

2. Hintergrund

2.1 Einteilung und Ätiopathogenese der Parodontitis

Die marginale Parodontitis umfasst eine Gruppe entzündlicher Erkrankungen des Zahnhalteapparates, die durch Verlust von Zahn tragendem Gewebe gekennzeichnet ist. Je nach klinischem Erscheinungsbild werden hinsichtlich Lokalisation und Schweregrad des Attachmentverlustes, Alter der Manifestation und Geschwindigkeit der Krankheitsprogression chronische (langsam verlaufende) von aggressiven (schnell fortschreitende) und lokalisierte von generalisierten Formen der marginalen Parodontitis unterschieden. Parodontitiden als Begleiterscheinung systemischer Erkrankungen und nekrotisierende Krankheitsbilder stellen aufgrund ihrer spezifischen Genese Sonderformen dar und bilden eigene Kategorien in der aktuell gültigen Nomenklatur von 1999 (AAP, 1999, Tabelle 1).

<ol style="list-style-type: none">1. Chronische Parodontitis:<ol style="list-style-type: none">a. lokalisiertb. generalisiert2. Aggressive Parodontitis<ol style="list-style-type: none">a. lokalisiertb. generalisiert3. Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen4. Nekrotisierende Parodontitis
--

Tabelle 1 Einteilung der Parodontitiden (nach AAP, 1999)

Mit einer Prävalenz von 50% unter Erwachsenen ist Parodontitis eine häufige Erkrankung, wobei etwa 30% aller Patienten an einer schweren Form der Parodontitis leiden (Brown & Löe, 1993). Trotz des unterschiedlichen klinischen Bildes, das in der multifaktoriellen Ätiologie der Parodontitis begründet ist, liegen der Gruppe der entzündlichen Parodontopathien gemeinsame pathogenetische Mechanismen zugrunde (Page, 1999; Page et al., 1997). Neben der bakteriellen Infektion als Grundvoraussetzung der Erkrankung sind genetische und erworbene endogene und exogene Risikofaktoren modifizierend an der Pathogenese beteiligt (Salvi et al., 1997). Etwa 500 verschiedene bakterielle Spezies besiedeln die menschliche Mundhöhle (Paster et al., 2001). Bis auf wenige Ausnahmen sind diese Spezies konstant in der dentalen Plaque nachweisbar (Darveau, Tanner & Page, 1997), die einen mikrobiellen Biofilm darstellt (Marsh & Bradshaw, 1995). Biofilme werden als „in eine

Matrix eingebettete bakterielle Population, die aneinander und/oder an Oberflächen/Grenzflächen angeheftet ist“ definiert (Costerton et al., 1994).

Die mikrobielle Besiedlung eines durchbrechenden oder frisch gereinigten Zahnes erfolgt rasch. Auf der Zahnoberfläche bildet sich innerhalb weniger Minuten eine Pellicle aus Proteinen und Glykoproteinen, die aus dem Speichel und der Sulkusflüssigkeit stammen und sich an die Hydroxylapatitkristalle des Zahnschmelzes binden (Listgarten, 1994; Marsh & Bradshaw, 1995). Sowohl über spezifische Oberflächenstrukturen wie Adhäsine (Zuckermoleküle, Lektine) als auch über unspezifische Mechanismen wie die ionische Bindung der Teichonsäure der bakteriellen Zellmembran heften sich gram-positive aerobe Kokken an die Pellicle. Diese frühe Besiedlung erfolgt hauptsächlich durch *Streptococcus*-sp. und *Actinomyces*-sp., später auch durch gram-negative kapnophile *Capnocytophaga*-sp. und gram-negative Anaerobier wie *Fusobacterium nucleatum* (*F.n.*) (Listgarten, 1994; Marsh & Bradshaw, 1995), wobei *F.n.* bei der weiteren Entwicklung des komplexen Biofilms eine Mediatorrolle zu spielen scheint (Weiss et al., 2000). Räumlich breitet sich die supragingivale Plaque innerhalb etwa einer Woche nach lateral aus, bis die verfügbare Zahnoberfläche bedeckt ist. Die proliferierenden Bakterien breiten sich in etwa zwei Wochen nun senkrecht zur Zahnoberfläche aus und bilden, adhärent durch Koaggregation (Whittaker, Klier & Kolenbrander, 1996), innerhalb der nun reifen Plaque räumlich geordnete, „Corn cob“-artige Strukturen (Listgarten, Mayo & Tremblay, 1975). Während der Reifung der Plaque steigt neben der gesamten Keimzahl der Anteil gram-negativer Bakterien von etwa 15% der Gesamtflora an gesunden Stellen (Tanner et al., 1996) auf etwa 50% bei etablierter Gingivitis an (Tanner, et al., 1996; Theilade et al., 1966). In mittlerweile klassischen Studien zu kurzzeitig bestehender, experimentell ausgelöster Gingivitis konnte gezeigt werden, dass die Symptome der gingivalen Entzündung wie Blutung, Rötung und Schwellung vollständig reversibel sind, wenn eine entsprechende Mundhygiene wieder aufgenommen wird (Löe, Theilade & Jensen, 1965; Theilade, et al., 1966). An mehr als 50% der Stellen, die eine jahrelang persistierende gingivale Entzündung aufweisen (Gingivaindex GI > 1, Löe & Silness, 1963), kommt es zu einem Wechsel von der reversiblen Gingivitis hin zur Parodontitis mit einem irreversiblen Abbau des Zahnhalteapparates (Schätzle et al., 2003). Mehrere Cluster verschiedener parodontalpathogener Keime werden nun identifiziert (Socransky et al., 1998). Korreliert mit hoher Sondierungstiefe und positiver Sondierungsblutung sind der „red complex“ und der „orange complex“, wobei der „red complex“ zusätzlich mit Parodontitisprogression assoziiert scheint. Andere Komplexe (green, yellow, purple) sind mit parodontaler Gesundheit, Gingivitis oder Inaktivität bei bestehender

Parodontitis verbunden. Die unterschiedlichen Serotypen des gram-negativen fakultativen Anaerobiers *Actinobacillus actinomycetem comitans* (A.a.) können aufgrund ihrer unterschiedlichen Virulenz keinem Cluster zugeteilt werden. Während der Serotyp a mehrheitlich aus Stellen mit Gingivitis isoliert wird (Darveau, Tanner & Page, 1997), sind andere Serotypen mit unterschiedlichen Parodontitiden assoziiert, wobei leukotoxische Serotypen Leitkeime der lokalisierten Aggressiven Parodontitis zu sein scheinen (Haraszthy et al., 2000; Zambon et al., 1996). Die Gruppe der „pathogen-related oral spirochetes“ (PROS) stellt eine weitere Spezies dar, die bei der Initiierung und Progression der Parodontitis eine Rolle spielt (Riviere et al., 1997). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die relevanten Keime, die mikrobielle Belastung pro Stelle und die korrespondierenden klinischen Befunde.

Gesundes Parodont	Gingivitis	Parodontitis	Parodontitis-Progression
<i>Actinomyces sp</i> <i>Streptococcus sp</i>	„yellow complex“: <i>Streptococcus sp</i> „green complex“: <i>Eikenella corrodens</i> <i>Campylobacter sp.</i> <i>Actinobacillus actinomycetem comitans a</i> <i>Actinomyces sp.</i> <i>Capnocytophaga sp.</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> „purple complex“: <i>Veilonella parvula</i> <i>Actinomyces odontolyticus</i>	„red complex“: <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Bacteroides forsythus</i> <i>Treponema denticola</i> „orange complex“: <i>Prevotella sp.</i> <i>Fusobacterium sp.</i> <i>Campylobacter sp.</i> <i>Eikenella nodatum</i> <i>Streptococcus constellatus</i> <i>PROS</i> <i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i>	„red complex“: <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Bacteroides forsythus</i> <i>Treponema denticola</i> <i>Actinobacillus actinomycetem comitans d</i> (bei LAP) <i>PROS</i>
10 ² -10 ³ Isolate pro Stelle	10 ⁴ -10 ⁶ Isolate	10 ⁵ -10 ⁸ Isolate pro Stelle	

Tabelle 2 Mikrobiologie des Parodonts (nach Darveau, Tanner & Page, 1997; Riviere, et al., 1997; Socransky, et al., 1998)

Die Plaque setzt große Mengen von Metaboliten frei, die durch das Saumeithel in das parodontale Bindegewebe diffundieren und eine gingivale Entzündung provozieren. Zu diesen Substanzen gehören Fettsäuren wie die Butter- und Propionsäure, Peptide wie das N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin (FMLP) und besonders die Lipopolysaccharide (LPS, Endotoxin) gram-negativer Bakterien (Wilson, Reddi & Henderson, 1996). Zellen des Saumeithels reagieren auf diese Stimuli mit der Freisetzung proinflammatorischer

Mediatoren wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-8 (IL-8), Prostaglandin E₂ (PGE₂), Tumornekrose-Faktor α (TNF α) und von Matrix-Metallo-Proteinasen (MMPs). Diese Substanzen bakteriellen oder epithelialen Ursprungs diffundieren in das parodontale Bindegewebe (Abe, Hara & Aono, 1991) und führen dort zur Verstärkung der Entzündungsreaktion, indem ortständige Makrophagen, Fibroblasten und perivaskuläre Mastzellen zur weiteren Freisetzung proinflammatorischer Substanzen wie IL-1, Prostaglandinen, MMPs und Histamin stimuliert werden. Dadurch wird ein chemotaktisch wirksamer Gradient für die Heranführung von Leukozyten etabliert, die aus den parodontalen Blutgefäßen in das Entzündungsgebiet austreten (Kornman, Page & Tonetti, 1997). Die dafür notwendige Aktivierung der Endothelzellen und somit die Expression der für die Extravasation der Leukozyten (hauptsächlich polymorphkernige neutrophile Granulozyten, PMN) erforderlichen Adhäsionsmoleküle kann entweder direkt durch die LPS oder indirekt über stimulierte Monozyten erfolgen (Darveau, Tanner & Page, 1997). Dem für sie spezifischen Gradienten von Chemokinen wie IL-8 folgend (Bickel, 1993) migrieren die PMN schließlich durch das Saumepithel hindurch und bilden eine Barriere zwischen der apikalen Plaque und dem parodontalen Gewebe (Theilade & Attström, 1985), während das Gewebeeinfiltrat hauptsächlich aus mononukleären T- und B-Zellen besteht (Ishikawa et al., 1997). B-Zellen differenzieren zu Antikörper produzierenden Plasmazellen und bilden gegen Bakterien der Plaque gerichtete Immunglobuline (hauptsächlich IgG) (Ebersole et al., 1993), wobei die in der Sulkusflüssigkeit nachweisbaren Antikörper sowohl aus lokaler Produktion als auch aus dem Serum stammen. Die Antikörper opsonieren die Bakterien, führen nach Opsonierung zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Erleichterung der Phagozytose und inaktivieren bakterielle Virulenzfaktoren wie LPS, Leukotoxin, äußere Membranproteine oder Fimbrien (Ebersole, 2003). Untersuchungen des Gewebeeinfiltrats zeigten CD4- und CD8-positive T-Zellen, wobei die CD4/CD8-Ratio gegenüber der parodontalen Gesundheit erhöht ist (Meikle et al., 1994). Bei den CD4-positiven Zellen überwiegt der Th1-Subtyp mit dem proinflammatorischen Zytokinmuster Interferon- γ , IL-2, TNF- β (Gemmell, Marshall & Seymour, 1997), wobei durch die Aktivierung von Makrophagen die Zytokine IL-1 und TNF- α hochreguliert werden und schließlich durch Stimulation der Osteoklasten der direkte Knochenabbau eingeleitet werden kann (Taubman & Kawai, 2001). Die Degradation der extrazellulären Matrix erfolgt hauptsächlich durch verschiedene MMPs unterschiedlichen Ursprungs (Birkedal-Hansen, 1993). MMP-8 und MMP-9 stammen aus den sekundären bzw. tertiären Granula der PMN (Uitto, Overall & McCulloch, 2003) und sind für einen großen Teil der Degradation verschiedener Kollagene der extrazellulären Matrix in Gingivitis und

Parodontitis verantwortlich (Lee et al., 1995). Auch Keratinozyten, Fibroblasten, Endothelzellen und Makrophagen können verschiedene MMPs freisetzen, wobei die Stimulation sowohl durch Metabolite der Plaque als auch durch Zytokine und Wachstumsfaktoren wie IL-1, TNF- α und TGF- α erfolgt (Birkedal-Hansen, 1993). Eine schematische Übersicht der Pathogenese der Parodontitis zeigt Abbildung 1.

