plaque induzierte Gingivopathien

- 1. Gingivopathien bei spezifischen bakteriellen Infektionen**
 - a) Infektion mit Neisseria gonorrhoea**
 - b) Infektion mit Treponema pallidum**
 - c) Infektion mit Streptokokkus spp.**
 - d) Andere**
- 2. Gingivopathien bei spezifischen Virusinfektionen**
 - a) Herpesvirus-Infektionen**
 - (1) Primäre Gingivostomatitis herpetica
 - (2) Rezidivierende orale Herpes
 - (3) Infektionen mit dem Varicella-Zoster-Virus
 - b) Infektionen mit anderen Viren**
- 3. Gingivopathien bei spezifischen Pilzinfektionen**
 - a) Infektionen mit Candida spp.**
 - (1) Generalisierte gingivale Candidose
 - (2) Lineares gingivales Erythem
- 4. Gingivopathien genetischen Ursprungs**
 - a) Hereditäre Gingivafibromatose**
 - b) Andere**
- 5. Gingivale Manifestationen systemischer Erkrankungen**
 - a) Mukokutane Erkrankungen**
 - (1) Lichen planus
 - (2) Pemphigoid
 - (3) Pemphigus vulgaris
 - (4) Erythema multiforme
 - (5) Lupus erythematodes
 - (6) Medikamentös induzierte mukokutane Erkrankungen
 - (7) Andere

b) Allergische Reaktionen

(1) Zahnärztliche Materialien

(a) Quecksilber

(b) Nickel

(c) Kunststoffe

(d) Andere

(2) Reaktionen auf

(a) Zahnpasten/ -gele

(b) Mundspüllösungen

(c) Zusätze in Kaugummi

(d) Nahrungsmittel (-zusätze)

(3) Andere

6. Traumatische Läsionen (unbeabsichtigt, iatrogen, unfallbedingt)

a) Chemisch

b) Mechanisch

c) Thermisch

7. Fremdkörperreaktion

8. Anderweitig nicht spezifiziert

a) Granuloma pyogenicum

b) Fibroepitheliale Hyperplasie

c) Peripheres Riesenzellgranulom

II. Chronische Parodontitis

A. Lokalisiert

B. Generalisiert

III. Aggressive Parodontitis

A. Lokalisiert

B. Generalisiert

IV. Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen

A. Hämatologische Erkrankungen

1. Erworbene Neutropenie

2. Leukämien

3. Andere

B. Genetische Erkrankungen

1. Hereditäre und zyklische Neutropenie

2. Down Syndrom

3. Leukocyte adhesion deficiency syndromes

4. Papillon-Lefèvre-Syndrom

5. Chediak-Higashi-Syndrom

6. Histozytosen

7. Glykogen-Speicherkrankheit

8. Infantile genetische Agranulozytose

9. Cohen-Syndrom

10. Ehlers-Danlos-Syndrom (Typ IV und VIII)

11. Hypophosphatasie

12. Andere

C. Nicht anderweitig spezifiziert

V. Nekrotisierende parodontale Erkrankungen

A. Nekrotisierende ulzerative Gingivitis

B. Nekrotisierende ulzerative Parodontitis

VI. Abszesse des Parodonts

A. Gingivaler Abszess

B. Parodontaler Abszess

C. Perikoronaler Abszess

VII. Parodontitis in Zusammenhang mit endodontalen Läsionen

A. Kombinierte parodontale-endodontale Läsionen

VIII. Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformitäten und Zustände

A. Lokalisierte, zahnbezogene Faktoren, die Plaque-induzierte Gingivopathien/ Parodontitiden modifizieren oder fördern

1. Zahnanatomie

2. Zahnärztliche Restaurationen, Geräte

- 3. **Wurzelfrakturen**
- 4. **Zervikale Wurzelresorption und zervikaler Zementabriss**
- B. Mukogingivale Deformitäten und Zustände im Bereich von Zähnen**
 - 1. **Weichgewebs-/ Gingivale Rezession**
 - a) **Fazial oder lingual**
 - b) **Interproximal (papillär)**
 - 2. **Fehlen keratinisierter Gingiva**
 - 3. **Verminderte Tiefe des Vestibulum oris**
 - 4. **Fehlansetzende Lippen-/ Wangenbändchen, Muskelzüge**
 - 5. **Gingivaüberschuss**
 - a) **Pseudotaschen**
 - b) **Unregelmäßiger Gingivarand**
 - c) **Exzessiver gingivaler Effekt**
 - d) **Gingivavergrößerung**
 - 6. **Abnorme Farbe**
- C. Mukogingivale Deformitäten und Zustände am zahnlosen Alveolarkamm**
 - 1. **Vertikaler und/ oder horizontaler Verlust des Alveolarknochens**
 - 2. **Fehlen von Gingiva bzw. keratinisiertem Gewebe**
 - 3. **Gingiva-/ Weichgewebevergrößerung**
 - 4. **Fehlansetzende Lippen-/ Wangenbändchen, Muskelzüge**
 - 5. **Verminderte Tiefe des Vestibulum oris**
 - 6. **Abnorme Farbe**
- D. Okklusales Trauma**
 - 1. **Primäres okklusales Trauma**
 - 2. **Sekundäres okklusales Trauma**

1.4 Indizes in der Parodontologie

Indizes sind numerische Ausdrücke definierter diagnostischer Kriterien: Eine Erkrankung bzw. ihr Schweregrad wird durch Ziffern (1, 2, 3 usw.) bezeichnet/ klassifiziert.

In vereinfachten Indizes wird nur das Vorhandensein oder Fehlen eines Symptoms oder einer Krankheitsursache mit Ja oder Nein angegeben.

Ein geeigneter Index erlaubt qualitative und quantitative Aussagen über die untersuchten Kriterien und ist einfach, objektiv, reproduzierbar, rasch und praktisch anwendbar sowie statistisch bearbeitbar.

Obwohl Indizes in erster Linie für epidemiologische Studien entwickelt wurden, scheint eine internationale Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchungsgruppen nur schwer erreichbar zu sein.

Bei wiederholter Bestimmung eines Index durch denselben Untersucher/ dieselbe Untersucherin im Verlauf eines Prophylaxe- oder Therapieprogramms lassen sich der Motivationsgrad eines Patienten/ einer Patientin und der Behandlungserfolg oder Misserfolg jedoch sehr gut objektivieren.

1.4.1 Plaqueindizes

Sie sind in der Regel sehr einfach durchzuführen, zeigen aber eine hohe Aussagekraft.

1.4.1.1 Plaqueindex (PI) nach O'Leary et al. (1972)

Für diesen Test wird die supragingivale Plaque angefärbt. Mittels einer Ja/Nein-Entscheidung wird das Vorhandensein oder Fehlen von Plaque an allen vier Zahnflächen angegeben. Für den Plaquebefall der Mundhöhle wird ein prozentualer Anteil errechnet (O'Leary, 1972) (Lange, 1977).

$PI = (\text{Anzahl der Stellen mit Plaque} / \text{Anzahl aller Messstellen}) \times 100$

1.4.1.2 Approximalraum-Plaqueindex (API) nach Lange (1986)

In diesem Test wird ebenfalls das Vorhandensein oder Fehlen zuvor angefarbter Plaque mittels Ja/Nein-Entscheidung angegeben, jedoch werden hierbei im ersten und dritten Quadranten nur die oralen, im zweiten und vierten Quadranten nur die vestibulären Approximalflächen bewertet. Auch hier wird der Plaqueanteil in Prozent errechnet (Lange, 1977).

$$\text{API} = (\text{Anzahl der Plaque-positiven Stellen} / \text{Anzahl der Messstellen}) \times 100$$

1.4.1.3 Plaqueindex (PI) nach Silness und Loe (1964)

Mit diesem Index wird die Dicke der Plaque direkt am Gingivarand gemessen. Diese wird zuvor mit dem Luftbläser leicht getrocknet, jedoch nicht angefarbt. Die Einteilung erfolgt in vier Grade (Silness & Loe, 1964) (Ainamo & Bay, 1975).

Grad 0	Keine Plaque
1	Dünn Plaquefilm am Gingivarand, nur erkennbar durch Abstreichen der Sonde
2	Mäßig Plaque entlang dem Gingivarand, Interdentalräume frei, mit dem Auge erkennbar
3	Viel Plaque entlang dem Gingivarand, Interdentalräume mit Plaque gefüllt

Tabelle 1-1 Plaqueindex nach Silness und Loe (1964)

1.4.2 Gingivitisindizes

Mit der Erhebung der Gingivitisindizes soll das Vorhandensein bzw. der Grad einer gingivalen Entzündung festgestellt werden. Die Blutung nach Sondierung spielt hierbei eine besondere Rolle.

1.4.2.1 Bleeding on Probing (BOP) nach Ainamo und Bay (1975)

Ähnlich dem Plaqueindex wird an allen vier Zahnflächen erfasst, ob nach Sondierung eine Blutung aus dem gingivalen Sulkus auftritt (+) oder nicht (-). Der Gingivitisbefall lässt sich in Prozent errechnen (Ainamo & Bay, 1975).

$$\text{BOP} = (\text{Anzahl blutender Stellen} / \text{Anzahl der Messstellen}) \times 100$$

1.4.2.2 Papillenblutungsindex (PBI) nach Saxer und Mühlemann (1975)

Nach Sondierung des Sulkus im Papillenbereich werden vier Blutungsgrade unterschieden. Sondiert wird in allen vier Quadranten, im ersten und dritten Quadranten jedoch nur von oral, im zweiten und vierten Quadranten nur von fazial (Saxer & Mühlemann, 1975).

$$\text{PBI} = \text{Blutungszahl (Summe aller Werte)} / \text{Anzahl der untersuchten Papillen}$$

Grad 1	Nach Sondierung erscheint nur ein einzelner Blutpunkt
2	Eine feine Blutungslinie oder mehrere Blutpunkte werden sichtbar
3	Das interdentale Dreieck füllt sich mit Blut
4	Profuse Blutung unmittelbar nach Sondierung

Tabelle 1-2 Papillenblutungsindex (PBI) nach Saxer und Mühlemann (1975)

1.4.2.3 Gingivaindex (GI) nach Löe und Silness (1963)

Der GI erfasst die Entzündung der Gingiva in vier Graden, wobei eine Blutung erst ab Grad 2 vorhanden ist. Er wird an sechs ausgewählten Zähnen (12, 16, 24, 32, 36 und 44) jeweils fazial, oral, mesial und distal gemessen (Löe & Silness, 1963).

Grad 0	Normale Gingiva, keine Entzündung, keine Verfärbung, keine Blutung
1	Geringe Entzündung, leichte Farbveränderung, geringe Oberflächenveränderung, keine Blutung
2	Mäßige Entzündung, Rötung, Schwellung, Blutung auf Sondierung und auf Druck
3	Starke Entzündung, starke Rötung und Schwellung, Tendenz zu Spontanblutung , eventuell Ulzeration

Tabelle 1-3 Gingivaindex nach Loe und Silness (1963)

1.4.3 Parodontalindizes

Die exakte und umfassende Bestimmung des Schweregrades einer Parodontitis durch einen Index ist nahezu nicht möglich. Durch parodontale Indizes sollen vor allem die Sondierungstiefe und der Verlust von zahntragendem Gewebe (Attachmentverlust) erfasst werden. Parodontalindizes dienen daher in erster Linie epidemiologischen Studien. In der Praxis erlauben sie eine stichprobenartige Befundung.

In früheren Jahren galt zunächst der *Periodontal Disease Index* (PSI) nach Ramfjord als Grundlage wissenschaftlicher Studien, heute gilt der von der WHO empfohlene *Community Periodontal Index of Treatment Needs* (CPITN). Dieser wurde von der American Dental Association (ADA 1992) und der American Academy of Periodontology (AAP 1992) modifiziert.

1.4.3.1 Periodontal Disease Index (PDI) nach Ramfjord (1959)

Dieser Index berücksichtigt lediglich 6 von 28 Zähnen (16, 21, 24, 36, 41 und 44), die Weisheitszähne werden bei allen Indizes ausgeklammert, wobei fehlende Zähne durch einen Nachbarzahn ersetzt werden. An den ausgewählten Zähnen werden sowohl eine Gingivitis als auch der Verlust an zahntragendem Gewebe mit je drei Schweregraden beurteilt. Bei den Parodontitisgraden 4-6 gibt man hierbei nicht die Taschentiefe (Sondierungstiefe) an, sondern die Distanz zwischen Schmelz-Zement-Grenze und Taschenfundus (Attachmentverlust).

Der PDI erlaubt keine Aussage darüber, ob nur eine Gingivitis oder an einzelnen Zähnen bereits ein Attachmentverlust vorliegt (Ramfjord, 1959).

Grad 0	Entzündungsfreiheit, keine Veränderung der Gingiva
Gingiva	
1	Leichte bis mäßige Gingivitis an einzelnen Stellen der den Zahn umschließenden Gingiva
2	Leichte bis mäßige Entzündung der Gingiva rings um den Zahn
3	Schwere Gingivitis, starke Rötung, Blutung, Ulzeration
Parodont	
4	Attachmentverlust bis 3 mm, gemessen von der Schmelz-Zement-Grenze
5	Attachmentverlust 3 – 6 mm
6	Attachmentverlust über 6 mm

Tabelle 1-4 Periodontal Disease Index (PDI) nach Ramfjord (1959)

1.4.3.2 Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN)

Der CPITN wurde ursprünglich von der WHO im Jahr 1978 entwickelt und von Ainamo et al. 1982 überarbeitet. Er unterscheidet sich von anderen Indizes indem er nicht nur den Schweregrad von Gingivitis (Blutung) und Parodontitis (Sondierungstiefe) angibt, sondern auch Rückschlüsse auf Art und Umfang einer eventuell notwendigen Behandlung erlaubt.

Der CPITN berücksichtigt die zu behandelnden Parameter – nicht den Attachmentverlust – eines Zahns:

- Gingivale Entzündung
- Blutung
- Zahnstein
- Sondierungstiefe
-

Der schwerste Befall pro Sextant wird jeweils notiert, wobei die Gliederung (ohne dritte Molaren) wie folgt aussieht: 17-14 | 13-23 | 24-27 bzw. 47-44 | 43-33 | 34-37 (Ainamo, 1982).

CPITN-Codes		Behandlungsnotwendigkeit
0	- Gesund	- Häusliche Mundhygiene
1	- Bluten beim Sondieren BOP	- Orale Hygieneinstruktion
2	- Zahnstein supra- und subgingival - iatrogene marginale Irritationen	- OHI + Zahnsteinentfernung/ Scaling
3	- Tasche seicht, bis 5 mm	
4	- Tasche tiefer, ab 6 mm	- OHI + Zahnsteinentfernung + komplexe Therapie

Tabelle 1-5 Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN)

1.4.3.3 Periodontal Screening Index (PSI)

Periodontal Screening Index ist die deutsche Bezeichnung für das von der American Academy of Periodontology (AAP 1992) und der American Dental Association (ADA 1992) entwickelte Periodontal Screening and Recording (PSR). Er wurde im Jahr 2002 von der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie eingeführt und dient der Früherfassung einer Parodontitis in der zahnärztlichen Praxis. Er gilt zudem als Weiterentwicklung des CPITN, wobei diese beiden Indizes sich im Detail unterscheiden. Der PSI wurde um einige Zusatzinformationen erweitert, welche bei der Befundung mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet werden. Dazu zählen den Fall erschwerende Komplikationen wie:

- Furkationsbeteiligung
- Erhöhte Zahnbeweglichkeit
- Rezessionen > 3 mm
- Mukogingivale Probleme z.B. Fehlen der attached Gingiva, aberrante Frenula etc.

Außerdem wurde der PSI um den Zusatz „Überweisung an einen Spezialisten/ eine Spezialistin für Parodontologie“ erweitert. Zur Erfassung des klinischen

Grades (oder Codes) der Erkrankung wird wie beim CPITN der schwerste Befall pro Sextant angegeben.

PSR-Codes		Behandlungsnotwendigkeit
0	<ul style="list-style-type: none"> - Kein Bluten - Kein Zahnstein - Band 100% sichtbar 	<ul style="list-style-type: none"> - Präventive Behandlung
1	<ul style="list-style-type: none"> - Bluten - Kein Zahnstein oder defekter Zahnrand - Band 100% sichtbar 	<ul style="list-style-type: none"> - Orale Hygieneinstruktion - Plaque- und Belagentfernung
2	<ul style="list-style-type: none"> - Bluten - Zahnstein - Band 100% sichtbar 	<ul style="list-style-type: none"> - OHI - Subgingivale Plaque- und Zahnsteinentfernung
3	<ul style="list-style-type: none"> - Band nur zum Teil sichtbar - Sondierungstiefe von 3.5 – 5.5 mm 	<ul style="list-style-type: none"> - Wie 2 - Vollständiger Parodontal- und Röntgenstatus - Evtl. Überweisung an Spezialisten
4	<ul style="list-style-type: none"> - Band nicht mehr sichtbar - Sondierungstiefe > 6 mm 	<ul style="list-style-type: none"> - Wie 2 und 3 - Weiterführende, z. T. chirurgische Therapie - Evtl. Überweisung an Spezialisten

Tabelle 1-6 Periodontal Screening Index (PSI)

1.4.3.4 Die Parodontale Grunduntersuchung (PGU)

Die Parodontale Grunduntersuchung gilt als das Pendant zum PSI in Österreich und der Schweiz und basiert ebenso auf einer Modifizierung des CPITN wie dieser.

