

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der
Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. V. Stachniss
Abteilung für Parodontologie
Direktor: Prof. Dr. L. Flores-de-Jacoby

Lokale Metronidazol-Applikation als Ergänzung zum subgingivalen Scaling,
Auswertung klinischer und mikrobiologischer Parameter über 1 Jahr

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg vorgelegt

von
Cayen Hansen
Troisdorf

Marburg 2001

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg am
13.12.2001.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin

Dekan: Prof. Dr. R. Arnold

Referent: Prof. Dr. L. Flores-de-Jacoby

Korreferent: Privatdozent Prof. Dr. M. Stelzel

Meinen Eltern Gisela und Ralf Hansen gewidmet

1. EINLEITUNG

	Seite
<u>1.1. Antibiotika</u>	6
1.1.1. Überblick	6
1.1.2. Terminologie	6
1.1.3. Wirkungsmechanismen der verschiedenen Antibiotika	7
<u>1.2. Resistenzen</u>	8
1.2.1. Ausbildung von Resistenzen bei der Antibiotikatherapie	8
1.2.2. Indikationen für Resistenzbestimmungen	9
1.2.3. Resistenztests: Durchführung, Zuverlässigkeit und Aussagewert	10
<u>1.3. Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie</u>	12
1.3.1. Allergisierende Wirkung	12
1.3.2. Sonstige Nebenwirkungen	13
<u>1.4. Grundregeln der Antibiotikatherapie</u>	14
<u>1.5. Indikationen für eine Chemotherapie</u>	15
<u>1.6. Übersicht über die Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis</u>	15
1.6.1. Antibiotika der ersten Wahl	16
1.6.1.1. Penicillin	16
1.6.1.2. Penicillin mit erweitertem Wirkungsspektrum	17
1.6.1.3. Penicillinase-stabile Penicilline	19
1.6.1.4. Tetracyclin	19
1.6.2. Antibiotika der zweiten Wahl	21
1.6.2.1. Clindamycin	22
1.6.2.2. Metronidazol	23
1.6.2.3. Erythromycin	25
<u>1.7. Parodontalerkrankungen</u>	28
1.7.1. Ätiologie und Terminologie der Parodontalerkrankungen	28
1.7.2. Diagnostik und Therapie von Parodontalerkrankungen	31
<u>1.8. Antibiotika in der Parodontologie</u>	34
1.8.1. Angewendete Antibiotika	34
1.8.2. Systemischer versus lokaler Einsatz von Antibiotika	39
1.8.3. Tetracyclin	40
1.8.4. Penicillin	42
1.8.5. Lincomycin	44
1.8.6. Metronidazol	45
1.8.7. Zusammenfassung ausgewählter klinischer Studien	48
1.8.8. Ziel der Arbeit	60

2. MATERIAL UND METHODE	Seite
<u>2.1. Studienaufbau</u>	61
<u>2.2. Auswahl der Patienten</u>	61
<u>2.3. Klinische Untersuchung</u>	62
<u>2.4. Zeitplan der Untersuchungen</u>	62
<u>2.5. Mikrobiologische Untersuchungen</u>	64
2.5.1. Subgingivale Plaquentnahme	64
<u>2.6. Metronidazolgel</u>	65
<u>2.7. Mikroskopische Auswertung der subgingivalen Plaque</u>	66
2.7.1. Klassifikation der subgingivalen Bakterienflora	66
2.7.2. Erläuterung der Funktion des Dunkelfeldmikroskopes	68
<u>2.8. Statistische Auswertung</u>	69
3. ERGEBNISSE	
<u>3.1 Patienten</u>	70
3.1.1 Nebenwirkungen	70
<u>3.2 Veränderung der Mikroflora</u>	70
<u>3.3 Veränderung der Taschentiefen</u>	84
<u>3.4 Veränderung des Attachmentlevel</u>	86
<u>3.5 Veränderung der Blutung nach Sondierung (BOP)</u>	88
4. DISKUSSION DER METHODE	92
5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	97
<u>5.1. Diskussion der eigenen Ergebnisse</u>	97
<u>5.2. Diskussion der Ergebnisse anderer Autoren</u>	101
6. KONKLUSION	107
7. ZUSAMMENFASSUNG	108
8. LITERATURVERZEICHNIS	110
9. VERZEICHNIS MEINER AKADEMISCHEN LEHRER	133
10. DANKSAGUNG	133
11. LEBENSLAUF	134
12. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	136

1. EINLEITUNG

1.1. Antibiotika

1.1.1. Überblick

Antibiotika sind in der ursprünglichen Definition biosynthetisch gewonnene, antibakteriell wirksame Naturstoffe, von denen das Penicillin am längsten bekannt ist (LANG 1992).

Penicillin wurde 1928 von Fleming als ein Stoffwechselprodukt von *Penicillium notatum* zum ersten Mal entdeckt (LANG 1992). Doch stammt das Wissen um den Antagonismus von Pilzen der Art *Penicillium* gegenüber dem Wachstum von Bakterien bereits aus den letzten Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts. Durch chemische Modifikationen der biologischen Grundsubstanzen sind mittlerweile zahlreiche Derivate mit gezielt verbesserten antibakteriellen und/oder pharmako-genetischen Eigenschaften entwickelt worden. Zahlreiche Penicilline unterschiedlicher Eigenschaften lassen sich herstellen, wie zum Beispiel:

- Benzylpenicillin und seine Depotform für die parenterale Anwendung,
- Oralpenicilline (Penicillin V, Propicillin) mit ausreichender Bioverfügbarkeit,
- Aminopenicilline (Amoxicillin, Ampicillin) mit erweitertem Wirkungsspektrum.

Diese auf chemischem Wege hergestellten Derivate erhielten ursprünglich den Namen Chemotherapeutika, als Antibiotika wurden die Präparate bezeichnet, die ausschließlich von der biologischen Grundsubstanz stammten.

Bei vielen Antibiotika bestimmen die chemischen Modifikationen der biologischen Grundstruktur die therapeutische Qualität so wesentlich, daß die traditionelle Abgrenzung zwischen Antibiotika und Chemotherapeutika zunehmend schwierig wird. Die Bezeichnung "Antibiotika" wird bevorzugt und häufig auf alle antibakteriellen Pharmaka ausgedehnt (LANG 1992).

1.1.2. Terminologie

Die Art der antibakteriellen Wirkung besteht entweder in einem keimabtötenden Effekt -*Bakterizidie*- oder in einer Hemmung der Keimvermehrung -*Bakteriostase*-. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die niedrigste Konzentration einer antibakteriellen Substanz, die unter definierten Bedingungen die Vermehrung eines Bakterienstammes verhindert. Sie kann von Stamm zu Stamm und von Spezies zu Spezies unterschiedlich sein. Zur Charakterisierung der In-vitro-Wirksamkeit einer Substanz wird die MHK, welche 50% oder

90% der untersuchten Stämme einer Spezies hemmt, angegeben (MHK₅₀, MHK₉₀). Die MHK wird in Reihenverdünnungstests (Agar- oder Bouillonedilution) bestimmt. Minimale bakterizide Konzentrationen (MBK) sind die niedrigsten Konzentrationen einer antibakteriellen Substanz, die einen Bakterienstamm (99,9% der Population) unter definierten Bedingungen abtötet. Sie wird, ausgehend von der MHK-Bestimmung, durch Überimpfung von nicht bewachsenen Proben des Reihenverdünnungstests auf antibiotikafreie Kulturmedien und anschließende Inkubation mit der Überprüfung auf Vermehrung (Kolonienbildung) bestimmt. Mikroorganismen werden als empfindlich/sensibel gegen eine antimikrobielle Substanz bezeichnet, wenn bei therapeutisch üblicher Dosierung eine höhere Konzentration am Ort der gewünschten Wirkung erzielt wird als die MHK. Sind Dosierungen, die oberhalb der therapeutisch üblichen Dosierung, aber innerhalb der therapeutischen Breite liegen, zum Erreichen einer Konzentration oberhalb der MHK am Wirkort notwendig (hohe Dosierung), so wird der Mikroorganismus als mäßig empfindlich/sensibel bezeichnet (MIKSITS ET AL. 1992).

1.1.3. Wirkungsmechanismus verschiedener Antibiotika

Bakterizid wirkende Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) haben einen keimabtötenden Effekt, indem sie den Aufbau der Zellwand stören oder blockieren. Daher sind sie besonders wirksam in der Teilungsphase der Keime (Proliferationsphase). Geringe Konzentrationsschwankungen des Medikamentes im Organismus sind therapeutisch irrelevant, wenn bei erneuten lebhaften Teilungsvorgängen der Bakterien ein ausreichender Konzentrationsspiegel vorhanden ist.

Die bakteriostatische Wirkung beruht auf einer Hemmung der Keimvermehrung durch Eingriffe in den Zellstoffwechsel der Bakterien. Durch Sistieren der Teilungsvorgänge wird die körpereigene Keimelimination gefördert. Diese Effekte sind unmittelbar an die minimalen Hemmkonzentrationen gebunden. Wird diese Grenze durch ein zu frühes Absetzen des Medikamentes oder durch zu große Konzentrationsschwankungen unterschritten, kommt es zu einem Wiederaufleben der Keime mit erneuter Vermehrung (LANG 1992).

1.2. Resistenzen

1.2.1. Ausbildung von Resistenzen bei der Antibiotikatherapie

Nicht jedes Antibiotikum kann bei allen Bakterien die biochemischen Reaktionen beeinträchtigen oder an den intrazellulären Wirkort des Erregers gelangen. Bei einer solchen Eigenschaft spricht man von *Keimresistenz*.

Das Resistenzverhalten von Mikroorganismen gegenüber Chemotherapeutika kann durch drei Resistenztypen charakterisiert werden (MIKSITS 1992):

1. die natürliche Spezies- oder Rassenresistenz
2. die primäre, bzw. sekundäre "erworbene" Resistenz
3. die infektiöse, übertragbare Resistenz.

Die *natürliche Resistenz* ist erkennbar als Wirkungslücke im antibakteriellen Wirkungsspektrum eines Chemotherapeutikums. Sie ist eine genetisch fixierte Rassen- oder Spezieseseigenschaft. Ein Beispiel dafür ist die relative Resistenz von gramnegativen Keimen gegenüber Penicillin G.

Als *primäre oder sekundäre ("erworbene") Resistenz* wird das Auftreten resistenter Varianten in Populationen von Mikroorganismen bezeichnet, die normalerweise gegenüber Chemotherapeutika empfindlich sind. Diese chromosomal determinierte Form beruht auf der Fähigkeit einzelner Mutanten, innerhalb einer Keimpopulation die durch Antibiotika beeinflussten Syntheseschritte zu umgehen oder Enzyme zu produzieren, welche die Antibiotika inaktivieren.

Für die volle Ausbildung dieser "Schutzmechanismen" wird eine unterschiedliche Zahl von Keimgenerationen benötigt, deshalb wird von einer "one step mutation" bei einer schnellen und von einer "multiple step mutation" bei einer langsamen Resistenzentwicklung gesprochen.

Unter der Therapie bleiben dann die Erreger, bei denen sich eine solche Resistenz gegen das Antibiotikum ausgebildet hat, lebens- und vermehrungsfähig und können schließlich allein für den Fortbestand der Infektion verantwortlich sein (Selektionsprinzip). Aufgrund der Vererbbarkeit ist die chromosomale Resistenz speziesgebunden und richtet sich jeweils gegen das selektierende Antibiotikum. Durch ausreichende Dosierung und Einhaltung der vorgeschriebenen Applikationsfolge läßt sich diese Resistenzform in praxi vermeiden.

Dagegen sind bei der *übertragbaren oder infektiösen Resistenz* sogenannte Resistenzfaktoren im Bakterienplasma an frei beweglichen Bestandteilen (Episome oder Plasmide) gebunden,

die ohne Speziesbindung von einem Keim auf den anderen übertragen werden können und die Empfängerzelle sofort resistent machen. Die Folge ist eine infektiösartige Ausbildung der Resistenz, wobei auch apathogene Mikroorganismen als Überträger der Resistenzfaktoren fungieren können. Werden dabei gleichzeitig Resistenzen gegen unterschiedlich vorliegende Antibiotikagruppen übertragen, liegt eine *Kreuzresistenz* vor. Bei fehlendem Kontakt mit entsprechenden Substanzen scheinen die Resistenzprägungen wieder verloren zu gehen. Diese sogenannte transitorische Resistenzform ist vorwiegend bei gramnegativen Erregern gefunden worden (ROSIN & FORTH 1994).

1.2.2. Indikationen für Resistenzbestimmungen

Resistenztestungen sind notwendig, wenn die Diagnose über bakterielle Infektionen bzw. Infektionskrankheiten und der isolierten Krankheitserreger gestellt werden soll. Aus epidemiologischer Sicht ist das Antibiogramm zur Erfassung von Resistenzentwicklungen, zur Erarbeitung besserer Therapieschemata, für Vergleichsstudien auf internationaler Basis und zur Förderung des wissenschaftlichen Fortschrittes vonnöten.

Typische Indikationen für ein Antibiogramm sind septische Erkrankungen, Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis, akute hochfieberhafte Infektionen, bei primären und sekundären Infektionen, bei chronischen Krankheitsprozessen und bei therapieresistenten Erkrankungen. Unter Therapieresistenz werden Infektionen verstanden, die "erfahrungsgemäß" zum Indikationsbereich eines speziellen Antibiotikums gehören, jedoch wider Erwarten auf die Chemotherapie nicht ansprechen. Desweiteren muß ein Antibiogramm nach Rückfällen bei Therapieende erstellt werden. Ein Rückfall kann auf Grund einer Resistenzsteigerung, eines Infektionswechsels, einer Superinfektion oder noch vorhandener persistierender Bakterien, sogenannter Persistenz, zustande kommen.

Bei akuten Infektionen und Infektionskrankheiten, deren Diagnosen aus klinischen Symptomen weitgehend zuverlässig gestellt werden können und die auf eine Chemotherapie erfahrungsgemäß ansprechen, erübrigt sich meist ein Antibiogramm. Ausgehend vom Vergleich der antimikrobiellen und pharmakokinetischen Eigenschaften sowie der Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen der therapeutischen Dosen, ergibt sich eine Rangfolge des Einsatzes verschiedener bewährter Substanzgruppen in der Behandlung orofazialer Infektionen.

In der Zahnmedizin, besonders in der Parodontologie, ist die Erstellung eines Antibiogrammes bei der Diagnose von therapieresistenten Erkrankungen und

Krankheitsbildern gefragt, welche mit bestimmten Erregern, wie zum Beispiel die Juvenile Parodontitis, in Zusammenhang gebracht werden.

Eine gezielte Antibiotikaauswahl nach Erregernachweis und Resistenzprüfung zur Aufstellung eines optimalen Therapieplanes wäre zwar wünschenswert, ist aber in der Praxis - aus technischen Gründen, wegen des erhöhten Arbeitsaufwandes, des Zeitfaktors, und der Labormöglichkeiten- kaum erfüllbar.

1.2.3. Resistenztests: Durchführung, Zuverlässigkeit und Aussagewert

Die Durchführung der Resistenztests ist zwar einfach, aber die praktizierten Methoden sind so vielfältig, daß ein dringendes Bedürfnis nach Standardisierung der Versuchstechniken besteht. Für den deutschen Bereich hat der DIN-Fachnormausschuß Medizin Richtlinien für eine standardisierte Technik der Resistenzbestimmungen erarbeitet (NAUMANN 1974), die sich weitgehend an international empfohlene Methoden anlehnen (GROVE & RANDALL 1955, EXPERT COMITEE ON ANTIBIOTICS 1961, BAUER & KIRBY 1966, ERICSSON & SHERRIS 1971). Wegen relativ einfacher Durchführbarkeit, guter Reproduzierbarkeit und vergleichbarer Testergebnisse findet das Verfahren nach Bauer-Kirby-Sherris (BAUER & KIRBY 1966) verbreitet Anwendung.

Bei der Agardiffusionsmethode (auf Standard-Agar-Medium nach Mueller-Hinton) werden die Hemmhofdurchmesser um antibiotikahaltige Plättchen bestimmt. Das Prinzip der Methode besteht darin, daß das Antibiotikum aus dem Plättchen in den Agar diffundiert und dort einen Konzentrationsanstieg (höchste Konzentration am Plättchen) ausbildet. Je größer die minimale Hemmkonzentration (MHK) eines Stammes ist, desto näher kann der Bakterienstamm an das Plättchen heranwachsen. Damit die Methode überhaupt imstande ist interpretierbare Ergebnisse zu liefern, muß eine (nahezu) lineare Korrelation zwischen den Hemmhofdurchmessern und der minimalen Hemmkonzentration bestehen. Für die Reproduzierbarkeit ist die Konstanzhaltung der Testbedingungen unerlässlich. Wesentliche Kriterien sind die Zusammensetzung des Kulturmediums (selbst zwischen verschiedenen Chargen eines Mediums des gleichen Herstellers können trotz größter Sorgfalt Unterschiede im Ergebnis bestehen), die eingesetzte Bakterienkonzentration (es soll ein gerade konfluierender Bakterienrasen heranwachsen) und die Inkubationsbedingungen. Die Bebrütungszeit soll 16 Stunden betragen. Die Antibiotikamenge im Plättchen wird praktischen Erfordernissen angepaßt: Es sollen Hemmhöfe entstehen, die gut meßbar, aber nicht zu groß sind (MIKSITS 1992). Aus der Hemmhofgröße ergibt sich für das einzelne

Antibiotikum, für einen jeweiligen Bakterienstamm eine Bezugsgröße zur Wirkungsintensität, die nach einem Dreiergruppenschema die Aussage sensibel, mäßig-sensibel oder resistent ermöglicht.