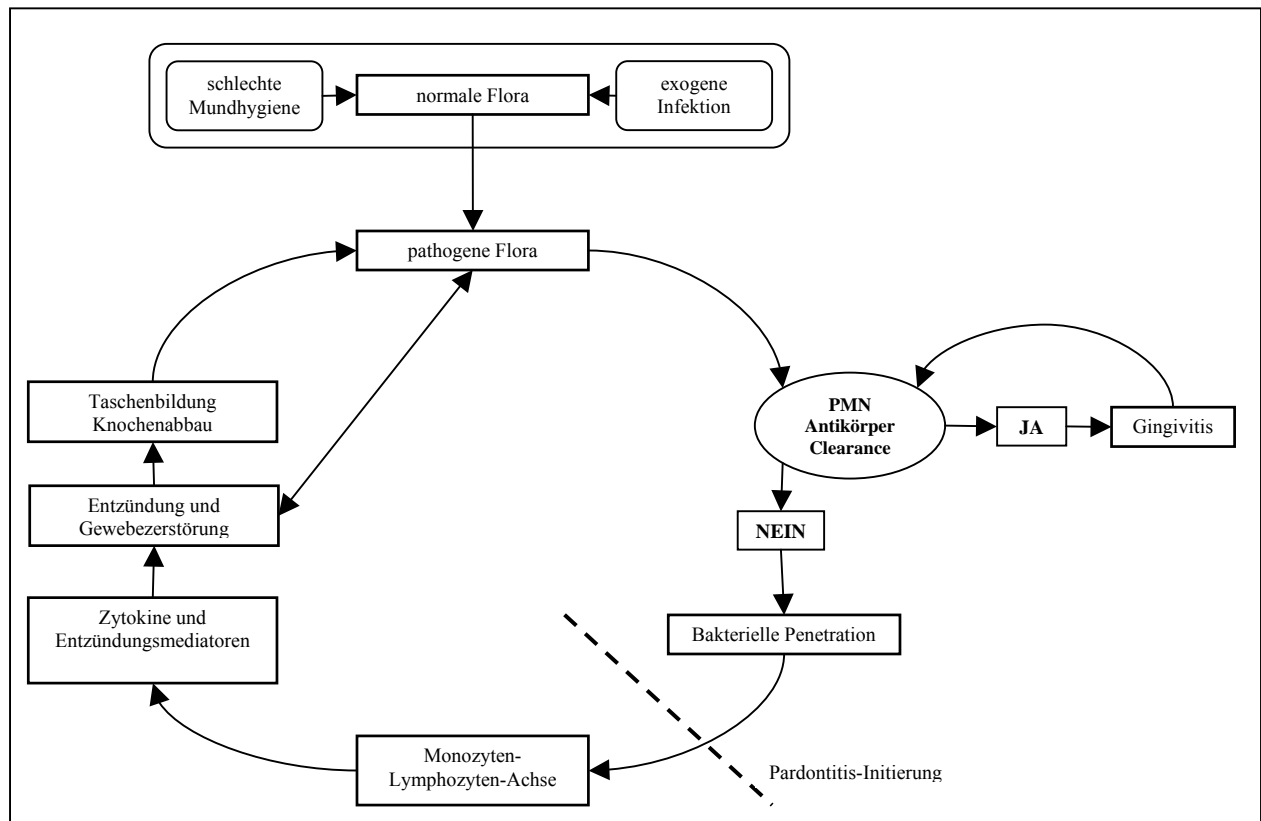


Abb. 1 Pathogenese der Parodontitis („critical pathway“, modifiziert nach Salvi et al., 1997)

2.2 generalisierte Aggressive Parodontitis

Die generalisierte Aggressive Parodontitis (gAP) ist im Gegensatz zur Chronischen Parodontitis durch schubweise und besonders schnell ablaufenden Abbau des Zahnhalteapparates gekennzeichnet und kann unbehandelt zu schnellem und frühzeitigem Verlust der Zähne führen (AAP, 2000). Je nach Ethnie tritt die gAP mit einer Prävalenz von 0.2-3.6 % in der Bevölkerung auf (Papapanou & Lindhe, 1997).

Bei der gAP wechseln sich Phasen der Stagnation mit Episoden rasch fortschreitenden Gewebeabbaus ab, in denen die Patienten klinisch durch erhöhte Blutungsneigung, progressive Zahnlockerung, massive Eiterbildung bis hin zum Parodontalabszess und

teilweise starken Foetor ex ore auffallen. Während dieser Schübe können auch systemische Begleitsymptome wie Krankheitsgefühl, depressive Verstimmung, Appetit- und Gewichtsverlust auftreten. Innerhalb weniger Wochen bis Monate findet ein massiver Attachmentverlust statt, der sich in einem typischen Muster generalisierten horizontalen Knochenabbaus mit tiefen vertikalen Einbrüchen äußert (Abbildungen 2,3) (Page et al., 1983).

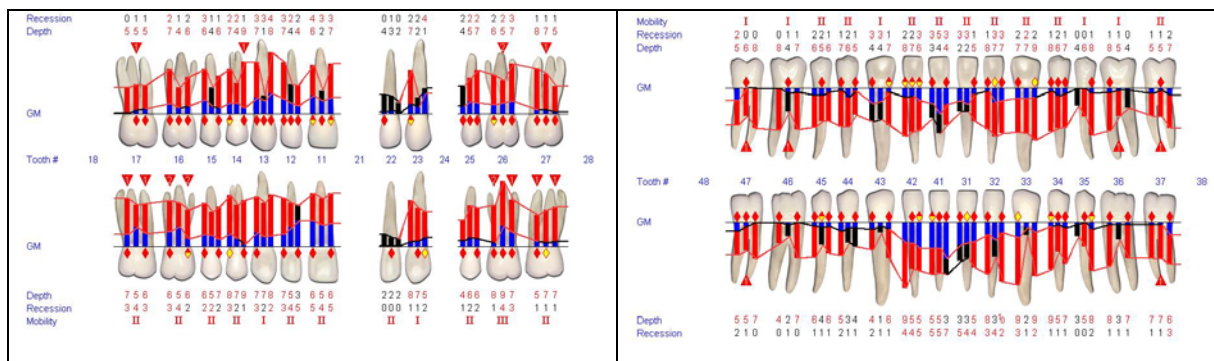


Abb. 2 Baseline-Parodontalstatus eines 35-jährigen Studienpatienten

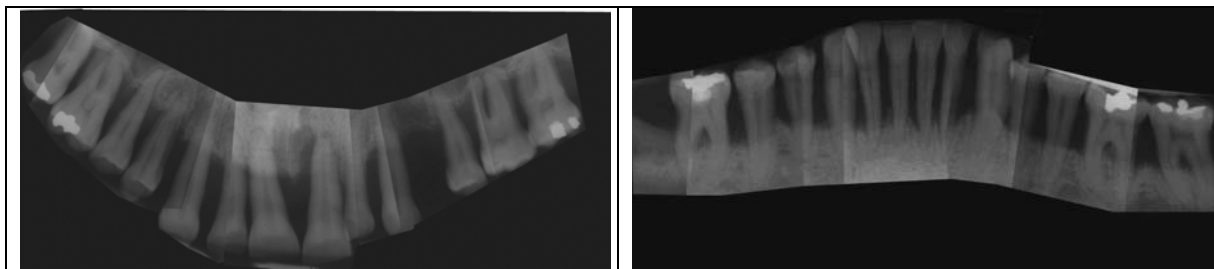


Abb. 3 Röntgenstatus zu Abb. 2

Dass innerhalb der Parodontitis von einander abzugrenzende Krankheitsbilder existieren, ist lange bekannt. Bereits im 19. Jhdt. wurden verschiedene klinische Ausprägungen der Parodontitis beschrieben (Fox, 1823; Hunter, 1835). Erste Versuche einer systematischen Nomenklatur erfolgten durch Gottlieb mit der Einteilung in Schmutz-Pyorrhoe, Paradental-Pyorrhoe und Alveolaratrophie/Periodontosis (Gottlieb, 1920; Gottlieb, 1923; Gottlieb, 1925). Der Begriff Periodontosis wurde später auf die lokalisierte Form der Erkrankung bei jungen Erwachsenen begrenzt (Orban & Weinmann, 1942) und über Juvenile Parodontitis (Manson & Lehner, 1974) und Lokalisierte Juvenile Parodontitis (LJP, (Page & Schroeder, 1982) endlich als lokalisierte Aggressive Parodontitis (IAP) in die heute gültige Nomenklatur eingeführt (AAP, 1999). Die heute als gAP bezeichnete Krankheitsform wurde von Page als „Rapidly Progressive Periodontitis“ beschrieben und als eigenes Krankheitsbild definiert (Page et al., 1983). Mehrere Male wurde versucht, dem heterogenen Erscheinungsbild der Erkrankung durch Änderungen der Nomenklatur gerecht zu werden (Armitage, 1999). Mit

dem Begriff „Early-Onset Periodontitis“ (EOP) wurde das Alter des Patienten bei Beginn der Krankheit als wesentliches diagnostisches Kriterium eingeführt (AAP, 1989). Anhand klinischer Ausprägung wie Plaquemenge im Verhältnis zum Zerstörungsgrad und verschiedener immunologischer Parameter wurde die generalisierte EOP (G-EOP) in Typ A und Typ B unterschieden (Suzuki, 1988). Da allerdings das Alter bei Beginn der Erkrankung und die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression in den wenigsten Fällen beurteilbar sind (Armitage, 1999), wurden die Begriffe „EOP“ und „RPP“ wieder verlassen und im Zuge der Neuordnung der Nomenklatur die Diagnose „gAP“ eingeführt (AAP, 1999).

Trotz großer Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild entspricht der pathogenetische Mechanismus der Entstehung und Progression der unterschiedlichen Parodontitiden allgemein der oben beschriebenen Ätiologie der Parodontitis (Page, 1999; Page et al., 1997). In einer Reihe von Untersuchungen konnten jedoch Faktoren gefunden werden, die gAP-Patienten von CP-Patienten unterscheiden und zum klinisch unterschiedlichen Krankheitsbild beitragen können (Abbildung 4).