Es handelt sich hierbei um eine kostengünstige Screeningmethode, die relativ rasch und ohne großen Aufwand durchzuführen ist. Der Schweregrad einer Parodontitis wird durch die Blutungsneigung und die Messung der Tiefe von Zahnfleischtaschen (Sondierungstiefe) festgelegt. Die Befunderhebung erfolgt an mindestens zwei und maximal sechs bis acht Messstellen pro Zahn oder Implantat, wobei wieder der schlechteste Wert pro Sextant gewertet wird. Auf Basis dieser Untersuchung, welche idealerweise einmal jährlich beim Zahnarzt/ bei der Zahnärztin durchgeführt werden sollte, und ihrer Ergebnisse kann ein individueller Behandlungsplan erstellt werden (Österreichische Gesellschaft für Parodontologie).

Grad 0	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Blutung - Kein Zahnstein - Keine defekten Restaurationsränder - ST < 3.5 mm 	<ul style="list-style-type: none"> - Gesund - Adäquate präventive Betreuung
Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> - Blutung auf Sondierung - Kein Zahnstein - Keine defekten Restaurationsränder - ST < 3.5 mm 	<ul style="list-style-type: none"> - Gingivitis - Mundhygieneinstruktion - Plaqueelimination
Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> - Blutung auf Sondierung möglich - Zahnstein und/ oder - Defekte Restaurationsränder - ST < 3.5 mm 	<ul style="list-style-type: none"> - Gingivitis - MHI und Prophylaxe - Zusätzlich subgingivale Plaqueentfernung - Entfernung von Zahnstein - Korrektur plaqueretentiver Restaurationsränder
Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> - Zweite Farbcodierung der Sonde bleibt nur teilweise sichtbar - ST 3.5 – 5.5 mm - Blutung auf Sondierung möglich 	<ul style="list-style-type: none"> - Mittelschwere Parodontitis - Zusätzlich zur Gingivitistherapie umfassende Parodontaluntersuchung

	<ul style="list-style-type: none"> - Zahnstein und/ oder - Defekte Restaurationsränder möglich 	<ul style="list-style-type: none"> - Therapie jedes betroffenen Sextanten - Evtl. Überweisung an einen Spezialisten für Parodontologie
Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> - Zweite Farbcodierung der Sonde verschwindet vollständig - ST > 5.5 mm - Blutung auf Sondierung möglich - Zahnstein und/ oder - Defekte Restaurationsränder möglich 	<ul style="list-style-type: none"> - Schwere Parodontitis - Umfassende Gesamtuntersuchung - Behandlung durch einen Spezialisten für Parodontologie

Tabelle 1-7 Parodontale Grunduntersuchung (PGU)

1.5 Klassifikation oraler Mikroorganismen

Im Mund findet sich die zweitgrößte Vielfalt an mikrobiellen Kulturen des menschlichen Körpers mit über 700 Bakterienspezies, welche die harte Oberfläche der Zähne und das Weichgewebe der oralen Mukosa besiedeln. Durch rezente Fortschritte in der Technologie hat man angefangen die Komplexität des oralen Mikrobioms zu entwirren und neue Einblicke in dessen Bedeutung sowohl für Gesundheit als auch Krankheit zu gewinnen. Störungen des oralen Ökosystems durch den heutigen modernen Lebensstil können nachteilige Auswirkungen auf die allgemeine und orale Gesundheit haben indem sie krankheitserregenden Bakterien erlauben sich zu manifestieren und Karies, Gingivitis oder Parodontitis zu initiieren. Für ZahnärztInnen und PatientInnen gilt daher gleichermaßen die Förderung eines harmonisch abgestimmten Mikrobioms als unerlässlich für die Wiederherstellung und Erhaltung oraler Gesundheit (Kilian et al., 2016).

Eine deutliche Veränderung im Mundhygieneverhalten wurde gegen Ende des 19. Jahrhunderts durch das Erscheinen von Willoughby Millers Buch „*Microorganisms*

of the human mouth“ 1890 hervorgerufen, welches zu einer weltweiten Förderung der Mund- und Zahnpflege führte (American Dental Association, 2016). Dies gilt als einer der Hauptfaktoren für die Veränderung in der Zusammensetzung des oralen Mikrobioms (Marsh, 2010). Der heutzutage gängige Konsum kohlenstoffhaltiger Getränke und verarbeiteter Lebensmittel einschließlich raffinierter Zucker sowie das Tabakrauchen haben weiteren Einfluss auf das orale Ökosystem genommen (Adler et al., 2013) und können zu Krankheiten wie Karies und Parodontitis führen.

Die Mikroorganismen, welche das menschliche Mikrobiom ausmachen, sind nicht nur einzellige Organismen, welche nebeneinander existieren, sondern es handelt sich um streng geregelte, strukturell und funktionell organisierte Gemeinschaften, welche sich als Biofilm an Oberflächen anhaften (Li & Tian, 2012). Die Bakterien innerhalb des Biofilms können miteinander kommunizieren indem sie kleine diffusionsfähige Signalmoleküle produzieren, erkennen und darauf reagieren. Dieser Prozess, der als *Quorum sensing* bezeichnet wird, verleiht Vorteile bei der Besiedelung eines Wirts, der Formation des Biofilms, der Verteidigung gegen Konkurrenten und bei der Anpassung an Veränderungen der Umgebung (Li & Tian, 2012). Die im Rahmen des Quorum sensing in Biofilmen ablaufenden Aktivitäten sind mitverantwortlich für die Virulenz und das pathogene Potenzial von Bakterien und damit ein wichtiger Faktor für das Verständnis und die Kontrolle bakterieller Infektionen (Li & Tian, 2012), ermöglichen sie den Mikroorganismen doch eine höhere Toleranz gegenüber der Wirtsabwehr und antimikrobiellen Substanzen (Donlan et al., 2002).

Die Mundhöhle bietet den dort ansässigen Organismen keine homogene Umgebung, sondern beinhaltet verschiedene Lebensräume für die Bildung mikrobieller Kolonien wie Zähne, gingivalen Sulkus, befestigte Gingiva, Zunge, Wangenschleimhaut, Lippen und harten und weichen Gaumen. Dies führt zur Bildung eines höchst uneinheitlichen ökologischen Systems und fördert das Wachstum unterschiedlichster Bakterienkulturen (Xu et al., 2015). Die warme und feuchte Umgebung in der Mundhöhle bietet vielen Mikroorganismen optimale Wachstumsbedingungen und Nährstoffe wie Speichelproteine, Glykoproteine und die Sulkusflüssigkeit (Van't Hof et al., 2014).

Bis heute konnten mehr als 700 prokaryote Organismen in der Mundhöhle nachgewiesen werden, viele davon sind jedoch mittels herkömmlicher Methoden der Kultivierung nicht zu isolieren. Ungefähr 54 % werden als gültige Spezies bezeichnet, 14 % sind unbenannt (konnten aber kultiviert werden) und 32 % sind nur als unkultivierte Phylotypen bekannt (HOMD, 2016). Die Anzahl der in einem einzigen Individuum ansässigen Spezies wird jedoch wesentlich geringer angenommen. Im Rahmen einer detaillierten Studie an 26 ProbandInnen (jeweils neun orale Probeentnahmestellen) konnten mittels DNA-Sequenzierung im Schnitt 296 mikrobielle Spezies in jedem Individuum nachgewiesen werden, während insgesamt 557 Arten bei allen 26 StudienteilnehmerInnen gefunden wurden (unveröffentlichte Daten von Dr. Floyd Dewhirst) (Kilian et al., 2016).

Einige wenige dieser Bakterien, vor allem gramnegative, gelten als parodontopathogen, das heißt, sie besitzen für die Entstehung entzündlicher Parodontalerkrankungen relevante biochemische Eigenschaften. So sind sie zur Besiedelung (Adhärenz, Kolonienbildung) von Wurzel- und Zelloberflächen sowie zur Komplexbildung (sogenannte Cluster) mit einer oder mehreren Bakterienarten befähigt. Hierbei unterscheidet man stark und wenig pathogene Komplexe (Socransky & Haffajee, 1998).

Bei der Parodontitis handelt es sich üblicherweise um eine opportunistische Infektion, das heißt, dass die für die Entstehung einer Entzündung verantwortlichen Keime auch in der physiologischen Mundflora vorkommen und nur bei bestimmter Disposition (Resistenzverminderung, Immunsuppression, Vorliegen anderer Risikofaktoren) nach selektiver Vermehrung pathogen wirken.

Während früher die unspezifische Plaquehypothese als Grund für die Entstehung einer Parodontitis postuliert wurde, werden seit den 1970er-Jahren vermehrt spezifische Bakterien als Verursacher der Erkrankung angenommen, wobei hier bei Weitem noch nicht alle Spezies identifiziert sind. Entscheidend für die Pathogenität der Bakterien sind einerseits die relative Menge, das heißt der prozentuale Anteil an der Gesamtfloora, der krankheitserregenden Keime und andererseits ihre Virulenzfaktoren. Zu diesen zählen vor allem Endo- und

Exotoxine, Enzyme, Chemotaxine und Antigene (siehe unten) (Socransky & Haffajee, 1992).

1.5.1 Markerkeime der Parodontitis

Einige Bakterien, die in der Mundhöhle vorkommen, sind sehr eng mit der Entstehung einer Parodontitis assoziiert. Auch diese hoch pathogenen Keime müssen jedoch einen gewissen Schwellenwert erreichen um krankheitsauslösend zu sein. Die sogenannten Markerkeime sind vor allem *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) und *Tannerella forsythia* (Tf). Ausschlaggebend dafür sind die von diesen Bakterienspezies gebildeten Virulenzfaktoren:

- Toxine: Zu den wichtigsten Toxinen zählen das Leukotoxin gewisser Aa-Spezies, welches einige Komponenten der menschlichen Immunabwehr direkt ausschalten kann, sowie das spezielle Lipopolysaccharid von Pg, welches in die Zellwand eingebettet ist.
- Fähigkeit zur Invasion: Pg und Aa können in Wirtszellen eindringen und entgehen so der unspezifischen Immunabwehr.
- Enzyme: Pg setzt bei Kontakt mit Epithelzellen zahllose zell- und matrixauflösende Proteasen frei.
-

Aa und Pg sind befähigt Epithelien zu besiedeln, weniger jedoch hartes Zahngewebe. Pg ist strikt anaerob, das heißt man findet diesen Keim hauptsächlich in tiefen Zahnfleischtaschen. Infolgedessen beginnt die Entstehung von Plaque durch den Befall mit „Erstbesiedlern“ wie *Actinomyces naeslundii/viscosus* oder Streptokokken. In weiterer Folge kommt es zur Anlagerung anderer Bakterien wie Aa und Pg und zur Bildung pathogener und resistenter Komplexe. Ein Endstadium stellt zum Beispiel die Entwicklung des „roten Komplexes“ durch *P. gingivalis*, *T. forsythia* und *Treponema denticola* dar (Socransky & Haffajee, 1998).

1.6 Parodontale Erkrankungen

Wesentliches Charakteristikum des gesunden Parodonts ist die spezielle Verbindung von Weich- und Hartgewebe. Im marginalen Bereich erfolgt diese durch das gingivale Saumepithel, darunter verbinden suprakrestale Fasern Zahn und Gingiva und im Bereich des Alveolarknochens laufen desmodontale Fasern vom Wurzelzement zum Knochen.

Im Vordergrund der parodontalen Erkrankungen stehen die plaqueassoziierten Gingivitiden (Zahnfleischentzündungen ohne Attachmentverlust) und Parodontitiden (entzündungsbedingter Attachmentverlust).

Die Gingivitis beschränkt sich auf die marginalen, suprakrestalen Weichgewebe. Klinische Zeichen einer Gingivitis sind die Blutung des gingivalen Sulkus nach Sondierung, in schweren Fällen eine Rötung und Schwellung besonders im Bereich der Papille. Tiefer liegende Strukturen (Alveolarknochen, Desmodont) sind nicht beteiligt. Nach möglicher Optimierung der Mundhygiene im häuslichen Bereich sowie professioneller Plaque- und Zahnsteinentfernung kommt es meist zur Restitutio ad integrum.

Bei reduziertem Immunstatus, der Gegenwart von Risikofaktoren und proinflammatorischen Mediatoren sowie einer Zunahme parodontopathogener Bakterien kann sich aus einer Gingivitis eine Parodontitis entwickeln. Entzündliche Prozesse greifen auf tiefer liegende Gewebsschichten (Alveolarknochen und Desmodont) über, es kommt zu Attachmentverlust und Taschenbildung. Häufig treten diese Symptome lokalisiert, auf einen einzelnen Zahn oder eine Zahnseite begrenzt, auf. Das Fortschreiten der Parodontitis verläuft selten gleichmäßig. Im akuten Schub nehmen die gramnegativen und anaeroben Bakterien in den tiefen Taschen rasch zu, im Gewebe kommt es zu massiven Abwehrreaktionen unter Bildung von Mikronekrosen und eitrigen Abszessen.

Je früher eine Parodontitis erkannt und behandelt wird, desto geringer ist meist der therapeutische Aufwand und umso größer kann der Therapieerfolg sein.

1.6.1 Ätiologie und Pathogenese parodontaler Erkrankungen

Nach neueren Erkenntnissen handelt es sich bei der Parodontitis um eine multifaktorielle Erkrankung. Zwar gilt nach wie vor der Grundsatz „*ohne Bakterien keine Parodontitis*“, aber auch die Tatsache, dass parodontopathogene Keime nicht immer und unbedingt eine Entzündung auslösen müssen.

Die Virulenz der Bakterien, ihre Fähigkeit zur Invasion ins Gewebe, ihre Zahl und Zusammensetzung sowie ihre Stoffwechselprodukte lösen Reaktionen des Wirts aus. Ob und in welcher Ausprägung eine Parodontitis exprimiert wird, hängt jedoch von zahlreichen zusätzlichen Faktoren ab. Das Verhältnis zwischen dem oralen Mikrobiom und seinem Wirt gilt als dynamisch, die Zusammensetzung mikrobieller Gemeinschaften ist bemerkenswert stabil. Biologische Veränderungen im Leben können die Balance der Spezies innerhalb dieser Gemeinschaften jedoch beeinflussen (Marsh et al., 2015). Dazu zählen das (zunehmende) Lebensalter sowie hormonelle Veränderungen während der Pubertät oder Schwangerschaft, an welche sich gesunde Individuen ohne Schaden der oralen Gesundheit anzupassen vermögen (Zaura et al., 2015). Das fein abgestimmte orale Ökosystem kann jedoch zerstört werden, was zu einer Verschiebung des biologischen Gleichgewichts mit Verlust der Vielfalt im Biofilm (Gross et al., 2010) und Vorherrschaft einer einzelnen oder einiger weniger Spezies verbunden mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko führt. Hierbei spielen vor allem das individuelle spezifische und unspezifische Abwehrverhalten des menschlichen Organismus, eventuell zugrundeliegende Allgemeinerkrankungen (darunter Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen, Immunschwäche, HIV und AIDS, Mangelernährung, Blutzellerkrankungen), die Einnahme von Medikamenten, das soziale Umfeld und psychische Belastungen als systemische Risikofaktoren eine große Rolle. Zu den (bedingt) beeinflussbaren Risikofaktoren, welche ein orales Ungleichgewicht fördern, zählen die Dysfunktion der Speicheldrüsen (Veränderungen in Speichelfluss oder –zusammensetzung), die Vernachlässigung der Mundhygiene, gingivale Inflammation und der Lebensstil mit Ernährungsgewohnheiten, Alkohol, Rauchen und Stress (Marsh et al., 2014) (Wu et al., 2016). Die genannten Faktoren – bis auf Tabak - schädigen das Parodont nicht direkt, beeinflussen den Immunstatus jedoch negativ. Zu den lokalen Risikofaktoren gehören weiters Mundatmung sowie zahlreiche exogene,

mechanische, chemische, thermische, korrosive, aktinische und allergisierende Reize.

Heute gilt das anerkannte Konzept, das historisch als „orale Pathogene“ bezeichnete Bakterien in geringer Zahl auch beim Gesunden vorliegen können und orale Erkrankungen eher als Konsequenz einer nachteiligen Verschiebung der natürlichen Balance des Mikrobioms in Erscheinung treten denn als Resultat einer exogenen Infektion (Marsh et al., 2015).

1.6.2 Biofilm – Plaquebildung

Bei gesunden Zahn- und Gingivaverhältnissen besteht ein Gleichgewicht zwischen additiven und retentiven Mechanismen des Biofilms sowie den abrasiven Kräften wie Selbstreinigung durch Wange und Zunge und mechanische Mundhygiene.