Eine weitere Methode ist die Dilutionsmethode (Agar- und Bouillondilution):

Hierbei wird eine Verdünnungsreihe des Antibiotikums in festen oder flüssigen Kulturmedium hergestellt und das Wachstum eines Bakterienstammes unterschiedlicher Konzentrationen bestimmt. Für praktische Zwecke reicht eine verkürzte Verdünnungsreihe in 3 Stufen mit kleinen Mengen im Kulturmedien (Mikrobouillondilution). Dabei werden die Konzentrationen der antimikrobiellen Substanz so ausgewählt, daß eine Unterscheidung zwischen empfindlichen und resistenten Stämmen leicht möglich ist.

Der Nutzen einer Resistenzbestimmung besteht darin, die Möglichkeit der Resistenzentwicklung auf ein Minimum einzuschränken und damit hochwirksame Arzneimittel in ihren Anwendungsmöglichkeiten zu erhalten (WIESMANN & KAYSER 1955, LIEBERMEISTER 1957, LINZENMEIER 1962, RITZERFELD 1974).

Die Aufgabe des Antibiogramms liegt darin, Aufschluß darüber zu geben, welches Antibiotikum nach den Ergebnissen der Resistenztestung für einen therapeutischen Einsatz nicht in Frage kommt.

1.3. Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie

1.3.1. Allergische Wirkung

Die Mehrzahl der Antibiotika kann mit unterschiedlicher Häufigkeit und Geschwindigkeit zu einer Sensibilisierung des Patienten führen. Dabei wirken zumeist die Grundmoleküle oder deren Metaboliten als Allergene, so daß in der Regel mit einer Sensibilisierung gegen die ganze Antibiotikagruppe gerechnet werden muß.

Die Ursachen für allergische Reaktionen sind abhängig vom verwendeten Antibiotikum (u. a. Penicilline, Cephalosporine, Streptomycine bzw. deren Um- und Abbauprodukte), der Dosierung und der Häufigkeit der Gabe. Außerdem werden die individuellen Dispositionen und das Alter der Patienten als Ursache festgestellt.

Die Symptomatik einer Allergie folgt den bekannten Reaktionstypen und ist weitgehend gruppenspezifisch. Im Allgemeinen kann man unter den bekannten vier Überempfindlichkeitsreaktionen unterscheiden:

1. Typ I-Reaktion:

Diese Reaktion wird auch als Anaphylaktischer- oder Soforttyp bezeichnet. Hierbei kommt es wenige Minuten nach erneutem Kontakt eines zuvor sensibilisierten Organismus mit dem betreffenden Antigen zur generalisierten oder lokalen Anaphylaxie. Durch Reaktion des Antigens mit dem korrespondierendem Antikörper (zytophile IgE) veranlassen Mastzellen und basophile Leukozyten die Freisetzung verschiedener Mediatorstoffe. Diese Substanzen verursachen die Symptome der Anaphylaxie, wie Asthma, Urtikaria, lokale Haut- und Schleimhautreaktionen oder einen Schock.

2. Typ II-Reaktion:

Diese zytotoxische Reaktion entsteht, wenn sich Gewebsantigene an Antikörper binden. Dabei kann es sich um die natürlichen Antigene des Gewebes oder auch um fremde Antigene handeln, die nur vorübergehend angelagert sind. Solche Anlagerungen fremder Antigene an körpereigene Zellen führen im Rahmen der Immunreaktion zur Zellzerstörung. Das an die Immunkomplexe gebundene Komplement verursacht Gewebsläsionen. Ein Beispiel dafür sind Transfusionszwischenfälle, welche aus Inkompatibilität des ABO-Systems resultieren.

3. *Typ III-Reaktion:*

Auch diese als Immunkomplextyp bekannte Reaktion wird durch Antikörper verursacht. Es bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe aus, die Komplement binden. Leukozyten werden chemotaktisch angelockt. Die freigesetzten Enzyme der Leukozyten schädigen das Gewebe, Nekrosen können auftreten. Solche Vorgänge können sowohl lokal als auch generalisiert ablaufen und rufen Erscheinungen wie Arthritis, Arteritis, Nephritis oder Serumkrankheiten hervor.

4. *Typ IV-Reaktion:*

Die zellvermittelnden Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten (Spät-) Typ treten ungefähr 12-24 Stunden, eventuell auch später, nach Antigenkontakt auf. Für das Erkennen des Antigens sind nicht die üblichen Antikörpermoleküle, sondern spezielle Rezeptoren auf den T-Lymphozyten verantwortlich. Beispiele für die zellvermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen sind: die Tuberkulinreaktionen, die Kontaktdermatitis, auto-allergische Reaktionen und die zelluläre Transplantatabstoßung.

Am häufigsten werden allergische Reaktionen durch lokale Antibiotikatherapie auf Haut und Schleimhäuten beobachtet, wobei Penicillin mit 0,7-10% die häufigsten allergischen Reaktionen hervorruft (ROSIN & FORTH 1994). Nach PURUCKER (1992) leiden 1-7% der mit Penicillin behandelten Patienten unter einer Allergie, welche sich durch diffuse erythematöse oder masernähnliche Hautausschläge manifestiert (PETERSON 1990). Es wird davon ausgegangen, daß die lange Verweildauer von Arzneistoffen bei lokaler Applikation und eine besonders hohe Dichte immunologisch kompetenter Zellen in der Haut das Zustandekommen immunologischer Reaktionen begünstigen. Resistenzentwicklungen der pathogenen Keime, Sensibilisierungen, vor allem aber Schädigungen der physiologischen Mundflora zwingen zu einer kritischen Indikationsstellung einer lokalen Antibiotikatherapie. Bei oraler Applikation treten jedoch Schock oder Schockfragmente sehr selten auf.

1.3.2. Sonstige Nebenwirkungen

Superinfektionen können als Nebenwirkungen bei der Gabe von Antibiotika auftreten. Diese Infektionen werden durch resistent gewordene Mikroorganismen, und durch eine Veränderung der Normalflora verursacht.

Candidiasis ist eine weitere mögliche Komplikation (SLOTS ET AL. 1988, SLOTS & RAMS 1990). Sie ist meist Ausdruck eines reduzierten Allgemeinzustandes des Patienten. Der Pilz

manifestiert sich oft 10-14 Tage oral oder vaginal nach Beginn der Antibiotikagabe und ist mit einem Antimykotikum, wie z.B. Nystatin, gut zu behandeln.

Diarrhoen können sich bis zu 3 Wochen nach der Therapie einstellen. Hierbei unterscheidet man unter 4 verschiedenen Formen:

- Pseudomembranöse Colitis (GILL & PALLASCH 1981)
- Unspezifische Colitis
- Durchfall ohne herrschende Colitis (GORBACH & BARTLETT 1977, GEORGE 1982)
- Morbus Crohn (DEMLING 1994)

Besonders die pseudomembranöse Colitis, welche gelegentlich bei einer Behandlung mit einem Breitspektrumantibiotikum, Clindamycin oder Ampicillin zu beobachten ist, kann eine ernsthafte Komplikation darstellen. Der Verursacher dieser Krankheit, *Clostridium difficile* bzw. sein Toxin, kann durch die orale Gabe von Vancomycin therapiert werden. Typische Symptome für diese Erkrankung der Darmschleimhaut sind wäßrige bis blutige Diarrhoe (länger als 48 Std. andauernd), abdominale Krämpfe, Fieber und erhöhte Leukozytenzahl.

Die Wirksamkeit von Kontrazeptiva kann bei der Einnahme von Antibiotika beeinträchtigt werden. Besonders Tetracycline, Penicilline, Amoxicilline und Cephalosporine führen zu Veränderungen der Darmflora, wodurch die Aufnahme des Medikamentes verhindert wird. Daraus resultiert ein erniedrigter Östrogenspiegel, mit einer verminderten Wirksamkeit der Kontrazeptiva (NEWMAN & MOUSSAVI 1990).

TOPOLL ET AL. (1990) berichtet von der spontanen Bildung multipler parodontaler Abszesse während der Therapie fortgeschrittener, unbehandelter Parodontitiden mit Tetracyclin oder Penicillin.

1.4. Grundregeln der Antibiotikatherapie

Nach WALKER (1992) dürfen antimikrobielle Substanzen nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen eingesetzt werden. Es müssen:

- a) die Mikroorganismen empfindlich sein gegenüber dem Therapeutikum
- b) die Stellen, an denen die Infektionen vorliegen, vom Therapeutikum der Wahl erreicht werden können
- c) die Zellen des Wirtsorganismus vom eingesetzten Therapeutikum wenig, oder besser gar nicht geschädigt werden (geringe Toxizität der Antibiotika), andererseits sollte das Antibiotikum die pathogenen Keime sicher abtöten oder inhibieren

d) die Mikroorganismen keine oder nur langsam Resistenzen gegenüber dem Therapeutikum entwickeln dürfen.

1.5. Indikationen für eine Chemotherapie

Eine Indikation für eine Therapie mit Antibiotika besteht, wenn ein oder mehrere der folgenden aufgeführten Symptome bei einer dentogen ausgelösten Entzündung vorliegen (LANG 1992):

- persistierende Entzündung trotz lokaler Drainage,
- diffuse Entzündung mit Tendenz zur Ausbreitung,
- Fieber, Schluckbeschwerden, Kieferklemme,
- endokarditisgefährdete Patienten, unabhängig von Schwere und/oder Ausbreitung der Entzündung.

Indikationen aus parodontologischer Sicht:

- refraktäre Parodontitis (RP)
- rasch fortschreitende Parodontitis (RPP)
- Lokalisierte juvenile Parodontitis (LJP)

1.6. Übersicht über die Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis

Die in der allgemein Zahnärztlichen Praxis am häufigsten vorkommenden Infektionen werden überwiegend von grampositiven, anaeroben Erregern verursacht mit einer nur geringen Einsaat von gramnegativen Keimen (ca. 10%). Für die Behandlung dieser Infektionen kommen daher im wesentlichen Mittel in Betracht, die eine möglichst sichere Wirkung auf grampositive Keimarten haben. Das sind in erster Linie Penicilline, oder als Alternativen, Präparate der Erythromycin- oder der Lincomycin-Gruppe, eventuell auch Cephalosporine.

Bei Verdacht auf eine stärkere Einsaat gramnegativer Keime stellen sogenannte Breit-spektrumpenicilline wie Ampicillin oder Amoxicillin die Mittel der ersten Wahl dar, die bei Penicillinunverträglichkeit durch ein Tetracyclin oder ein Derivat ersetzt werden können. Zur Behandlung von entzündlichen Parodontopathien werden Antibiotika, wie z.B. Nitroimidazole und Lincosamide herangezogen.

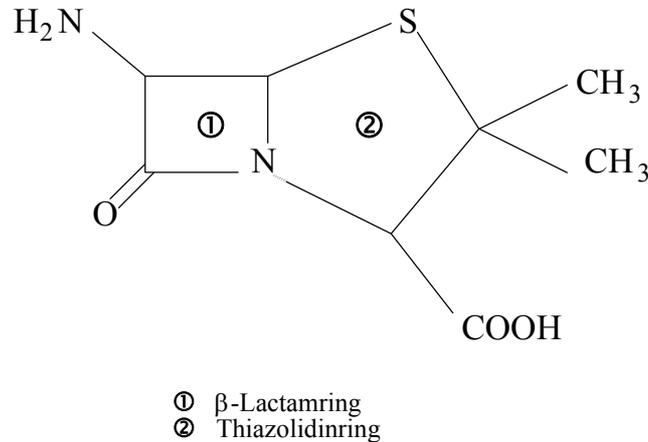
1.6.1. Antibiotika der ersten Wahl

1.6.1.1 Penicilline

In der Zahnheilkunde sind die Penicilline immer noch das Mittel der ersten Wahl, bei der Behandlung von allgemeinen Infektionen (LANG 1992). Die Benzylpenicilline/Penicillin G (Penicillin G[®], Hoechst) werden wegen ihres breiten Wirkungsspektrums und ihrer hohen Wirkintensität bei gleichzeitiger geringer systemischer Toxizität gerne verwendet. Bei optimaler Dosierung werden bakterizide Wirkungen erreicht. Penicillin G[®] kann wegen seiner relativ geringen Stabilität gegenüber Magensäure nur parenteral verabreicht werden. Trotz der größeren therapeutischen Sicherheit und der besseren Möglichkeit, die Dosierung der Schwere der Infektion entsprechend zu erhöhen, hat die intramuskuläre Injektion in der zahnärztlichen Praxis - im Gegensatz zur Klinik - keine Bedeutung. Das gleiche Wirkspektrum wie Penicillin G[®], bei deutlich verbesserter Säurestabilität, weisen die Oralpenicilline Penicillin V (Isocillin[®]) bzw. Propicillin (Baycillin[®]) auf.

Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 3-4 Millionen Internationalen Einheiten bei Erwachsenen, bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren liegt sie bei 75% dieser Tagesdosis.

Die Penicilline sind Derivate der 6-Aminopenicillansäure (6-APS), die durch unterschiedliche Substituierung der Aminogruppe in 6-Stellung gebildet werden kann. Die verschiedenen Substituenten beeinflussen dabei die grundsätzliche Wirkung nicht, können aber die pharmakokinetischen Eigenschaften (Resorption, Verweildauer im Organismus etc.) verändern und das Wirkspektrum durch verstärkte Effektivität gegen gramnegative Keime erweitern.



Grundstrukturformel der 6-Aminopenicillansäure

Nebenwirkungen:

- Allergien (5% der Patienten)
- dosisabhängige Störung der Thrombozytenfunktion
- dosisabhängige neurotoxische Reaktionen
- dosisabhängige Elektrolytstoffwechselstörungen
- Magen-Darmstörungen (Übelkeit, leichte Diarrhoe)

Kontraindikation:

- Penicillinallergie
- Cephalosporinallergie (Möglichkeit der Kreuzallergie)
- Malabsorptionssyndrom (bei Oralpenicillinen möglich)

Medikamentenwechselwirkung:

- Wirkungsverminderung durch Tetracycline, Erythromycin und Cephalosporine
- Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen
- Wirkungsverstärkung durch Aspirin

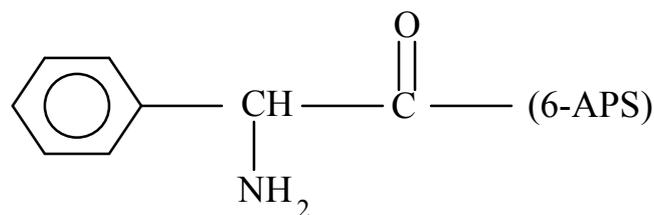
1.6.1.2. Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum

Durch Einführung einer Aminogruppe in das Penicillin-Molekül entstand mit Ampicillin (Ampicillin Stada®) ein Derivat, welches zusätzlich gramnegative Keimarten in das Wirkungsspektrum einbezieht ("Breitspektrum-Penicillin"). Amoxicillin (Amoxypen®), das

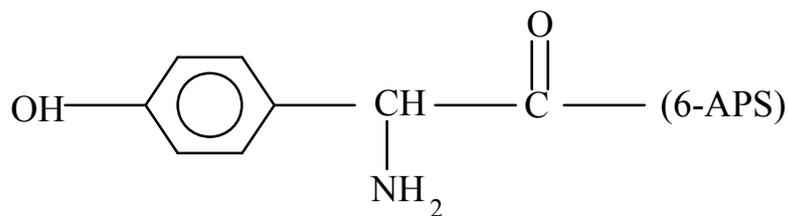
eine zusätzliche OH-Gruppe trägt, wird wegen seiner besseren oralen Bioverfügbarkeit bevorzugt, seine Wirkung entspricht vollständig der von Ampicillin.

Die Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum werden in relativ hohen Tagesdosen verabreicht, da die Empfindlichkeit der gramnegativen Keime geringer ist als die der grampositiven. Zu niedrige Dosierungen beeinflussen nur den auch von Oralpenicillinen erfaßten Wirkungsbereich und verfehlen das therapeutische Ziel. Die Tagesdosis von Ampicillin beträgt mindestens 4,5g (verteilt auf 3 Einzelgaben), die von Amoxicillin mindestens 3g verteilt auf 3-4 Einzelgaben.