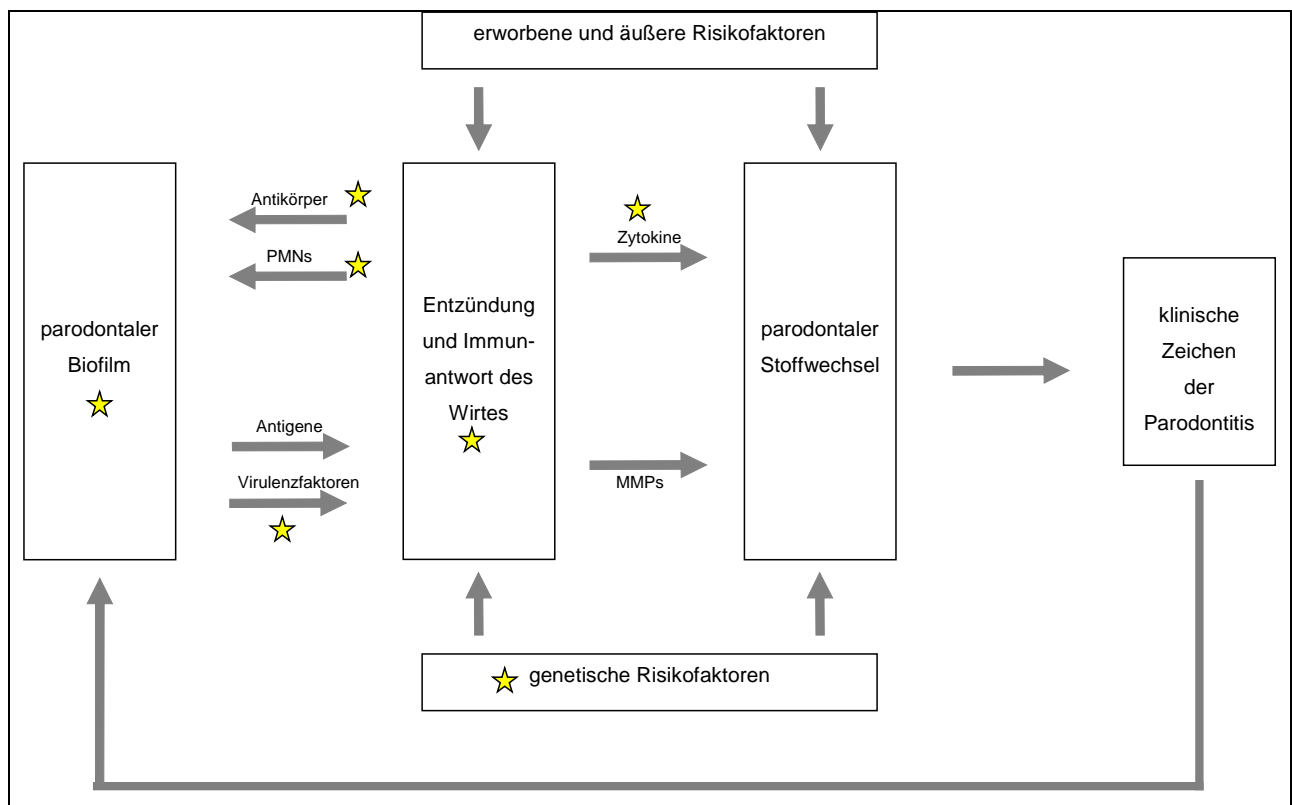


Abb. 4 Risikofaktoren der gAP in der Ätiologie der Parodontitis

(modifiziert nach Page & Kornman, 1997; ★: beschriebene gAP-Risikofaktoren)

Manche Studien suggerieren eine im Vergleich zur Chronischen Parodontitis eigene bakterielle Ätiologie der Aggressiven Parodontitis, wobei die meiste Evidenz für eine Schlüsselrolle des *A.a.* in der Pathogenese der IAP besteht (Haraszthy, et al., 2000; Slots, Reynolds & Genco, 1980). Die gAP wurde häufig mit erhöhten Keimzahlen von *P. gingivalis*, *B. forsythus* und ebenfalls dem Nachweis einer *A.a.*-Infektion assoziiert (Astemborski et al., 1989; Tew et al., 1985; van Steenberg et al., 1993; van Winkelhoff et al., 1989). Zusätzlich weisen gAP-Patienten sowohl lokal als auch systemisch eine im Vergleich zur CP stärkere humorale Immunantwort gegen *P. gingivalis* und/oder *A.a.* auf (Astemborski et al., 1989; Ebersole et al., 1986; Tolo & Schenck, 1985; van Steenberg et al., 1993; Vincent et al., 1985). Diese spezifischen Befunde konnten jedoch nicht in allen Studien belegt werden. So wurde *A.a.* bei keinem der untersuchten AP-Patienten nachgewiesen (Han et al., 1991; Okuda et al., 1984; Vandestein et al., 1984). Die in oben erwähnten Studien (Haraszthy et al., 2000; Slots, Reynolds & Genco, 1980) berichtete Prävalenz des *A.a.* von 90% konnte in anderen Untersuchungen bei IAP nicht bestätigt werden (Gunsolley et al., 1990; Kim et al., 1992; Lopez et al., 1995). Darüber hinaus wurden bei AP-Patienten erhöhte Keimzahlen und Proportionen anderer parodontaler Pathogene gefunden, während *A.a.* mit keiner Form der Aggressiven Parodontitis assoziiert war (Moore et al., 1985). In anderen Studien wurde *A.a.* ebenso wie andere Parodontalpathogene in der supragingivalen Plaque von Patienten ohne klinische Anzeichen der Parodontitis nachgewiesen (Ashley, Gallagher & Wilson, 1988; Gmür & Guggenheim, 1994; McNabb et al., 1992). Diese uneinheitlichen Studienergebnisse sind wohl in der großen Variabilität der Virulenz von Bakterien (Tonetti & Mombelli, 1999), und deren unterschiedlicher Verteilung innerhalb verschiedener Ethnien begründet (Gmür & Baehni, 1997; Holta et al., 1994). Mit zunehmendem Alter verändert sich auch die Rolle verschiedener parodontaler Mikroorganismen. Die Prävalenz von *A.a.* und sein Anteil an der Gesamtflora scheint mit zunehmendem Alter abzunehmen (Rodenburg et al., 1990; Savitt & Kent, 1991), so dass die hohe Nachweisrate bei jungen AP-Patienten auch altersabhängig sein könnte (Tonetti & Mombelli, 1999). Da zudem die Zusammensetzung der parodontalen Mikroflora sowohl im gesunden als auch im erkrankten Parodont stark variiert (Paster et al., 2001), gibt es insgesamt nur wenig Evidenz für eine bakterielle Spezifität der gAP (Tonetti & Mombelli, 1999).

Vielmehr scheint bei gAP-Patienten aufgrund einer inadäquaten Immunantwort eine höhere Anfälligkeit gegenüber Parodontitis auslösenden Keimen zu bestehen, die in der verstärkten Ausprägung von immunologischen Risikofaktoren begründet ist (Novak & Novak, 1996; Tonetti & Mombelli, 1999). Defekte der PMN-Funktionen wurden für einen großen Teil der

gAP- und der IAP-Patienten beschrieben, wobei diese Defekte nicht mit Infektionskrankheiten außer Parodontitis assoziiert sind (Tonetti & Mombelli, 1999). Sowohl die Chemotaxis als auch die Phagozytose crevicularer (Eick et al., 2000; Sigusch et al., 2001b) wie auch peripherer (Astemborski, et al., 1989; Cianciola et al., 1977) PMN waren gegenüber gesunden Kontrollpersonen und CP-Patienten verringert. Diese Befunde konnten jedoch nicht für alle Populationen bestätigt werden, was auf eine große Variabilität hinsichtlich der Immunantwort auf parodontalpathogene Keime hinweist (Kinane et al., 1989a; Kinane et al., 1989b; Takahashi et al., 2001). Möglicherweise sind diese Funktionsstörungen nicht durch intrinsische Defekte der PMN bedingt, sondern durch proinflammatorische Zytokine des Serums induziert, als deren Ursprungszellen hyperreaktive Monozyten und Makrophagen gelten (Agarwal et al., 1996; Agarwal & Suzuki, 1991). Auch die bei der Aggressiven Parodontitis sowohl in der Sulkusflüssigkeit als auch im Gewebe erhöhten Konzentrationen von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandin E₂ und Interleukin 1 (Masada et al., 1990; Offenbacher, 1996; Offenbacher, Heasman & Collins, 1993) werden mit dem hyperreaktiven Phänotyp der Monozyten/Makrophagen in Verbindung gebracht (Offenbacher, 1996; Salvi et al., 1998). Eine weitere Beeinträchtigung der lokalen Immunabwehr und damit eine Erhöhung der Anfälligkeit für die Ausprägung einer gAP erfolgt möglicherweise durch Viren. Humane Cytomegalieviren (HCMV), Epstein-Barr-Viren (EBV) oder Herpes simplex-Viren (HSV) wurden im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen in Plaqueproben von mehr als 60% der untersuchten gAP-Patienten nachgewiesen (Yapar et al., 2003). Der Nachweis von HCMV oder HSV war prädiktiv für die Präsenz von *P. gingivalis*, wobei der kombinierte Nachweis der Viren mit *P. gingivalis* mit aktiver Parodontitis assoziiert war (Slots, Kamma & Sugar, 2003). Auch andere parodontalpathogene Keime konnten in Kombination mit Herpesviren nachgewiesen werden, so dass möglicherweise eine viral-bakterielle Ko-Infektion eine Rolle in der Pathogenese der gAP spielt (Kamma & Slots, 2003).

Da gAP und IAP gehäuft mit einer Prävalenz von bis zu 50% in betroffenen Familien auftreten (Beaty et al., 1987; Boughman, Astemborski & Suzuki, 1992), gilt eine genetische Prädisposition der Erkrankung als gesichert (Hart, 1996; Kinane & Hart, 2003). Als genetische Risikofaktoren werden bestimmte HLA-Allele (Katz et al., 1987; Klouda et al., 1986; Stein et al., 2003; Takashiba et al., 1999), Polymorphismen verschiedener Rezeptoren (Gwinn, Sharma & De Nardin, 1999; Hennig et al., 1999; Wilson & Kalmar, 1996) und noch bisher unbekannte genetische Einflüsse diskutiert (Hart, 1996; Kinane & Hart, 2003). Die als Risikofaktoren für die CP diskutierten Polymorphismen des IL-1-Genclusters und des Toll-

like-Rezeptors TLR 4 scheinen in der Pathogenese der Aggressiven Parodontitis keine Rolle zu spielen (Hodge, Riggio & Kinane, 2001; Kornman et al., 1997; Schröder et al., 2004).

Die familiäre Transmission der genetischen Risikofaktoren der IAP und gAP erfolgt wahrscheinlich autosomal dominant (Hart, 1996; Kinane & Hart, 2003; Marazita et al., 1994).

Die große Variabilität der Risikofaktoren zwischen den Patienten innerhalb derselben klinischen Diagnose deutet auf ein komplexes Zusammenspiel der genetischen, mikrobiologischen, immunologischen und anderen Risikofaktoren der gAP hin. Bisher noch unbekannt pathogenetische Aspekte und mangelnde Kenntnis der Interaktionen der bereits bekannten Risikofaktoren führen dazu, dass eine weitere Unterteilung der klinischen Diagnose anhand ätiologischer Kriterien trotz des heterogenen Erscheinungsbildes zurzeit noch nicht möglich ist (Takahashi et al., 2001; Tonetti & Mombelli, 1999).