Auf einem geputzten Zahn bildet sich innerhalb von Minuten eine Pellikel (Schmelzoberhäutchen) aus (Glyko-)Proteinen des Speichels. Durch physikalische Kräfte können sich Bakterien locker an den Zahn anlagern (*Assoziation*). Dank spezieller Oberflächenmoleküle (*Adhäsine*) können sich bestimmte Bakterien fest an Pellikelrezeptoren verankern. Bei diesen Erstbesiedlern handelt es sich meist um grampositive Streptokokken und Aktinomyzeten. Im Verlauf von einigen Tagen haften sich bei Ausbleiben der Mundhygiene weitere Mikroorganismen wie gramnegative Kokken, Stäbchen und erste Filamente an. Durch Vermehrung derselben entstehen *Mikrokolonien*, Streptokokken bilden die Bakterien schützende extrazelluläre Polysaccharide. Die Mikrokolonien gruppieren sich zu Komplexen (*Biofilm*) = attached plaque. Im Biofilm entsteht letztendlich ein Zirkulationssystem, die Plaque beginnt als *Gesamtorganismus* zu agieren, die Wirtsabwehr wird aktiviert, Bakterien sind jedoch weitgehend vor einer Immunreaktion geschützt (Darveau, 1997) (Descouts & Aronsson, 1999) (Costerton, 1999).

Die Bildung des Biofilms wird einerseits durch natürliche Plaqueretentionsfaktoren gefördert, andererseits seine Entfernung – auch bei gründlicher Mundhygiene – erschwert. Solche Retentionsfaktoren sind:

- Die natürliche Schmelz-Zement-Grenze

- Supra- und subgingivaler Zahnstein
- Furkationseingänge
- Zahnfissuren und -grübchen
- Engstand, Schachtelstellung

1.6.3 Pathobiologie und –morphologie der Parodontitis

Die nach der derzeit gültigen Klassifikation parodontaler Erkrankungen (AAP 1999) häufigsten Formen (Typ II und Typ III) können nach ihrer Ausbreitung und ihrem Verlauf weiter unterteilt werden. Die pathobiologische Nomenklatur ist keine starre Einteilung, vielmehr werden chronische und aggressive Formen unterschieden, welche lokalisiert oder generalisiert auftreten und meist schubweise verlaufen. Eine chronische Erkrankung kann unter gewissen Umständen in eine aggressive Form übergehen.

Unter Typ II versteht man die am häufigsten vorkommende sich zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr aus einer Gingivitis entwickelnde chronische Form der Parodontitis, welche das ganze Gebiss *generalisiert* (> 30% aller Zahnseiten, „sites“ betroffen) befallen kann (Typ II B). Häufiger tritt diese Form jedoch *lokalisiert* (< 30% aller Zahnseiten, „sites“ betroffen) mit typischem Befall primär der Molaren, weiters auch der Frontzähne auf (Typ II A).

Aggressive Parodontitiden, welche meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr diagnostiziert werden und häufiger Frauen betreffen als Männer, kommen eher selten vor (Typ III B). Schweregrad und Verteilung des Attachmentverlusts sind hierbei sehr unterschiedlich. Ursache für akute Schübe sind in erster Linie bestimmte Bakterienspezies, proinflammatorische Mediatoren und das Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

Erbliche Faktoren spielen bei der ebenfalls seltenen, früh (in der Pubertät) im bleibenden Gebiss auftretenden, meist durch Zufall diagnostizierten aggressiven Form der Parodontitis (Typ III A) eine Rolle. Sie befällt meist die ersten Molaren oder die Schneidezähne des Ober- und Unterkiefers. Mädchen sind häufiger von dieser zu 90% durch *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* hervorgerufenen Form betroffen.

Eine äußerst seltene Art der aggressiven Parodontitis tritt bereits unmittelbar nach dem Durchbruch der Milchzähne auf und ist mit genetischen Aberrationen und systemischen Erkrankungen vergesellschaftet. Die *lokalisierte* Form geht mit einer nur geringen Entzündung der Gingiva einher, während bei der *generalisierten* Form (Typ IV B) eine schwere Gingivitis vorliegt (Tonetti & Mombelli, 1999).

Neben der Verlaufsform der Parodontitis muss auch das Stadium der Erkrankung – der Fortschritt des Attachmentverlusts – beurteilt werden. Im Gegensatz zur Verlaufsform ist der klinische Schweregrad der Erkrankung nicht für das ganze Gebiss einheitlich definierbar. In den meisten Fällen zeigt sich in verschiedenen Quadranten, mitunter auch an einzelnen Zähnen oder sogar Zahnseiten eine unterschiedliche Ausprägung, wobei die Ursache hierfür nicht immer eindeutig feststellbar ist. Bei der pathomorphologischen Einteilung der Schweregrade (leicht/ mild bis schwer/ severe) handelt sich demnach eher um eine *Einzelzahndiagnose (und –prognose)*.

1.6.4 Zusammenhang parodontale Infektion – Allgemeinerkrankungen

Die multifaktorielle Genese parodontaler Erkrankungen wurde bereits beschrieben. Umgekehrt wird jedoch auch der Einfluss der Parodontitis auf die Entstehung schwerer Allgemeinerkrankungen unter gewissen Umständen postuliert (Mealey, 1999). Ursache hierfür ist das Vorliegen hoher Konzentrationen von Entzündungsmediatoren wie systemisch wirkenden Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Prostaglandinen im Gefäßsystem und damit deren Streuung in sämtliche Organe. Zu den durch eine Parodontitis in ihrer Entstehung beeinflussten Allgemeinerkrankungen zählen:

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Angina pectoris, Endokarditis, Herzinfarkt u.a. (Beck et al., 1996)
- Schwangerschaftskomplikationen: Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht, erhöhte Säuglingssterblichkeit
- Zerebraler Insult, Meningitis, Abszess
- Infektionen des Respirationstrakts einschließlich der Lunge
- Diabetes mellitus
- Rheumatoide Arthritis
- Entzündliche Darmerkrankungen und kolorektale Karzinome

- Abszesse der Leber oder Milz
- Appendizitis

(Dewhirst et al., 2010) (Pedersen, 2016) (Han & Wang, 2013) (Chapple et al., 2017) (De Pablo et al., 2009).

1.7 Mikrobielle Diagnostik

Mikrobiologische Testmethoden werden vor allem bei Vorliegen aggressiver und schwerer Formen einer Parodontitis sowohl zur Suche nach Art und Anzahl der Markerkeime als auch zum Nachweis eines Therapieerfolgs angewendet.

1.7.1 Entnahmetechnik klinischer Proben

Für die Gewinnung von Bakterien aus parodontalen Taschen (subgingivale Plaque) werden diverse Methoden empfohlen. Durchgesetzt hat sich die Entnahme mittels Papierspitzen, wobei mehrere Proben aus verschiedenen Taschen in einen „Pool“ zusammengeführt werden können.

Das Entnahmegebiet muss hierfür zuvor gesäubert (Entfernung supragingivaler Plaque) und getrocknet (vorzugsweise mit Wattepellets; kein Luftbläser!) werden. Die Papierspitze wird danach bis zum Taschenfundus eingeführt und 10 Sekunden an dieser Stelle belassen. Beim Entfernen sollte sie nicht mit Speichel, Pus oder der Mundschleimhaut in Kontakt kommen. Danach wird die Papierspitze bis zur Weiterverarbeitung in ein dicht verschlossenes steriles Transportröhrchen verpackt.

1.7.2 Molekularbiologische Tests

Ursprünglich basierte die Identifikation bakterieller Erreger auf phänotypischen und chemischen Kriterien einschließlich Dunkelfeld- und Phasenkontrastmikroskopie, biochemischen Reaktionen, Färbemethoden mittels Farbstoff oder Immunfluoreszenz, der Analyse bakterieller Wachstumsbedingungen und Endprodukte, der Zusammensetzung der Zellmembran oder immunologischen (Antigen-Antikörper-) Tests. Diese Methoden sind jedoch aufwändig und kostenintensiv und liefern manchmal uneinheitliche

Ergebnisse. Aus diesem Grund spielen seit einiger Zeit molekularbiologische Untersuchungsverfahren eine große Rolle, da sie durch eine DNA-Sequenzanalyse die Identifizierung von Bakterien direkt aus den entnommenen Proben ermöglichen, womit die Notwendigkeit zur *in vitro* Kultivierung umgangen werden kann. Die Einführung kultur-unabhängiger Methoden hat zu erheblichen Fortschritten in der Erkennung von Mikroorganismen geführt (Zarco et al., 2012).

Im Allgemeinen sind drei Hauptgruppen molekularer mikrobieller Analysen zu berücksichtigen: 1. Polymerase chain reaction (im Folgenden nur als PCR bezeichnet) basierte Methoden, 2. DNA-DNA-Hybridisierungsmethoden und 3. Sequenzierungsmethoden einschließlich der neuesten Verfahren wie Pyrosequenzierung und Sequenzieretechniken auf Grundlage von Nanoporen (Rohrfiltermembranen) (Paster & Dewhirst, 2009).

In dieser Arbeit wird lediglich auf die PCR-basierten Methoden näher eingegangen.

Die gebräuchlichste kultur-unabhängige Technik zur Analyse des Mikrobioms basiert auf dem 16S rRNA-Gen *Community profiling* (Zarco et al., 2012). Das 16S rRNA Gen kommt in allen Prokaryoten vor und enthält variable Regionen, welche einzigartig für die jeweiligen Mikroorganismen sind und als Identifikationsmittel dienen. 16S rRNA Gene können aus heterogenen Proben gewonnen, vermehrt und sequenziert und anschließend mit Datenbanken wie der *Human Oral Microbiome Database* verglichen werden (HOMD, 2016). Es handelt sich hierbei um eine öffentlich zugängliche Online Datenbank, welche Sequenzdatensätze mit phänotypischen, phylogenetischen, klinischen und bibliographischen Informationen der Mikroorganismen, welche in der Mundhöhle gefunden wurden, verknüpft. Gibt es in der Datenbank eine Übereinstimmung mit der gefragten Sequenz, kann der Mikroorganismus identifiziert werden. Wird kein übereinstimmender Eintrag in der Datenbank gefunden, kann die Sequenz für zukünftige unbekannte Phylotypen verzeichnet werden.

Die PCR macht sich das tausendfache Vorhandensein bakterieller ribosomaler (r)RNA-Moleküle zunutze (während die DNA nur einfach vorliegt). Die bakterielle rRNA muss daher für eine *DNA/RNA-Hybridisierung* nicht weiter vervielfältigt

werden. Zur *DNA/DNA-Hybridisierung* hingegen müssen die wenigen Zielmoleküle stark vermehrt werden. Dann lassen sich auch aller kleinste DNA-Mengen nachweisen.

Um ein bestimmtes Stück DNA zu vervielfältigen muss der vorliegende Doppelstrang bei 95°C mittels hitzebeständiger *Taq-Polymerase* in zwei Einzelstränge zerlegt werden. Auf 55°C abgekühlt können sich danach zwei *markierte Primer* mit spezifischer Oligonukleotidsequenz jeweils an den Anfang der beiden Stränge anlagern. Die Polymerase verdoppelt die Zielsequenz bei jedem Durchgang, so kann die DNA in 20 – 30 Kopierschritten *millionenfach vermehrt* werden.

Kultur-unabhängige Methoden gewähren großartige Einblicke in die Vielfalt des Mikrobioms, um die Eigenschaften und das Potenzial eines mikrobiellen Organismus zu erforschen muss dieser jedoch in einer Kultur gezüchtet werden (Kilian et al., 2016).

1.7.2.1 Polymerase-Kettenreaktion-basierte Methoden

1.7.2.1.1 Single target PCR

In vielen Studien wurden PCR-basierte Methoden zur direkten Ermittlung spezieller Bakterienspezies aus oralen klinischen Proben genutzt. Diese Studien fokussierten sich auf die Erkennung einiger weniger krankheitserregender Spezies, welche typischerweise mit der Entstehung parodontaler Erkrankungen und Karies assoziiert werden, wie *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Streptococcus mutans* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Stamm-spezifische PCR-Primer wurden entwickelt und anschließend in individuellen und höchst genauen Reaktionen angewandt um die Prävalenz beziehungsweise Verbreitung von Zielstämmen in Plaqueproben zu bestimmen.

1.7.2.1.2 Multiplex PCR

Bei dieser Technik handelt es sich um eine Weiterentwicklung der single target PCR Methode, bei der mehr als ein Paar Spezies-spezifischer Primer in nur einem PCR-Ansatz verwendet wird, was den gleichzeitigen Nachweis multipler Bakterienstämme erlaubt. Solche Ansätze wurden genutzt um *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* und *Porphyromonas gingivalis* zeitgleich nachzuweisen.

Die Perfektionierung der multiplex PCR ist sehr aufwändig, letztendlich handelt es sich dabei jedoch um sehr empfindliche Ansätze mit Nachweisgrenzen von 10-100 Zellen pro PCR Reaktion.

Der MicroDent® Test (Hain Diagnostika Ltd., Nehren, Deutschland) ist eine handelsübliche auf der Multiplex PCR basierende Methode mit welcher auf fünf orale Bakterienstämme getestet wird und mit Hilfe derer das mikrobielle Profil subgingivaler Plaqueproben bei Vorliegen von Mundgesundheit beziehungsweise Parodontitis verglichen werden kann.

1.7.2.1.3 Real-time PCR

Die Real-time PCR ist eine Methode um die Zahl der DNA-Kopien in klinischen Proben zu quantifizieren.

MyPerioPath® von OralDNA Labs® (Brentwood, TN) ist ein handelsübliches Produkt, welches von Klinikern zur Verfügung gestellt wird um mittels TaqMan PCR das Vorhandensein und das mikrobielle Profil von dreizehn mutmaßlich parodontalen Pathogenen in oralen Proben zu bestimmen. Behandlungsoptionen und Follow-up Empfehlungen erfolgen jeweils mit dem Abschlussbericht (Paster & Dewhirst, 2009).

1.8 Therapie entzündlicher Parodontalerkrankungen

Wie in den vorigen Kapiteln bereits ausführlich beschrieben handelt es sich bei Gingivitis und Parodontitis um vorwiegend bakteriell verursachte Erkrankungen.

Primäres Ziel der Therapie ist jedoch nicht supra- und subgingivale totale Plaquefreiheit durch vollständige Eliminierung von parodontopathogenen Keimen sondern ein Gleichgewicht zwischen residenten Bakterien und dem Wirtsorganismus. Dieses wird in erster Linie durch eine mechanische Behandlung – die Zerstörung des Biofilms an der Wurzeloberfläche – erreicht, welche den Zugang für körpereigene Abwehrmechanismen und eventuell applizierte Medikamente ermöglicht. Die mechanische Behandlung erfolgt mit Handinstrumenten (Küretten, Scaler) oder maschinell (Ultraschall, Pulverstrahl), geschlossen (als „partial-“ oder „full mouth therapy“) oder offen (chirurgisch).

Die Parodontaltherapie dient primär der völligen Ausheilung des Parodonts, sekundär der Regeneration verlorengegangener Strukturen.

Durch eine Therapie nicht beeinflussbar sind Risikofaktoren wie genetische Defekte, systemische Erkrankungen sollten jedoch von einem Allgemeinmediziner/ einer Allgemeinmedizinerin bzw. Facharzt/ Fachärztin diagnostiziert und behandelt werden. Vermeidbare und erworbene Risikofaktoren wie Rauchen gilt es zu eliminieren.

Die parodontale Wundheilung gilt aufgrund der zahlreichen betroffenen Gewebsarten als eine der *komplexesten Heilungsaufgaben* des menschlichen Körpers. Hinzu kommt, dass sie in einem offenen System unter ständiger Kontamination (*bacterial load*) abläuft (McCulloch, 1993).

1.8.1 Behandlungsplanung

Im Allgemeinen verläuft die Therapie einer Parodontitis bei allen PatientInnen ähnlich, sie gliedert sich in Stufen bzw. Phasen, die je nach Schweregrad der Erkrankung in ihrer Dauer variieren. Im Detail gibt es jedoch große Unterschiede, abhängig von Erkrankungstyp, Einstellung, Alter und nicht zuletzt finanziellen Mitteln der PatientInnen.

1.8.1.1 Vorphase (Phase 0)

Zu dieser Eingangsphase gehören sowohl die Erhebung aller notwendigen Befunde mit Erstellung einer vorläufigen Diagnose als auch die Abklärung der systemischen Gesundheit (Allgemeinanamnese) der PatientInnen.

Im Vordergrund stehen eine professionelle supragingivale Plaque- und Zahnsteinentfernung, die Beseitigung iatrogenen Reize, sowie die Instruktion einer möglichst optimalen selbständigen Mundhygiene durch die PatientInnen um die orale Situation rasch zu verbessern. Die Compliance der PatientInnen ist ausschlaggebend für den Erfolg der Therapie.

1.8.1.2 Phase 1

Nachdem die orale Hygiene durch die PatientInnen selbst und den Behandler/ die Behandlerin in Phase 0 bereits zu einer Reduktion von Plaque und Entzündung geführt hat, kann nun die Diagnose verifiziert und ein definitiver Behandlungsplan erstellt werden. Während alle PatientInnen die Vorphase durchlaufen, können in Phase 1 Unterschiede in der Behandlung auftreten. Leichtere Fälle einer (chronischen) Parodontitis werden einer *geschlossenen* Wurzelreinigung – mit oder ohne zusätzliche medikamentöse Therapie – zugeführt, in schweren Fällen kann man von der Vorbehandlung direkt zu einer *chirurgisch-korrektiven offenen* Therapie (Phase 2) übergehen.