Struktur der Penicilline mit erweitertem Spektrum:



Ampicillin (oral, parenteral)



Amoxicillin (oral, parenteral)

Nebenwirkungen und Kontraindikationen:

- wie Oralpenicilline, gastrointestinale Störungen etwas häufiger
- Hautreaktionen (Exanthem)

Medikamentenwechselwirkung:

- wie Oralpenicilline
- mögliche Wirkungsverminderung von Kontrazeptiva

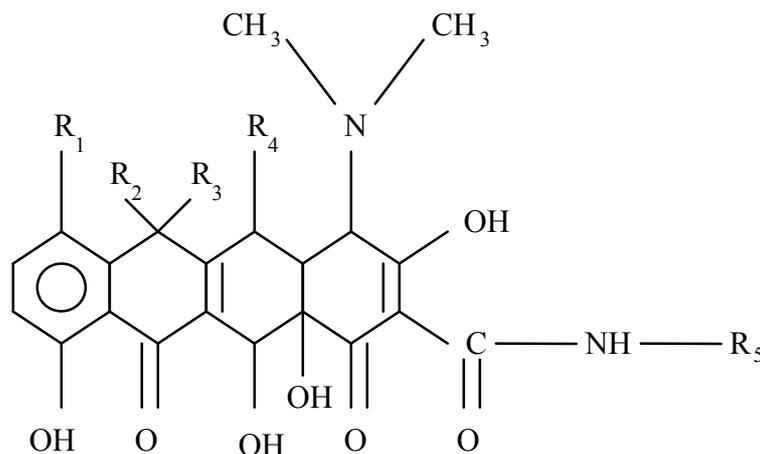
1.6.1.3. Penicillinase-stabile Penicilline

Staphylokokken zeigen als Form der erworbenen Resistenz die Fähigkeit zur Penicillinase- (Lactamase-) Bildung. Dieses Enzym bewirkt die Spaltung des Lactamringes der 6-APS und führt zu völligem Wirkungsverlust der Penicilline. Durch Substituierung der Aminogruppe der 6-APS mit einem Isoxazolyl-Rest kann eine weitgehende Penicillinase-Stabilität erreicht werden. Dies führt allerdings zu einer Verringerung der allgemeinen Wirksamkeit dieser ausschließlich auf grampositive Keime wirkende Penicilline, so daß sie allein anstelle der Oralpenicilline nicht verabreicht werden können.

Das zur oralen Anwendung geeignete Präparat trägt den Handelsnamen Augmentan®. Hierbei handelt es sich um eine fixe Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure (Massenverhältnis 4:1). Clavulansäure selbst besitzt nur eine geringe antimikrobielle Aktivität, kann aber die Penicillinase binden und das Enzym damit für die Penicillin-Inaktivierung unwirksam machen.

1.6.1.4. Tetracycline

Die Tetracycline (Supramycin®) gehören zusammen mit den Chloramphenicolen zu den bakteriostatisch wirkenden Breitspektrumantibiotika.



Tetracyclin-Molekül

Die von *Streptomyces*-Arten gewonnenen Tetracycline bestehen aus vier ("Tetra") linear kondensierten Sechseringen ("-cycline").

Die fünf zur Zeit therapeutisch genutzten Derivate (Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Demeclocyclin, Rolitetracyclin und Minocyclin) unterscheiden sich vom Tetracyclin nur durch verschiedene Substituenten an den Ringpositionen 2, 5, 6 und 7. Das Wirkungsspektrum der verschiedenen Tetracycline ist annähernd gleich, so daß von Parallelresistenzen ausgegangen werden muß.

In kristalliner Form, als gelblich trockenes Pulver, sind alle Tetracycline lagerungsstabil. In wäßriger Lösung ist ihre Stabilität geringer, variiert aber in substanzspezifischen Abhängigkeit von pH-Wert und Temperatur.

Mit bi- und tri-valenten Kationen, vor allem Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} und Fe^{3+} , bilden Tetracycline schwerlösliche Chelate. Hierdurch wird die nahrungsmittelabhängige Resorptionsquote verständlich; außerdem kommt es zur Speicherung von Tetracyclinen im Knochen und Zähnen.

Doxycyclin hat die geringste Affinität zu Calcium. Minocyclin und Doxycyclin besitzen die höchste Lipidlöslichkeit (beste Resorption nach oraler Gabe). Tetracycline werden bei Penicillinallergie, unkomplizierten Entzündungen durch zahlreiche grampositive, gramnegative, nicht anfärbare Bakterien und bei Infektionen durch zellwandlose *Mycoplasmen*, *Chlamydien*, *Rickettsien* und einige *Protozoenarten* gegeben (ROSIN & FORTH 1994).

Heute wird der Wirkstoff Doxycyclin bevorzugt, welcher bei gleichen antimikrobiellen Wirkungscharakteristika anderer Tetracycline die günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften aufweist. Doxycyclin wird nach oraler Gabe unabhängig von der Nahrungsaufnahme fast vollständig resorbiert. Bei einer Halbwertszeit von 16 +/-6 Stunden reicht ein Applikationsintervall von 24 Stunden. Die Initialdosis wird doppelt so hoch gewählt wie die Erhaltungsdosis. Sie beträgt am ersten Tag 2 x 0,1g mit 12 Stunden Abstand und ab dem zweiten Tag 0,1g alle 24 Stunden. Doxycyclin ist in seiner Eliminierung von der Nierenfunktion unabhängig. Die Nebenwirkungsrate ist dosisabhängig und liegt zwischen 5% und 25%.

Nebenwirkungen der Tetracycline:

- gastrointestinale Störungen
- allergische Reaktionen
- Photosensibilisierung
- schwere Nierenfunktionsstörungen
- schwere Leberfunktionsstörungen

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Anwendung bei Kindern unter 8 Jahren:

- Intrakranielle Drucksteigerung bei Säuglingen
- reversible Knochenwachstumsstörungen
- Gelbfärbung von Zähnen während der Odontogenese

Kontraindikation:

absolut:

- Tetracyclinallergie

relativ:

- Schwangerschaft ab der 14. Woche
- Kinder unter 8 Jahren (Zahnschäden)
- Niereninsuffizienz (Ausnahme Doxycyclin)
- Leberinsuffizienz
- Myasthenia gravis für Mg- haltige Präparate (i.v. Applikation)

Medikamentenwechselwirkungen:

- Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen (Coumadin)
- erhöht nephrotoxische Wirkung von Diuretika
- reduziert Wirkung von Penicillinen und Ciprofloxacin

1.6.2. Antibiotika der zweiten Wahl

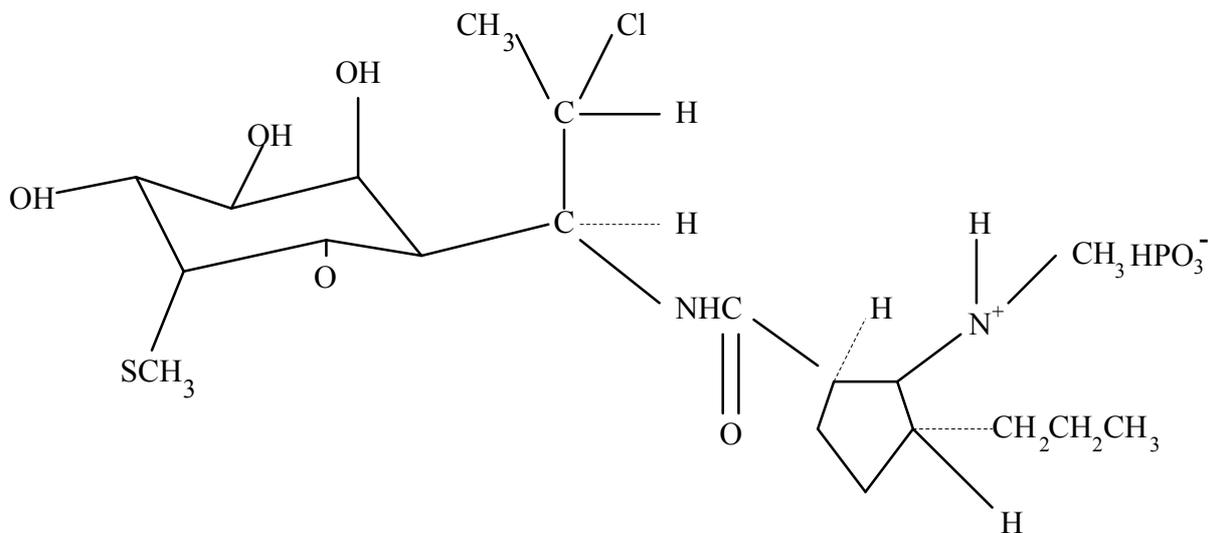
Als Reservetherapeutikum und deswegen als Antibiotika der zweiten Wahl sind Clindamycin, Metronidazol und Erythromycin anzusehen, was jedoch, aus parodontologischer Sicht, nur mit Einschränkungen zutrifft.

Ihre Indikation wird wie folgt beschrieben:

- als Initialtherapie bei komplizierten orofazialen Entzündungen
- bei Penicillintherapieversagen
- Penicillinallergie

1.6.2.1. Clindamycin

Clindamycin (Sobelin®) gehört zur Lincomyningruppe und wirkt insbesondere gegen grampositive, obligat anaerobe Keime sowie grampositive Kokken. Die übliche Dosierung wird bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit drei bis viermal 150 mg pro Tag angegeben. Clindamycin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und zum größten Teil als noch in mikrobiologisch aktiver Form renal eliminiert. Das Gesamtrisiko unerwünschter Wirkungen liegt zwischen 10 und 30% und ist damit signifikant höher als bei Penicillin. Als Nebenwirkungen überwiegen gastrointestinale Störungen, die aber selten in der vital bedrohenden Form der pseudomembranösen Colitis ablaufen (LANG 1992).



Clindamycin-Phosphat

Nebenwirkungen:

- gastrointestinale Störungen
- allergische Reaktionen
- Leber-, Knochenmarksschädigung
- Hemmung neuromuskulärer Übertragung

Kontraindikation:

- Allergie gegen Antibiotika der Lincomyningruppe
- schwere Lebererkrankungen

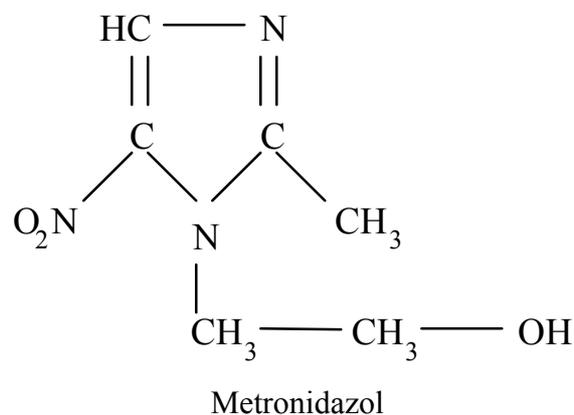
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Myasthenia gravis
- Parkinson-Syndrom

Medikamentenwechselwirkung:

- reduzierte Wirkung von Erythromycin

1.6.2.2. Metronidazol

Metronidazol (Clont[®], Arilin[®]) gehört zu der Gruppe der Nitroimidazole (Tinidazol). Diese bilden eine Gruppe synthetisch hergestellter nitroheterozyklische Chemotherapeutika, die als Grundgerüst einen Imidazol oder Furan-Ring mit einer freien Nitrogruppe in der 5-Position haben.



Ursprünglich nur für die Behandlung von Protozoeninfektionen, hauptsächlich Trichomonadeninfektion eingesetzt, gewann Metronidazol aufgrund seiner Wirkung gegen obligat anaerobe Keime Bedeutung in der Behandlung orofazialer Entzündungen. Metronidazol wurde erstmals in der Gynäkologie verwendet (COSAR & JULOU 1959). Desweiteren wird Metronidazol zur Behandlung der pseudomembranösen Colitis (GEORGE ET AL. 1980), des Morbus Crohn (BRANDT ET AL. 1982; SCHNEIDER ET AL. 1985; FISCHBACH 1992; SCHMASSMANN & HALTER 1993) und des Keimes *Helicobacter pylori*; (HANAUER & STATOPOULOS 1991, LOGAN ET AL. 1991, BELL ET AL. 1992, CHIBA ET AL. 1992, HENTSCHL ET AL. 1993, LABENZ ET AL. 1993) herangezogen. In der Onkologie soll Metronidazol Tumorzellen gegen bestimmte Strahlen sensibilisieren (KAPP ET AL. 1982; SCHENTAG ET AL. 1982, MAGDON ET AL. 1985). Metronidazol wird zum Teil in der Leber metabolisiert. Die

Metabolite sind teilweise noch antimikrobiell wirksam und werden zusammen mit dem unveränderten Anteil von Metronidazol renal eliminiert (deswegen gute Wirksamkeit bei Harnwegsinfektionen). Metronidazol führt während der Therapiedauer zu einer typischen Alkoholunverträglichkeit. Im Tierversuch konnte nicht ausgeschlossen werden, daß Metronidazol morphologische Veränderungen in Zellen hervorrufen kann. Es ist daher für Langzeitbehandlung und zur Prophylaxe abzulehnen (ROE 1985). Im zweifelhaften Ames-Test zeigte sich Metronidazol als mutagen bei *Salmonella typhimurium* (ROE & SPECK 1977). Die Aussagekraft dieses Tests wurde u.a. deshalb kritisiert, da festgestellt wurde, daß hohe Dosen unterschiedlicher Substanzen sehr häufig zu falsch positiven Ergebnissen führen (FORMAN 1991; WEISBURGER & WILLIAMS 1991). Darüber hinaus fehlen bei derartigen in-vitro Versuchen detoxifizierende Enzyme, wie sie in-vivo vorliegen (WEISBURGER & WILLIAMS 1991). Eine lebenslängliche Aufnahme von 0,3-0,5% Metronidazol in der Nahrung, das ist das 3500-fache einer therapeutischen Einzeldosis, erhöhte die Inzidenz von Lungentumoren und malignen Lymphomen bei weiblichen Mäusen (RUSTIA & SHUBIK 1972). Es bleibt anzumerken, daß ein erhöhtes Risiko für adenomatöse Lungentumoren bei Mäusen ein ungeklärtes spezifisches Phänomen ist (ROE 1982). Nachfolgende Studien an Mäusen, Ratten und Hamstern konnten eine Tumorigenität oder gar eine Kanzerogenität von Metronidazol nicht bestätigen (ROE & SPECK 1977; CHACKO ET AL. 1987; DRINKWATER 1987).

Zu den als weniger gravierend empfundenen Symptomen nach einer systemischen Metronidazoltherapie zählen Schwindel und Kopfschmerzen. Im Gegensatz dazu können bei höheren Dosen (4g/d) und bei längerfristiger Therapie Polyneuropathien und Parästhesien auftreten. Sie scheinen dosisabhängig zu sein und verschwinden kurze Zeit nach Abbrechen der Einnahme (BRANDT ET AL. 1982, SCHNEIDER ET AL. 1985, STAHLBERG ET AL. 1990, LABENZ ET AL. 1993). Nachdem bei Untersuchungen von LEVEBVRE & HESSELTINE (1965) eine vorübergehende Neutropenie bei höheren Dosen beobachtet wurde, fordern neuere Studien bei Langzeitanwendung von Metronidazol eine Überwachung des Blutbildes (FINEGOLD & MATHISEN 1990, MCEVOY 1991).

Nebenwirkungen:

- gastrointestinale Störungen
- Geschmacksstörungen
- hämatologische Störungen
- neurologische Störungen

- im Tierversuch kanzerogen und mutagen (deswegen im allgemeinen nicht länger als 10 Tage oder wiederholt anwenden)

Kontraindikationen:

absolut:

- Allergie gegen Imidazole

relativ:

- neurologische Erkrankungen
- psychiatrische Erkrankungen
- Leukopenie
- Alkoholkrankheit
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Lebererkrankungen

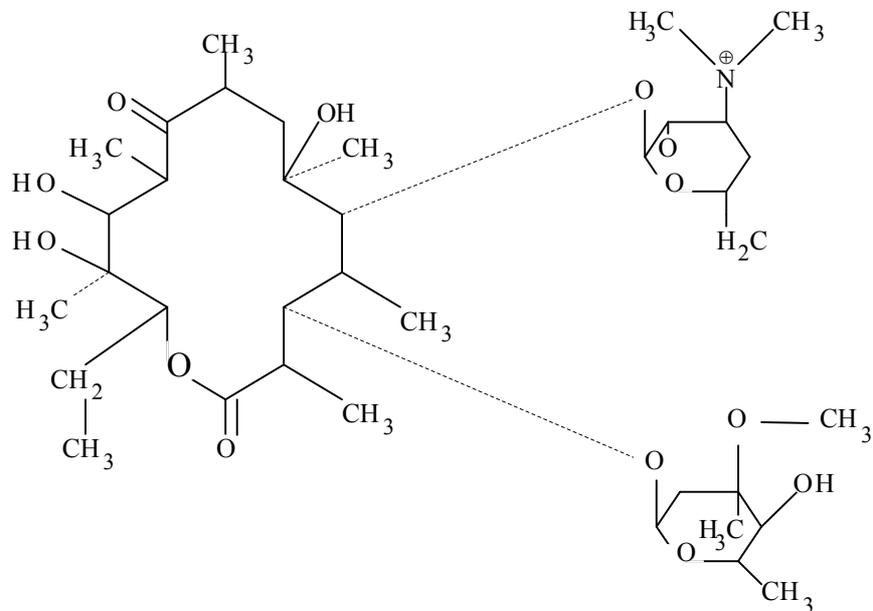
Medikamentenwechselwirkungen:

- Wirkungsverstärkungen von oralen Antikoagulanzen
- Alkoholunverträglichkeit

1.6.2.3. Erythromycin

In die Gruppe der Makrolid-Antibiotika gehört eine Reihe chemisch ähnlich aufgebauter Antibiotika, von denen Erythromycin (Erythrocin®), Josamycin (Wilprafen®) und Spiramycin (Selectomycin®) Alternativpräparate für die zahnärztliche Praxis darstellen, wenn Oralpenicilline nicht eingesetzt werden können.