2.3 systematische Parodontalbehandlung

Entsprechend der pathogenetischen Rolle der Mikroorganismen ist die Verringerung der Anzahl parodontalpathogener Keime das prinzipielle Ziel der Parodontalbehandlung (Socransky & Haffajee, 2002). Die Grundlage der systematischen Parodontalbehandlung ist die mechanische Entfernung supra- und subgingivaler Plaque im Rahmen der Initialtherapie (Petersilka, Ehmke & Flemmig, 2002). Der klinische Erfolg der Therapie wird von der Fähigkeit des Patienten zur optimalen Mundhygiene, der Qualität der instrumentellen Behandlung, der Zusammensetzung der parodontalen Mikroflora und der Immunantwort des Patienten bestimmt (Kieser, 1993; van der Velden & Schoo, 1997). Durch nicht-chirurgisches Vorgehen (Scaling/Root planing) verbessern sich die klinischen Parameter der Parodontitis innerhalb von drei bis sechs Monaten nach der Therapie und können sich über diesen Zeitraum hinaus stabilisieren (Badersten, Nilveus & Egelberg, 1984). In mehreren retrospektiven Studien wurden die klinischen Ergebnisse sowohl von Scaling/Root planing wie auch verschiedener chirurgischer Therapieverfahren in der Behandlung der Chronischen Parodontitis untersucht. Chirurgische Techniken erzeugten kurzfristig eine größere Sondierungstiefenreduktion als das Scaling/Root planing, wobei jedoch der Unterschied bei flachen (PPD 1-3mm) und moderaten Stellen (PPD 4-6mm) nach mehreren Jahren Nachsorge im Gegensatz zur größeren Rezession nach Chirurgie nicht mehr statistisch signifikant war (Kaldahl et al., 1996a). Nicht-chirurgisch behandelte Stellen mit einer Baseline-Sondierungstiefe von $PPD \geq 7\text{mm}$ zeigten allerdings eine geringere

Sondierungstiefenreduktion und weniger Attachmentgewinn (Knowles et al., 1979) sowie eine höhere Inzidenz von erneutem Attachmentverlust als chirurgisch behandelte Stellen (Kaldahl et al., 1996b). Chirurgische Verfahren gelten somit als Ergänzung des nicht-chirurgischen Vorgehens an Stellen mit besonderer Indikation (Wachtel, 1993), wobei regenerative Techniken das klinische Ergebnis der chirurgischen Behandlungsmethoden weiter verbessern können (Needleman et al., 2002).

Die Einbindung des Patienten in ein Nachsorgeprogramm mit regelmäßiger Mundhygienemotivation und -instruktion und der Entfernung von supra- und subgingivalen Belägen mittels Scaling/Root planing verhindert ein erneutes Anwachsen der pathogenen subgingivalen Mikroflora über den Krankheit auslösenden Schwellenwert (Kieser, 1993), während bereits nach vier bis acht Wochen ohne adäquate Plaquekontrolle erneut eine pathogene subgingivale Flora mit großen Anteilen von beweglichen Keimen und Spirochäten nachweisbar ist (Magnusson et al., 1984; Mousques, Listgarten & Phillips, 1980). Klinisch äußert sich die subgingivale Rekolonisation bei unzureichender Plaquekontrolle im Parodontitis-Rezidiv, wobei die klinischen Parameter bereits zwei Monate nach der Behandlung wieder auf präoperative Werte ansteigen können (Sbordone et al., 1990). Die durch die Behandlung erzielte Verbesserung der klinischen Parameter ist ohne Nachsorge somit nur als kurzfristiger Effekt anzusehen (van der Velden & Schoo, 1997).

Prospektive Studien demonstrierten die ausschlaggebende Bedeutung des Nachsorgeprogramms für den klinischen Langzeiterfolg. Bis zu 15 Jahre nach einer erfolgreichen Initialbehandlung war bei konsequenter Nachsorge bei der Mehrheit der Patienten kein weiterer Attachmentverlust nachzuweisen (Axelsson & Lindhe, 1981a; Axelsson & Lindhe, 1981b; Axelsson, Lindhe & Nystrom, 1991).

Als Möglichkeit der weiteren Verbesserung der nicht chirurgischen Therapie wird das Konzept der „one stage full-mouth disinfection“ (FMD) bzw. des „one stage full-mouth scaling/root planing“ (FM-SRP) diskutiert. Hierbei soll durch die Durchführung des SRPs aller Quadranten innerhalb von 24h (FM-SRP), eventuell mit zusätzlicher forcierter Desinfektion aller oralen Flächen mit Chlorhexidin (FMD), eine Reinfektion bereits behandelter Stellen durch Translokation von Keimen aus noch unbehandelten Quadranten und von den oralen Schleimhäuten vermieden werden. Studien der Arbeitsgruppe um Quirynen zeigten für die FMD und das FM-SRP bessere klinische und mikrobiologische Ergebnisse als das traditionelle quadrantenweise erfolgende Vorgehen (De Soete et al., 2001; Mongardini et al., 1999; Quirynen et al., 1999). Essentielle Kritik am Studienprotokoll (Greenstein, 2002) und Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die die Unterschiede in den klinischen und

mikrobiologischen Ergebnisse nicht bestätigen konnten (Apatzidou & Kinane, 2004; Apatzidou, Riggio & Kinane, 2004), lassen jedoch zur Zeit noch keine abschließende Bewertung dieses Therapiekonzeptes zu.

Die wiederholte Instrumentierung in der Parodontalbehandlung über lange Zeiträume hinweg führt zur Schädigung der oralen Hart- und Weichgewebe. Abrasionen und gingivale Rezessionen als Folge von Parodontal- und Prophylaxebehandlungen sind häufig (Lussi & Schaffner, 2000; Lussi et al., 1993). Freiliegende Wurzeloberflächen verursachen hypersensible Zahnhälse und stellen einen Risikofaktor für Wurzelkaries dar (Reiker et al., 1999). Die Traumatisierung der Gewebe kumuliert, da die mechanische Wurzeloberflächenbearbeitung mangels definierter Endpunkte der Parodontalbehandlung bei ausbleibendem klinischen Erfolg oft einfach wiederholt wird (Hujoel & DeRouen, 1995; Mombelli & van Winkelhoff, 1997). Die subgingivale Keimzahl kann durch mechanisches Debridement um bis zu 99% gesenkt werden (Petersilka, Ehmke & Flemmig, 2002), trotzdem wird die Menge der parodontalpathogenen Bakterien nicht immer ausreichend für guten klinischen Erfolg reduziert. Als Ursachen gelten mit der Kürette nur schwer zugängliche Furkationsbereiche (Fleischer et al., 1989), Konkavitäten und Unregelmäßigkeiten auf der Wurzeloberfläche (Rateitschak-Plüss et al., 1992), die Penetration von Bakterien in Dentintubuli (Adriaens, De Boever & Loesche, 1988; Adriaens et al., 1988) sowie die Invasion von Keimen in die parodontalen Weichgewebe (Christersson et al., 1987a; Christersson et al., 1987b). Eine somit vom Wirt nicht tolerierbare Menge verbliebener Parodontalpathogene gilt als Ursache unzureichender klinischer Ergebnisse und Rezidive (Mombelli & van Winkelhoff, 1997). Bei manchen Patienten erfolgt trotz intensiver Parodontalbehandlung und guter Mundhygiene die Progression der Parodontitis kontinuierlich bis hin zum Zahnverlust (Hirschfeld & Wasserman, 1978; McFall, 1982).

Bei diesen Patienten werden oft systemisch oder lokal applizierte antimikrobielle Wirkstoffe als Zusatz zur mechanischen Therapie verwendet, um das klinische Behandlungsergebnis zu verbessern (Mombelli & van Winkelhoff, 1997; Trombelli & Tatakis, 2003). Durch eine antimikrobielle Zusatzmedikation kann möglicherweise auch die Patientenmorbidity durch den geringeren Bedarf an parodontalchirurgischen Eingriffen und eine niedrigere Inzidenz von Abrasionen und gingivalen Rezessionen verringert werden (Loesche et al., 1992; Slots & Jorgensen, 2002).

2.3.1 systemische antibiotische Zusatzmedikation

Die Effektivität eines systemisch verabreichten Antibiotikums in der Parodontalbehandlung ist von der Pharmakokinetik des Antibiotikums und von der lokalen Mikroflora, dem subgingivalen Biofilm, abhängig (Pallasch, 1996). Die Abgabe des Wirkstoffes an den Wirkort erfolgt über die Sulkusflüssigkeit. Für eine antibakterielle Wirkung muss im Parodont eine Wirkstoffkonzentration oberhalb der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC 90) der pathogenen Bakterien erreicht werden. Tabelle 3 zeigt die Konzentrationen verschiedener Antibiotika im Serum und in der Sulkusflüssigkeit und die in vitro gemessenen MIC 90-Werte von *A.a.* und *P.g.* in planktonischer Kultur.

Antibiotikum	Einzeldosis (mg)	c Serum (µg/ml)	c SF (µg/ml)	MIC 90 (µg/ml)	
				<i>A.a.</i>	<i>P.g.</i>
Amoxizillin	500	8	3-4	1-2	<1
Metronidazol	500	6-12	8-10	32-256	2
Doxyzyklin	200	2-3	2-8	1-3	0.047-0.25
Tetrazyklin	500	3-4	5-12	0.5-8	-

Tabelle 3 Pharmakokinetik verschiedener Antibiotika

(Daten aus: Eick, Seltmann & Pfister, 2004; Hoffler, Niederau & Pulverer, 1980; Pajukanta et al., 1993a; Pajukanta et al., 1993b; Slots & Rams, 1990; van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996; Walker, Gordon & Socransky, 1983)

Die Exopolysaccharide des Biofilms stellen ein Diffusionshindernis dar, verhindern die Penetration der Antibiotika in den Biofilm und somit die antibakterielle Wirkung (Anwar, Dasgupta & Costerton, 1990; Anwar, Strap & Costerton, 1992). In vitro konnte gezeigt werden, dass die minimale inhibitorische Konzentration (MIC 90) in einem Biofilm organisierter parodontalpathogener Keime 50- bis 100-fach höher ist als in planktonischem Stadium (Eick, Seltmann & Pfister, 2004). In einer komplexen Mikroflora können nicht pathogene Begleitkeime die Zielorganismen durch Inaktivierung oder Metabolisierung der Antibiotika schützen (Mombelli & van Winkelhoff, 1997), was für die Inaktivierung von Metronidazol durch *Enterococcus faecalis* zugunsten von *Bacteroides fragilis* und für *Fusobacterium nucleatum* beschrieben wurde (Lacroix & Mayrand, 1989; Nagy & Foldes, 1991). Bei Biofilm-assoziierten Erkrankungen wie adhärierenden Bakterien auf Herzklappenersatz, intravaskulären Kathetern oder anderen inkorporierten Materialien persistieren die Erreger trotz systemischer Antibiotikagabe und machen die mechanische Entfernung des Biofilms oder sogar des Fremdmaterials erforderlich (Costerton et al., 1993).

Auch in der Parodontologie muss die mechanische Beseitigung des subgingivalen Biofilms der Verabreichung von antimikrobiellen Zusatzmedikationen vorausgehen, da der klinische und mikrobiologische Effekt sonst unzureichend ist (Mombelli & van Winkelhoff, 1997; Slots & Rams, 1990; Slots & Ting, 2002; Socransky & Haffajee, 2002; van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996; Walker, 1999; Walker & Karpinia, 2002). Die Anwendung von Antibiotika ohne vorherige instrumentelle Therapie kann zu vermehrtem Auftreten von Parodontalabszessen führen (Helovuo & Paunio, 1989; Topoll, Lange & Müller, 1990). Zusätzlich ist adäquate Plaquekontrolle durch den Patienten die Voraussetzung für zufrieden stellende klinische und mikrobiologische Ergebnisse der systemischen antimikrobiellen Zusatzmedikation (Kornman et al., 1994).