1.8.1.3 Phase 2

Im Anschluss an Phase 1 sollten eine Reevaluation und gegebenenfalls eine Nachbehandlung im Sinne einer erneuten geschlossenen Wurzelreinigung erfolgen. Bei Vorhandensein tiefer Taschen, Furkationsbefall, Einziehungen etc. ist die chirurgische Korrektur derselben angezeigt. Ausschlaggebend für den Erfolg dieser Therapieform sind mitunter die postoperativen Kontrollen um das Wundgebiet möglichst frei von Plaque zu halten. Auf die verschiedenen chirurgischen Ansätze und Methoden wird in weiterer Folge in dieser Arbeit nicht näher eingegangen.

1.8.1.4 Phase 3

Nach Abschluss der aktiven Behandlung werden erstmals nach 2 – 3 Monaten Kontrollbefunde erhoben. Finden sich an einzelnen Stellen Mängel müssen diese erneut behandelt werden. Die Aufnahme der PatientInnen in ein *Recall*-System ist als weiterführende Erhaltungstherapie äußerst sinnvoll. In diesen Sitzungen, die je nach Ausgangsbefund und Compliance der PatientInnen alle 2 – 6 Monate stattfinden sollten, werden regelmäßig die orale Hygiene überprüft und eventuell korrigiert sowie Plaque- und Zahnsteinentfernung an indizierten Stellen durchgeführt. So kann die orale Gesundheit eines Patienten/ einer Patientin auf lange Sicht aufrechterhalten werden.

1.8.1.5 Initialbehandlung – Herstellung hygienischer Verhältnisse

Zu dieser oben bereits erwähnten Eingangsphase gehören einerseits die Motivation der PatientInnen zur Mitarbeit und die Instruktion und Kontrolle der häuslichen Mundhygiene sowie eine professionelle Zahnreinigung und die Entfernung von Plaqueretentionsstellen und Bakterien-schlupfwinkeln in der zahnärztlichen Ordination.

Die Entfernung aller Verfärbungen, Beläge und Konkremente gilt nicht nur als Bestandteil der Initialtherapie, sondern spielt auch bei gesundem Parodont als prophylaktische Maßnahme sowie nach abgeschlossener Parodontitistherapie zur Erhaltung des Ergebnisses eine wichtige Rolle. Schwer zu entfernende Verfärbungen durch Medikamente (Chlorhexidin), Getränke (Tee, Rotwein), Tabak und Nahrungsmittel lassen sich mit Pulver-Wasser-Strahlgeräten ablösen. Der dadurch besser sichtbar werdende Zahnstein kann mit Hilfe von Ultraschallgeräten und eventuell zusätzlich mit Handinstrumenten entfernt werden. Zur abschließenden Politur der Zahn- und freiliegenden Wurzeloberflächen werden Bürstchen und Gumminäpfchen mit Reinigungs- und Polierpasten sowie Polierstrips verwendet.

Ein weiterer Punkt der ersten Behandlungsphase ist die Herstellung der Hygienefähigkeit mit dem Ziel glatte supra- und subgingivale Zahnoberflächen sowie stufen-, spalten- und nischenfreie Übergänge im Randbereich von

Füllungen und Kronenversorgungen zu schaffen. Zu den iatrogenen Reizen, die entfernt werden müssen, zählen:

- Raue, schlecht konturierte Füllungen
- Marginale Füllungsüberschüsse
- Abstehende subgingival liegende Kronenränder
- Falsch konturierte Brückenzwischenglieder
- Absinkbare Klammern, Prothesensättel u.a.

1.8.1.6 Phase 1-Therapie

Diese zweite Phase der Initialbehandlung beinhaltet die im Gegensatz zur Parodontalchirurgie die *konservative* oder *geschlossene* Therapie der parodontalen Taschen. Dazu gehören die supra- und nun auch subgingivale Ablösung des (nicht)adhärenten Biofilms und der verkalkten Plaque, die Glättung der Wurzeloberflächen („root planing“) sowie eine geschlossene Ausräumung des subepithelialen Bindegewebes (Weichteilkürettage). Zu den am häufigsten in den Taschen gefundenen Keimen zählen *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* und der wenig bekannte *Streptococcus constellatus*. Je tiefer die parodontalen Taschen sind, desto schwieriger - und in manchen Fällen nur unzureichend durchführbar - sind die subgingivale Plaque- und Zahnsteinentfernung.

Ziel dieser Behandlungsphase ist wieder die Entfernung von Krankheitserregern, zerstörtem Gewebe und die Herstellung sauberer, glatter Oberflächen (Frank, 1980) (Adriaens, 1988). Um dieses Ziel zu erreichen werden neben der mechanischen Reinigung auch antimikrobielle Therapiemethoden angewandt.

1.8.1.7 Full mouth therapy

Unter der „full mouth therapy“ versteht man eine Kombination aus mechanischer Parodontaltherapie und der sogenannten „full mouth disinfection“ (Desinfektion der gesamten Mundhöhle, siehe unten), welche den Erfolg einer rein mechanischen nichtchirurgischen Therapie wesentlich verbessern soll. Im Rahmen dieser Therapieform werden nicht nur Zahn- und Wurzeloberflächen gesäubert und geglättet, mit antimikrobiellen und antiinfektiösen Mitteln wird versucht sämtliche

Keime in parodontalen Taschen und Schlupfwinkeln innerhalb der Mundhöhle auszurotten bzw. zu reduzieren um eine Rekolonisation und Reinfektion zu verhindern.

In der Praxis schließt sich die pharmakomechanische „full mouth disinfection“ an eine längerdauernde Hygienephase – mit dem Ziel eines PI und BOP < 15% - an. Während der Eingangsphase erfolgt eine Instruktion der optimalen häuslichen Mundhygiene sowie die immer tiefer gehende rein mechanische subgingivale Reinigung. Durch diese Art der Vorbehandlung wird die orale Bakterienlast bereits deutlich reduziert was ein geringeres Auftreten von negativen Reaktionen wie Stress, Fieber oder gar die Gefahr eines septischen Schocks nach der FMD zur Folge hat. Nicht zu vernachlässigen ist eine Phase der überwachten Nachsorge, welche regelmäßige Kontrollen von Mund, Zähnen und Zunge beinhaltet (Quirynen, 1995).

Das Standardprozedere der FMT umfasst vier Sitzungen im Abstand von ein bis zwei Wochen, wobei in jeweils einem Quadranten ein Scaling und Root planing durchgeführt wird ohne jedoch eine ausreichende Desinfektion der verbleibenden intraoralen Nischen zu gewährleisten. Dieses Vorgehen kann theoretisch zu einer Reinfektion kürzlich gesäubert Gebiete durch parodontopathogene Keime aus noch unbehandelten Regionen führen. Neuere Studien haben ergeben, dass mit dem Konzept der *one stage full mouth disinfection* (Reinigung aller vier Quadranten in einer oder zwei Sitzungen innerhalb von 24 Stunden) wesentlich bessere Ergebnisse hinsichtlich BOP, Sondierungstiefen und Reattachment erzielt werden können (Mongardini et al., 1999).

Generell handelt es sich bei der FMT um eine sehr zeitaufwändige Therapie, die ein hohes Maß an handwerklichen Skills, Engagement und Erfahrung vom Behandler/ von der Behandlerin erfordert. Die meisten PatientInnen bevorzugen die Durchführung der FMD innerhalb von 24 Stunden (Kinane & Papageorgakopoulos, 2008).

1.8.1.7.1 Full mouth disinfection

Die FMD gilt als wichtigster Bestandteil der FMT und dient sowohl der Entfernung gelöster Konkremente als auch der lokalen Applikation antimikrobieller Substanzen.

An der Grazer Zahnklinik wird die FMD wie folgt durchgeführt:

- Zähne supragingival, Weichteile: Spülung mit CHX 0.2% (für 1 Minute)
- Rachen: Gurgeln mit CHX 0.2% (für 20 Sekunden)
- Zunge, Weichteilnischen: CHX-Gel 1% (Applikation mit Gummihütchen)
- Zahnfleischtaschen: CHX-Spülung 2% subgingival
3x CHX Gel 1% bis zum Taschenfundus oder
3x Betaisodona + H₂O₂ 3% oder NaOCl 0.5%
- Spülungen mit CHX 0.2% werden vom Patienten für zwei Monate fortgesetzt.

1.8.1.7.2 Resultate: Möglichkeiten und Grenzen der FMT

Mit dem oben beschriebenen Behandlungskonzept der FMT sind Heilungsraten möglich, die eindeutig über denen der konservativen geschlossenen Therapie liegen und nahezu an jene der offenen chirurgischen Methoden heranreichen. Die FMT beruht auf folgenden Erkenntnissen:

- Eine Parodontitis gilt als Infektionskrankheit und muss daher streng antimikrobiell behandelt werden.
- Eine Rekolonisation und Reinfektion oraler Taschen kann durch eine optimale Mundhygiene sowie eine rasche Abfolge der subgingivalen Behandlungsschritte – unter adjuvanter antiseptischer Therapie – verhindert werden.
- Orale Nischen müssen sowohl vor als auch nach der Behandlung regelmäßig gereinigt werden.
- Als Nachteil der konventionellen Methoden und der FMT gelten die fehlende Sicht auf das Behandlungsgebiet und die teils noch unzureichende Wirkung antiseptischer Mittel in tiefen parodontalen Taschen.

1.8.2 Antibiotische Begleittherapie in der Parodontitisbehandlung

Durch eine systematische und gründliche Reinigung und Glättung betroffener Zähne und Zahnwurzeln lässt sich eine Parodontitis in den meisten Fällen erfolgreich behandeln. Ein Nachteil der wiederholten mechanisch-instrumentellen Reinigung sind jedoch mögliche irreversible Folgeschäden an der Zahnhartsubstanz und gingivale Rezessionen. Auch ist es kaum machbar Plaque aus feinsten Rillen und Kratzern, engen Furkationen und anderen Schlupfwinkeln zu entfernen. Daher erscheint eine medikamentöse antiinfektiöse Paralleltherapie zur Plaquesuppression sinnvoll. Aufgrund der relativ geringen bekannten Anzahl an potenziell parodontopathogenen Bakterienspezies ist eine spezifische Elimination derselben mit systemischen oder lokal applizierten Antibiotika empfohlen.

In welchen Fällen der Einsatz eines Antibiotikums indiziert ist, hängt in erster Linie vom Typ der Parodontalerkrankung ab. Weit fortgeschrittene Fälle einer chronischen Parodontitis, aggressive Parodontitiden (bei reduzierter Immunabwehr) und solche die mit einer systemischen Erkrankung einhergehen erfordern meist eine die konventionelle Behandlung begleitende antibiotische Therapie. Voraussetzung dafür ist, dass nicht die insuffiziente Mundhygiene des Patienten/ der Patientin die Ursache des therapeutischen Misserfolgs darstellt. Mikrobielle Tests geben Auskunft über das vorliegende Keimspektrum und dessen Ansprechen auf bestimmte Antibiotika.

Vor der Verabreichung sollte man sich des Wirkspektrums des Antibiotikums, der wesentlichen Nebenwirkungen und der Compliance des Patienten/ der Patientin gewiss sein.

Spezifische Antibiotika sind Breitband-Antibiotika vorzuziehen, da diese auch die gesunde Mundflora aus grampositiven Aerobiern angreifen während parodontopathogene Keime meist gramnegativ und anaerob sind. Verschiedene Stoffklassen unterschiedlicher Dosierung und Anwendungsdauer können zur adjuvanten Parodontitistherapie eingesetzt werden, um Resistenzen zu vermeiden muss auf eine ausreichend lange und hohe Dosierung geachtet werden.

Bakterizide Antibiotika wirken rascher als bakteriostatische, sie haben Auswirkungen auf die Zellwandintegrität und –synthese sowie auf die DNA-Synthese und deren Transport. Zu ihnen gehören unter anderem:

- Penizilline
- Nitroimidazole
- Makrolide
- Chinolone
- Lincosamide (wirken bakterizid und bakteriostatisch)

Bakteriostatische Antibiotika hemmen die Proteinsynthese der Bakterien. Zu diesen zählen unter anderem:

- Tetrazykline
- Lincosamide

Bakterizide und bakteriostatische Antibiotika sollten niemals gleichzeitig angewendet werden, ein serieller Einsatz (als Kombinationstherapie nacheinander) kann die Wirkung hingegen verbessern. Eine parallele Gabe mehrerer Substanzen ist nur innerhalb der gleichen Substanzklasse (bakterizid *oder* bakteriostatisch) möglich (Patil et al., 2013). Als bekanntes Beispiel für diesen *Synergismus* gilt der „*Winkelhoff-Cocktail*“. Hierbei werden Augmentin (Amoxicillin und Clavulansäure) 625 mg und Metronidazol 400 mg (in Österreich kommt der *modifizierte* „*Winkelhoff-Cocktail*“ mit 500 mg Metronidazol zum Einsatz) in drei Einzeldosen täglich über einen Zeitraum von 7-10 Tagen verabreicht.

1.8.2.1 Systemische versus lokale antimikrobielle Therapie

Grundsätzlich gilt für den Einsatz von Antibiotika eine strenge Indikationsstellung als Voraussetzung. Eine sorgfältige mechanisch-instrumentelle Entfernung von Biofilm und Zahnstein bildet die grundlegende Basis einer antibiotischen Therapie, da nur so eine direkte Wirkung des Medikaments auf die Erreger gewährleistet werden kann.

Systemisch verabreichte Antibiotika haben den Vorteil alle durchbluteten Gewebe des Körpers zu erreichen jedoch in geringerer lokaler Konzentration am Zielort.

Außerdem können im Rahmen einer systemischen Therapie auch die physiologische Mundflora angegriffen werden und unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Weiters hat der Patient/ die Patientin sich genau an die verordnete Dosierung und Einnahmedauer zu halten.

Mit lokal verabreichten Antibiotika lassen sich höhere Wirkstoffkonzentrationen am Zielort erreichen, die Gefahr der Reinfektion aus nicht behandelten benachbarten Taschen ist jedoch groß. Ein Nachteil der lokal applizierten antibiotischen Medikamente liegt dementsprechend in ihrem begrenzten Wirkradius, ein weiterer besteht darin, dass die lokal eingebrachten Medikamente durch die Sulkusflüssigkeit rasch wieder aus den parodontalen Taschen herausgespült werden (Mombelli et al., 1997). Durch die Entwicklung geeigneter Trägersysteme - sogenannter Carrier - ist es möglich geworden Medikamente in hoher Dosierung und kontrollierter Abgabe am Zielort zu applizieren. Als Beispiele hierfür gelten PerioChip®, wobei Chlorhexidindigluconat als Trägermaterial dient oder Ligosan® Slow Release, welches den Wirkstoff Doxycyclin als Lokalantibiotikum in gelartiger Konsistenz enthält.

2 Material und Methoden

Die Grundlage dieser Diplomarbeit bildet eine prospektive Studie zu dem Thema der mikrobiellen Diagnostik in der Therapie parodontaler Erkrankungen. In die Studie wurden 90 PatientInnen mit Vorliegen einer fortgeschrittenen Form der Parodontitis und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (Stadium II nach Fontaine) eingeschlossen, wobei die Untersuchungsergebnisse von weiblichen und männlichen ProbandInnen nicht differenziert betrachtet wurden. Die Fallzahl war im Rahmen einer übergeordneten Studie vorgegeben und konnte nicht verändert werden. Einige der UntersuchungsteilnehmerInnen konnten aufgrund eines plötzlich aufgetretenen akut behandlungsbedürftigen Geschehens im Rahmen der Grunderkrankung oder durch persönliches Ausscheiden nicht weiter an den Untersuchungen teilnehmen. 84 PatientInnen (davon 12 weibliche und 72 männliche) beendeten die Studie.

Die gesamte Studiendauer lief über einen Zeitraum von ca. drei Jahren, wobei zwischen dem Zeitpunkt der Erst- und der Abschlussuntersuchung jedes einzelnen Patienten/ jeder einzelnen Patientin ein Jahr lag.

Zu Beginn wurden die StudienteilnehmerInnen nach dem Zufallsprinzip mittels der Webapplikation Randomizer der Medizinischen Universität Graz einer von drei Gruppen zugeordnet. Die Mitglieder der ersten Gruppe – als „Antibiotika-Gruppe“ bezeichnet – erhielten über einen Zeitraum von sieben Tagen – mit Beginn einen Tag vor der ersten Behandlung (FMT und FMD als Abschluss) – eine adjuvante antibiotische Kombinationstherapie mit dem sogenannten „*modifizierten Winkelhoff Cocktail*“, das heißt, die PatientInnen nahmen dreimal täglich Augmentin 625 mg und Metronidazol 500 mg in oraler Darreichungsform zu sich.

Bei den StudienteilnehmerInnen der zweiten Gruppe – als Gruppe „ohne Antibiotika“ bezeichnet – wurde ebenso eine FMT und abschließend eine FMD an der Grazer Zahnklinik durchgeführt.

Die konservativen geschlossenen Therapien in der „Antibiotika-“ und „ohne Antibiotika-“ Gruppe wurden ohne zeitliche Begrenzung und zu drei bis maximal vier Sitzungen innerhalb von zwei Wochen durchgeführt.

Die dritte Gruppe von ProbandInnen – „Community Dental Care-Gruppe“ genannt - blieb bis zur ersten Nachuntersuchung (nach ca. drei Monaten) unbehandelt und durfte keine zahnmedizinische Behandlung erfahren. In akuten Notfällen bzw. bei Schmerzen wurden diese ProbandInnen angehalten sich ausschließlich an der Grazer Zahnklinik behandeln zu lassen. Dieser Fall trat aber nie ein.