Erythromycin ist das Leitantibiotikum in der Gruppe der Makrolid-Antibiotika. Es wird in verschiedenen Estern zur oralen und parenteralen Gabe angeboten. Das klinisch verwendete Erythromycinisomer A wurde 1952 aus Stoffwechselprodukten von *Streptomyces erythreus* isoliert. Die kristalline Substanz ist nur gering wasserlöslich und hat einen bitteren Geschmack. Sie besitzt einen großen 14 gliedrigen Laktoring, eine Ketogruppe und zwei glykosidisch gebundene Zucker, der ihr basische Eigenschaften verleiht.



Erythromycin (Erythromycin A)

Die auf grampositive Erreger (*Staphylokokken*), gramnegative Kokken, einige weitere gramnegative Erreger (*Neisseria*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Legionella*, *Brucella*) und schraubenförmige Bakterien (*Treponemen*, *Borrelien*, *Campylobacter*) gerichtete Wirkung besteht in einer Hemmung der Proteinsynthese und betrifft vornehmlich Keime im Proliferationsstadium. Es resultiert in der Regel eine Bakterioostase. Erregerresistenzen entwickeln sich vor allem bei Staphylokokken relativ rasch und betreffen dann die ganze Gruppe. Gelegentlich werden Parallelresistenzen zu Vertretern der Lincomycin-Gruppe festgestellt.

Die Resorption nach oraler Gabe unterliegt (besonders bei Erythromycin) erheblichen Schwankungen, weshalb verschiedene Ester zur Verbesserung der Säurestabilität eingesetzt werden. Da Erythromycin nach der Resorption aus diesen Bindungen freigesetzt werden muß, werden bei den Blutkonzentrationen relativ große Unterschiede gefunden. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach oraler Gabe innerhalb von 2-3 Stunden erreicht, die Gewebepenetration wird bei Erythromycin und Spiramycin als gut bezeichnet. Im Vergleich zu Erythromycin ist Spiramycin schwächer wirksam, wird unsicherer resorbiert und weist niedrigere Spitzenkonzentrationen auf. Erythromycin ist in der gingivalen Sulkusflüssigkeit nur in ungenügend hohen Dosen nachzuweisen, um einen Einfluß auf die meisten parodontalen Organismen zu haben (PAPPAS & WALKER 1987) und scheidet damit bei den meisten Parodontalerkrankungen als Medikament aus. Als Eliminationshalbwertzeiten werden 1-3 Stunden angegeben. Die Normdosis von Erythromycin für Erwachsene und Kinder über 10 Tage beträgt 1,5 g pro Tag verteilt auf 3 Einzeldosen.

Nebenwirkungen:

- Gastrointestinale Störungen
- Appetitmangel, Übelkeit, Flatulenz, Diarrhoe
- Allergische Hautreaktion (relativ selten)
- reversible Veränderungen der Leberenzymwerte
- Cholestatischer Ikterus bei Erstmedikation nach 7-10 Tagen, der auch als immunologische Reaktion aufgefaßt wird

Kontraindikationen:

- Stillzeit (Übertritt in Muttermilch)
- Allergie (Unverträglichkeitsreaktion)

1.7. Parodontalerkrankungen

1.7.1. Ätiologie und Terminologie der Parodontalerkrankungen

Das gesunde Parodont wird von verschiedenen Autoren nach unterschiedlichen Kriterien definiert: LISTGARTEN (1976) zeigt in einer elektronenmikroskopischen Untersuchung, daß die junge Plaque im gingivalen Sulkus eine sehr dünne Schicht darstellt, deren Stärke 60µm nicht überschreitet. Der Hauptanteil der Mikroorganismen besteht aus grampositiven Kokken. Dieses konnte durch SLOTS (1979) in bakteriologischen Untersuchungen verifiziert werden; er fand weiterhin heraus, daß *Streptokokkus sanguis* mit einem Anteil von 25% in dieser Population überwiegt. Actinomycesspezies und gramnegative Organismen machen 15% der Gesamtpopulation der Mikroorganismen in der Plaque aus. Diese Ergebnisse wurden von LOESCHE & SYED (1978) bestätigt. Mikroskopisch befinden sich im Dunkelfeld bei gesunden parodontalen Verhältnissen nur wenige bewegliche Mikroorganismen (LISTGARTEN & HELLDÉN 1978, LINDHE ET AL. 1980, SCHWARTZ & FLORES-DE-JACOBY 1981, FLORES-DE-JACOBY & MÜLLER 1982, PAGE & SCHROEDER 1982, FLORES-DE-JACOBY & JACOBY 1984, SAVITT & SOCRANSKY 1984). Das Verhältnis von unbeweglichen zu beweglichen Formen beträgt nach PAGE & SCHROEDER (1982) ungefähr 40:1; aerobe, grampositive Kokken und gerade Stäbchen überwiegen. Wesentliche Unterschiede in der Zusammensetzung der supra- und subgingivalen Plaqueflora konnten nicht festgestellt werden (VAN PALENSTEIN HELDERMAN 1981).

Es ist heute als erwiesen anzusehen, daß die wichtigsten Formen parodontaler Erkrankungen bakterielle Infektionen sind. Einige Spezies vermögen, eine Auslösung zu bewirken und den Verlauf eines Entzündungsprozesses zu bestimmen (LISTGARTEN 1976, NEWMAN & SOCRANSKY 1977, SLOTS 1977a und b, 1979, LISTGARTEN & HELLDÉN 1978, LOESCHE & SYED 1978, LINDHE ET AL. 1980). Die spezifische Plaquetheorie nach LOESCHE & SYED (1978) besagt, daß nur gewisse Anteile der subgingivalen Plaque eine Infektion verursachen, entweder durch die Anwesenheit einer oder mehrerer parodontopathogener Keime und bzw. oder durch die relative Erhöhung der Anteile bestimmter ortsansässiger Plaqueorganismen.

Die Besiedelung der Mundhöhle beginnt innerhalb der ersten Stunden nach der Geburt mit *Streptococcus salivarius* und *Streptococcus mitis*, die 70% der Mundflora im Vorzahnalter ausmachen. Mit dem Erscheinen der ersten Zähne entstehen ökologische Nischen, die dann von *Streptococcus sanguis* und *Streptococcus mutans* besiedelt werden. Über eine Zwischenflora entwickelt sich schrittweise die Mundflora des Erwachsenen. Auch die

Besiedelung der gereinigten Zahnoberfläche beginnt mit einer Pionierflora. Die anfänglich monobakterielle Schicht auf dem Schmelzoberhäutchen besteht zu 80% aus *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis* und *Streptococcus oralis* sowie zu 10% aus *Actinomyces viscosus* und *Actinomyces naeslundii* (LEHMANN 1994).

Zu Beginn der Besiedelung der Mundhöhle durch Mikroorganismen überwiegen die aeroben Bakterien. Das Wachstum dieser "Pionierflora" führt zu einer Milieuveränderung, die nachfolgenden Bakterien die Einwanderung ermöglicht. Durch zunehmendes Wachstum der Mikroorganismen entstehen sauerstoffarme Nischen, die jetzt in zunehmendem Maße von anaeroben Bakterien besiedelt werden. Darunter fallen vor allem die schwarz pigmentierten Porphyromonas- und Prevotellaformen sowie vereinzelt auch Spirochäten (SLOTS 1982, SLOTS & GENCO 1984). Auch Stoffwechselprodukte der Bakterien tragen zu einer weiteren Veränderung des Milieus bei. Durch nachfolgende Bakterien, die diese Stoffwechselprodukte als Energiequelle nutzen oder bei sinkendem pH-Wert erst optimale Lebensbedingungen vorfinden, kommt es nach und nach zu einer Verschiebung in der Zusammensetzung der Flora. Dieser Ablauf gilt streng genommen nur für die supragingivale Plaque, an deren Oberfläche aerobe Umweltbedingungen erhalten bleiben. Bei der Entwicklung der subgingivalen Plaque und der Fissurenplaque liegen von vornherein anaerobe Bedingungen vor. Tatsächlich läuft die Entwicklung zu einer vielfältigen Flora weitaus komplexer ab. Zahlreiche einander überlappende Interaktionen der Mikroorganismen bringen einigen Arten Vorteile, anderen Nachteile. Artenvielfalt und hohe Bakterienzahl begünstigen einerseits die Konkurrenz um dieselben Nährstoffquellen; dadurch entsteht als wachstumsbegrenzender Faktor häufig ein lokaler Mangel an essentiellen Nährstoffen. Andererseits ist es möglich, daß Populationen unterschiedlicher Bakterienarten eine direkte Konkurrenz um Nährstoffe vermeiden, indem sie durch kooperativen Substratabbau ein größeres Nahrungsangebot bereitstellen, als es der Population nur einer Bakterienart möglich wäre. Ein weiterer, weitverbreiteter ökologisch wirksamer Faktor ist der Antagonismus durch wachstumshemmende Stoffe (Bakteriozine), die von den meisten oralen Streptokokken produziert werden (LEHMANN 1994).

Die Zusammensetzung der Plaque bei Gingivitis verändert sich dahingehend, daß besonders in Schlupfwinkeln gramnegative Anaerobier auf Kosten der grampositiven aeroben Kokken und Stäbchen stark zunehmen.

Ätiologisch kann sich aus der Gingivitis eine Parodontitis entwickeln. Die verschiedenen klinischen Formen der Parodontitis zeichnen sich durch eine für sie spezifische Plaquezusammensetzung, sowie durch Attachment- und Knochenverlust aus. Weiterhin

können Veränderungen des Zementes (ASHINOFF 1994) und Eindringen von Bakterien in das Bindegewebe (RIZZO 1968) als Zeichen manifestierter Parodontalerkrankungen aufgeführt werden. Die Taschenentstehung ist die Folge einer "chronisch" entzündlichen Parodontitis und einer Ansammlung bakterieller Plaque im gingivalen Sulcus (KELSTRUP & THEILADE 1974, SOCRANSKY 1977, COGEN ET AL. 1984).

Die Parodontitiden werden in verschiedene Verlaufsformen eingeteilt:

Mit 90% stellt die Erwachsenenparodontitis (AP=adult periodontitis) die häufigste Form der parodontalen Erkrankungen dar. Klinisch manifestiert sich diese Krankheit meist zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr (PAGE ET AL. 1983) und führt ohne adäquate Therapie zu ersten Zahnverlusten mit ca. 40 Jahren. Bakteriologisch finden sich subgingival weit über 190 verschiedene Arten von Mikroorganismen (NEWMAN & SOCRANSKY 1977, LOESCHE 1985).

Die zweithäufigste Verlaufsform der Parodontitis ist die rasch fortschreitende Parodontitis, die auch als RPP bezeichnet wird (rapidly progressive periodontitis); sie macht einen Anteil von 8% aus (PAGE & SCHROEDER 1982, PAGE ET AL. 1983). Charakteristischerweise tritt sie nach der Pubertät bis zum 35. Lebensjahr auf und führt zu einem schnellen Abbau des Parodonts und des angrenzenden Alveolarknochens. Erfolgt keine Behandlung, so manifestiert sich schon bei 30-jährigen Patienten fortgeschrittener Zahnverlust. Bakteriologisch zeigt insbesondere die nichtadhärente subgingivale Plaque eine markant veränderte Zusammensetzung der Flora. Fast drei Viertel der gesamten subgingivalen Plaque bestehen aus gramnegativen, anaeroben, beweglichen Stäbchen und Spirochäten. In den aktiven Phasen dominieren Bakterienformen wie *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* und *Treponema denticola* (NISENGARD ET AL. 1988). Die supragingivale Plaque kann dabei in nur geringen Mengen vorhanden sein und derjenigen des Gesunden oder des Gingivitispatienten ähneln.

Eine seltene, dritte Form der Parodontitis ist die juvenile Parodontitis (LJP=localised juvenile Periodontitis). Ihr Anteil beträgt weniger als 1% (PAGE & SCHROEDER 1982). Sie beginnt ab dem 12. Lebensjahr und befällt typischerweise die mittleren Inzisivi und ersten Molaren. Klinisch zeigt sich extremer Knochenabbau, oft bis zum Apex. Bakteriologisch manifestiert sich eine Dominanz von Capnocytophagen, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens* und *Bacteroides intermedius* (NEWMAN & SOCRANSKY 1977, RATEITSCHAK ET AL. 1984, SLOTS & GENCO 1984). Von einer refraktären Parodontitis (RP) wird gesprochen, wenn die parodontale Erkrankung trotz Therapie nicht zum Stillstand kommt. Die vorherrschenden Mikroorganismen scheinen hier *Bacteroides gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, und *Fusobacterium nucleatum* zu sein (GENCO ET AL. 1990). Aber

auch eine geschwächte Immunabwehr des Patienten scheint eine Rolle zu spielen (PAGE ET AL. 1983, LOB & RUCKDESCHEL 1995).

Mit Parodontalerkrankungen assoziierte Keime

Bakterien	LJP	RPP	AP	RP	AB	ANUG
Actinobacillus actinomycetemcomitans	+	+	+	+	-	-
Bacteroides gingivalis	-	+	+	+	+	+
Bacteroides intermedius	+	+	+	+	+	+
Bacteroides forsythus	-	-	+	+	-	-
Bacteroides ssp. (nicht pigmentiert)	-	-	+	+	-	-
Capnocytophaga ssp.	+	-	-	-	-	-
Eikenella corrodens	+	-	+	+	-	-
Enteric rods & pseudomonas	-	-	-	+	-	-
Eubacterium ssp.	-	+	+	-	-	-
Fusobacterium ssp.	+	+	+	+	-	-
Peptostreptococcus micros	+	+	+	+	-	-
Selenomonas ssp.	+	+	+	-	-	-
Staphylococcus ssp.	-	-	-	-	+	-
Spirochäten (Treponema ssp.)	+	+	+	+	-	+
Wolinella recta	-	+	+	+	-	-
weitere Hefen (Candida ssp.)	-	-	-	+	-	-

- +: Erhöhter Anteil verglichen mit parodontal gesundem Zustand und/oder verbunden mit aktiven Destruktionsphasen
 -: Anwesend in Anteilen entsprechend dem parodontal gesunden Zustand/Gingivitis bzw. nicht entdeckt oder untersucht
LJP= lokalisierte juvenile Parodontitis, **RPP** = Rasch fortschreitende Parodontitis,
AP = Erwachsenenparodontitis, **RP** = Refraktäre Parodontitis,
AB = akuter Parodontalabzeß, **ANUG** =akute nekrotisierende ulzerierende Gingivitis

Aus:

LOESCHE ET AL. (1982, 1985), MASHIMO ET AL. (1983), MANDELL (1984), SAVITT & SOCRANSKY (1984), DZINK ET AL. (1985, 1988), SLOTS (1986), BRAGD ET AL. (1987), DELANEY & KORNMAN (1987), FALKLER ET AL. (1987), LAI ET AL. (1987), MANDELL ET AL. (1987), SWEENEY ET AL. (1987), TANNER ET AL. (1987), HAFFAJEE ET AL. (1988), SLOTS ET AL. (1988), SLOTS & LISTGARTEN (1988).