Zahlreiche Antibiotika wurden hinsichtlich ihrer Eignung für die Parodontalbehandlung untersucht. Gängige Präparate sind Tetrazykline, Metronidazol und die Kombination Amoxicillin/Metronidazol.

Tetrazyklin und seine Derivate Doxzyklin und Minozyklin sind Breitspektrumantibiotika und wirken durch die Inhibierung der ribosomalen Proteinsynthese gegen gram-positive wie auch gegen gram-negative Erreger. Während der Translation der mRNA werden durch die Bindung der Tetrazykline an die 30s-Untereinheit des bakteriellen 70s-Ribosoms die Translokation und die Transpeptidierung der wachsenden Peptidkette verhindert und somit der bakterielle Stoffwechsel unterbrochen, woraus die bakteriostatische Wirkung der Tetrazykline resultiert (Walker, 1996). Klinische Studien zeigten bei Patienten mit „refraktärer“ Chronischer Parodontitis signifikant bessere klinische und mikrobiologische Ergebnisse für die Kombinationsbehandlung Tetrazyklin / Scaling/Root planing als für Scaling/Root planing alleine, wobei der Beobachtungszeitraum bis zu sieben Monate betrug (Kulkarni et al., 1991; McCulloch et al., 1990; Rams & Keyes, 1983). Eine Langzeitstudie zeigte, dass der Attachmentgewinn im ersten Jahr nach der Behandlung mit Tetrazyklin in der Testgruppe dreimal höher war als in der Kontrollgruppe. Bei Nachuntersuchungen nach drei, fünf und dreizehn Jahren konnte allerdings kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden (Ramberg et al., 2001). Da zudem bereits nach sieben Monaten kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Test- und Kontrollgruppen hinsichtlich der subgingivalen Mikroflora bestand (Kulkarni et al., 1991; McCulloch et al., 1990), erscheint der klinische Nutzen der Tetrazyklinmedikation in der Behandlung der Chronischen Parodontitis nur gering.

Deutlicher ist der Effekt in der Behandlung der lokalisierten und der generalisierten Aggressiven Parodontitis (van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996). Die Verabreichung von 1g

Tetrazyklin/Tag führte zu deutlich höherem Gewinn von klinischem Attachment und besserer knöcherner Auffüllung parodontaler Defekte als mechanische Therapie alleine (Novak, Polson & Adair, 1988; Novak, Stamatelakys & Adair, 1991; Page et al., 1983; Slots & Rosling, 1983). Als Ursache gilt die Eradikation oder deutliche Unterdrückung von *A.a.* (Christersson & Zambon, 1993; Slots & Rosling, 1983). Allerdings sind bis zu 45% der untersuchten *A.a.*-Stämme in vitro gegen Tetrazykline resistent (Roe et al., 1995). Da darüber hinaus bei einem Teil der Patienten keine Langzeitstabilität hinsichtlich erneuten Attachmentverlustes bestand (Mandell & Socransky, 1988; Slots & Rosling, 1983), liegt der Effekt der Tetrazyklingabe wohl in einer Kombination der bakteriostatischen Wirkung und der Hemmung der an der Gewebeerstörung beteiligten Kollagenase begründet (Golub et al., 1991). In der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis verbesserten sich alle klinischen Parameter auch durch die Zusatzmedikation mit Doxycyclin, die Anwendung der Antibiotikakombination Amoxicillin/Metronidazol zeigte jedoch signifikant mehr Attachmentgewinn und Sondierungstiefenreduktion sowie bessere mikrobiologische Werte an den Stellen mit einer Baseline-Sondierungstiefe von PPD \geq 7 mm (Christan & Bernimoulin, 2002). In einem Vergleich von drei verschiedenen Antibiotika als Zusatzmedikation in der Behandlung der gAP waren sowohl Clindamycin als auch Metronidazol hinsichtlich der klinischen und mikrobiologischen Wirksamkeit effektiver als Doxycyclin (Sigusch et al., 2001a). Tetrazykline sind somit nicht als die Antibiotika der ersten Wahl in der antimikrobiellen Zusatzbehandlung der Parodontitis anzusehen (Mombelli & van Winkelhoff, 1997).

Nitroimidazole wie Metronidazol und Ornidazol wirken gegen anaerobe Bakterien. Sie sind selbst nicht antibakteriell wirksam, erst durch die enzymatische Reduktion durch Nitro-Reduktasen werden zytotoxische Metabolite gebildet. Diese reagieren mit der bakteriellen DNA und führen zum Absterben der Zelle (Walker, 1996).

In mehreren Studien wurde die systemische Gabe von Metronidazol in Kombination mit Scaling/Root planing bei Patienten mit Chronischer Parodontitis untersucht. Patienten mit weit fortgeschrittener Parodontitis profitierten mehr als Patienten mit einem moderaten klinischen Befund (Soder et al., 1990). In einer kontrollierten Langzeitstudie konnte der positive Effekt sechs Monate nach der systemischen Gabe von Metronidazol bestätigt werden, nach drei Jahren Beobachtungszeit war jedoch kein Unterschied mehr zwischen Test- und Kontrollgruppe nachweisbar (Joyston-Bechal, Smales & Duckworth, 1986). Für die Testgruppe einer weiteren Studie ergab sich nach der Zusatztherapie mit Metronidazol ein geringerer Bedarf an parodontalchirurgischen Eingriffen. Neben den verbesserten klinischen

Parametern war eine signifikant niedrigere Anzahl von Spirochäten nachzuweisen (Loesche, et al., 1992; Loesche et al., 1991). Die Verabreichung von Metronidazol bei parodontalchirurgischen Eingriffen hingegen brachte keinen zusätzlichen klinischen Vorteil (Mahmood & Dolby, 1987).

Eine Meta-Analyse zeigte für die Stellen mit einer initialen Sondierungstiefe von $PPD \geq 5$ mm bessere klinische Ergebnisse mit systemischer Zusatzmedikation mit Metronidazol als bei Scaling/Root planing allein, der Effekt war jedoch nur vorübergehend und drei Monate später nicht mehr signifikant. Die Parodontitis-Progression an Stellen mit einer Sondierungstiefe von $PPD \leq 4$ mm konnte nicht signifikant beeinflusst werden (Elter et al., 1997). In den meisten Fällen erscheint somit die systemische Anwendung von Metronidazol in der Behandlung der Chronischen Parodontitis als nicht notwendig. Ausnahmen können schwere Fälle Chronischer Parodontitis darstellen, wenn parodontalchirurgische Eingriffe nicht indiziert sind (Addy & Martin, 2003).

Obwohl *A.a.* in vitro nur eine geringe Empfindlichkeit gegenüber Metronidazol zeigt (Tabelle 3), konnte der Keim in einer Untersuchung an IAP-Patienten für bis zu 18 Monate unter der Nachweisgrenze gehalten werden, während der Nachweis von *A.a.* bei 44% der Fälle nach systemischer Tetrazyklingabe und zu 67% nach mechanischer Therapie alleine gelang (Saxen & Asikainen, 1993). Möglicherweise ist der Hydroxy-Metabolit des Metronidazols für die größere Effektivität in vivo verantwortlich (Jousimies-Somer et al., 1988; Pavicic, van Winkelhoff & de Graaff, 1992).

Die Verwendung von Nitroimidazolen in der Behandlung der gAP wurde bisher lediglich in zwei kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die systemische Zusatzmedikation mit Ornidazol bewirkte eine deutliche Verbesserung aller klinischen Parameter, die auch zwölf Monate nach der Baseline-Untersuchung stabil war. In den mikrobiologischen Parametern spiegelte sich der klinische Erfolg ebenfalls wider: Die Prävalenz von *A.a.* war eine Woche nach der Therapie und über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant reduziert. *B. forsythus*, *C. rectus* und *P. intermedia* waren eine Woche nach der Therapie nicht mehr nachweisbar. Im Zeitraum zwischen zwei und zwölf Monaten nach der Therapie ließen sich die Keime auf permanent niedrigem und stabilem Niveau wieder nachweisen, allerdings ohne die klinische Symptomatik eines Rezidivs (Kamma, Nakou & Mitsis, 2000).

In der einzigen bisher publizierten Studie zur Therapie der gAP, die Metronidazol mit anderen Antibiotika und einer nur instrumentell behandelten Kontrollgruppe verglich, bewirkten Metronidazol und Clindamycin deutliche signifikante Verbesserungen aller klinischen Parameter und deren anschließende Stabilität über 24 Monate. Beide Antibiotika waren

signifikant wirksamer als Doxzyklin oder Scaling/Root planing alleine - ein Befund, der sich auch in der Prävalenz von *A.a* widerspiegelte. Ein signifikanter Unterschied zwischen Metronidazol und Clindamycin wurde nicht angegeben. Möglicherweise können beide Wirkstoffe effektiv und mit klinischer Langzeitstabilität als Zusatzmedikament in der Behandlung der gAP angewendet werden (Sigusch et al., 2001a).

Als Kombinationstherapie wird Metronidazol zusammen mit Amoxizillin angewendet. Amoxizillin gehört als Penizillin-Derivat zu der Gruppe der β -Laktam-Antibiotika, die gegen ein breites Bakterienspektrum bakterizid wirken. β -Laktam-Antibiotika verhindern während des Wachstums die Kreuzvernetzung der Peptidoglykane der bakteriellen Zellwand, indem der reaktive β -Laktam-Ring an die beteiligten Enzyme kovalent bindet und sie dadurch inhibiert. Aufgrund der fehlenden Vernetzung nimmt die mechanische Stabilität der Zellmembran ab und es kommt zur osmotischen Zerruptur (Walker, 1996).

Die Kombination Amoxizillin/Metronidazol wurde erfolgreich in der Behandlung fortgeschrittener Parodontitis angewendet (van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996), wobei zunächst anstelle der üblichen klinischen Einteilung der Parodontitiden die mikrobiologische Diagnose einer „*A.a.*-assoziierten Parodontitis“ im Vordergrund der Untersuchungen stand (Pavicic et al., 1994a; van Winkelhoff et al., 1989; van Winkelhoff, Tjihof & de Graaff, 1992). In Fallserien bewirkten Scaling/Root planing und die Zusatzmedikation mit Amoxizillin/Metronidazol eine signifikante und auf lange Zeit stabile Verbesserung aller klinischen Parameter, was auf die gut vorhersagbare Eradikation von *A.a.* (bei 97% der Patienten) und *P.g.* (bei 82% der Patienten) zurückgeführt wurde (van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996; van Winkelhoff, Tjihof & de Graaff, 1992). Amoxizillin/Metronidazol war auch bei nicht-oralen Infektionen mit Pathogenen oralen Ursprungs wirksam (van Winkelhoff et al., 1991; van Winkelhoff et al., 1993). Als Ursache der besonderen Effektivität der Antibiotikakombination gilt eine durch das Amoxizillin erhöhte Aufnahme von Metronidazol bei *A.a.* (Pavicic et al., 1994b). Synergieeffekte bestehen ebenso zwischen dem Hydroxy-Metaboliten von Metronidazol und Amoxizillin wie auch anderen β -Laktam-Antibiotika. Ciprofloxacin und Metronidazol wirken ebenfalls synergetisch gegen *A.a.*, weshalb bei bestehender β -Laktam-Allergie Ciprofloxacin das Amoxizillin ersetzen kann (Pavicic, van Winkelhoff & de Graaff, 1992).