Die grundsätzliche Durchführung der Untersuchung verlief bei allen StudienteilnehmerInnen gleich. Im Rahmen einer Erstuntersuchung mit Erhebung eines Sondierungsstatus und Plaqueindex durch immer denselben verblindeten Behandler wurden die jeweils vier tiefsten parodontalen Taschen pro Quadrant jedes einzelnen Patienten/ jeder einzelnen Patientin ermittelt. Zu drei aufeinanderfolgenden Untersuchungszeitpunkten wurden klinische Proben aus diesen Taschen entnommen und im Labor auf das Vorhandensein bestimmter

parodontopathogener Leitkeime untersucht. Die Erstuntersuchung erfolgte zu Beginn der Studie, das Follow Up wurde acht Wochen bis maximal vier Monate darauf durchgeführt. Die Abschlussuntersuchung erfolgte zwölf bis vierzehn Monate nach Erhebung der ersten Daten. Wurde während der Teilnahme an der Studie ein Zahn extrahiert, wurde die nächsttiefe Tasche aus dem gleichen Quadranten für die Messung herangezogen.

Die Entnahme erfolgte nach supragingivaler Zahnreinigung und Trockenlegung der Oberfläche mittels steriler Papierspitzen, welche bis zum Taschenfundus eingeführt und für 15-30 Sekunden an dieser Stelle belassen wurden. Danach erfolgte die kontaminationsfreie Entnahme der Papierspitzen und das Einbringen derselben in Epruvetten, welche zur mikrobiellen Aufarbeitung an das Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie versandt wurden. Aufgrund des Transports aller Papierspitzen eines Patienten/ einer Patientin in einer einzigen Epruvette wird diese Methode als *Poolen* bezeichnet. Eine exakte Lokalisation der Bakterien ist im Nachhinein nicht mehr bestimmbar.

Im Labor erfolgte der Keimnachweis mittels *real time-PCR* unter Anwendung fluoreszenzmarkierter Primer. Ein Vorteil dieser rasch durchführbaren (innerhalb von 24 Stunden) hochsensitiven Nachweismethode liegt darin, dass kein lebendes Keimmaterial benötigt wird. Ein Nachteil ist jedoch, dass keine Resistenzbestimmung der Bakterien möglich ist. Untersucht wurde das quantitative Vorhandensein der 11 häufigsten mit der Entstehung einer parodontalen Infektion in Verbindung stehenden Erreger: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Eikenella corrodens* und *Capnocytophaga spurium*.

Ziel der Studie war es einerseits eine Reduktion der Keimlast über den gesamten Untersuchungszeitraum zu verifizieren, andererseits die Verminderung der Bakterienzahl in den drei Untersuchungsgruppen miteinander zu vergleichen.

Grundlegendes Basiswissen, welches dem Verständnis der Entstehung, der Untersuchung, der Einteilung und Verbreitung sowie der Therapie parodontaler Erkrankungen dient, wurde hauptsächlich dem Farbatlas der Zahnmedizin 1 „Parodontologie“ von Herbert F. Wolf, Edith M. und Klaus H. Rateitschak, Thieme Verlag, Hrsg. Stuttgart, New York, 3. Auflage 2004 entnommen. Ergänzt wurde dieses durch eine Literaturrecherche in PubMed (Zugriff über die Homepage der MedUni Graz), wo nach weiterführender und ergänzender Literatur gesucht wurde. Einige Fakten zum Vorkommen parodontaler Erkrankungen wurden der schriftlichen Ausgabe der *Fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) von 2016* des Deutschen Zahnärzteverlags entnommen.

3 Ergebnisse – Resultate

Die Auswertungen der Befunde der PCR-Analysen zeigen deutliche Unterschiede in den Untersuchungsergebnissen, einerseits die einzelnen Bakterienspezies betreffend andererseits auch hinsichtlich der drei verschiedenen Behandlungsgruppen. Die PCR-Analysen ergeben Nachweisgrenzen für die Bakterien in sehr hoher (entspricht +++) bis niedriger (+ bis (+)) Konzentration. Für die statistischen Auswertungen wurden diesen Werten ordinale Zahlen (3 bis 0.5) zugeordnet.

Die erhobenen Daten wurden deskriptiv und explorativ mit einem Signifikanzniveau von 5 % ausgewertet. Da die Hauptzielgröße ordinalskaliert ist, wurden nichtparametrische Testmethoden angewendet. Der *nichtparametrische Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben* zeigte bei keiner Bakterienspezies einen signifikanten Unterschied zwischen den Ausgangswerten in den drei Untersuchungsgruppen. Um eine Veränderung von der Erst- zur Zweituntersuchung zu prüfen, wurde der *nichtparametrische Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben* verwendet. Die Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics 22 durchgeführt.

Die meisten gramnegativen anaeroben Keime wie Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola, Fusobacterium nucleatum, Campylobacter rectus, Capnocytophaga species, Eikenella corrodens und die

grampositive Spezies *Parvimonas micra* lagen zu Beginn der Untersuchung bei nahezu allen Testpersonen in hoher bzw. sehr hoher Konzentration vor. Die Zahl des aeroben Erregers *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sowie der anaeroben Spezies *Prevotella intermedia* lag zu Beginn der Studie bei fast allen ProbandInnen unter der Nachweisgrenze.

Vergleicht man nun die Untersuchungsergebnisse dieser klinischen Studie miteinander, zeigt sich, dass vom Zeitpunkt der Erstuntersuchung bis zum Follow Up nach zwei bis drei Monaten sowohl in der Gruppe der zusätzlich zum SRP mit einer antibiotischen Kombinationstherapie (*Modifizierter Winkelhoff Cocktail*; Augmentin 625 mg + Metronidazol 500 mg 3x täglich für 7 Tage) behandelten PatientInnen als auch in der Gruppe ohne adjuvante medikamentöse Therapie eine Reduktion der Bakterienlast erreicht wird. Lediglich die Gruppe der unbehandelten ProbandInnen zeigt keine signifikante Besserung der Keimzahl (siehe Tabelle 3-1). Die beiden Zeitpunkte wurden mit dem *nichtparametrischen Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben* miteinander verglichen. Es zeigte sich fast nur in der Antibiotikagruppe eine signifikante Veränderung der Bakterien.

	Antibiotika	Ohne Antibiotika	Community Dental Care
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	p = 0,202	p = 0,655	p = 0,414
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	p = 0,003	p = 0,205	p = 0,705
<i>Prevotella intermedia</i>	p = 0,244	p = 0,756	p = 0,287
<i>Tannerella forsythia</i>	p = 0,001	p = 0,202	p = 0,564
<i>Treponema denticola</i>	p = 0,000	p = 0,399	p = 0,776
<i>Parvimonas micra</i>	p = 0,768	p = 0,833	p = 0,377
<i>Fusobacterium nodatum</i>	p = 0,739	p = 0,366	p = 0,336
<i>Campylobacter rectus</i>	p = 0,003	p = 0,297	p = 0,040
<i>Eubacterium nodatum</i>	p = 0,001	p = 0,177	p = 0,661
<i>Eikenella corrodens</i>	p = 0,099	p = 0,060	p = 0,937
<i>Capnocytophaga species</i>	p = 0,009	p = 0,501	p = 0,252

Tabelle 3-1 Statistischer Vergleich zwischen den Zeitpunkten 1 und 2; Signifikanz p, Werte unter 5 % sind rot markiert

Bis zum Abschluss der klinischen Studie nach etwa zwölf Monaten kann in der „Antibiotika-Gruppe“ die Anzahl nahezu aller untersuchten Bakterienspezies – mit Ausnahme von *Fusobacterium nodatum* – verringert werden. In der „Gruppe ohne Antibiotika“ gelingt dies zumindest bei der Hälfte der untersuchten Arten,

Aggregatibacter actinomycetemcomitans bleibt unverändert. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse der Zweit- mit denen der Abschlussuntersuchungen, zeigt sich, dass es bei einigen Bakterienspezies nach einer vorübergehenden Reduktion der Keimlast erneut zu einem Anstieg derselben kommt.

In der Gruppe der unbehandelten Testpersonen können keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Weder kommt es im Laufe der Zeit zu einer deutlichen Zunahme noch zu einer Reduktion der Bakterienzahl.

Um eine Ausnahme – die hier kurz gesondert erwähnt wird – handelt es sich bei *Capnocytophaga species*. Bei diesem Keim kann zu keinem Zeitpunkt in keiner der drei Testgruppen eine Verbesserung erzielt werden. Auffällig ist, dass die größte Zunahme der Bakterienlast in der Gruppe der mit Antibiotika behandelten PatientInnen vorliegt.

Auch die Keimzahl von *Parvimonas micra* bleibt während des gesamten Untersuchungszeitraums in der Gruppe der mit Antibiotika behandelten PatientInnen sowie in der Community Dental Care Gruppe nahezu unverändert. In der Gruppe ohne adjuvant antibiotische Therapie zeigt sich nach einer vorübergehenden geringen Reduktion der Bakterienlast bis zur Abschlussuntersuchung erneut ein Anstieg der Keimzahl auf Höhe des Ausgangswerts.

Die Zahl der parodontopathogenen Erreger zeigt den deutlichsten Rückgang in der Gruppe der mit Antibiotika behandelten PatientInnen, wobei die Veränderung in den meisten Fällen zwischen der Erst- und Zweituntersuchung größer ist als zwischen der Erst- und der Abschlussuntersuchung. *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus* und *Eubacterium nodatum* zählen zu den Bakterienspezies mit der deutlichsten Reduktion der Keimlast.

Auch in der Gruppe der PatientInnen ohne adjuvant antibiotische Therapie kann eine Verringerung der Bakterienzahl vom ersten bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erreicht werden. Danach kommt es jedoch wieder zu einer Zunahme der Keimlast, vor allem *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* und *Parvimonas micra* betreffend.

In der Gruppe der unbehandelten PatientInnen kann bei fünf Bakterienarten eine (geringe) Reduktion der Keimzahl erreicht werden, bei ebenso vielen Arten kommt es jedoch zu einer (leichten) Zunahme der Konzentration.

Die deutlichste Reduktion über den gesamten Zeitraum zeigt sich in der Gruppe der antibiotisch behandelten PatientInnen bei den Bakterien *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* und *Campylobacter rectus*. Diese Spezies sprechen offenbar am besten auf die verabreichte antibiotische Therapie an.

Im Anhang (Kapitel 5) finden sich sämtliche Abbildungen, in denen die oben beschriebenen Untersuchungsergebnisse detailliert aufgeschlüsselt werden sowie die Verlaufsdigramme, welche eine Übersicht über die Veränderungen der einzelnen Bakterienkonzentrationen zeigen.

4 Diskussion

Bei der Parodontitis handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, welche zu teils irreparablen Schäden des Zahnhalteapparats einschließlich des Alveolarknochens und des Wurzelzements sowie zu bindegewebigem Attachmentverlust führen kann (De Pablo et al., 2009). Als primärer Auslöser parodontaler Erkrankungen gelten parodontopathogene Bakterien, welche den Zahn und seine Wurzel an der Oberfläche besiedeln – sie bilden die bakterielle Plaque – und in einem empfänglichen Wirtsorganismus durch ihre Virulenzfaktoren und Stoffwechselprodukte zu einer Entzündung führen (Cosgarea et al., 2016). Risikofaktoren, die die Entstehung einer Parodontitis begünstigen, sind unter anderem systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen (Taylor et al., 2013) (Lamster et al., 2014) (Eke et al., 2016), Immunschwäche und Mangelernährung (Hujoel, 2013) (Zong et al., 2016). Patientenabhängige Faktoren wie Rauchen (Bergstrom, 2014) (Benedetti et al., 2013), Alkohol (Genco & Borgnakke, 2013), Ernährungsgewohnheiten (Moynihan & Petersen, 2004) oder Medikamente (Heasman & Hughes, 2014) sowie das soziale Umfeld, psychische Belastung und Stress (Aleksejuniene et al., 2002)

spielen neben lokalen Risikofaktoren ebenso eine große Rolle für die Pathogenese parodontaler Erkrankungen.

In den letzten Jahren konnten mittels modernster molekularbiologischer Untersuchungsverfahren einige der für die Entstehung einer Parodontitis hauptverantwortlichen Bakterienspezies identifiziert werden. Zu diesen zählen jene Stämme, auf denen das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit liegt: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* (Paster & Dewhirst, 2009), *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Eikenella corrodens* und *Capnocytophaga species*.

Als Ziel der parodontalen Therapie gilt die Eradikation der mit der Erkrankung assoziierten parodontopathogenen Keime und das Aufrechterhalten parodontaler Gesundheit. Dieses lässt sich mittels *chirurgischer* und *nicht-chirurgischer* Therapieformen erreichen (Heitz-Mayfield & Lang, 2013). Mechanisches Debridement und die topische Applikation antiseptischer Flüssigkeiten führen jedoch nicht immer zu einem zufriedenstellenden Ergebnis. Bakterien, welche sich in Wurzelkonkavitäten, Dentintubuli oder im Weichgewebe angesiedelt haben, können mithilfe von Scaling und Root planing alleine oft nicht erreicht werden, was selten zu einer kompletten Elimination des subgingivalen Biofilms führt (Cugini et al., 2000) (Carvalho et al., 2005). So wird die Persistenz von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und *Porphyromonas gingivalis* nach einer Parodontalbehandlung mit einer weiteren Destruktion des Gewebes assoziiert (Mombelli et al., 1994) (Mombelli et al., 2000) (Renvert et al., 1990). In diesen Fällen gilt eine adjuvante systemische antibiotische Therapie als Mittel der Wahl (Patil et al., 2013). Mithilfe der medikamentösen Therapie können via Blutserum auch Mikroorganismen an der Basis tiefer parodontaler Taschen und in Furkationen erreicht werden (Van Winkelhoff et al., 1988) (Muller et al., 1995) (Asikainen & Chen, 1999). Seit in den späten 1970er Jahren die Erkenntnis gewonnen wurde, dass bestimmte parodontopathogene Erreger die Hauptursache für die Entstehung parodontaler Erkrankungen sind, steigt die Zahl der Behandlungsstrategien mit einer antibiotischen Begleittherapie stetig (Patil et al., 2013). Als Grundprinzip gilt, dass Bakterien nach der mechanischen Zerreißung

des Biofilms durch Instrumentierung empfindlicher auf antibiotische Wirkstoffe reagieren (Marsh, 2005). Eine Vielzahl an verschiedenen Substanzen wurde als mögliche Beigabe zu Scaling und Root planing erforscht. Das am häufigsten angewandte Behandlungskonzept beruht auf einer Kombination aus Amoxicillin (AMX) und Metronidazol (MET). Mehrere klinische Studien haben Nachweise für signifikant bessere klinische Ergebnisse in Bezug auf Reduktion der Sondierungstiefe und Zunahme des Attachmentlevels nach einer antibiotischen Begleittherapie mit AMX + MET zu SRP im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit SRP erbracht (Van Winkelhoff et al., 1989) (Feres et al., 2012). Dosierung und Dauer des empfohlenen antibiotischen Schemas unterliegen in der Literatur jedoch erheblichen Schwankungen. Mehrere Studien haben den Effekt von 375 mg AMX und 250/500 mg MET dreimal täglich für 7-8 Tage zusätzlich zu SRP erforscht (Van Winkelhoff et al., 1989) (Cionca et al., 2010); andere Studien haben eine Dosis von 500 mg beider Substanzen dreimal täglich für 7 Tage (Guerrero et al., 2005) (Griffiths et al., 2011) oder 500 mg AMX und 400/250 mg MET dreimal täglich für 10-14 Tage (Feres et al., 2012) (Matarazzo et al., 2008) untersucht. In einer anderen Studie wurden die Ergebnisse nach 3- bzw. 7-tägiger antibiotischer Begleittherapie mit jeweils 500 mg AMX + MET dreimal täglich zusätzlich zu Scaling und Root planing miteinander verglichen (Cosgarea et al., 2016). Nach zwölf Monaten zeigen sich statistisch deutliche Verbesserungen in den klinischen Befunden beider antibiotischen Behandlungsprotokolle im Vergleich zu der Behandlung mit SRP alleine. Die verschieden langen Behandlungsschemata führen jedoch nicht zu eindeutig unterschiedlichen Resultaten (Cosgarea et al., 2017).

Voraussetzung für die Verschreibung eines Antibiotikums ist generell die genaue Kenntnis seiner Wirkung(sweise) und allfälliger Nebenwirkungen (Patil et al., 2013). Zu diesen zählen unter anderem die Entwicklung bakterieller Resistenzen, Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Überempfindlichkeit sowie Leber- und Nierentoxizität, deren Auftreten nach einer längeren Einnahme von Antibiotika (mehr als 7 Tage) beobachtet werden konnte (Cionca et al., 2009) (Shehab & al., 2008) (Walker, 1996). Es ist unerlässlich, dass Antibiotika in der minimalen bakteriziden Konzentration über den kürzestmöglichen Zeitraum eingenommen werden (Vogelman & Craig, 1986) um

das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen – vor allem der Entstehung bakterieller Resistenzen – zu minimieren. Antibiotische Resistenz führt zur Entwicklung gefährlicher immuner Bakterienstämme, welche negative Auswirkungen auf den Erfolg der antibiotischen Therapie lebensbedrohlicher Infektionen haben können (Lassmann et al., 2007) (Fair & Tor, 2014). Resistente Stämme können auch de novo während einer einzigen Langzeitinfektion in Verbindung mit einer langdauernden Antibiotikaeinnahme – speziell bei niedriger Dosierung derselben – auftreten, da dies zu einer verminderten Compliance sowie zu einem unvollständigen Vordringen der Substanz in alle Gewebe führen kann (Lipsitch & Levin, 1997) (Musher et al., 2002) (Lieberman et al., 2011). Im Hinblick auf die Parodontaltherapie haben einige Studien einen Rückgang des Auftretens von Resistenzen der Bakterien des oralen Biofilms nach dem Absetzen einer antibiotischen Therapie gezeigt (Seppala et al., 1997) (Barbosa & Levy, 2000) (Feres et al., 2002).