1.7.2. Diagnostik und Therapie von Parodontalerkrankungen

Mehr als 95% aller Erwachsenen der Bundesrepublik leiden an einer der verschiedenen Formen der Parodontopathien (FLORES-DE-JACOBY 1987, MENGEL ET AL. 1993). Eine Gingivitis ist bereits bei mehr als 60% der 3- bis 6-jährigen Kinder und beinahe bei 100% der 9- bis 12-jährigen zu diagnostizieren (FLORES-DE-JACOBY & MÜLLER 1982, FLORES-DE-JACOBY & JACOBY 1984, FLORES-DE-JACOBY ET AL. 1987, HENNE 1989). Es hat sich aufgrund der umfangreichen Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt, daß ein bestimmtes Bakterium

wohl nicht für die Entstehung von parodontalen Erkrankungen verantwortlich gemacht werden kann. Vielmehr scheinen mehrere Keime für diese Erkrankungen ursächlich zu sein (LISTGARTEN 1976). Ziel jeder erfolgreichen Therapie muß die Entfernung der die Krankheit verursachenden Noxen sein. Konventionelle Methoden wie Scaling und Rootplaning haben sich als Therapien der Wahl in den letzten Jahren durchgesetzt. In den achtziger Jahren lag das Ziel der Parodontaltherapie in der Eliminierung der Zahnfleischtaschen, was durch eine Kombination von Konkremententfernung und anschließendem parodontalchirurgischen Eingriff zu erzielen war. In dieser Zeit zeigte sich, daß der Erfolg einer Parodontalbehandlung in der Beherrschung der subgingivalen Infektion lag und nicht in der Reduktion der Taschentiefen. Somit wurden chirurgische Eingriffe seltener (PAGE 1993). Es sind immer wieder Behandlungsmethoden erdacht worden, um das zeitaufwendige und manuell anspruchsvolle Scaling zu umgehen oder zu ergänzen, wie z.B. Ultraschall- und Pulverstrahlgeräte, oszillierende, schabende und rotierende Instrumente und kurzgepulste Laser.

Gleichzeitig wurde auch die Suche nach diagnostischen Hilfsmitteln, die früheste Veränderungen, welche mit einer Parodontitis einhergehen, intensiviert. Die parodontale Diagnostik kann zum heutigen Zeitpunkt den Schädigungsgrad des Parodontiums mit Hilfe von klinischen, physikalischen, biochemischen und mikrobiologischen Diagnoseverfahren feststellen.

Zur klinischen Diagnostik gehören klassische Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung und Blutung beim Sondieren. Sie werden durch besondere Indizes, wie dem Plaque- oder Blutungsindex festgehalten. Diese Merkmale kennzeichnen jedoch nicht zuverlässig die Bereiche, die zum Zeitpunkt der Untersuchung aktiv destruiert werden oder kurz davor stehen.

In der physikalischen Diagnostik stehen uns computergestützte, kraftkontrollierte Sonden (Florida-Sonde, Interprobe) zur Verfügung. Jedoch vermindern sie sehr das taktile Empfinden des Behandlers. Die konventionelle Röntgendiagnostik gehört zum Standardverfahren (PAGE & DEROUEN 1992). Knöchernen Veränderungen sind auf ihnen allerdings erst dann feststellbar, wenn bereits 30 bis 50% des mineralisierten Knochens verlorengegangen sind. Zukünftig werden bereits Veränderungen um 5% mittels subtraktionsradiographischer Techniken feststellbar sein.

Mit einem Periotemp-Gerät, welches die subgingivale Temperatur mißt, ist der Behandler in der Lage, erhöhte Wärmeentwicklungen in Entzündungsbereichen festzustellen. Es sind zu

diesem Verfahren noch Langzeitstudien nötig, um zu belegen, daß hiermit auch ein erhöhtes Progressionsrisiko verbunden ist.

Bei der biochemischen Diagnostik wird die Sulkusflüssigkeit untersucht. Sie enthält zahlreiche Stoffe, welche die ablaufenden entzündlichen Prozesse widerspiegeln. Diese Testverfahren sind zumeist sehr aufwendig und ihre Aussagekraft bezüglich des Fortschreitens der Erkrankung noch fragwürdig.

Dem Therapeuten stehen mehrere Verfahren der mikrobiellen Diagnostik zur Verfügung. Die Kultivierung auf Nährmedien in mikrobiologischen Labors erlaubt die Identifizierung der Keime und die Herstellung dazugehöriger Antibiotogramme. Als Routineverfahren ist sie jedoch zu teuer. Ihre Anwendung muß daher auf Sonderfälle der parodontalen Erkrankungen beschränkt bleiben. Phasenkontrast- und mit Einschränkungen, die Dunkelfeldmikroskopie erlauben eine Kategorisierung der Keime in die morphologischen Hauptgruppen. Bestimmte Keime lassen sich mittels DNS-Sonden in Speziallabors innerhalb von 1-3 Wochen nachweisen. Sinnvoll können solche Untersuchungen zur Überwachung der Effektivität einer Therapie eingesetzt werden. Die Empfindlichkeit der Erreger auf verschiedene Antibiotika läßt sich durch dieses Verfahren nicht ermitteln. Einige pathogene Bakterien erzeugen trypsinähnliche Enzyme, die bestimmte Substanzen hydrolysieren können. Durch einen sogenannten BANA-Test können diese enzymatischen Aktivitäten von Bakterien ermittelt werden. Wie auch die DNS-Sonden ist der BANA-Schnelltest nur in der Lage, eine kleine Anzahl möglicher Erreger zu identifizieren. Auch hierbei sind Aussagen über mögliche Resistenzen nicht möglich (ARMITAGE 1995).

Parallel zur Weiterentwicklung in der Diagnostik wurden auch Fortschritte im therapeutischen Bereich gemacht. Durch die in den letzten Jahren aufgezeigten Möglichkeiten der Regeneration verloren gegangenen Knochengewebes ist der Gewinn an Attachment eines der primären Ziele der heutigen Parodontaltherapie. Unter günstigen Voraussetzungen kann 60-70 % der verlorenen Knochenhöhe oder des Knochenvolumens durch Maßnahmen, wie den Einsatz von Membranen, der Transplantation von homologen oder heterologen Knochengewebes oder der Auffüllung der Defekte mit knochenbildenden Material, wiedergewonnen werden. In der Literatur wird der lokale Einsatz von Wachstumsfaktoren (BMP = Bone morphogenic proteins) zur Regeneration verloren gegangenen Knochens diskutiert (PAGE 1993, KLOSS & NEUKAMM 1999, TERHEYDEN & JEPSEN 1999).

Das heute allgemein anerkannte konventionelle Behandlungskonzept in parodontologisch orientierten Kliniken und Praxen besteht aus der Entfernung von bakteriell infiziertem und entzündetem Gewebe und der Erhaltung des dabei erreichten Parodontalzustandes. Dieses

Konzept setzt sich aus den drei Abschnitten der Initial-, Korrektiv- und Erhaltungsphase zusammen (LINDHE 1986).

In der Initialphase wird die Anzahl der pathogenen Keime durch die Behandlung der lokalen Infektion der Gingiva, der parodontalen Taschen und der Zahnhartsubstanz reduziert. Die Motivation und Instruktion des Patienten zu einer besseren Mundhygiene unterstützen die Reduktion der Infektionen.

In der Korrektivphase werden die bakteriellen Schlupfwinkel durch konservative parodontale oder chirurgische Maßnahmen entfernt. Dem Patienten wird die Durchführung der Mundhygienemaßnahmen erleichtert.

In der Erhaltungsphase wird der Patient in ein regelmäßiges Recallverfahren eingebunden. Durch eine Überwachung der Blutungsindices werden erneut auftretende Entzündungen erkannt und anschließend therapiert. Taschen, welche tiefer als 5mm sind und Blutungen nach Sondierung aufweisen, werden durch Scaling und Wurzelglätten vor der erneuten Besiedlung von pathogenen Mikroorganismen geschützt. So kann ein weiterer Attachmentverlust verhindert werden. Der Therapieerfolg ist jedoch in allen drei Behandlungsphasen in Frage gestellt, wenn der Patient wegen mangelhafter Aufklärung, Einsicht, und/oder Motivation nicht entsprechend gut mitarbeitet (LINDE & NYMANN 1975).

1.8. Antibiotika in der Parodontologie

1.8.1 Angewendete Antibiotika

In den Vereinigten Staaten sind Tetracycline die am häufigsten angewendeten Antibiotika in der Parodontaltherapie. Tetracyclhydrochloride, Minocycline und Doxycyclin zeigten in vitro, daß sie die parodontalpathogenen Mikroorganismen in ihrem Wachstum hemmen (GORDON & WALKER 1993, SEYMOUR & HEASMUND 1995). Große Wirkung zeigen die Tetracycline besonders auf das Wachstum der schwarz pigmentierten Bakterien und den Spirochäten (MINABE ET AL. 1989). In vielen Studien wird die Anwendung von Tetracyclinen bei der Therapie der refraktären (GENCO ET AL. 1981, LINDHE & LILJENBERG 1984) und der juvenilen Parodontitis (BESSAT 1989, GORDON & WALKER 1993) in ihrem Erfolg propagiert.

Antibiotika-Verschreibungen von Parodontologen in den USA:

Anlässe	1988	1981
% der Parodontologen, die Antibiotika nach parodontologischem Eingriff verschrieben	83	67
Die am häufigsten verordneten Antibiotika	(1) Tetracycline-HCl (2) Doxycycline (3) Penicillin (4) Amoxicillin	(1) Penicillin (2) Tetracycline_HCl
Anzahl der verschiedenen Antibiotika, die den Patienten Verschrieben wurden	312	454

* Fernabfrage von 949 Parodontologen (Daten übernommen von AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY 1989).

Penicillin zeigte in vitro eine Effektivität gegen die meisten grampositiven Erreger und Anaerobier (GORDON & WALKER 1993). Ist das mikrobielle Enzym Beta-Lactamase im Speichel nachweisbar, muß Amoxicillin kombiniert mit Clavulansäure eingesetzt werden. Diese Kombination erweist sich auch als sehr wirkungsvoll bei der Bekämpfung einer gramnegativen Flora, wie beispielsweise bei der Behandlung der refraktären Erwachsenenparodontitis (GORDON & WALKER 1993). Clindamycin, ein Lincosamid, hat sich ebenfalls bei der Behandlung der refraktären Erwachsenenparodontitis bewährt (GORDON ET AL. 1985,1990, GORDON & WALKER 1993).

Metronidazol kann alternativ zu Tetracyclinen oder Penicillinen bei der Therapie der refraktären Parodontitis (BESSAT 1989), der rasch fortschreitenden Parodontitis (HEIJL & LINDHE 1979, LISTGARTEN ET AL. 1979, POLSON ET AL. 1986, BESSAT 1989) und der Erwachsenenparodontitis eingesetzt werden. Es hat eine Indikation, wenn schwarz pigmentierte Bakterien und Spirochäten in der Mikroflora vorherrschen (GORDON & WALKER 1993).

Die Kombination von Metronidazol und Amoxicillin hat einen synergistischen Effekt gegen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Sie ist wirksam bei der Elimination dieser Mikroorganismen und den durch sie verursachten Erkrankungen wie z.B. der juvenilen Parodontitis (ENG ET AL. 1986, VAN WINKELHOFF ET AL. 1989, GORDON & WALKER 1993). Eine starke Wirkung auf viele gramnegative und grampositive fakultativ aerobe Bakterien zeigt das Chinolen Ciprofloxacin (SANDERS 1988). Es eignet sich besonders bei der

Bekämpfung von Infektionen, bei denen Enterobakterien und Pseudomonasspezien beteiligt sind.

Spiramycin, ein Makrolid, stellt sich als besonders effektiv bei der Bekämpfung von Spirochäten dar. Es kann mit Spiramycin in den Studien von CHIN QUEE ET AL. (1988) und AL JOBURI (1989) ein besserer Behandlungserfolg erzielt werden als mit Tetracyclinen.

In einem in vitro Versuch, mit Cephalosporinen, zeigt sich dieses wirkungsvoller bei der Bekämpfung der *Bacterioides gingivalis* und *Bacterioides intermedius* als das traditionell verwendete Tetracyclin, Metronidazol, Ampicillin oder Piperacillin (PAOLANTONIO ET AL. 1990).

Über die Anwendung von Chinolonen, Makroliden und die Kombination anderer Antibiotika wird noch diskutiert (GORDON & WALKER 1993). Die diversen zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse vieler Untersuchungen veranschaulichen, daß die Bakterien verschiedene Empfindlichkeiten gegenüber den aufgeführten Antibiotika zeigen, und sich Behandler nicht auf ein Präparat festlegen kann. In den erwähnten Untersuchungen wird resümiert, daß die Anwendung von Antibiotika bei einigen speziellen Parodontalerkrankungen zur Unterstützung der mechanischen Behandlung nötig ist (BESSAT 1989, GORDON & WALKER 1993, ROSENBERG ET AL. 1993).

Die Auswahl der richtigen Antibiotika sollte sich auf eine mikrobiologische Diagnose, eine Empfindlichkeitstestung und den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten stützen. Es ist nicht richtig, ein Therapeutikum nur auf Grund der klinischen Symptome, eines Röntgenbefundes oder einer mikrobiologischen Untersuchung auszuwählen. Damit riskiert der Behandler eine Ausbildung von Resistenzen und/oder die Förderung des Wachstums anderer pathogener Keime (SLOTS & RAMS 1990). Die Forderung nach einer mikrobiologischen Diagnose und Empfindlichkeitstestung ist jedoch aus zeitlicher und materieller Sicht oftmals nicht einzuhalten.

In vitro Empfindlichkeit von potentiell parodontopathogenen Mikroorganismen gegenüber
verschiedenen Antibiotika

Mikroorganismen	Antimikrobielle Wirkstoffe											
	PEN	AMP	AMX	ERY	TET	MIN	DOX	CLN	MET	CIP	SPI	CEP
Actinobacillus actinomycetemcomitans	1-16*	2-16	1-16	>18	2-8	1-3	6	16-R	32	<1	R	ND
Bacteroides Gingivalis	<1	ND	ND	2	2	2	1	<1	4	<1-2	6	2
Bacteroides Intermedius	5	ND	ND	2	6	<1	3	<1	2	<1	6	2
Bacteroides Melaninogenicus	<1	ND	ND	1	<1	<1	<1	<1	8	3	6	2
Bacteroides oralis	<1	ND	ND	5	24	3	3	<1	2	3	22	2
Capnocytophaga spp.	<1	2	1	2	2-12	1	3	<1	16- <32	<1	6	R
Eikenella corrodens	8-9	4	8	>32	3-32	2-8	6	R	>32- R	<1	R	16
Eubacterium spp.	<1	ND	ND	<1	1	ND	ND	1	R	ND	ND	4
Fusobacterium Nucleatum	2-5	16	2	>32	2	1	2	<1	1	3	R	8
Peptostreptococcus Spp.	2	4	8	8	4	>32	ND	4	1- >32	ND	ND	ND
Selenomonas Sputigena	R	R	>32	>32	16	16	ND	<1	<1	ND	ND	16
Wolinella recta	1	1	1	1	2	1	1	1	2	R	3	16

Die Zahlen geben die geringste erforderliche Hemmkonzentration, um einen Zuwachs von 90% des Bakterienstammes zu unterbinden (ausgedrückt in µg/ml, mit Ausnahme für Penicillin G, das in U/ml angegeben ist) wieder.

ND = nicht ermittelt, R = resistent gegen ...U/ml.,
 PEN = Penicillin G, AMP = Ampicillin, AMX = Amoxicillin, ERY = Erythromycin,
 TET = Tetracycline, MIN = Minocycline, DOX = Doxycycline, CLN = Clindamycin,
 MET = Metroidazole, CIP = Ciprofloxacin, SPI = Spiramycin, CEP = Cephalexin.

Aus:

SLOTS ET AL. (1980), SUTTER ET AL. (1983), BAKER ET AL. (1985), WALKER ET AL. (1985), MIYAKE ET AL. (1988).

Um einen Therapieerfolg aus klinischer und mikrobiologischer Sicht durch die Anwendung von Antibiotika zu erzielen, muß das Medikament auch in ausreichender Konzentration im Sulkusfluid vorhanden sein. Es ist bekannt, daß sich biologische und halbsynthetische Tetracycline im Sulkusfluid in 2- bis 4- fach höheren Konzentrationen anreichern als im Serum (GORDON ET AL. 1981a, PASCALE ET AL. 1986). Minocyclin kann sogar 5-fach höhere Werte im Fluid als im Blut erreichen (CIANCIO ET AL. 1980, CIANCIO ET AL. 1982). Andere Antibiotika, wie Metronidazol, Tinidazol und Rifampicin verteilen sich gleichmäßig im Fluid und im Serum (STOLTZE 1992). Antibiotika wie Erythromycin und Ampicillin sind im Sulkusfluid geringer konzentriert als im Blut anzutreffen (ROTZETTER & CIMASONI 1993). Aufgrund dieser Studien haben einige Antibiotika, wie schon oben beschrieben, höhere therapeutische Verbreitung als andere.

Serum- und Sulkus-Flüssigkeits-Konzentration von ausgewählten Mikroorganismen nach systemischer Gabe von Antibiotika.