In einer randomisierten und placebo-kontrollierten Doppelblindstudie war Scaling/Root planing mit Amoxizillin/Metronidazol in der Behandlung der fortgeschrittenen Chronischen Parodontitis klinisch deutlich effektiver als jeweils Scaling/Root planing oder Amoxizillin/Metronidazol allein. Der klinische Effekt blieb über zwei Jahre stabil. Bei der

Mehrheit der mit der Kombinationstherapie behandelten Stellen war *A.a.* in der Nachbeobachtungszeit nicht mehr nachweisbar, die Keimzahl anderer Parodontalpathogene (*P.g.*, *P.i.*) war deutlich reduziert. Histologisch spiegelten sich die verbesserten klinischen und mikrobiologischen Befunde der Testgruppe in einem deutlich verringerten entzündlichen Infiltrat wider (Berglundh et al., 1998). Die Wirksamkeit der Zusatzmedikation Amoxicillin/Metronidazol wurde in einer randomisierten klinischen Studie in einer ähnlichen Patientengruppe bestätigt, allerdings war der klinische Erfolg an den Nachweis von *A.a.* zur Baseline und die anschließende Elimination unter die Nachweisgrenze gekoppelt. Bei der Präsenz von *P.g.* trat in der Antibiotikagruppe häufiger ein erneuter Attachmentverlust auf, als in der Kontrollgruppe (Flemmig et al., 1998). Die Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Untersucher und der Patienten sowie der Durchführung der instrumentellen Therapie durch Zahnmedizinstudenten kritisch zu bewerten. Eine weitere randomisierte und placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit erfahrenen Behandlern zeigte ein entsprechend besseres klinisches Ergebnis sowie eine deutliche Reduktion der Prävalenz von *P.g.* in der mit Amoxicillin/Metronidazol behandelten Testgruppe (Winkel et al., 2001). Ebenfalls an Patienten mit einer fortgeschrittenen Chronischen Parodontitis wurde der Effekt der Antibiotikakombination mit dem der Einzelpräparate und dem eines Placebos verglichen. Während alle drei Antibiotikagruppen bessere klinische Ergebnisse als die Kontrollgruppe zeigten, bewirkte die Kombination Amoxicillin/Metronidazol eine den Einzelpräparaten gegenüber signifikante zusätzliche Verbesserung (Rooney et al., 2002).

In lediglich zwei Studien wurde die Zusatzmedikation mit Amoxicillin/Metronidazol in der Behandlung der klinisch diagnostizierten gAP evaluiert.

In einer Fallserie wurde die Behandlung von gAP-Patienten mittels offener Kürettage und Amoxicillin/Metronidazol untersucht. Eine stellenspezifische Analyse ergab neben guter klinischer Wirksamkeit auch eine Stabilität des klinischen Attachmentgewinns an 95% der untersuchten Stellen über fünf Jahre (Buchmann et al., 2002c). In einer randomisierten und kontrollierten Doppelblindstudie resultierte die Verabreichung von Amoxicillin/Metronidazol in signifikant mehr Attachmentgewinn und Sondierungstiefenreduktion sowie verbesserten mikrobiologischen Werten an Stellen mit einer Baseline-Sondierungstiefe von PPD \geq 7 mm als die Anwendung von Doxzyklin (Christan & Bernimoulin, 2002).

Bisher liegen keine Studien vor, die eine Abhängigkeit des klinischen Erfolges einer systemischen Zusatzmedikation vom Ergebnis eines mikrobiologischen Testes feststellen (Addy & Martin, 2003). Ohne Berücksichtigung eines mikrobiologischen Befundes kann mit Amoxicillin/Metronidazol vorhersagbar ein signifikanter Attachmentgewinn in der nicht-

chirurgischen Behandlung einer fortgeschrittenen Parodontitis erzielt werden. Ist eine systemische antimikrobielle Zusatztherapie indiziert und möglich, stellt die Antibiotikakombination Amoxizillin/Metronidazol das Mittel der Wahl dar (Addy & Martin, 2003; Herrera et al., 2002).

Allerdings weist eine systemische Antibiotikatherapie auch Nachteile auf. Einen Überblick über häufige Risiken und Probleme der Anwendung von Antibiotika gibt Tabelle 4.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivität und Allergien • Toxische Nebenwirkungen • Wechselwirkungen • Förderung bakterieller Resistenzentwicklung • Superinfektion durch opportunistische Mikroorganismen • unsichere Patientencompliance • Umweltverschmutzung |
|--|

Tabelle 4 Probleme durch systemisch verabreichte Antibiotika (nach Addy & Martin, 2003; Zdziarski, Simon & Majda, 2003)

Die Tabelle 5 führt die häufigsten Begleiterscheinungen der Antibiotikatherapie auf, die von geringfügigen Störungen der Befindlichkeit des Patienten bis hin zu lebensbedrohenden allergischen Reaktionen reichen.

Antibiotikum	häufigste und häufige Nebenwirkungen Inzidenz in %, wenn bekannt	seltene Nebenwirkung
Penizilline	Hypersensitivität (Hautausschlag) 5%, Durchfall 5% Übelkeit	Hypersensitivität (anaphylaktischer Schock), pseudomembranöse Kolitis
Imidazole	Übelkeit, Erbrechen 12%; Durchfall, Antabuse-Effekt, metallischer Geschmack	periphere Neuropathie
Tetrazykline	Photosensitivität, Durchfall, Beeinträchtigung der Wirkung oraler Kontrazeptiva	Candidiasis, Nephrotoxizität

Tabelle 5 Nebenwirkungen systemisch verabreichter Antibiotika (nach Mombelli & van Winkelhoff, 1997; Slots & Ting, 2002)

Der massive Einsatz von Antibiotika in der Medizin - oft ohne Beachtung der korrekten Indikation - führt zusammen mit der 50% des weltweiten Verbrauchs ausmachenden Anwendung von Antibiotika in der Landwirtschaft zu einer schnell steigenden Prävalenz von gegen ein oder mehrere Antibiotika resistenten Bakterienstämmen (Quirynen, Teughels & van

Steenberghe, 2003). Das Vorkommen von resistenten Stämmen ist jedoch geographisch ungleich verteilt. Die hohen Verschreibungsraten gepaart mit einer gleichzeitig geringen Compliance der Patienten in Frankreich, Italien und Spanien erklären die im Vergleich zu Ländern mit niedrigem Antibiotikakonsum wesentlich höhere Prävalenz Penizillin-resistenter Pneumokokken (Pradier et al., 1997). Analog dazu ist die Prävalenz Methizillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Stämme in Ländern mit hohem Antibiotikaverbrauch erhöht (Voss et al., 1994). Auch innerhalb der subgingivalen Mikroflora der Parodontitis spiegeln sich diese Unterschiede wider. Untersuchungen bei spanischen und niederländischen Patienten mit Chronischer Parodontitis ergaben eine signifikant höhere Prävalenz von sowohl gegen β -Laktam-Antibiotika als auch gegen Tetrazykline resistenten Bakterienstämmen bei den spanischen Patienten. Parallel dazu wiesen die spanische Patienten einen signifikant höheren Antibiotikaverbrauch als die niederländischen Patienten auf (Herrera et al., 2000; van Winkelhoff et al., 2000).

Folgerichtig ist die Anwendung systemischer Antibiotika in der Parodontalbehandlung stets kritisch zu hinterfragen und so weit wie möglich einzuschränken (Ellen & McCulloch, 1996).

2.3.2 lokale antimikrobielle Zusatzmedikation

Lokal applizierte antimikrobielle Wirkstoffe sind gegen die nach Scaling/Root planing verbliebenen Bakterien gerichtet und sollen den klinischen und mikrobiologischen Effekt der instrumentellen Therapie verbessern (Quirynen et al., 2002). Nach Scaling/Root planing sind Bakterien nicht nur auf der Wurzeloberfläche, sondern auch in Dentintubuli und Zementlakunen sowie im Taschenepithel und vereinzelt auch im Bindegewebe nachweisbar (Adriaens, De Boever & Loesche, 1988; Adriaens et al., 1988; Frank, 1980; Saglie et al., 1982). Um einen relevanten antimikrobiellen Effekt zu erzielen, muss der Wirkstoff in diese subgingivalen Areale gelangen und dort adäquate Konzentrationen und Kontaktzeiten erreichen (Goodson, 1989). Die notwendige Kontaktzeit richtet sich nach dem Wirkmechanismus des Wirkstoffes. Chlorhexidin und Povidon-Jod wirken bei Kontakt bakterizid und benötigen kürzere Kontaktzeiten als z.B. die bakteriostatischen Tetrazykline (Quirynen et al., 2002). Verschiedene Applikationsformen antimikrobieller Stoffe wurden bisher untersucht. Bei der Anwendung von Mundspüllösungen und bei supragingivaler Irrigation dringen die antibakteriellen Wirkstoffe nur geringfügig nach subgingival vor (Eakle, Ford & Boyd, 1986; Pitcher, Newman & Strahan, 1980). Lediglich durch direkte

Irrigation mittels einer subgingival eingebrachten Kanüle können Spüllösungen den Fundus der parodontalen Läsion erreichen (Eakle, Ford & Boyd, 1986). Parodontaltaschen weisen einen permanenten Ausfluss eines entzündlichen Exsudates auf, der Sulkusflüssigkeit (Cimasoni, 1983), (siehe Kapitel 2.4). Die Sulkusflüssigkeit-Fließrate an einer Stelle mit einer Sondierungstiefe von PPD = 5mm beträgt etwa 20 μ l/h (Binder, Goodson & Socransky, 1987), was bei einem Ruhevolumen von etwa 0,5 μ l zu einem etwa vierzigmaligen Austausch des gesamten Volumens innerhalb einer Stunde führt (Goodson, 1989). Rechnerisch beträgt die Halbwertszeit eines subgingival applizierten Wirkstoffes etwa eine Minute (Tonetti, 1997), was mit der in vivo beobachteten Clearance von 1,5 Minuten nach subgingivaler Applikation einer Ofloxacin-Lösung oder eines Fluorescein-Gels in etwa übereinstimmt (Higashi et al., 1990; Oosterwaal, Mikx & Renggli, 1990). Durch mehrmalige subgingivale Irrigation innerhalb von zehn Minuten lässt sich zwar die bei Antiseptika relativ kurze Kontaktzeit erreichen und ein signifikanter Kurzzeiteffekt auf die subgingivale Flora erzielen, ein signifikanter Einfluss auf klinische Parameter wurde jedoch nicht beobachtet (Oosterwaal et al., 1991a; Oosterwaal et al., 1991b). Die für Antibiotika notwendige verlängerte Kontaktzeit lässt sich mittels subgingivaler Irrigation von Lösungen nicht erreichen, obwohl manche der in der Parodontologie verwendeten Antibiotika eine erhöhte Substantivität aufweisen (Tonetti, 1997).

Um dennoch eine ausreichende Wirkstoffkonzentration mit adäquater Kontaktzeit zu ermöglichen, wurden Trägersubstanzen mit Depotfunktion entwickelt, die sogenannten „Local Delivery Devices“ (LDDs) (Tonetti, 1997). Diese Präparate werden anhand der Dauer der Wirkstofffreisetzung in zwei Klassen eingeteilt. „Sustained Delivery Devices“ (SDDs) setzen die Wirksubstanz innerhalb von 24h frei, während „Controlled Delivery Devices“ (CDDs) eine längere Abgabe ermöglichen (Langer & Peppas, 1981) (Abbildung 5).