Die im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit ermittelten Daten lassen den Schluss zu, dass bei den eingeschlossenen PatientInnen mit einer fortgeschrittenen Parodontitis eine adjuvante antibiotische Therapie zusätzlich zu Scaling und Root planing einen positiven Effekt auf die Reduktion der Keimzahl hat. Diese Therapieform bietet die optimale Grundlage für eine weitere mechanische Behandlung. Tiefe parodontale Taschen und andere Nischen und Schlupfwinkel in der Mundhöhle, die auf herkömmlichem Wege nicht erreicht werden können, werden durch systemisch verabreichte Antibiotika von Bakterien befreit. Die Dosierung und Dauer der Einnahme der antibiotischen Kombination aus Amoxicillin + Clavulansäure und Metronidazol, welche in der vorliegenden Studie verabreicht wurde, variiert stark in der Literatur, man geht jedoch davon aus, dass die geringstmögliche Dosierung über den kürzestmöglichen Zeitraum den größten Nutzen für den Patienten/ die Patientin darstellt, da so die Gefahr von unerwünschten Nebenwirkungen wie bakterielle Resistenz am ehesten verhindert werden kann (Cosgarea et al., 2016). Durch eine Reduktion der Keimlast wird das Fortschreiten einer parodontalen Erkrankung verhindert bzw. eine Verbesserung der klinischen Befunde erzielt, was eine geringere Notwendigkeit zu parodontalchirurgischen und –plastischen Eingriffe zur Folge hat (Loesche et al., 1992). Bei der Verschreibung einer antibiotischen Therapie muss dennoch sehr

vorsichtig und selektiv vorgegangen werden um mögliche Nebenwirkungen wie Medikamenteninteraktionen, Unverträglichkeiten (Walker, 1996) und allergische Reaktionen zu vermeiden.

Diese Aussagen können jedoch aufgrund der Limitationen der Studie nur auf die untersuchten ProbandInnen bezogen werden, da die weiterführende parodontale Nachsorge (Recall) in den allermeisten Fällen bei keinem Patienten/ keiner Patientin an der Univ. Klinik weitergeführt wurde sondern im niedergelassenen Bereich oder gar nicht. Der oftmals sehr stark vernachlässigte orale Hygienestatus konnte auch nach eindringlicher Aufklärung und Motivation während der zugegebenermaßen kurzen Interventionsdauer nicht signifikant verbessert werden.

Der schlechte allgemeinmedizinische Zustand und das streng selektionierte Patientengut machen eine Aussage für die allgemeine parodontal erkrankte Population schwierig.

Systemisch verabreichte Antibiotika können auch einige Nachteile aufweisen. Sie erreichen am Zielort keine so hohe Plasmakonzentration wie lokal applizierte Stoffe (Goodson, 1994), haben ein höheres Risiko für unerwünschte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (Walker, 1996), es besteht die Gefahr der Selektion multiresistenter Keime (Walker, 1996) und die Compliance des Patienten/ der Patientin ist nicht sicher überprüfbar (Loesche et al., 1993). Systemisch verabreichte Antibiotika zeigen jedoch gewisse Vorteile gegenüber lokal applizierten Medikamenten, sie können in der gesamten Mundhöhle (orale Mukosa, Zunge, Tonsillarregion) (Van Winkelhoff et al., 1988) (Muller et al., 1995) (Asikainen & Chen, 1999) zu einer Reduktion der Keimzahl führen. Daher verringert sich die Gefahr der Rekolonisation und Reinfektion durch Mikroorganismen, welche an sonst schwer zugänglichen Stellen überlebt hätten.

Zu den in der Therapie parodontaler Erkrankungen angewandten antibiotischen Substanzen zählen Tetracycline, Makrolide, Nitroimidazole, Quinolone, Penicilline und Cephalosporine (Patil et al., 2013).

Metronidazol ist einer der wichtigsten Vertreter der Nitroimidazole, welche über eine Hemmung der DNA-Synthese wirken (Edwards, 1993). Die höchste Plasmakonzentration wird ein bis drei Stunden nach systemischer Verabreichung erzielt, die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 8.4 Stunden. Den größten antibakteriellen Effekt übt Metronidazol auf grampositive und gramnegative obligat anaerobe Bakterienspezies aus. Zu den gramnegativen gehören *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* und *Tannerella forsythia*, zu den grampositiven zählt *Peptostreptococcus. Campylobacter rectus*, ein fakultativ anaerobes Bakterium, reagiert bereits auf niedrige Plasmakonzentrationen von Metronidazol (Patil et al., 2013). Eine Resistenz gegenüber Metronidazol ist ungewöhnlich (Diniz et al., 2004). Dies erklärt den positiven Effekt der antibiotischen Therapie auf die Reduktion der Keimzahl in der ersten Patientengruppe.

Penicilline entfalten ihre bakterizide Wirkung durch die Hemmung der Zellwandsynthese (Goodson, 1994). Sie besitzen eine wesentliche Aktivität gegen gramnegative Erreger. Außerdem hemmen sie das Wachstum grampositiver fakultativ anaerober Spezies wie *Streptococcus* und *Actinomyces*. Sie zeigen jedoch keine Wirkung gegen *Eikenella corrodens* und obligat anaerobe *Peptostreptokokken*. Außerdem sind sie unwirksam gegen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, auch Augmentin (Amoxicillin + Clavulansäure) (Patil et al., 2013), was die unveränderte Zahl dieser Bakterienspezies in unserer Studie erklärt.

Es sind verschiedene Mechanismen der bakteriellen Resistenz gegen Penicilline beschrieben, welche in erster Linie auf Genmutationen in der bakteriellen DNA zurückzuführen sind. Eine Begleittherapie mit Penicillin gilt daher nicht generell als empfehlenswert, in einigen Fällen kann sie sogar zu einer Aggravation der Symptome einer Parodontitis führen (Helovuo & Paunio, 1989) (Topoll et al., 1990). Dieser Mechanismus kann durch Hinzufügen eines β -Lactamase-Inhibitors wie Clavulansäure umgangen werden. Penicilline können außerdem mit Unverträglichkeiten oder gar allergischen Reaktionen (anaphylaktischer Schock) und Diarrhoe einhergehen.

Aufgrund der Resistenz von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gegen Penicilline, Erythromycin und Clindamycin wäre für RisikopatientInnen eine dreiwöchige Behandlung mit Tetracyclin zur Prophylaxe einer bakteriellen Endokarditis die Therapie der Wahl (Patil et al., 2013).

Antibiotische Kombinationstherapien gewinnen zunehmend an Bedeutung, da sie durch überlappende antimikrobielle Spektren einerseits die Gefahr bakterieller Resistenzbildung verhindern können und andererseits die Dosierung des einzelnen Medikaments verringert werden kann. Nachteile sind die höhere Zahl möglicher unerwünschter Nebenwirkungen und das Auftreten antagonistischer Interaktionen nach unsachgemäßer Auswahl der Substanzen (Patil et al., 2013).

Eine systemische antimikrobielle Therapie kann den therapeutischen Erfolg bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Parodontitis und Nichtansprechen auf ein rein mechanisches Debridement wesentlich verbessern. Vorsicht ist jedoch geboten bei PatientInnen mit einer Langzeitmedikation aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen, Asthma, Anfallsleiden oder Diabetes. Hier besteht im Wesentlichen die Gefahr medikamentöser Wechselwirkungen (Patil et al., 2013).

Es gilt daher die strikte Indikationsstellung und eine präzise Wahl der zu verschreibenden Substanz als Grundsatz einer antibiotischen Therapie.

Nachfolgend findet sich das Behandlungskonzept der Grazer Dentalhygieneschule; sowohl die Wahl des antibiotischen Präparates als auch die Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach den detektierten Keimen (Haas, www.dentalhygieneschule.com).

Antibiotika - Indikation

Mikrobielle Komplex(e)	Wirkstoff (Präparat)	Dosierung
Aa oder Rot oder Orange	Amoxicillin (z.B.: Amoxicillin Sandoz 500 mg Filmtabletten®)	3x1, 7 Tage
Rot oder Orange / Pm ++	Clindamycin (z.B.: Dalacin C 300 mg Kapseln®)	4x1, 7 Tage
Gelb (orange-assoziiert)	Clarithromycin 250 mg (z.B.: Klacid Uno Filmtabletten®)	2x1, 7 Tage
Grün	Amoxicillin (z.B.: Amoxicillin Sandoz 500 mg Filmtabletten®)	3x1, 7 Tage
Aa + Grün	Amoxicillin (z.B.: Amoxicillin Sandoz 500 mg Filmtabletten®)	3x1, 7 Tage
2 oder 3 Komplexe aus Aa / Grün + Rot / Orange	Amoxicillin+Clavulansäure und Metronidazol (Winkelhoff mod.) (z.B.: Augmentin 500 mg/125 mg FT® und Anaerobex 500 mg FT®)	3x1, 7 Tage
2 oder 3 Komplexe aus Aa / Grün + Rot / Orange bei Pm ++	Amoxicillin+Clavulansäure und Clindamycin (z.B.: Augmentin 500 mg/125 mg Filmtabletten® und Dalacin C 300 mg Kapseln®)	siehe oben

<table border="0"> <tr><td style="background-color: #ff0000; color: white; padding: 2px;">Aa</td> <td style="padding: 2px;">(+)</td> <td style="padding: 2px;">Aggregatibacter actinomycetemcomitans</td></tr> <tr><td style="background-color: #ff0000; color: white; padding: 2px;">Pg</td> <td style="padding: 2px;">+</td> <td style="padding: 2px;">Porphyromonas gingivalis</td></tr> <tr><td style="background-color: #ff0000; color: white; padding: 2px;">Tf</td> <td style="padding: 2px;">+</td> <td style="padding: 2px;">Tannerella forsythensis</td></tr> <tr><td style="background-color: #ff0000; color: white; padding: 2px;">Td</td> <td style="padding: 2px;">+</td> <td style="padding: 2px;">Treponema denticola</td></tr> </table>	Aa	(+)	Aggregatibacter actinomycetemcomitans	Pg	+	Porphyromonas gingivalis	Tf	+	Tannerella forsythensis	Td	+	Treponema denticola	<table border="0"> <tr><td style="background-color: #ff9900; color: white; padding: 2px;">Pi</td> <td style="padding: 2px;">+</td> <td style="padding: 2px;">Prevotella intermedia</td></tr> <tr><td style="background-color: #ff9900; color: white; padding: 2px;">Pm</td> <td style="padding: 2px;">++</td> <td style="padding: 2px;">Parvimonas micra (Peptostreptococcus micros)</td></tr> <tr><td style="background-color: #ff9900; color: white; padding: 2px;">Fn</td> <td style="padding: 2px;">+++</td> <td style="padding: 2px;">Fusobacterium nucleatum / periodonticum</td></tr> </table>	Pi	+	Prevotella intermedia	Pm	++	Parvimonas micra (Peptostreptococcus micros)	Fn	+++	Fusobacterium nucleatum / periodonticum	<table border="0"> <tr><td style="background-color: #ffff00; color: black; padding: 2px;">Cr</td> <td style="padding: 2px;">++</td> <td style="padding: 2px;">Campylobacter rectus</td></tr> <tr><td style="background-color: #ffff00; color: black; padding: 2px;">En</td> <td style="padding: 2px;">++</td> <td style="padding: 2px;">Eubacterium nodatum</td></tr> <tr><td style="background-color: #00ff00; color: black; padding: 2px;">Ec</td> <td style="padding: 2px;">+++</td> <td style="padding: 2px;">Eikenella corrodens</td></tr> <tr><td style="background-color: #00ff00; color: black; padding: 2px;">Cs</td> <td style="padding: 2px;">+++</td> <td style="padding: 2px;">Capnocytophaga species (gingivalis, ochracea, sputigena)</td></tr> </table>	Cr	++	Campylobacter rectus	En	++	Eubacterium nodatum	Ec	+++	Eikenella corrodens	Cs	+++	Capnocytophaga species (gingivalis, ochracea, sputigena)
Aa	(+)	Aggregatibacter actinomycetemcomitans																																	
Pg	+	Porphyromonas gingivalis																																	
Tf	+	Tannerella forsythensis																																	
Td	+	Treponema denticola																																	
Pi	+	Prevotella intermedia																																	
Pm	++	Parvimonas micra (Peptostreptococcus micros)																																	
Fn	+++	Fusobacterium nucleatum / periodonticum																																	
Cr	++	Campylobacter rectus																																	
En	++	Eubacterium nodatum																																	
Ec	+++	Eikenella corrodens																																	
Cs	+++	Capnocytophaga species (gingivalis, ochracea, sputigena)																																	

Genco 1981, Slots 1990, Flemmig 1998, Herrera 2002, AAP 2004, Guerrero 2005, Haffajee 2008, Van Winkelhoff 2009, Mombelli 2009, Astasov-Frauenhoffer 2014, Belibasakis 2014, Rams 2014.



M. Haas Graz

Tabelle 4-1 Antibiotisches Behandlungskonzept der Grazer Dentalhygieneschule Teil I

Antibiotika - Indikation

Alternativen/Allergie	Wirkstoff (Präparat)	Dosierung
Penicillin	1. Wahl: Ciprofloxacin (z.B.: Ciproxin 250 mg Filmtabletten®)	2x1, 7 Tage
	2. Wahl: Tetrazyklin (z.B.: Doxycyclin "Genericon" 100 mg Tabletten®)	2x100 mg/d (1), 1x100 mg/d (2-19)
Metronidazol	1. Wahl: Clindamycin (z.B.: Dalacin C 300 mg Kapseln®)	4x1, 7 Tage
Begleitend zur FMD	Azithromycin (z.B.: Zithromax 500 mg Filmtabletten®)	1x1, 3 Tage
	Amoxicillin+Clavulansäure und Metronidazol (Winkelhoff mod.) (z.B.: Augmentin 500 mg/125 mg FT® und Anaerobex 500 mg FT®)	3x1, 7 Tage

Diverses	Wirkstoff (Präparat)	Dosierung
Kollagenasehemmer	Tetrazyklin - Doxycyclin 20 mg (Periostat®)	2x1, 3 Monate
Probiotika	Lactobacillus reuteri (Prodentis® / Periobalance®)	2x1, 12 Wochen
Darmflora	Enterococcus faecium - Lebendkeime (Bioflorin® Kapseln)	3x1, 7 Tage
	Lactobacillus acidophilus (Acidophilus® Tabletten)	2x2, 2-3 Wochen
	Trockenhefe aus Saccharomyces boulardii (Yomogi®)	1-2x2, 5 Tage



M. Haas Graz

Tabelle 4-2 Antibiotisches Behandlungskonzept der Grazer Dentalhygieneschule Teil II