Antibiotikum	Dosis (mg)	Wertungs-Zeit (h)	Konzentration (ug/ml)	
			Serum	Sulkus-Flüssigkeit
Penicillin	800 SD	1-4	3.8	ND
Ampicillin	500 SD	1-3	2-4	ND
Amoxicillin	250 SD	1-8	3.5-5	1.5-2.5
	500 SD	1-8	5.5-7.5	3-4
	500 LD	1-8	5.5	3-4
	dann 250 TID	29-56	2.5-3	1.5-2.5
Erythromycin	250 QID	1-8	0.4-4.8	0.4
		24-32	0.4-4.8	0.7
		48-54	0.4-4.8	0.8
Tetracycline	250 SD	3-7	1-2.6	5-12
	500 SD	3-7	1-2.6	5-12
	250 BID	48	0.3-1.5	2-4
	250 QID	48	1.9-2.5	4-8
Minocycline	100 BID	168-192	2.6-3.3	8-15.5
	50 TID	192	2	10.6
Doxycycline	100 BID LD. dann 100 /Tag	24	2.1-2.9	1.2-8.1
		48-105	2.1-2.9	6
Clindamycin	300 SD	1-7	1.9	1-2
Metonidazole	250 SD	2	6.1	3.6
	750 SD	4	8.7-13.8	8.7-13.8
	250 TID	120	14.3	13.7
Ciprofloxacin	500 SD	1.25	2.4	ND
Cephalexin	500 SD	1-3	5-17	ND

ND= (non treatment)= nicht bestimmt, SD= (single dose)= Einzeldosis, LD= (low dose)= Dosismenge,
 BID= (bis in diem)= 2x/Tag, TID= (tris in diem)= 3x/Tag, QID= (quatr in diem)= 4x/Tag.

Aus:

HEIMDAHL & NORD (1979), CIANCIO ET AL. (1980) UND (1982), GORDON ET AL. (1981 a und b), WALKER ET AL. (1981a).
 CRUMP ET AL. (1983), LAYTON ET AL. (1983), GIEDRYS-LEPPERS ET AL. (1985), BRITT & POHLID (1986), PASCALE ET AL.
 (1986), VAN OOSTEN ET AL. 1986, PAPPAS & WALKER (1987).

1.8.2. Systemischer versus lokaler Einsatz von Antibiotika

Die Erkenntnis, daß Parodontalerkrankungen häufig durch spezielle Mikroorganismen verursacht werden (NEWMANN & SOCRANSKY 1977, SLOTS 1977 a und b, LISTGARTEN & HELLDÉN 1978, LOESCHE & SYED 1978, SLOTS 1979, LINDHE ET AL. 1980), warf die Frage auf, ob der lokale oder systemische Einsatz von Antibiotika den Effekt der mechanischen Entfernung von Konkrementen noch steigert:

SLOTS & RAMS (1990) untersuchten gezielt diejenigen Patienten, welche sich gerade in einem aktiven Schub der Parodontitis befanden, oder bei denen die mechanische Entfernung der Konkreme, eventuell kombiniert mit einem chirurgischen Eingriff, nicht zum gewünschten Therapieerfolg geführt hatte. Ihre Untersuchungen ergaben, daß die systemische Gabe von Antibiotika einen größeren Erfolg in der Eliminierung von pathogenen Keimen in tiefen Taschen zeigte, als die lokale Anwendung dieser Mittel. Diese Tatsache führen sie darauf zurück, daß durch die systemische Einnahme immer eine gleichbleibend hohe Konzentration im Blut und im Sulkusfluid vorhanden ist (SLOTS & RAMS 1990).

Auch LOESCHE ET AL. (1991) wies in einer Studie daraufhin, daß die Therapiekombination von Konkremententfernung und systemisch angewendetem Metronidazol einen signifikant besseren Erfolg hat als das alleinige Scaling.

Die systemische Antibiotikatherapie erlaubt die Kombination verschiedener Chemotherapeutika, welche die Eliminierung besonders hartnäckiger und therapieresistenter Keime ermöglicht. Das klassische Beispiel dafür ist hier die Kombination von Metronidazol und Amoxicillin zur Bekämpfung von *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (VAN WINKELHOFF ET AL. 1989).

Als Nachteil der systemischen Antibiotikagabe muß gewichtet werden, daß der gesamte Organismus mit dem Chemotherapeutikum belastet wird, und dabei Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Resistenzbildungen und Superinfektionen auftreten können. Zudem muß sich der Behandler darauf verlassen, daß der Patient das Medikament regelmäßig einnimmt.

Die lokale Anwendung von antimikrobiellen Substanzen bietet den Vorteil, hohe Wirkstoffkonzentrationen mit nur geringen Dosen erreichen zu können, ohne die Normalflora an nicht infizierten Stellen stark zu beeinflussen. GOODSON & TANNER (1992) beschrieben, daß sie durch die Plazierung eines tetracyclinhaltigen Medikamententrägers für 10 Tage im Sulkus eine Konzentration von mehr als 1300µg/ml im Sulkusfluid vorfanden, wohingegen bei systemischer Gabe von Tetracyclin maximale Konzentrationen von 10µg/ml erreicht

wurden. Da der Gesamtorganismus nicht in die Therapie mit einbezogen wird, werden Resistenzbildungen durch intestinale Bakterien vermieden, gastrointestinale Störungen treten nicht auf.

Der größte Nachteil bei der lokalen Applikation ist die schwankende Konzentration des Wirkstoffes am Wirkungsort. Durch Speichel oder Sulkusfluid kann das Chemotherapeutikum schnell abgebaut oder abtransportiert werden. Dadurch besteht die Gefahr, daß an schlecht zugänglichen Stellen und im umliegenden Weichgewebe nicht alle Mikroorganismen erreicht werden und sich resistente Stämme entwickeln. Ein weiterer Nachteil ist die häufig mechanische Irritation der Taschen durch das Anbringen, Austauschen und Entfernen des Pharmakons, welches in Hohlfasern, in Zelluloseacetat-, oder in Methacrylatstreifen, dargereicht werden kann (SLOTS & RAMS 1990, KORNMAN 1993).

Ein weiteres Problem bei der lokalen Behandlung mit Antibiotika ist die Gefahr der Kreuzkontamination parodontaler Taschen durch resistent Keime. In einer Studie aus Dänemark wird dargestellt, daß antibiotikaresistente Keime durch das Kanülenende, mit dem das Antibiotikum in die Tasche appliziert wird, von einer mit resistenten Keimen besiedelten Tasche in eine noch von resistenten Keimen freien Tasche übertragen werden können (PREUS ET AL. 1993). Es ist daher ratsam, die Kanülenspitze auch während einer Behandlung mit Ethanol vor jeder neuen Applikation zu desinfizieren. Bemerkenswerterweise zeigte sich zudem, daß die gegen das Antibiotikum resistenten Keime, die sich am Kanülenende befanden, die Spritzenlagerung von 8 Tagen im Kühlschrank überlebten. Deswegen sollten bei jeder erneuten Sitzung neue Spritzen zur Gelapplikation verwendet werden.

1.8.3. Tetracycline

Wirkungsmechanismus und -spektrum

In den Vereinigten Staaten werden die Tetracycline wegen ihrer hohen Anreicherungsfähigkeit im Sulkus und den guten Therapieerfolgen am häufigsten in der Parodontologie eingesetzt (SLOTS & RAMS 1990). Sie gehören zu der Gruppe der klassischen Breitbandantibiotika, d.h., ihr Wirkungsspektrum ist außerordentlich weit gefächert und bakteriostatisch. Ihre Wirkung scheint auf der Anreicherung von Tetracyclin in der Zelle des Bakteriums zu beruhen. Dabei werden Mechanismen aktiviert, die ein Ausschleusen des Antibiotikums aus dem Zellinneren der Bakterien verhindern. Ist ein bestimmter Tetracyclinspiegel erreicht, kommt die Proteinbiosynthese des Erregers zum Erliegen. Die

Proteinbiosynthese wird primär gehemmt, indem sich das Tetracyclin an die bakteriellen 70 S-Ribosomen bindet. Die hohe Empfindlichkeit der bakteriellen Ribosomen gegenüber dem Tetracyclin einerseits, und die relative Unempfindlichkeit menschlicher Ribosomen andererseits, ergeben den therapeutischen Nutzen der Tetracycline. Bei Überdosierung werden aber auch menschliche Zellen beeinträchtigt, da die Ribosomen menschlicher Mitochondrien denen der Bakterien ähneln (ROSIN & FORTH 1994).

Bei oraler Gabe werden Tetracycline schnell resorbiert. Infolge ihrer Lipophilie diffundieren Tetracycline leicht im Körpergewebe. Es ist das einzige Antibiotikum, welches nach oraler Gabe höhere Konzentrationen im Sulkusfluid erreicht als im Blut (siehe 1.9.2. GORDON ET AL. 1981 b, PASCALE ET AL. 1986). Dieser Effekt beruht auf der Tatsache, daß die Tetracycline sich an Wurzeloberflächen binden können und hier weiter biologisch aktiv sind. Durch den Anheftungsmechanismus entsteht ein Reservoir, da die Sulkusflüssigkeit das Tetracyclin nicht so schnell aus dem Sulkus wegspülen kann (BAKER ET AL. 1983).

Nach neueren Studien sollen die Tetracycline auch in der Lage sein, die von Bakterien gebildete proteolytische Enzyme (Matrixmetallproteinasen), wie z. B. Kollagenasen, in ihrer Aktivität zu hemmen und somit dem Knochenabbau zu stoppen (INGHAM ET AL. 1993, RIFKIN ET AL. 1993). Die Darreichung von niedrigdosiertem, "subletalen" Tetracyclin ("low dose"-Tetracyclin) verringert die Ansiedlungs- und Vermehrungsfähigkeiten einiger parodontopathogenen Bakterien, wie *Bacteroides gingivalis* und *Bacteroides intermedius* (PEROS ET AL. 1985, LANTZ ET AL. 1987).

Desweiteren zeigte sich eine entzündungshemmende Wirkung und die Fähigkeit, die Anheftung der Fibroblasten an der Wurzeloberfläche zu fördern (SEYMOUR & HEASMUND 1995). Problematisch ist die systemische orale Zufuhr der Tetracycline wegen ihrer unerwünschten Nebenwirkungen und möglicher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Es kann unter anderem zu einer Verfärbung von Milchzähnen, einer reversiblen Störung des Knochenwachstums und bei Einnahme während der Stillzeit, zu einer gastrointestinalen Störung bei Kindern führen. Daher stehen derzeit lokal anzuwendende Medikamententräger im Zentrum des Interesses, die eine lokale, langsame und dosierende Abgabe der Tetracycline ermöglichen (SEYMOUR & HEASMUND 1995).

Resistenzentwicklung

Die Bildung von Resistenzen beruht auf eine Permeabilitätsänderung der Zellmembran, die eine Tetracyclinakkumulation intrazellulär verhindert. Eine Resistenzentwicklung gegen

Tetracycline verläuft langsam und schrittweise. Die erworbene Resistenz wird durch Plasmide vermittelt. Diese Resistenzplasmide kodieren ein System, durch welches das bereits aufgenommene Tetracyclinmolekül aktiv und selektiv aus der Bakterienzelle hinausgepumpt wird. So wird die Akkumulation des Antibiotikums im Cytoplasma und seine Bindung an die Ribosomen verhindert (ROSIN & FORTH 1994).

Einige in den letzten Jahren durchgeführte Studien haben gezeigt, daß 90 bis 95% der subgingivalen Flora in vitro empfindlich gegenüber Tetracycline sind und nur eine geringe Bakterienzahl während der Therapie kurzfristig eine Resistenz ausbildet (WALKER ET AL. 1981 b, 1983, 1985, BAKER ET AL. 1985). Zu den empfindlichen Keimen zählen hauptsächlich die gramnegativen Bakterien, wie GOODSON & TANNER (1992) feststellten. In ihrer Studie sprachen vor der Behandlung 98% der Keime auf das Medikament an. Am Therapieende belief sich die Zahl der nicht resistenten Keime auf 88%. Aus der Gruppe der Tetrazycline erzielen die Minocycline und Doxycyclin noch bessere Werte als das Tetracyclinhydrochlorid.

1.8.4. Penicilline

Wirkungsmechanismus und -spektrum

Penicilline mit dem Wirkspektrum des Benzylpenicillins (Penicillin G) sind in Europa aufgrund ihrer hohen Wirkintensität bei geringer systemischer Toxizität das Mittel der ersten Wahl bei der Therapie von Infektionen (LANG 1992). Die Penicilline sind β -Laktam-Antibiotika; sie wirken sekundär bakterizid durch Hemmung der Zellwandsynthese. Angriffspunkt ist die Quervernetzung des Mureinsacculus der bakteriellen Zellwand. Dort binden sie sich an sogenannte penicillinbindende Proteine. Die Reaktion der β -Laktam-Bindung mit dem aktiven Zentrum dieser Proteine blockiert deren Funktion. Es resultieren Deformierungen der Bakterien oder so große Defekte an der Zellwand, daß der hohe osmotische Druck im Inneren der Bakterien die Zytoplasmamembran durch den Defekt vorstülpt, bis sie zerreißt (ROSIN & FORTH 1994). Durch ihre Wirkungsweise sind sie unwirksam gegen zellwandlose Mikroorganismen wie Mykoplasmen, Chlamydien und Pilze (MIKSITS ET AL. 1992). Da Ihre Angriffsorte ebenfalls nicht im menschlichen Gewebe vorhanden sind, sind sie für den menschlichen Organismus ungefährlich.

Im Blut werden die Penicilline in unterschiedlichem Ausmaß an Proteine gebunden, der Konzentrationsspiegel ist im Sulkusfluid wie im Serum gleich hoch. Penicillin V ist aufgrund seiner Säurestabilität oral applizierbar, besitzt aber eine geringere Aktivität als Penicillin G.

Das Wirkungsspektrum des Penicillin G erfaßt insbesondere grampositive Bakterien mit Ausnahme penicillinasebildender Stämme von Staphylokokken und Enterokokken. Es liegt eine örtlich verschiedene Resistenzsituation von Penicillin G vor. Die Häufigkeit der primären Resistenz der Staphylokokken schwankt zwischen 30 %, 50 % und 90 % (ROSIN & FORTH 1994).

Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Penicilline gegenüber Penicillinasen (von Bakterien gebildete Enzyme, die das Penicillin zerstören), wurden die sogenannten penicillinasefesten Penicilline, die Staphylokokkenpenicilline wie das Oxacillin oder Flucloxacillin, entwickelt. Sie sind sehr gut wirksam gegen die penicillinresistenten Staphylokokken oder andere gramnegative Bakterien. Als Nachteil bleibt anzuführen, daß sie ihre Wirksamkeit gegen die anderen penicillinempfindlichen Erreger verlieren.

Durch Einfügung einer Aminogruppe in das Penicillin-G-Molekül entstanden die sogenannten Aminopenicilline (Ampicillin, Amoxycillin und deren Ester). Diese Gruppe weist ein deutlich breiteres Wirkungsspektrum auf, vor allem im gramnegativen Bereich. Sie sind sowohl parenteral als auch oral verabreichbar. Die Empfindlichkeit gramnegativer Mikroorganismen gegen Ampicillin und Amoxicillin ist unterschiedlich; beide Chemotherapeutika besitzen das gleiche Wirkungsspektrum. Diese Gruppe der Penicilline kommt in der Parodontologie hauptsächlich zum Einsatz (WALKER ET AL. 1983, 1985).

Ein wesentlicher Vorteil des Amoxicillins ist die fast vollständige Resorption nach oraler Gabe. Die Blutspiegelmaxima liegen nach 2 Stunden mehr als doppelt so hoch wie nach der gleichen Dosis Ampicillin. Der beschriebene Wirkungsmechanismus der Penicilline trifft auch für Ampicillin und Amoxicillin zu. Eine Sensibilisierung gegen das Penicillin-Grundmolekül verbietet den Einsatz dieser beiden Penicillin-Derivate.

Resistenzentwicklung

Für die Resistenz gegen Betalactamantibiotika ist eine Kette von verschiedenen Mechanismen verantwortlich:

1.: Durch Veränderung der Permeabilität der äußeren Bakterienzellmembran kommt es zu einer verminderten Antibiotikapenetration. Während das Therapeutikum bei grampositiven Erregern seinen Wirkungsort leicht erreicht, weil dieser außerhalb der Membran liegt, muß es

bei gramnegativen Erregern erst durch eine äußere Membran hindurch in den periplasmatischen Raum gelangen, um die penicillinbindenden Proteine (PBP) auf der inneren Zellmembran zu erreichen. Die äußere Membran stellt für hydrophile Substanzen wie den Betalactamen eine erhebliche Penetrationsbarriere dar. Die Permeabilität der Membran wird durch spezielle Proteine, sogenannte "Porine" bestimmt, welche wassergefüllte Kanäle bilden. Porinveränderungen können eine verminderte Durchlässigkeit für Betalactame bewirken. Außerdem kann die Struktur der PBP verändert werden, so daß eine verminderte Affinität des Therapeutikums zur Zelle besteht.