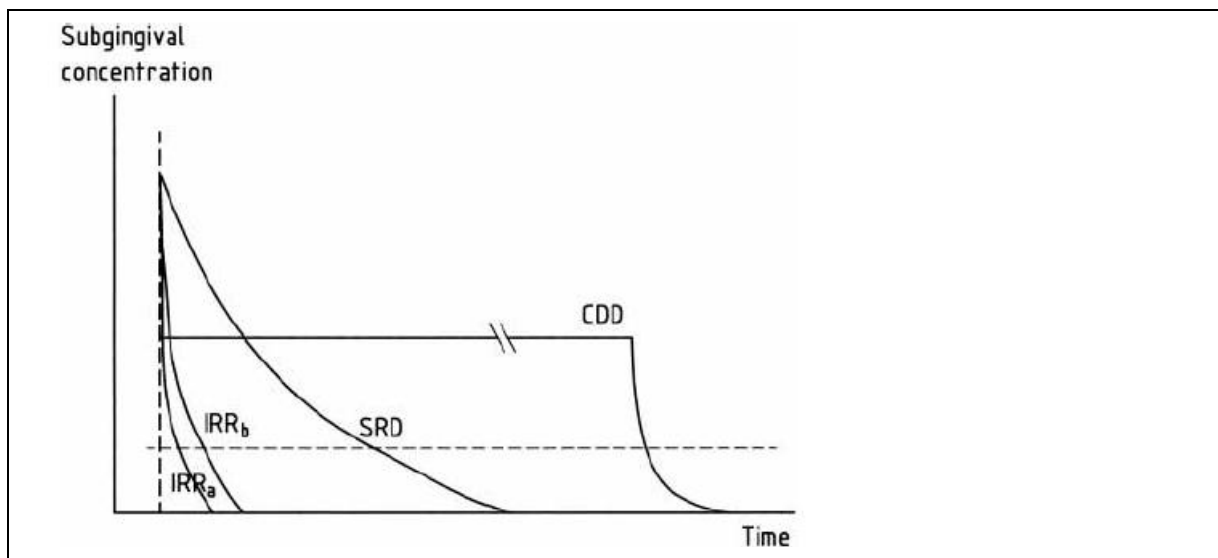


Abb. 5 Pharmakokinetik verschiedener subgingivaler Applikationsformen

IRR_a: Irrigation einer Wirkstoffes ohne verlängerte Substantivität
 IRR_b: Irrigation einer Wirkstoffes mit verlängerter Substantivität
 SRD: sustained-delivery-device
 CDD: controlled-delivery-device
 (aus Quirynen et al., 2002)

Seit der Erstbeschreibung eines CDDs in Form eines mit Tetrazyklin-HCl befüllten Dialyseschlauchs (Goodson, Haffajee & Socransky, 1979) sind zahlreiche weitere LDDs entwickelt worden. In Tabelle 6 werden die zur Zeit in praxi relevanten LDDs aufgeführt.

Präparat	Wirkstoff	Trägersubstanz	Depot	Kinetik
Actisite	25% Tetrazyklin	Faser aus Ethylen- und Vinylazetat-Copolymer	10 Tage	CDD
Atridox	8.5% Doxyzyklin	Polyglykolid-Polymer	7 Tage	CDD
Elyzol	25% Metronidazol	Gel aus Glyceryl-Monooleat und Sesamöl	1 Tag	SDD
Arestin	25% Minozyklin	Polyglykolid-Polymer (Mikrosphären)	14 Tage	CDD
PerioChip	34% Chlorhexidin	Kreuzvernetzte Gelatine	7 Tage	CDD

Tabelle 6 Local-Delivery-Devices

Die Tetrazyklin-Faser Actisite (Alza, USA) ist das einzige nicht degradierbare LDD. Sie wird subgingival für 7-10 Tage eingebracht, wobei die Tasche zusätzlich mit Histoacryl-Gewebeklebstoff versiegelt wird (Goodson et al., 1991a; Tonetti, Pini-Prato & Cortellini,

1994). Die Tetrazyklinkonzentration in der Sulkusflüssigkeit beträgt während der Dauer der Anwendung konstant mehr als 1000 µg/ml (Tonetti, Cugini & Goodson, 1990), wobei sogar im parodontalen Weichgewebe noch eine antimikrobiell wirksame mittlere Konzentration von etwa 65 µg/µl nachgewiesen wurde (Ciancio, Cobb & Leung, 1992). Sowohl die Prävalenz als auch die Zahl der Kolonien bildenden Einheiten (KBE) parodontalpathogener Keime ist nach der Anwendung der Tetrazyklin-Faser signifikant reduziert (Goodson et al., 1991c; Mombelli et al., 1997; Mombelli et al., 1996). Untersuchungen der klinischen Wirksamkeit ergaben signifikante Verbesserungen aller klinischen Parameter (Goodson et al., 1991b). Die Kombination der Tetrazyklin-Faser mit Scaling/Root planing zeigte signifikant bessere klinische Ergebnisse als Scaling/Root planing alleine und bewirkte eine Stabilität über mehr als zwölf Monate (Drisko et al., 1995; Michalowicz et al., 1995).

Das biodegradierbare Polyglykolid-Lactid-Polymer Atridox (Atrix Lab., USA) wird in einem Karpulensystem angemischt und mit einer stumpfen Kanüle subgingival appliziert, dort polymerisiert es nach Kontakt mit der subgingivalen Flüssigkeit. Eine verbesserte Wirkstoffretention kann auch hier durch Applikation eines Parodontalverbandes oder durch Versiegelung mit Gewebeklebstoff erzielt werden. Die Konzentration in der Sulkusflüssigkeit erreicht nach zwei Stunden mit 2000 µg/ml ihr Maximum, während sieben Tage nach der Applikation immer noch eine antimikrobiell wirksame Konzentration von mehr als 300 µg/ml nachweisbar ist (Stoller et al., 1998).

Die Applikation von Atridox adjuvant zu Scaling/Root planing führte zu einer signifikanten Reduktion der gesamten KBE. *P.g.* war zwei Wochen nach der Applikation nicht mehr detektierbar. Der mikrobiologische Effekt war jedoch nur kurzfristig, da achtzehn Wochen nach der Therapie kein Unterschied mehr zu den Baselinewerten bestand. Trotzdem zeigte die Testgruppe zu diesem Zeitpunkt signifikant mehr Sondierungstiefenreduktion und mehr klinischen Attachmentgewinn als Scaling/Root planing allein (Salvi et al., 2002). In anderen Studien wurden lediglich die Monotherapien Scaling/Root planing allein und die alleinige Applikation von Atridox an Patienten mit einer moderaten Chronischen Parodontitis untersucht. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer ausschließlich instrumentell und einer nur medikamentös durchgeführten Therapie (Garrett et al., 2000; Johnson et al., 2002). In einer weiteren Studie zeigte die Testgruppe nach einer vereinfachten subgingivalen Instrumentierung mittels Ultraschallscaler und der Applikation von Atridox trotz einer kürzeren Behandlungszeit bessere klinische Ergebnisse als nach einem herkömmlich mit Handinstrumenten und unter Lokalanästhesie durchgeführten Scaling/Root planing (Wennstrom et al., 2001). Eine antibiotische Monotherapie von Parodontitiden, die

mit ausschließlich mechanischer Therapie klinisch erfolgreich behandelt werden können, wird allerdings mehrheitlich abgelehnt (Magnusson, 1998; Quirynen et al., 2002).

Das Metronidazol-Gel Elyzol (Dumex, Dänemark) kann ohne Anmischvorgang aus einem vorgefertigten Applikator mit einer stumpfen Kanüle subgingival eingebracht werden. Die gelartige Matrix erhöht nach Flüssigkeitskontakt ihre Viskosität, was die Retention dieses SDDs erhöhen soll (Norling et al., 1992). Die Konzentration von Metronidazol in der Sulkusflüssigkeit war zwölf Stunden nach der Applikation mit mehr als 1 µg/ml noch oberhalb der MIC 50 von parodontalpathogenen anaeroben Bakterien. Nach 24h war die Konzentration in 50% der Fälle bereits unter 1 µg/ml gesunken, was auf eine exponentielle Elimination hinweist (Stoltze, 1992). Die Halbwertszeit beträgt 3,4 h, eine effektive antimikrobielle Konzentration oberhalb der durchschnittlichen MIC 90 anaerober Bakterien von etwa 32 mg/l wird somit weniger als 24h aufrechterhalten (Tonetti, 1997). Die mikrobiologischen Parameter verbesserten sich nach der Anwendung von Elyzol nur geringfügig, um nach 18 Wochen hinsichtlich Prävalenz und KBE verschiedener Parodontalpathogene wieder das Baseline-Niveau zu erreichen (Salvi et al., 2002). Dementsprechend zeigte die Anwendung von Elyzol sowohl in Form einer Monotherapie als auch als Zusatzmedikation keinen klinisch relevanten Nutzen gegenüber einer rein instrumentellen Therapie (Palmer, Matthews & Wilson, 1998; Riep, Purucker & Bernimoulin, 1999; Stelzel & Flores-de-Jacoby, 1997; Stelzel & Flores-de-Jacoby, 2000).

Das biodegradierbare Polyglykolid-Lactid-Polymer Arestin (OraPharma, USA) wird mit Hilfe eines Kartuschensystems in Pulverform subgingival appliziert. Bei Kontakt mit Flüssigkeit wird das Polymer hydrolysiert und setzt Minozyklin frei. Die Minozyklinkonzentration in der Sulkusflüssigkeit beträgt mindestens 340 µg/ml für 14 Tage (Williams et al., 2001). Scaling/Root planing in Kombination mit Arestin bewirkte signifikant mehr Sondierungstiefenreduktion und klinischen Attachmentgewinn nach neun Monaten als Scaling/Root planing allein (Williams et al., 2001). Bei Recall-Patienten wurden die Sondierungstiefen durch die Kombinationstherapie ebenfalls besser reduziert, zusätzlich wurde mittels digitaler Subtraktionsradiographie signifikant weniger Knochenabbau festgestellt (Meinberg et al., 2002). Die Konzentrationen des Knochenabbauproduktes ICTP und von IL-1 in der Sulkusflüssigkeit wurden signifikant reduziert (Oringer et al., 2002). Einschränkend muss festgestellt werden, dass bisher keine mikrobiologischen Daten veröffentlicht wurden. Sämtliche klinischen Daten entstammen einer einzigen großen Multicenter-Studie (Paquette et al., 2004), wobei nach der einmaligen instrumentellen Therapie das Lokalanthibiotikum in dreimonatigen Abständen während des gesamten

Beobachtungszeitraums appliziert wurde und die Kontrollgruppe in dieser Zeit keine weitere Behandlung erfuhr.

Der PerioChip (PerioProducts, Israel) enthält 2,5 mg des Antiseptikums Chlorhexidindigluconat (CHX) in einer degradierbaren Matrix aus kreuzvernetzter hydrolysiertes Gelatine und wird nach Scaling/Root planing subgingival platziert. Zwei Stunden nach der Insertion beträgt die CHX-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit 2007 µg/ml. Bis zum fünften Tag sinkt die Konzentration auf ca. 1400-1900 µg/ml ab. Sieben Tage nach der Insertion waren noch ca. 125 µg/ml CHX in der Sulkusflüssigkeit nachweisbar, eine anhand der MIC 90 verschiedener Parodontalpathogene wirksame antimikrobielle CHX-Konzentration wird somit für etwa eine Woche aufrechterhalten (Tabelle 7) (Soskolne et al., 1998; Stanley, Wilson & Newman, 1989; Steinberg et al., 1990).