5 Anhang

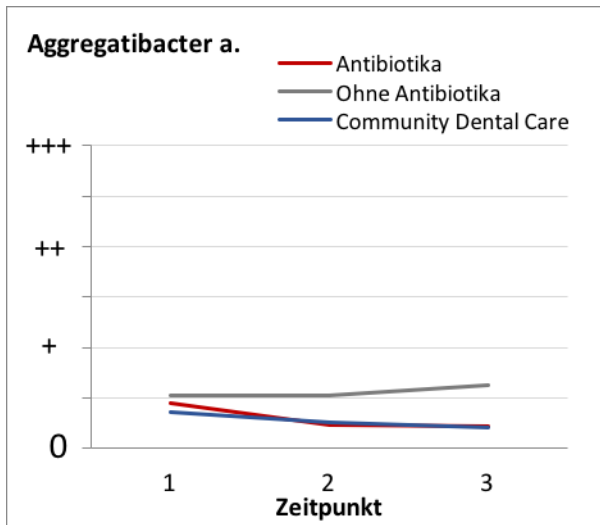


Abbildung 5-1

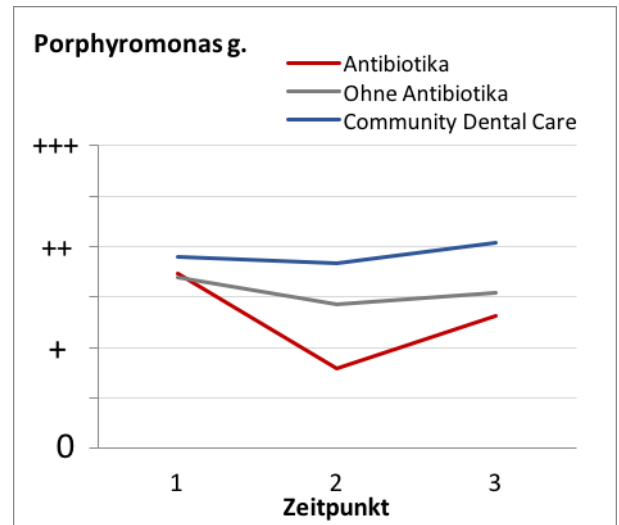


Abbildung 5-2

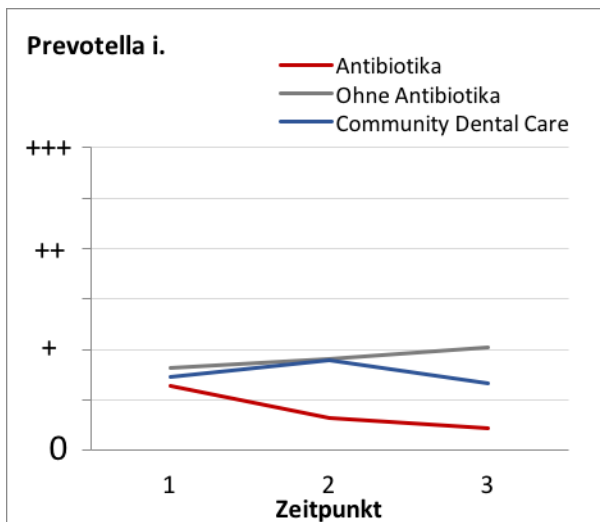


Abbildung 5-3

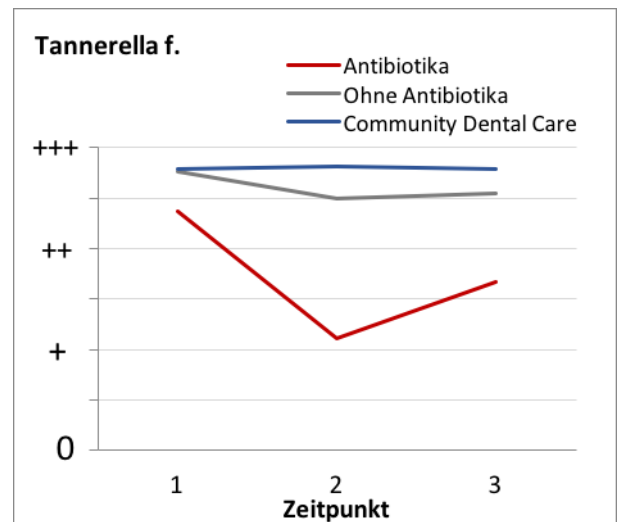


Abbildung 5-4

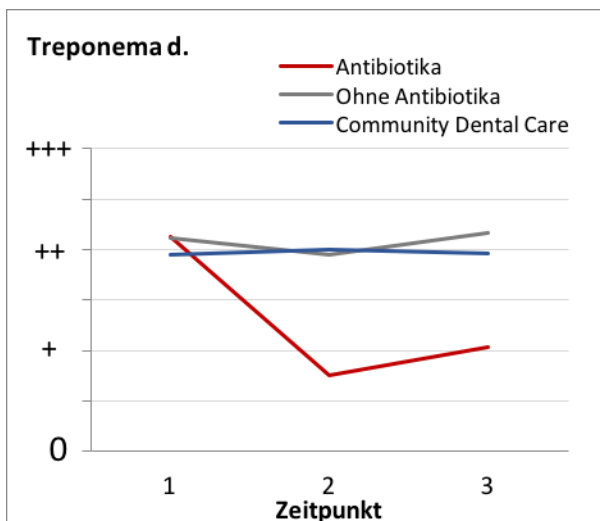


Abbildung 5-5

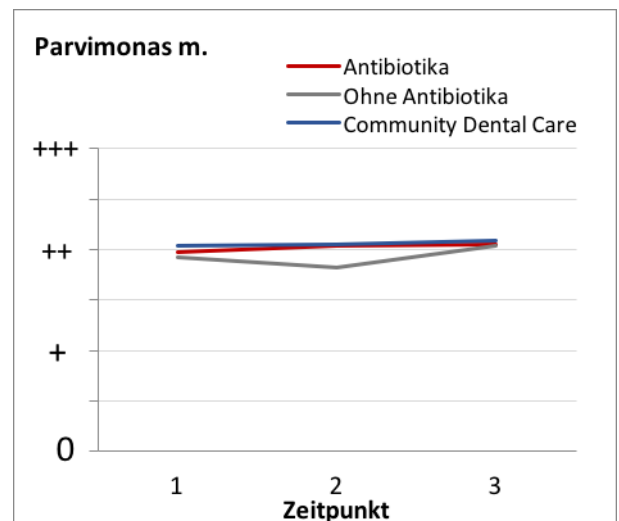


Abbildung 5-6

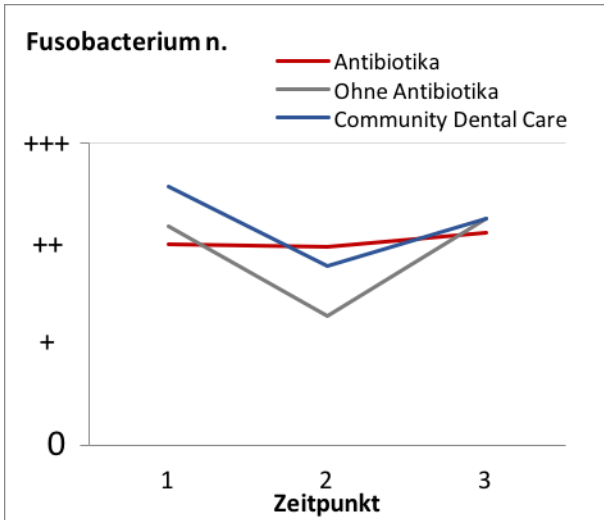


Abbildung 5-7

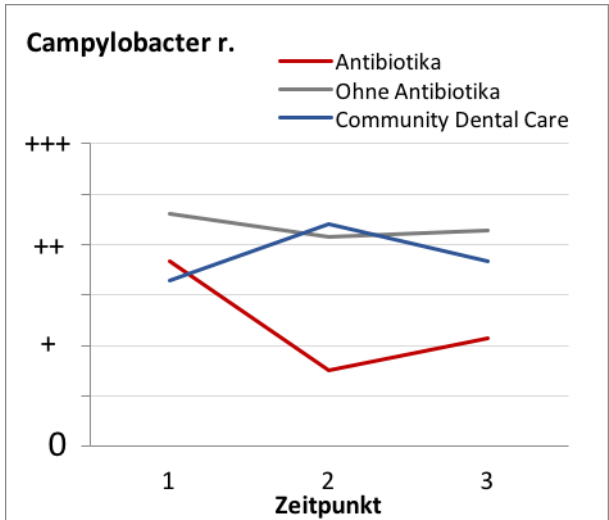


Abbildung 5-8

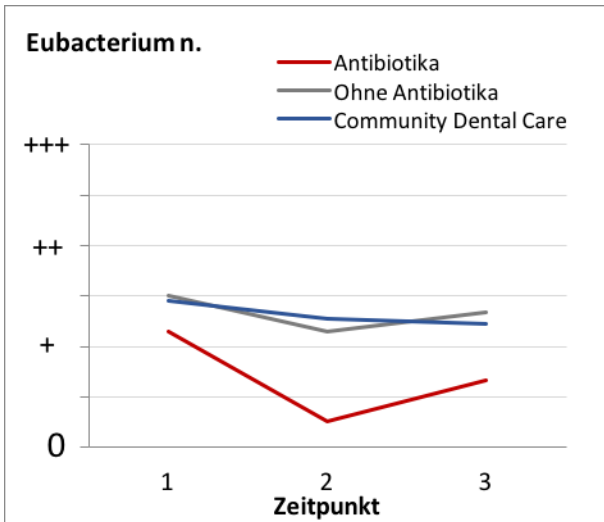


Abbildung 5-9

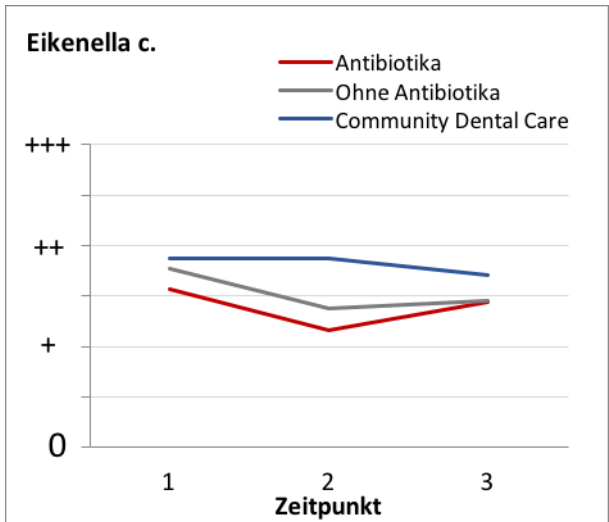


Abbildung 5-10

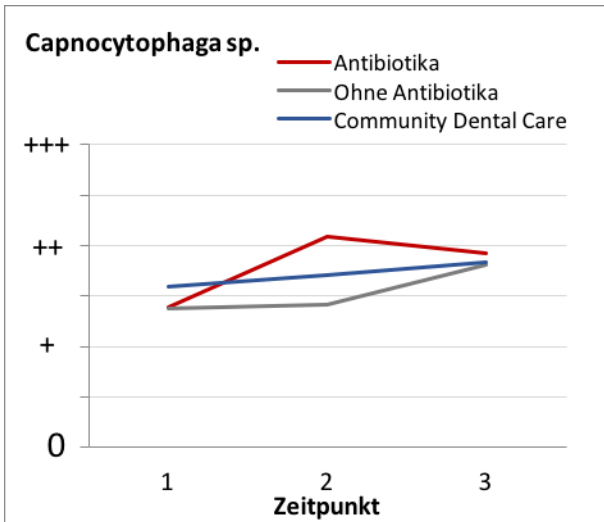


Abbildung 5-11

Abbildung 5-1 bis 5-11 Verlaufsdigramme über die drei Untersuchungszeitpunkte

Aggregatibacter a.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	24	25	25
	(0)	1	1	
	+	1		
	++			
	+++	4	2	2
Ohne Antibiotika	0	24	22	19
	(0)		1	
	+			
	++		1	
	+++	5	4	5
Community Dental Care	0	24	23	22
	(0)		2	
	+	1		
	++			1
	+++	3	2	1

Abbildung 5-12

Porphyromonas g.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	12	19	14
	(0)			1
	+		1	
	++	2	3	1
	+++	16	5	11
Ohne Antibiotika	0	11	12	10
	(0)		2	2
	+		1	
	++	5	1	
	+++	13	12	12
Community Dental Care	0	9	9	6
	(0)		1	
	+			1
	++	4	2	3
	+++	15	15	14

Abbildung 5-13

Prevotella i.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	21	25	25
	(0)	2		
	+			
	++	3		
	+++	4	3	2
Ohne Antibiotika	0	17	17	13
	(0)	1	1	1
	+	3	1	1
	++	4	3	4
	+++	4	6	5
Community Dental Care	0	15	14	14
	(0)	3	2	
	+	4	3	5
	++	3	4	4
	+++	3	4	1

Abbildung 5-14

Tannerella f.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	2	14	11
	(0)	2	2	
	+	1	2	1
	++	6	2	1
	+++	19	8	14
Ohne Antibiotika	0	1	4	3
	(0)			
	+	1		1
	++	2	2	
	+++	25	22	20
Community Dental Care	0	1	1	1
	(0)			
	+		1	
	++	3		2
	+++	24	25	21

Abbildung 5-15

Treponema d.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	4	20	15
	(0)			2
	+	1		
	++	12	3	3
	+++	13	5	7
Ohne Antibiotika	0	3	6	5
	(0)	1	1	
	+	3	2	1
	++	8	5	3
	+++	14	14	15
Community Dental Care	0	6	6	5
	(0)	1		
	+	1	2	
	++	7	5	10
	+++	13	14	9

Abbildung 5-16

Parvimonas m.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	1	4	3
	(0)	1		3
	+	4	3	1
	++	12	10	7
	+++	7	12	13
Ohne Antibiotika	0	1	2	1
	(0)	4	4	2
	+	2	2	4
	++	12	13	7
	+++	8	7	10
Community Dental Care	0	2	4	3
	(0)	2	1	
	+	2		3
	++	8	11	7
	+++	10	11	11

Abbildung 5-17

Fusobacterium n.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0		1	1
	(0)			
	+			
	++	5	2	1
	+++	25	26	25
Ohne Antibiotika	0		1	
	(0)			
	+			
	++	4	5	3
	+++	25	22	21
Community Dental Care	0		1	
	(0)			
	+		1	
	++	2	1	3
	+++	26	24	21

Abbildung 5-18

Campylobacter r.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	10	19	14
	(0)		2	2
	+	1		1
	++	3	3	3
	+++	16	5	7
Ohne Antibiotika	0	4	4	3
	(0)		2	1
	+	2	2	2
	++	4	5	5
	+++	19	15	13
Community Dental Care	0	8	5	6
	(0)	4	1	
	+	1	1	2
	++	2	2	6
	+++	13	18	10

Abbildung 5-19

Eubacterium n.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	11	24	20
	(0)	5	1	
	+	2	1	
	++	6	3	3
	+++	6		4
Ohne Antibiotika	0	6	13	10
	(0)	3		
	+	2	3	
	++	14	7	10
	+++	4	5	4
Community Dental Care	0	8	8	7
	(0)	3	3	3
	+	1	2	2
	++	10	11	10
	+++	6	3	2

Abbildung 5-20

Eikenella c.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	5	7	7
	(0)	4	5	
	+	2	4	4
	++	14	12	13
	+++	5	1	3
Ohne Antibiotika	0	3	6	7
	(0)	3	3	4
	+	3	4	1
	++	13	12	4
	+++	7	3	8
Community Dental Care	0	3	4	4
	(0)	1	1	
	+	3	2	3
	++	14	12	13
	+++	7	8	4

Abbildung 5-21

Capnocytophaga sp.		ZP 1	ZP 2	ZP 3
Antibiotika	0	3	3	2
	(0)	5	1	2
	+	8	5	3
	++	11	5	12
	+++	3	15	8
Ohne Antibiotika	0	4	8	2
	(0)	4	1	3
	+	8	6	1
	++	9	6	13
	+++	4	7	5
Community Dental Care	0	4	4	4
	(0)	5	4	
	+	5	3	6
	++	5	7	4
	+++	9	9	10

Abbildung 5-22

Abbildung 5-12 bis 5-22 Auftreten der einzelnen Bakterien in den drei Behandlungsgruppen zu den drei Untersuchungszeitpunkten

Aggregatibacter actinomycetemcomitans			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	3		1
min. +		1	
min. (+)	1		1
unveränd.	22	26	24
plus (+)	1	1	1
plus ++	1		

Abbildung 5-23

Aggregatibacter actinomycetemcomitans			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	3		1
min. (+)	1		
unveränd.	22	24	22
plus +			1
plus ++	1		

Abbildung 5-24

Porphyromonas gingivalis			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	9	1	
min. ++(+)		1	
min. ++	1	1	
min. +(+)		1	1
min. +	1	1	1
unveränd.	15	19	23
plus +	1	4	
plus ++	1		2

Abbildung 5-25

Porphyromonas gingivalis			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	5		
min. ++(+)	1	1	
min. +(+)		1	
min. +			1
unveränd.	19	20	21
plus +	1	2	2
plus +++	1		

Abbildung 5-26

Prevotella intermedia			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	1	1	
min. ++(+)		1	
min. ++	3		
min. +		2	2
min. (+)	1		1
unveränd.	22	18	19
plus (+)			1
plus +		3	2
plus ++(+)			1
plus ++		2	1
plus ++(+)	1	1	

Abbildung 5-27

Prevotella intermedia			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	2	2	
min. ++	3		4
min. +		3	1
min. (+)	1		1
unveränd.	21	13	13
plus (+)		1	
plus +		1	3
plus ++(+)			1
plus ++		3	1
plus ++(+)		1	

Abbildung 5-28

Tannerella forsythia			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	7	3	
min. ++(+)	1		
min. ++	4		
min. ++(+)	1		
min. +	3	1	1
min. (+)	2		
unveränd.	8	22	24
plus +	1	1	2
plus ++	1	1	

Abbildung 5-29

Tannerella forsythia			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	4	2	
min. ++	3	1	
min. +	2		1
min. (+)	2		
unveränd.	14	18	21
plus +	2	2	2
plus ++		1	

Abbildung 5-30

Treponema denticola			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	7	1	
min. ++	10	2	1
min. ++(+)		1	
min. +	1	2	4
unveränd.	8	16	16
plus +	2	5	5
plus ++(+)		1	
plus ++(+)			1

Abbildung 5-31

Treponema denticola			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	6	1	
min. ++(+)	1		
min. ++	7	2	1
min. +		1	6
min. (+)	1		
unveränd.	10	13	11
plus +	2	4	3
plus ++		3	1
plus ++(+)			1
plus +++			1

Abbildung 5-32

Parvimonas micra			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++			1
min. ++	3	2	
min. +	6	5	4
min. (+)		1	
unveränd.	8	13	11
plus (+)		1	
plus +	4	2	3
plus ++			
plus ++(+)			
plus ++	3	1	1
plus ++(+)		1	3