2.: Einige Spezies grampositiver und -negativer, aerober und anaerober Bakterien besitzen die Fähigkeit, Betalaktamasen zu bilden. Es handelt sich hierbei um Enzyme, die bei der enzymatischen Inaktivierung des Penicillins eine entscheidende Rolle spielen, indem sie den Betalaktamring hydrolytisch öffnen oder durch kovalente Bindung die Betalaktamantibiotika am Zugang zu den PBP hindern. Die Fähigkeit, diese Enzyme zu bilden ist entweder chromosomal kodiert oder durch Plasmide von einem Bakterium aufs andere übertragen worden (siehe 1.2.1.). Die Produktion dieser Enzyme ist der wichtigste Faktor beim Zustandekommen von Betalaktamresistenzen (DESGRANDCHAMPS 1992).

Die Betalactamaseempfindlichkeit von Penicillinen wurde durch den Zusatz von Clavulansäure oder Sulbactam reduziert. Das Präparat Augmentan® (Amoxicillin in Kombination mit dem Kaliumsalz der Clavulansäure) war erfolgreich bei der Behandlung der refraktären Parodontitis mit vornehmlich grampositiver subgingivaler Flora (WALKER ET AL. 1987, MAGNUSSON ET AL. 1989).

1.8.5. Lincomycingruppe

Wirkungsmechanismus und -spektrum

Aus der Gruppe der Lincomycine wird das Clindamycin in der Parodontologie verwendet, weil es ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen in der Sulkusflüssigkeit erreicht, gut Knochen- und Weichteilgewebe penetriert und die meisten parodontopathogenen Keime zu hemmen vermag.

Lincomycin und Clindamycin wirken auf gleiche Weise gegen ein nahezu identisches Keimspektrum. Bei empfindlichen Bakterienzellen binden sich die Lincosamide an die 50 S-Untereinheiten der Ribosomen. Dadurch kommt es zu einer Störung der Proteinsynthese und

in Folge zu einer Bakteriostase; bei hohen Dosierungen wirken Lincomycine auch bakterizid (ROSIN & FORTH 1994).

Clindamycin ist säurestabil und kann per os verabreicht werden. Oral eingenommen wird Clindamycin zu 75-90% resorbiert und in der Leber metabolisiert, wobei bioaktive und inaktive Metabolite entstehen. Diese reichern sich in Granulozyten und an Makrophagen an; aus diesem Grund läßt es sich auch in Abszessen in hohen Konzentrationen nachweisen. Die Halbwertszeit liegt bei drei Stunden, bei einer maximal erreichbaren Serumkonzentration nach ein bis zwei Stunden (nach mittlerer therapeutischer Dosis). Ausgeschieden wird es hauptsächlich über die Niere, zum kleineren Teil über den Stuhl.

Das Wirkungsspektrum von Clindamycin ist auf grampositive Kokken (außer Enterokokken) und verschiedene gramnegative, obligat anaerobe Keime begrenzt (GORDON & WALKER 1993, ROSIN & FORTH 1994). Bei den Aerobiern ist es wirksam gegen:

Staphylokokken, Streptokokken, *Mycoplasma pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae* und bei den Anaerobiern gegen: Bakteroidesspezies, Fusobakterien und Clostridien. Als therapieresistent stellten sich *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und *Eikenella corrodens* heraus (WALKER ET AL. 1985, SAUVETRE ET AL. 1993, ROSIN & FORTH 1994).

Resistenzentwicklung

Resistenz wird durch Plasmidübertragung induziert. Nachgewiesen sind plasmidvermittelte RNA-Methylasen, die durch Methylierung der Bindungsstellen die Affinität der Lincosamide an die Zellmembran vermindern (ROSIN & FORTH 1994). Primärresistenzen im Wirkungsspektrum sind selten. Eine Erregerresistenz entwickelt sich -vor allem bei Staphylokokken- relativ rasch und betrifft dann die ganze Gruppe.

1.8.6. Metronidazol

Wirkungsmechanismus und -spektrum

SHINN 1962 (SHINN ET AL. 1962) entdeckte den positiven Effekt des Metronidazols auf die Vincent'sche Erkrankung (die damalige Bezeichnung für ANUG) bei der Behandlung einer Vaginitis. Seitdem ist es das Mittel der Wahl (SHINN ET AL. 1962, DAVIES ET AL. 1964, DURCKWORTH ET AL. 1966) bei der Behandlung dieser Erkrankung. In Tierversuchen wurde

festgestellt, daß eine bereits vorhandene Gingivitis oder Parodontitis durch die Gabe von Metronidazol sowohl klinisch als auch mikrobiologisch verbessert werden kann (HEIJL & LINDHE 1979, LISTGARTEN ET AL. 1979, POLSON ET AL. 1986). Weitere klinische Studien bei der Behandlung von fortgeschrittenen Parodontitiden oder Parodontitsrezidiven bestärken diese guten Ergebnisse (LINDHE ET AL. 1983a,b,c, JOYSTON-BECHAL ET AL. 1984, LOESCHE ET AL. 1984, FLORES-DE-JACOBY & HARTMANN 1987).

Im zahnmedizinisch therapeutischen Dosierungsbereich werden bakterizide Wirkungen erreicht. Es hat eine sehr hohe orale Bioverfügbarkeit bei einer Plasmahalbwertszeit von sechs bis acht Stunden. Die maximale Serumkonzentration wird nach etwa einer Stunde erreicht.

Metronidazol wird nach oraler Einnahme bis zu 80 % resorbiert. Nur etwa 8 % des Metronidazols erscheint unverändert im Urin, der größte Teil wird in der Leber metabolisiert und renal eliminiert.

Die Plasmakonzentration von Metronidazol ist nach oraler oder intravenöser Gabe kaum unterschiedlich. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 6-8 Stunden. Nach einer Dosis von 500mg werden durchschnittlich Konzentrationen von 20-40µg/ml im Organismus erreicht. Die minimale Hemmkonzentration von Metronidazol beträgt 0,5-1µg/ml. Bei dieser Konzentration sind besonders Stäbchen, z.B. *Bacteroides fragilis*, und andere anaerobe pathogene Erreger empfindlich. Eine mäßige Empfindlichkeit zeigen Actinomyceten. Bei einmaliger lokaler Applikation von Metronidazol liegt die Wirkstoffkonzentration nach 24 Stunden noch immer über der minimalen Hemmkonzentration (STOLTZE 1992). Bei der systemischen Gabe des Metronidazols ist die antimikrobielle Aktivität des Medikamentes sehr eng gefaßt. Eine sehr gute Wirkung hat es gegen Trichomonaden, Amöben und anderen Protozoen, wobei die minimale Hemmkonzentration im Blut etwa 6µg/ml beträgt (JOLLES 1977). Metronidazol hat keinen Einfluß auf Aerobier und fakultativ anaerobe Keime (MITCHELL 1984). Das Bakterium *Fusobacterium nucleatum* ist in der Lage, Metronidazol zu inaktivieren und dadurch andere subgingivale Organismen zu schützen (LACROIX & MAYRAND 1989).

Als kleine, bei physiologischem pH-Wert ungeladene Moleküle verteilt sich der Wirkstoff sehr gut im Gewebe und penetriert leicht durch Zellmembranen. Nitroimidazole sind nicht antimikrobiell wirksam. Sie sind lediglich die stabilen, penetrationsfähigen Ausgangsstoffe, aus denen intramikrobiell (intrazellulär) hochwirksame, die DNA angreifende Metabolite entstehen können. Schädigende Derivate resultieren, wenn die Nitro- Gruppen nicht oxidiert, sondern vorwiegend reduktiv verstoffwechselt werden. Der anaerobe Energietransfer begünstigt den Abbau der Nitro- Gruppen. Sauerstoff dagegen schützt durch Reoxidation

partiell, indem er toxische Nitroderivate reduziert. Die enzymatische Reduktion führt über mehrere reaktive Zwischenstufen -Nitroradikalen- letztlich zum reaktiven Amin. Die reaktiven Zwischengruppen können mutagen sein und zusätzlich durch mikrobielle Enzyme weitere mutagene Aktivierungen erfahren. In Bakterien führt diese Wirkung zu DNA-Schäden. In anaerob wachsenden Kulturen setzt nach 2-8 stündiger Metronidazolwirkung ein bakterizider Untergang ein. Menschliche Zellen sind im gut durchbluteten Gewebe durch oxidative Stoffwechselfvorgänge und geringe Nitroreduktaseaktivität geschützt (ROSIN & FORTH 1994). Ein Nachweis mutagener, karzinogener oder kokarzinogener Wirkungen bei Menschen konnte bisher nicht geführt werden. Die prinzipielle Möglichkeit solcher Effekte, die in Tierversuchen nicht ganz und gar belegt wurden, begrenzt jedoch die Dosierungshöhe und Therapiedauer (ROE 1985). Gegen die Gabe von Metronidazol und für ein anderes Anaerobiermittel sprechen eine auch nur leichte Minderdurchblutung des Gewebes oder eine vorherrschende Beteiligung grampositiver (relativ toleranter) Anaerobier z.B.: Peptostreptokokken-, Clostridien-, Actinomyceten-Beteiligung (ROSIN & FORTH 1994).

Resistenzentwicklung

Über Resistenzen von Anaerobiern oder Protozoen gegenüber Metronidazol ist sehr wenig bekannt. Primärresistente anaerobe Stämme sind selten. *Bacteroides melaninogenicus ss. melaninogenicus*, *Bacteroides fragilis*, *Trichomonas vaginalis* und *Heliobacter pylori* sollen besonders bei einer Langzeitbehandlung eine Resistenz erwerben, (MÜLLER ET AL. 1980, AMON & AMON 1983, SPROTT ET AL. 1983, DOMBROWSKI ET AL. 1987, MUSIAL & ROSENBLATT 1989, LOGAN ET AL. 1991, BELL ET AL. 1992, CHIBA ET AL. 1992) für die zwei Mechanismen verantwortlich gemacht werden. Zum einen sollen die Bakterien eine verringerte Fähigkeit erlangen, Metronidazol zu reduzieren und zum anderen soll eine verminderte Aufnahmefähigkeit des Medikamentes in den Mikroorganismus bestehen (TALLY ET AL. 1984).

1.8.7. Zusammenfassung ausgewählter klinischer Studien

Nachfolgend eine tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten klinischen Studien, die sich mit dem Einfluß verschiedener Antibiotika (lokal bzw. systemisch appliziert) auf parodontopathogene Mikroorganismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis befassen.

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	Anzahl Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studien-design	Ergebnisse
1979	Goodson et al.		GI GCI Subging. Plaqueproben, Dunkelfeldmikroskopie, Mikroskopie Bakterielle Kulturen	LOKAL Hohlfasern mit Tetracyclin beladen (Celluloseacetat)		2 Wochen	AP		Durch die einmalige Applikation von Tetracyclin-Hohlfasern können Spirochäten im gingivalen Sulkus eliminiert werden. Eine schnelle Rekolonisation findet nicht statt.
1979	Lindhe et al.	5	PII GI TT Subging. Plaqueproben Dunkelfeldmikroskopie	LOKAL Hohlfasern mit Tetracyclin beladen, 2x, jeweils über einen Zeitraum von 2 Tagen im Sulkus belassen	OHI subging. Scaling 2x	37 Tage	fortgeschrittene chronische Parodontitis	<u>3 Gruppen</u> 1. Scaling 2. Tetracyclin 3. Kontrollgruppe	Der PII näherte sich bei allen Gruppen auf Null. Der GI verbesserte sich bei den dem Scaling unterzogenen und bei den mit Tetracyclin behandelten Regionen. Die Ergebnisse der TT-Messung verhielten sich genauso. Die Tetracyclinbehandlung und das Scaling verursachten eine lang anhaltende Veränderung der subgingivalen Flora. Die Zahl der Kokken stieg an, die Zahl der Stäbchen und Spirochäten nahm ab.
1982	Ciancio et al.	26	TT GI PII GCF Mikroskopie, subging. Plaqueproben	SYSTEMISCH Minocyclin 100 mg, 2x täglich für 7 Tage	1 Quadrant gescalt und Rootplaning	70 Tage	AP	DB	Keine starke Veränderung der TT, Minocyclin u. Scaling/ Rootplaning reduziert den GI, der GCF verbessert sich, der Anteil der beweglichen Organismen wurde weniger.
1982	Kornman & Karl	20	TT BOP PII GCF Subgingivale Plaqueproben Bakterielle Kulturen	SYSTEMISCH 10 Patienten: Tetr. 250mg 4x täglich 1 Woche 250mg 3x tägl. 1 Woche 250mg 2x tägl. 1 Woche 250mg/d für 2-7 Jahre 10 Patienten: Tetr. 250mg/d für 2Jahre Nachuntersuchungen 6 Monate bis 2Jahre später.		4-7 Jahre	vorbehandelte refraktäre Erwachsenen- parodontitis		Eine niedrig dosierte Langzeitanwendung von Tetracyclin bewirkt eine große Anzahl Tetr.-resistenter Mikroorganismen. Bei 4 von 10 Patienten blieb diese Resistenzentwicklung auch nach Beendigung der Tetracyclineinnahme noch längere Zeit bestehen. Es stellt sich aber auch eine Mikroflora ein, die mit der eines gesunden Parodontiums verglichen werden konnte.

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	n Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studien-design	Ergebnisse
1983 b	Lindhe et al.	14	TT AL GI PII Mikroskopie	SYSTEMISCH Tetracyclin 4x 250mg/d dann 250mg/d für 12 Monate	2 Quadranten Scaling	12 Monate	AP	DB	Tetracyclin u. Scaling/Rootplaning reduziert TT, AL, BOP und Anzahl der beweglichen Mikroorganismen besser als nur Scaling und Rootplaning
1983 c	Lindhe et al.	16	TT AL BOP Mikroskopie GI PII GCF	SYSTEMISCH Metronidazol 4x 200mg/d für 14d wiederholt 2x nach zweimonatigem Intervall	Scaling	12½ Monate	AP	DB	Metronidazol u. Scaling/Rootplaning reduziert TT, AL, GI, GCF und Spirochäten besser als nur Scaling/Rootplaning
1983	Rams & Keyes	21	TT	SYSTEMISCH Tetr. 200mg 4x/d für 14d Kontrollgruppe: Placebo		11 Monate	Vorbehandelte Erwachsenenparodontitis	DB	Tetracyclin reduziert TT, mobile Organismen und GCF in den erkrankten Regionen.
1983	Slots & Rosling	6	TT PI GII Suppuration RÖ AL Subging. Plaqueproben Dunkelfeldmikroskopie Bakterielle Kulturen (Aac., Capnocytophaga)	SYSTEMISCH Tetracyclin 250mg 4x/d für 14d	lokal: Betadine- Lösung Subging. Scaling Root- planing	60 Wochen	Lokalisierte refraktäre juvenile Parodontitis		Subging. Scaling u. Rootplaning allein reduziert die Anzahl der subgingival auftretenden Bakterien und verändert die Proportionen der Bakteriengruppen hin zu gesunden Verhältnissen, ist aber nicht in der Lage, Aac. zu eliminieren. Eine Betadinapplikation ist bei der subgingivalen Mikroflora wenig bzw. gar nicht erfolgreich. Systemische Tetracyclingabe bewirkt eine Reduktion von Aac., Capnocytophaga und Spirochäten auf sehr niedrige oder nicht mehr nachzuweisende Niveaus. Trotz Tetracyclingabe bleiben vier Taschen infiziert. Die parodontale Destruktion schritt in diesen Taschen fort.
1984	Addy & Langeroudi	30	Subgingivale Plaqueprobe Dunkelfeldmikroskopie	LOKAL Akrylstreifen Metr. 40% Tetr. 40% für 2-3 d in situ	lokal: Akrylstreifen CHX 40% für 2-3 d in situ OHI	4 Tage	unbehandelte chronische Parodontitis	3 Gruppen	Proportionaler Anstieg der Kokken und Verringerung vor allem der beweglichen Organismen nach Behandlung mit den 3 verschiedenen Pharmaka. Besonders Metronidazol zeigte hervorragende Wirkung gegen Spirochäten.