	CHX MIC 90 (µg/ml)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	62
<i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i>	62
<i>Prevotella intermedia</i>	62
<i>Bacteroides forsythus</i>	125

Tabelle 7 MIC 90 von CHX
(nach Stanley, Wilson & Newman, 1989)

CHX besteht aus einem symmetrischen Molekül mit zwei Chlorophenylringen und zwei Biguanidgruppen, die mit einer zentralen Hexamethylengruppe verbunden sind. Das Molekül weist bei einem pH-Wert von $\geq 3,5$ je eine positive Ladung auf jeder Seite der Hexamethylengruppe auf. Eine Anwendung als Antiseptika finden die Digluconat-, Azetat- und Hydrochloridsalze des Chlorhexidins (Addy, 1997).

CHX wirkt antimikrobiell gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Bakterien, Sporen und Dermatophyten und auch gegen manche lipophile Viren einschließlich HIV und HBV (Quirynen et al., 2002). Die antibakterielle Wirkung beruht darauf, dass das dikationische CHX-Molekül von der negativ geladenen Zellwand der Bakterien rasch adsorbiert wird. Bei niedrigen Konzentrationen erhöht sich dadurch die Permeabilität der Zellmembran, was zu einem erhöhten Ausstrom intrazellulärer Substanzen wie z.B. Kalium führt (Hugo & Longworth, 1964; Hugo & Longworth, 1965) und einen bakteriostatischen Effekt auslöst (Stanley, Wilson & Newman, 1989). Höhere CHX-Konzentrationen verursachen die Präzipitation des bakteriellen Zytoplasmas und anschließend den Tod der Zelle (Hugo & Longworth, 1966; Stanley, Wilson & Newman, 1989). Bei der Anwendung

des CHX-Glukonatsalzes als Mundspüllösung oder Gel bindet sich das CHX-Molekül an die Oberflächen der Weichgewebe und an die mit einer Pellicle bedeckten Hartgewebe. Die Bindung an die Pellicle erfolgt mit einem Kation, so dass das zweite Kation des CHX-Moleküls mit der bakteriellen Zellmembran interagieren kann und somit die Kolonisierung der Zahnoberfläche verhindert (Addy, 1997). Dieser Effekt begründet die im Gegensatz zu anderen Antiseptika verlängerte supragingivale Substantivität von bis zu zwölf Stunden (Bonesvoll & Gjermo, 1978), die als Ursache für die oral verlängerte antibakterielle Wirkung gilt (Schiott et al., 1970). Dementsprechend konnte in der ersten klinischen Studie zur Plaquekontrolle mit CHX gezeigt werden, dass zweimal täglich für eine Minute erfolgreiches Spülen mit 10 ml 0,2%iger CHX-Diglukonatlösung das Plaquewachstum und die Entstehung der Gingivitis während eines dreiwöchigen Unterlassens der Mundhygiene vollständig verhindert (Löe, Schiott 1970). Überempfindlichkeitsreaktionen von beidseitiger Parotisschwellung bis hin zum anaphylaktischen Schock werden als Fallberichte in der Literatur erwähnt, jedoch ist bei diesen seltenen Einzelfällen die kausale Verknüpfung zum Wirkstoff CHX im jeweils verwendeten Produkt nicht gesichert (Addy, 1997).

Selten treten schmerzhafte erosive Veränderungen der Mukosa auf, die allerdings - wechselt man zu einer höher verdünnten CHX-Mundspüllösung - abheilen und das Absetzen des Medikaments nicht erforderlich machen. Auch bei lang andauernder Anwendung werden keine Superinfektionen beobachtet, ebenso gibt es bisher keine klinischen Hinweise auf eine Entwicklung bakterieller Resistenzen gegen CHX. Lediglich eine Studie berichtet über die Fähigkeit verschiedener *Enterobacteriaceae*-Stämme, über aktiven Efflux die Antiseptika Triclosan und CHX sowie quaternäre Ammoniumverbindungen zu eliminieren (Levy, 2002). Während einer zweijährigen Langzeitstudie zeigte sich bei der oralen Anwendung lediglich eine Verschiebung der Zusammensetzung der oralen Flora zugunsten weniger empfindlicher Spezies. Diese Verschiebung ist jedoch nach dem Absetzen der Studienmedikation schnell reversibel (Schiott, 1975). Die in zahlreichen weiteren Studien (Addy, 1986) bestätigte Wirksamkeit der supragingivalen CHX-Anwendung resultierte in der Anerkennung von CHX als bisher effizientestem Chemotherapeutikum zur supragingivalen Plaquekontrolle (Baehni & Takeuchi, 2003), dessen über längere Zeit erfolgende Anwendung allerdings durch die lokalen Nebenwirkungen limitiert ist (Addy, 1997).

Die subgingivale Irrigation zeigte keinen signifikanten antibakteriellen Effekt, da CHX-Lösung nur eine geringe subgingivale Substantivität aufweist (Stabholz et al., 1993). Möglicherweise binden an blutenden Stellen Serumproteine an das CHX-Molekül und inhibieren somit die antibakterielle Wirkung (Wade & Addy, 1989).

Die Insertion des PerioChip als Zusatzmedikation nach Scaling/Root planing bei Initialpatienten mit Chronischer Parodontitis bewirkte eine höhere Sondierungstiefenreduktion und mehr Attachmentgewinn als Scaling/Root planing alleine (Killooy, 1998; Soskolne et al., 1998). Über einen Zeitraum von zwei Jahren bei Nachsorgepatienten angewendet, bewirkte die zusätzliche Applikation eine kontinuierliche Sondierungstiefenreduktion und mehr Attachmentgewinn als in der Kontrollgruppe, wobei die Unterschiede ab dem sechsten Monat statistische Signifikanz erreichten (Heasman et al., 2001; Soskolne, Proskin & Stabholz, 2003). Die Anwendung vor einer parodontalchirurgischen GTR-Maßnahme führte zu einer radiologisch festgestellten, signifikant besseren knöchernen Defektauffüllung als in der Kontrollgruppe (Reddy et al., 2003). Die durch den PerioChip verbesserten klinischen Ergebnisse spiegelten sich auch in einer niedrigeren Konzentration der Matrix-Metallo-Proteinase MMP-8 in der Sulkusflüssigkeit der Testgruppe wider (Azmak et al., 2002).

Neben der Vielzahl von Untersuchungen verschiedener lokaler Zusatzmedikationen in der Behandlung der Chronischen Parodontitis wurde bisher lediglich eine Studie mit lokaler antibiotischer Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis durchgeführt. Die lokale Applikation der Tetrazyklin-Faser bewirkte eine deutliche Verbesserung der klinischen Parameter, die sich nicht signifikant vom Ergebnis der Kontrollgruppe nach der Einnahme von Amoxicillin und Clavulansäure konnten unterschied. Das Behandlungsergebnis beider Gruppen blieb über neun Monate klinisch stabil (Purucker et al., 2001). In Ermangelung weiterer Studien ist der mögliche Nutzen der verschiedenen Zusatzmedikamente in der Behandlung der Aggressiven Parodontitis ungeklärt (Dörfer, 2003). Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen allgemein wünschenswerten Einschränkungen der Anwendung von Antibiotika und der hingegen unproblematischen Eigenschaften von CHX ist die Untersuchung der Behandlung der gAP mittels subgingival in einem Controlled-Delivery-Device appliziertem CHX von einem besonderen Interesse.

2.4 Sulkusflüssigkeit und Calprotectin

Bei gesunden gingivalen Verhältnissen stellt die Sulkusflüssigkeit ein Transsudat der Interstitialflüssigkeit dar und tritt aufgrund eines osmotischen Gradienten durch das Saumepithel in den Sulkus aus (Alfano, 1974; Pashley, 1976). Erhöht sich bei gingivaler oder parodontaler Entzündung die Permeabilität der Kapillaren, übersteigt die Filtrationsrate die Wiederaufnahmerate der Flüssigkeit durch das lymphatische Gewebe (Pashley, 1976), wodurch die Sulkusflüssigkeit die Zusammensetzung eines entzündlichen Exsudates annimmt (Griffiths, 2003). Dieses Exsudat besteht aus einem komplexen Gemisch von Serumproteinen, Leukozyten, Entzündungsmediatoren und Gewebeabbauprodukten sowie von Bakterien und ihren Metaboliten (Uitto, 2003). Die Sulkusflüssigkeit-Fließrate (SFFR) korreliert mit dem Schweregrad der gingivalen und parodontalen Entzündung (Oliver, Holm-Pedersen & Loe, 1969; Rudin, Overdiek & Rateitschak, 1970) und kann als Verlaufsparemeter bei der longitudinalen Beobachtung einzelner Stellen dienen (Griffiths, 2003).

Die Zusammensetzung des entzündlichen Exsudates ist ein Ergebnis der Wechselwirkung zwischen Biofilm und Wirt (Griffiths, 2003). Mehr als 50 unterschiedliche Parameter sind bisher in der Sulkusflüssigkeit nachgewiesen worden und können als stellenspezifische Indikatoren das Stadium der parodontalen Entzündung vor und nach der Therapie charakterisieren (Giannobile, Al-Shammari & Sarment, 2003; Lamster, 1997). Die Analyse von SF-Proben stellt somit eine Möglichkeit dar, pathophysiologische Vorgänge im Parodont stellenspezifisch auf nicht-invasive Weise zu untersuchen (Uitto, Overall & McCulloch, 2003).

Calprotectin ist ein dimerer Komplex aus der S-100-Familie der Kalzium bindenden Proteine und konnte bisher aus PMN, Monozyten/Makrophagen und Keratinozyten isoliert werden. In Plasma, Synovia, Fäzes und Speichel konnte Calprotectin nachgewiesen werden, wobei verschiedene entzündliche Erkrankungen wie Psoriasis, Lichen planus und ulzerative Colitis mit stark erhöhten Konzentrationen einhergehen (Brandtzaeg et al., 1995; Kunz et al., 1992; Luger et al., 1995). Calprotectin bindet Zink in einem Chelat-Komplex und weist somit durch eine kompetitive Hemmung von Enzymen antimikrobielle Eigenschaften gegen Bakterien und Pilze auf (Clohessy & Golden, 1995; Sohnle, Collins-Lech & Wiessner, 1991). Eine bakteriostatische Wirkung konnte in mehreren Untersuchungen in vitro belegt werden (Tabelle 8).

	MIC 90 (µg/ml)
<i>Escherichia coli</i>	256
<i>Klebsiella spp</i>	256
<i>Staphylococcus aureus</i>	64
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	64-256
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	20
<i>Borrelia burgdorferi</i>	18-300

Tabelle 8 MIC 90 von Calprotectin

(Daten aus Brandtzaeg, et al., 1995; Lusitani, Malawista & Montgomery, 2003; Miyasaki et al., 1993; Steinbakk et al., 1990)

Die Calprotectin-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit korrelierte in Querschnittuntersuchungen mit klinischen und biochemischen Parametern der Parodontitis (Kido et al., 1998; Kido et al., 1999). Die dominierenden Zellen in einer akuten Phase der parodontalen Entzündung sind die PMN (Miyasaki, 1991), bei denen das Calprotectin etwa 45% der Proteine des Zytosols ausmacht (Johne et al., 1997). Die PMN setzen bei ihrer Lyse (Voganatsi et al., 2001) oder nach ihrer Aktivierung durch Stimuli wie TNF- α , IL-1 β oder LPS Calprotectin frei (Kido et al., 2004; Suryono et al., 2003). Eine erhöhte SF-Konzentration dieses Proteins kann somit auf akute Schübe lokalisierter Gewebeerstörung hinweisen. Calprotectin ist bisher noch nicht in einer Longitudinaluntersuchung als Verlaufsparemeter der Parodontalbehandlung untersucht worden. Möglicherweise ist die Bestimmung der Calprotectin-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit als stellenspezifischer Indikator bei der Evaluierung des klinischen Ergebnisses der Parodontalbehandlung hilfreich.