Abbildung 5-33

Parvimonas micra			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	1	1	3
min. ++(+)	1		
min. ++	1		
min. ++(+)	2	1	
min. +	2	5	2
unveränd.	8	6	7
plus (+)			1
plus +	6	5	5
plus ++(+)		1	1
plus ++	1	1	1
plus ++(+)		2	
plus +++	1		1

Abbildung 5-34

Fusobacterium nodatum			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	1	1	
min. ++(+)			1
min. ++			1
min. +	1	4	1
unveränd.	23	20	22
plus +	4	3	2

Abbildung 5-35

Fusobacterium nodatum			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	1		
min. +	1	3	3
unveränd.	20	17	20
plus +	5	4	1

Abbildung 5-36

Campylobacter rectus			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	10	2	
min. ++(+)	1		
min. ++	2	1	
min. ++(+)		1	
min. +	1	2	2
min. (+)			1
unveränd.	12	16	15
plus (+)	1	1	2
plus +	1	5	2
plus ++			1
plus ++(+)			2
plus +++	1		2

Abbildung 5-37

Campylobacter rectus			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	7	1	1
min. ++(+)	1		
min. ++	2	1	
min. ++(+)		1	
min. +	1	4	3
unveränd.	13	12	13
plus (+)	1		2
plus +	1	3	1
plus ++(+)			1
plus ++		1	2
plus +++	1	1	1

Abbildung 5-38

Eubacterium nodatum			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	3	1	1
min. ++(+)	1	4	
min. ++	6		1
min. +	3	4	3
min. (+)	5	1	1
unveränd.	10	11	15
plus (+)		1	2
plus +		5	3
plus ++(+)		1	1
plus ++	1		

Abbildung 5-39

Eubacterium nodatum			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++	2	1	1
min. ++	3	1	1
min. ++(+)			1
min. +	3	3	4
min. (+)	5	2	
unveränd.	12	12	11
plus (+)			1
plus +	1	3	2
plus ++(+)			2
plus ++		2	
plus +++	1		1

Abbildung 5-40

Eikenella corrodens			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++			2
min. ++(+)		1	
min. ++	5	2	1
min. ++(+)	2		
min. +	4	7	4
min. (+)	3	2	
unveränd.	8	11	11
plus (+)	3	1	1
plus +	1	4	5
plus ++(+)	1		1
plus ++	2		1
plus +++			1

Abbildung 5-41

Eikenella corrodens			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++		1	1
min. ++(+)		1	
min. ++	4	2	2
min. ++(+)		1	
min. +	8	3	3
min. (+)	2	3	
unveränd.	5	8	14
plus +	3	4	
plus ++(+)			1
plus ++	5		3
plus +++(+)		1	

Abbildung 5-42

Capnocytophaga species			
ZP 2 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. +++		1	2
min. ++	3		
min. +	1	4	2
min. (+)		3	3
unveränd.	5	10	9
plus (+)	2	2	1
plus +	10	7	6
plus ++(+)			1
plus ++	5		3
plus ++(+)	2		
plus +++	1	1	

Abbildung 5-43

Capnocytophaga species			
ZP 3 - ZP 1	AB	Ohne AB	C. D. C.
min. ++(+)		1	
min. ++		1	3
min. ++(+)	1	1	
min. +	3	2	2
min. (+)	2	1	1
unveränd.	7	6	8
plus (+)			2
plus +	9	6	3
plus ++(+)	1	1	1
plus ++	1	4	2
plus ++(+)	1	1	
plus +++	2		2

Abbildung 5-44

Abbildung 5-23 bis 5-44 Veränderungen der einzelnen Bakterien zwischen den Zeitpunkten 1 bis 2 bzw. 1 bis 3; min = Verbesserung, plus = Verschlechterung, (+) entspricht 0.5

6 Literaturverzeichnis

Österreichische Gesellschaft für Parodontologie, <http://www.oegp.at>.

Adler, C. et al., 2013. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nat Genet*, Issue 45, pp. 450-455.

Adriaens, P. et al., 1988. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontic bacteria. *J Periodontol*, Issue 59, pp. 222-230.

Ainamo, J. & Bay, I., 1975. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, Issue 25, pp. 229-235.

Ainamo, J. et al., 1982. Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs. *Int Dent J*, Sep, Issue 32(3), pp. 281-91.

Albandar, J. & Rams, T., 2002. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview.. *Periodontology 2000*, April, Issue Volume 29, pp. 7-10.

Aleksejuniene, J. et al., 2002. Psychosocial stress, lifestyle and periodontal health - A hypothesised structural equation model. *J Clin Periodontol*, Issue 29, pp. 326-335.

American Dental Association, 2016. Available at: <http://www.ada.org/en/abouttheadada/adahistoryandpresidentsoftheadada/adahistoryofdentistryimeline>

Armitage, G., 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, Issue 4, pp. 1-6.

Asikainen, S. & Chen, C., 1999. Oral ecology and person to person transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000*, Issue 20, pp. 65-81.

Barbosa, T. & Levy, S., 2000. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resistance Updates*, Issue 3, pp. 303-311.

Beck, J. et al., 1996. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* , Issue 67, pp. 1123-1137.

Benedetti, G. et al., 2013. Tobacco and dental caries: a systemic review. *Acta Odontologica Scandinavica*, Issue 71, pp. 363-371.

Bergstrom, J., 2014. Smoking rate and periodontal disease prevalence: 40-year trends in Sweden 1970-2010. *J Clin Periodontol*, Issue 41, pp. 952-957.

Carvalho, L. et al., 2005. Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population II-microbiological results.. *J Clin Periodontol*, Issue 32, pp. 406-411.

Chapple, I. et al., 2017. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases (...). *J Clin Periodontol*, Issue 44, pp. 39-51.

Cionca, N. et al. , 2009. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol*, Issue 80, pp. 364-371.

Cionca, N. et al., 2010. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis.. *J of Periodontol*, Issue 81, pp. 15-23.

Cosgarea, R., Heumann, C., Juncar, R. et al., 2017. One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of non-surgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic administration of amoxicillin/metronidazole. *PLOS One* , June, Issue 12 (6), p. e0179592.

Cosgarea, R., Juncar, R., Heumann, C. et al., 2016. Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients. A placebo-controlled randomized clinical study. *J Clin Periodontol* , Issue 43, pp. 767-77.

Costerton, J. et al., 1999. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, Issue 284, pp. 1318-1322.

- Cugini, M. et al., 2000. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results.. *J Clin Periodontol*, Issue 27, pp. 30-36.
- Darveau, R. et al., 1997. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, Issue 14, pp. 12-32.
- De Pablo, P. et al., 2009. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, Issue 5, pp. 218-24.
- Descouts, P. & Aronsson, B., 1999. Influence of surface configuration on adsorption of molecules. In: N. Lang, T. Karring, J. Lindhe & eds., Hrsg. *Proc of the 3rd European Workshop on Periodontology*. Berlin: s.n., pp. 30-40.
- Dewhirst, F. et al., 2010. The human oral microbiome. *J Bacteriol*, Issue 192, pp. 5002-5017.
- Diniz, C. et al., 2004. Differential gene expression in a *Bacteroides fragilis* metronidazole resistant mutant. *J Antimicrob Chemother*, Issue 54, pp. 100-108.
- Donlan, R. et al., 2002. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, Issue 15, pp. 167-193.
- Edwards, D., 1993. Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. *Antimicrob Chemother*, Issue 31, pp. 9-20.
- Eke, P. et al., 2016. Risk indicators for periodontitis in US adults. *Journal of Periodontology*, Issue 87, pp. 1174-1185.
- Fair, R. & Tor, Y., 2014. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, Issue 6, pp. 25-64.
- Feres, M. et al., 2002. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol*, Issue 29, pp. 724-735.
- Feres, M. et al., 2012. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial.. *J Clin Periodontol*, Issue 39, pp. 1149-1158.

Frank, R., 1980. Bacterial penetration in the apical pocket wall of advanced human periodontitis. *J Periodont Res*, Issue 15, pp. 563-573.

Genco, R. & Borgnakke, W., 2013. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, Issue 62, pp. 59-94.

Goodson, J., 1994. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, Issue 5, pp. 142-168.

Griffiths, G. et al., 2011. Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial.. *J Clin Periodontol*, Issue 38, pp. 43-49.

Gross, E. et al., 2010. Bacterial 16S sequence analysis of severe caries in young permanent teeth. *J Clin Microbiol*, Issue 48, pp. 4121-4128.

Guerrero, A. et al., 2005. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial.. *J Clin Periodontol*, Issue 32, pp. 1096-1107.

www.dentalhygienschule.com/dentalhygienschule/download/downloads.php

Han, Y. & Wang, X., 2013. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res* , Issue 92, pp. 485-491.

Heasman, P. & Hughes, F., 2014. Drugs, medications and periodontal disease. *British Dental Journal*, Issue 217, pp. 411-441.

Hefti, A. F., 1997. Periodontal probing. *Crit Rev Oral Biol Med*, Issue 8 (3), pp. 336-356.

Heitz-Mayfield, L. & Lang, N., 2013. Surgical and non-surgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000*, Issue 62, pp. 218-231.

Helovuo, H. & Paunio, K., 1989. Effects of penicillin and erythromycin on the clinical parameters of the periodontium. *J Periodontol*, Issue 60, pp. 467-472.

Holtfreter, B. et al., 2012. A comparison of periodontal status in the two regional, population-based studies of SHIP and INVEST.. *J Clin Periodontol*, Issue 39 (12), pp. 1115-1124.

Holtfreter, B. et al., 2015. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies. Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group.. *J Clin Periodontol* , Issue 42 (5), pp. 407-412.

Hujoel, P., 2013. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, Issue 71, pp. 88-97.

Human Oral Microbiome Database (HOMD) , 2016. <http://www.homd.org/>. [Online].

Jordan, R. M. W., 2016. *Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V)*. Köln: Deutscher Ärzteverlag.

Kilian, M. et al., 2016. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal*, November, Issue 10 (221), pp. 657-666.

Kinane, D. & Papageorgakopoulos, G., 2008. Full mouth disinfection versus quadrant debridement: the clinician's choice. *J Int Acad Periodontol* , Jan, Issue 10(1), pp. 6-9.

Löe, H. & Silness, J., 1963. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*, Issue 21, pp. 533-551.

Lamster, I. et al., 2014. Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology*, Issue 41, pp. 1055-1060.

Lange, D. et al., 1977. Klinische Bewertungsverfahren zur Objektivierung der Mundhygiene. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, Issue 32, pp. 44-47.

Lassmann, B. et al., 2007. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, Issue 44, pp. 895-900.

Lieberman, T. et al., 2011. Parallel bacterial evolution within multiple patients identifies candidate pathogenicity genes. *Nature Genetics*, Issue 43, pp. 1275-1280.

Lipsitch, M. & Levin, B., 1997. The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Issue 41, pp. 363-373.

Listgarten, M. A., 1980. Periodontal probing: what does it mean?. *J Clin Periodontol* , Issue 7 (3), pp. 165-176.

- Li, Y. & Tian, X., 2012. Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms. *Sensors (Basel)*, Issue 12, pp. 2519-2538.
- Loesche, W. et al., 1992. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol*, Issue 19, pp. 103-112.
- Loesche, W. et al., 1993. Metronidazole in Periodontitis (IV) The effect of patient compliance on treatment parameters. *J Clin Periodontol*, Issue 20, pp. 96-104.
- Marsh, P., 2005. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community lifestyle.. *J Clin Periodontol*, Issue 32 (6), pp. 7-15.
- Marsh, P., 2010. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. *J Dent*, Issue 38 (1), pp. 11-15.
- Marsh, P. et al., 2014. Prospects of oral disease control in the future - an opinion. *J Oral Microbiol*, Issue 6, p. 26176.
- Marsh, P. et al., 2015. Ecological approaches to oral biofilms: control without killing. *Caries Res* , Issue 49 (1), pp. 46-54.
- Matarazzo, F. et al., 2008. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study.. *J Clin Periodontol*, Issue 35, pp. 885-896.
- McCulloch, C., 1993. Basic considerations in periodontal wound healing to achieve regeneration. *Periodontol 2000*, Issue 1, pp. 16-25.
- Mealey, B., 1999. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol 2000*, Issue 1, pp. 256-321.
- Mombelli, A. et al., 1994. Actinobacillus actinomycetemcomitans in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment.. *J of Periodontol*, Issue 65, pp. 820-826.
- Mombelli, A. et al., 2000. Persistence patterns of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia/nigrescens and Actinobacillus actinomycetemcomitans after mechanical therapy of periodontal disease.. *J of Periodontol*, Issue 71, pp. 14-21.

- Mombelli, A., Lehmann, B., Tonetti, M. & Lang, N., 1997. Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions. *J Clin Periodontol*, Issue 24, pp. 470-477.
- Mongardini, C., van Steenberghe, D. D. C. & Quirynen, M., 1999. One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol*, Jun, Issue 70(6), pp. 632-45.
- Moynihan, P. & Petersen, P., 2004. Diet, nutrition and the prevention of dental diseases. *Public Health and Nutrition*, Issue 7, pp. 201-226.
- Muller, H. et al., 1995. Simultaneous isolation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from subgingival and extracrevicular locations of mouth. *J Clin Periodontol*, Issue 22, pp. 413-419.
- Musher, D. et al., 2002. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *New England Journal of Medicine*, Issue 346, pp. 630-631.
- O'Leary, T. et al., 1972. The Plaque Control Record. *Journal of Periodontology*, January, Issue 43, p. 38.
- Paster, B. & Dewhirst, F., 2009. Molecular microbial diagnosis. *Periodontology 2000*, Issue 51, pp. 38-44.
- Patil, V., Mali, R. & Mali, A., 2013. Systemic antimicrobial agents used in periodontal therapy. *J Indian Soc Periodontol*, Mar, Issue 17(2), pp. 162-8.
- Pedersen, A., 2016. Oral infections and general health: from molecule to chairside. *Springer International Publishing*, Issue 1.
- Quirynen, M. et al., 1995. Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*, Issue 74, pp. 1459-1467.
- Ramfjord, S., 1959. Indices for Prevalence and Incidence of Periodontal Disease. *J Periodontol*, Jan, Issue 30, pp. 51-59.

- Renvert, S. et al., 1990. Effect of root debridement on the elimination of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* from periodontal pockets.. *J Clin Periodontol*, Issue 17, pp. 345-350.
- Savage, A. et al., 2009. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease.. *J Clin Periodontol*, Issue 36 (6), pp. 458-467.
- Saxer, U. & Mühlemann, H., 1975. Motivation and Education. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*, Issue 85(9), pp. 905-919.
- Schroeder, H., 1992. *Orale Strukturbiologie. Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks*. 4. Auflage Hrsg. Stuttgart: Thieme.
- Schroeder, H., 2000. *Orale Strukturbiologie. Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks*. 5. unveränderte Auflage Hrsg. Stuttgart; New York: Thieme.
- Seppala, H. et al., 1997. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *New England Journal of Medicine*, Issue 337, pp. 441-446.
- Shehab, N. et al., 2008. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. An official publication of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Issue 47, pp. 735-743.
- Silness, J. & Løe, H., 1964. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odonto Scand*, Issue 22, pp. 747-759.
- Socransky, S. & Haffajee, A., 1992. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol*, Issue 63, pp. 322-331.
- Socransky, S. & Haffajee, A. et al., 1998. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, Issue 25, pp. 134-144.
- Taylor, J. et al., 2013. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* , Issue 40, pp. 113-134.

- Tonetti, M. & Mombelli, A., 1999. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol*, Issue 4, pp. 39-53.
- Topoll, H. et al., 1990. Multiple periodontal abscesses after systemic antibiotic therapy. *J Clin Periodontol*, Issue 17, pp. 268-272.
- Van Winkelhoff, A. et al., 1988. Intraoral distribution of black pigmented bacteroides species in periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol*, Issue 3, pp. 83-85.
- Van Winkelhoff, A. et al., 1989. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis.. *J Clin Periodontol*, Issue 16, pp. 128-131.
- Van't Hof, W. et al., 2014. Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr Oral Sci*, Issue 24, pp. 40-51.
- Vogelman, B. & Craig, W., 1986. Kinetics of antimicrobial activity. *Journal of Pediatrics*, Issue 108, pp. 835-840.
- Walker, C., 1996. Selected antimicrobial agents: Mechanism of action, side effects and drug interactions. *Periodontol 2000*, Issue 10, pp. 12-28.
- Walker, C., 1996. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal flora. *Periodontol 2000*, Issue 10, pp. 78-88.
- Wolf, H., Rateitschak, E. & Rateitschak, K., 2004. *Farbatlantzen der Zahnmedizin I. Parodontologie*. 3. Auflage Hrsg. Stuttgart; New York: Thieme.
- Wu, J. et al., 2016. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *ISME J*, Issue 10, pp. 2435-2446.
- Xu, X., He, J., Xue, J. et al., 2015. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities. *Environ Microbiol*, Issue 17, pp. 699-710.
- Zarco, M. et al., 2012. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis*, Issue 18, pp. 109-120.

Zaura, E. et al., 2015. Towards understanding oral health. *Caries Res*, Issue 49 (1), pp. 55-61.

Zong, G. et al., 2016. Serum vitamin B12 is inversly associated with periodontal progression and risk of tooth loss: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Periodontology*, Issue 43, pp. 2-9.