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	n Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studien-design	Ergebnisse
1984	Loesche et al.	40	TT AL Mikroskopie Subgingivale Plaqueproben	SYSTEMISCH Metronidazol 250 mg 3x/d für 7d	Scaling/ Rootplaning	4-7½ Monate	AP	Partielle DB	Metronidazol u. Scaling/Rootplaning reduziert TT, AL in Taschentiefen größer als 6mm. Metronidazol eliminiert B. gingivalis und große Spirochäten besser als nur Scaling/ Rootplaning
1985	Bragd et al.	10	TT AL BOP GI PII Mikrobiologische Plaque - proben	SYSTEMISCH Tetracyclin 250mg 4x/d für 21d	Scaling	2 Monate	vorbehandelte refraktäre Erwachsenenparodontitis		Tetracyclin verbessert klin. Parameter und unterdrückt Aac., B. gingivalis, B. intermedius zeitweise unter nachweisbare Niveaus.
1985	Goodson et al.	10	subging. Plaqueproben, Dunkelfeldmikroskopie, Probenentnahme vor und nach 1, 3, 6, 9, 12 Monaten	LOKAL Ethylvinylacetatstreifen mit Tetracyclin für 10 d abgedeckt mit Parodontal- verband	2x subging. Scaling	12 Monate	AP	4 Quadranten "single blind" Studie 1.Quadrant: Tetracyclinstreifen 2. Quadrant: Streifen +Scaling 3. Quadrant: Scaling 4.Quadrant: Kontrolle	Intrasukkuläre Tetracyclinkonzentration nach 10 d: 643µg/ml. In den mit Tetracyclin behandelten Taschen wurden Spirochäten, bewegliche und nicht bewegliche Stäbchen signifikant reduziert. Das Scaling bewirkt geringe Veränderungen der subgingivalen Plaque
1985	Gordon et al.	13	TT AL BOP GI PII Suppuration Dunkelfeldmikroskopie	SYSTEMISCH Clindamycin 150mg 4x/d für 7d	Scaling	12 Monate	AP, vorbehandelte refraktäre Erwachsenenparodontitis		Clindamycin u. Scaling/Rootplaning verbessert klinische Parameter, reduziert bewegliche Organismen und die jährliche Rate der parodontal aktiven Taschen von 10,7% auf 0,5%.
1985	Greenwald et al.	6	TT BOP GI PII Suppuration Mikrobiologische Plaque- proben Mikroskopie	LOKAL Tetracyclin in Polypropy- lenfasern 2x in 14d	Scaling/ Rootplaning Kontrollgr.: Parodontal- chirurgie	3 Monate	lokalisierte juvenile Parodontitis		Chirurgie reduzierte die TT besser und eliminierte Aac. in 3/3 positiven Patienten. Lokal gegebenes Tetracyclin konnte Aac. aus keiner Aac. positiven Tasche entfernen.
1985	Mishkin et al.	2	Mikrobiologische Plaqueproben	LOKAL 1% Tetr. mit Ultraschall für je 2 Min appliziert	Scaling Kontrollgr. Scaling u. Placebo	2 Monate	lokalisierte juvenile Parodontitis		Lokal appliziertes Tetracyclin hat keinen Einfluß auf Aac. und B. gingivalis.

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	n Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studiendesign	Ergebnisse
1985	Rams et al.	13	TT AL BOP Dunkelfeldmikroskopie	SYSTEMISCH Tetracyclin 250mg 4x/d für 14d	Scaling	61-72 Monate	AP, vor- behandelte, refraktäre AP		Tetracyclin und Scaling/Rootplaning reduziert TT, AL, BOP, mobile Organismen und GCF bei Patienten, die an der refraktären Parodontitis erkrankt sind.
1986	Hartmann et al.	16	SFFR GI PII TT AL BOP Subging. Plaqueproben Dunkelfeldmikroskopie	SYSTEMISCH Metronidazol 4x200mg für 14d	OHI einmaliges Scaling (eine Kie- ferhälfte)	6 Monate	AP	4 Gruppen 1. Gruppe: subging. Scaling und Metronidazol 2. Gruppe: nur Metronidazol 3. Gruppe: subging. Scaling 4. Gruppe: keine Behandlung.	Selektive Entfernung gramnegativer Anaerobier durch Metronidazol führt bereits zu einer weitgehenden Reduktion der Entzündung.
1986	Mandell et al.	4	AL Mikrobiol. Plaqueproben	LOKAL 25% Tetracyclin in Monolytiefasern für 10d	Scaling Kontrollgr: Scaling und Placebo.	1 Monat	LJP, Patienten mit nachgewies. Aac		Tetracyclin lokal appliziert verringert die Zahl der Aac. und verbessert den AL in Aac. positiven Taschen.
1986	Ohta et al.	5	TT GI PII RÖ Mikrobiolog. Plaqueproben	SYSTEMISCH Clindamycin 150mg 3/d für 5d		3 Monate	AP	DB	Clindamycin reduziert die GI, Spirochäten, B. gingivalis, F. nucleatum, für mindestens 6 Monate. Aac und E. corrodens nehmen unter Clindamycingabe zu

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	n Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studien-design	Ergebnisse
1986	Walsh et al.	18	PII BOP TT AL Subging. Plaqueproben Dunkelfeldmikroskopie Bakterielle Untersuchung	SYSTEMISCH Metronidazol 2g 1 Dosis	OHI Subging. Scaling	3 Monate	AP	Gruppe 1: Metronidazol, 6 Pat. Gruppe 2: Scaling, 6 Pat. Gruppe 3: Kontrolle, 6 Pat.	Einmalige Metronidazolgabe führt nach einem Monat zu klinischen Verbesserungen und Veränderungen der subging. Bakterienflora, welche nach 3 Monaten jedoch nicht mehr erkennbar sind. Nach Scaling waren die positiven Veränderungen auch nach 3 Monaten deutlich zu sehen. Keine Veränderungen in Kontrollgruppe
1987	Chin Quee et al.	50	TT AL GI PII Mikroskopie	SYSTEMISCH Rodogyl 3 Tab. 2x/d (1Tab: Metr. 25mg + Spiramycin 750.000 IU)	Scaling Kontrollgr.: Scaling u. Placebo	6 Monate	AP	DB	Rodogyl u. Scaling/Rootplaning reduzieren AL und Spirochäten besser als alleiniges Scaling/Rootplaning.
1987	Heijl et al.	10	TT BOP Mikroskopie Mikrobiol. Plaqueprobe	LOKAL 25% Tetracyclin in monolytischen Fasern für 10d	Scaling eines Quadranten Kontrollgr.: Scaling	62 d	AP	1. Gruppe: Tetracyclin/Scaling 2. Gruppe: Scaling	Keine starke Reduktion der TT in beiden Gruppen. Tetracyclin u. Scaling/Rootplaning eliminierten Bakteroidespezies und schwarzpigmentierte Bakteroidespezies.
1987	Sznajder et al.	10	TT GI PII Mikroskopie SFFR	SYSTEMISCH Spiramycin 1000mg 3x/d dann 1000mg 2x/d für 4d	Placebo	1 Monat	AP	DB	Spiramycin ohne Scaling/Rootplaning verringert TT, GI, PII und bewegliche Mikroorganismen besser als die Gabe von Placebo.
1988	Bueno et al.	10	AL Mikroskopie Mikrobiol. Plaqueproben	SYSTEMISCH Augmentan© 250mg 3x/d für 14d	Scaling	12 Monate	AP refraktäre Erwachsenenparodontitis		Augmentan© und Scaling verbesserten 3x schneller den Attachmentlevel als eine Behandlung nur durch Scaling. Es reduzierte die Erkrankungshäufigkeit und veränderte die subgingivale Flora zu einer, in der Streptokokken und Actinomyces ssp. dominierten
1988	Chin-Quee et al	79	TT AL GI BOP SFFR PII Mikroskopie	SYSTEMISCH Spiramycin 1000mg 3x/d dann 1000mg 2x/d für 14d	Scaling Kontrollgr.: Placebo	1 Monat	AP	DB	Keine klinischen Veränderungen. Spiramycin verringerte die Spirochäten
1988	Gusberti et al.	5	TT AL BOP PII Mikroskopie Mikrobiol. Plaqueproben	SYSTEMISCH Metronidazol 250 mg 3x/d für 10d	Scaling	9 Monate	AP refraktäre Erwachsenenparodontitis		Metronidazol u. Scaling reduzieren TT, AL, BOP, Spirochäten, B. gingivalis und Fusobakterien spp. für mindestens 9 Monate.

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	n Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studien-design	Ergebnisse
1988	Haffajee et al.	33	AL Mikrobiol. Plaqueproben	SYSTEMISCH Tetracyclin 250mg 4x/d für 21d	Chirurg. Maßnahmen	6 Monate	AP refraktäre Erwachsenenparodontitis		Reduzierte AL, Aac., W. Recta; keine Veränderungen bei den schwarzpigmentierten Bakteroidesspezien.
1989	Fiehn & Westergaard	8	AL Mikrobiol. Plaqueproben Mikroskopie	SYSTEMISCH Doxycyclin 100mg/d für 21d	Scaling	12 Monate	AP refraktäre Erwachsenenparodontitis		Doxycyclin u. Scaling reduzierten die Zahl der Spirochäten und die Schwere der Erkrankung
1989	Hull et al.	8	TT BOP Mikrobiol. Plaqueproben	SYSTEMISCH Tetracyclin 250mg 4x/d für 14d oder Augmentan [®] 250mg 3x/d für 14d	Scaling	98 Tage	generalisierte juvenile Parodontitis		Tetracyclin und Augmentan [®] verbesserten die klinischen Parameter und reduzierten die schwarzpigmentierten Bakteroidesspezien und Fusobakterien nucleatum.
1989	Minabe et al.	11	BOP Mikroskopie Mikrobiol. Plaqueproben	LOKAL Tetracyclin in resorbierbarem Kollagenfilm alle 7d für 28d.	Kontrollgr.: Placebo	21 Tage	AP		Tetracyclin reduzierte Bakteroides spp. und Spirochäten.
1989	Mombelli et al.	10	TT AL BOP PII Mikroskopie Mikrobiol. Plaqueproben	SYSTEMISCH Ornidazol 500mg 2x/d für 10d	Scaling	11 Monate	AP refraktäre Erwachsenenparodontitis		Ornidazol reduzierte TT, AL, BOP, bewegliche Bakterien, B. gingivalis, B. intermedius und E. corrodens für wenigstens 11 Monate.
1989	Van Winkelhoff et al.	11 GJP 11 LJP	TT BOP Mikrobiol. Plaqueproben	SYSTEMISCH Metronidazol 250mg u. Amoxicillin 375mg 3x/d für 7d	Scaling	9-11 Monate	generalisierte juvenile Parodontitis, lokalisierte juvenile Parodontitis		Metronidazol und Amoxicillin verbesserten klinische Parameter und unterdrückten Aac. und B. gingivales unter nachweisbaren Level für mindestens 11 Monate.

Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis

Jahr	Autor	n Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studien-design	Ergebnisse
1990	Goene et al.	4	TT AL BOP RÖ Subgingivale Plaqueproben Bakterielle Kulturen speziell für Aac.	SYSTEMISCH Minocyclin 100mg für 14d Durch diese Medikation konnten keine stabilen Verhältnisse erreicht werden: Aac. war noch nachweisbar Metronidazol 250mg u. Amoxycillin 375mg 3/d für 7d.	Subging. Scaling Rootplaning	12 Monate	Fortgeschrittene Erwachsenen-Parodontitis		Nach der systemischen Gabe von Metronidazol und Amoxycillin war bei allen 4 Patienten eine signifikante Verbesserung der klinischen Verhältnisse eingetreten. Auch mehrere Monate später konnte Aac. bei den Patienten nicht mehr nachgewiesen werden.
1990	Topoll et al.	10	TT Subging. Bakterienabstrich: Bacteroides ging. (9/20) F.nucleatum (13/20) Streptococcus intermedius (13/20)	SYSTEMISCH Penicillin 8 Pat. Tetracyclin 2 Pat.		1 Tag	Fortgeschrittene chronische Parodontitis		Vor der Abstrichentnahme aus den Parodontalabzessen hatten die Pat. 1-3 Wochen Tetr. oder Penicillin eingenommen. Die Proben ergaben, daß 55%(11/20) der Bakterien aus dem Abstrich resistent gegen die Antibiotika waren. Das zeigte, daß Pat., die systemisch Antibiotika nehmen, ohne sich einer prof. Zahnreinigung zu unterziehen und an einer fortgeschrittenen chronischen Parodontitis leiden, häufig nach der Medikation an multiplen Parodontalabzessen erkranken, da diese Antibiotika die subging. Flora dahingehend verändern, daß Abszesse entstehen können.
1991	Abu Fanas et al.	8	BOP TT Subging. Plaqueproben Schwarzpigmentierte Bacteroides ssp. F. nucleatum andere Anaerobier	SYSTEMISCH Tetracyclin 250mg 4x/d Amoxycyclin 250 mg 4x/d (+Clavulansäure)	Scaling Rootplaning	16 Wochen	rasch fortschreitende Parodontitis		Beide Behandlungen waren gleich erfolgreich in der Verbesserung der klinischen Parameter und der Veränderung der subging. Flora. Der MIC blieb konstant während der ganzen Behandlungsdauer für B. gingivalis, B. intermedius, F. nucleatum bei der Gruppe, die Amoxycyclin und Clavulansäure zu sich genommen hat. Bei der Tetracyclingruppe war ein Anstieg der MIC's zu verzeichnen
1991a	Goodson et al.	113 aus 5 Städten	TT BOP AL PII Subging. Plaqueproben Bakt. Kulturen DNA-Probenanalyse aus Aac., Pg., Pi., E. corrodens, W. recta,-F.nucleatum Erhebung kli. Parameter vor u. nach 30 u. 60 Tagen	LOKAL Ethylvinylacetatstreifen mit 25% Tetracyclin für 10d mit Cyanoacrylatadhäsiv befestigt					

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	n Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studien-design	Ergebnisse
1991 b	Goodson et al. b	107 aus 5 Städten	Mikrobiol. Untersuchungen nach der voranstehenden Studie	LOKAL Ethylvinylacetatstreifen mit 25 % Tetracyclin für 10d mit Cyanoacrylat-adhäsiv befestigt.	OHI Profession. Zahnreinigung	60 Tage	AP 44% vorbehandelt	4 Gruppen: 1. Tetr.-Streifen 2. Kontr. Streifen 3. Scaling/Rootplaning 4. Kontrollgruppe	Zur Ausgangsuntersuchung waren 70% der Taschen infiziert mit Pi., F.nucleatum, 50% mit Pi., E.corrodens, 36% mit W. recta und 11% mit Aac. Die durchschnittliche Anzahl der Bakterien in den Plaqueproben betrug für F.nucleatum, Pg. und Pi. 10 ⁶ . Für E.corrodens, W.recta und Aac. waren die Werte 10fach geringer. Tetra-cylinstreifentherapie und Scaling verringerten die Anzahl der infizierten Taschen. Bei den unbehandelten Taschen und bei denen mit Kontrollstreifen therapierten änderte sich die Infektionsrate nur unwesentlich.
1991	Larsen	5	Subging. Plaqueproben Abstriche von der Zunge Tonsillen	LOKAL Doxycyclin	Scaling	52 Wochen	Fortgeschrittene chronische Parodontitis		Die Resistenzen der Bakterien gegenüber Doxycyclin wuchsen von 1% bis auf 35% an, gingen jedoch nach der 13. Woche wieder zurück. Die grampositiven Kokken bildeten mit 73%-94% den Hauptanteil der resistenten Bakterien. Doxycyclintherapie führt also zu einem vorübergehenden Anstieg der resistenten Keime in der Mundflora.
1991	Loesche et al.	39	Subging. Plaqueproben	SYSTEMISCH Metronidazol 250 mg1x/d für 7d	Scaling Rootplaning Kontrollgr.: Placebo		AP	DB	Bei den Nachuntersuchungen zeigte sich, daß die Gabe von Metronidazol und Scaling/Rootplaning einen chirurgischen Eingriff verglichen zur Behandlung Placebo u. Scaling/Rootplaning stark reduziert. Metronidazol hat die Spirochäten zu 90% reduziert.

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	n Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studien-design	Ergebnisse
1992	Atiken et al.	23	PII GI SFFR AL Im Rhythmus von 2 Monaten Untersuchung auf Pg., Pi., Aac., F.nucleatum, E. corro- dens, Spirochäten	SYSTEMISCH Doxyc. 200mg Anfangsdosis, dann 100mg/d für 3 Wochen. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung Metronidazol 250mg 3x/d für 10d.	Placebo Subging. Scaling, Rootplaning alle 2 Monate	14 Monate	refraktäre AP		Placebo u. Metronidazol: 5 Pat.(42%) wiesen trotzdem aktive Paro- dontitisschübe auf. <u>Doxyc. u. Metronidazol:</u> 1 Pat. (9%) aktive Parodontitis, die parodontopathogenen Mikroorganismen waren deutlich reduziert. Nach 7 Monaten verwischte sich das Unter- suchungsergebnis zwischen beiden Unter- suchungsgruppen.
1992	Freeman et al.	30	GI PII TT BOP SFFR GCF Mikrobiol. Untersuchung auf Aac., Pi., Pg.	SYSTEMISCH Minoc. 100mg/d für 8d oder 200mg/d für 8d		15 Tage	AP	DB	An 8 Tagen betrug die Konzentration des Minocyclins 100 mg, 4,77 µg/ml, an Tag 15 4,30 µg/ml. Bei Minocyclin 200 mg betrug die Konzen- tration 5,97 µg/ml und 4,17 µg/ml. Die Nebenwirkungen waren bei der 200mg Gruppe höher. In beiden Gruppen ver- besserten sich die klinischen Parameter, Pg. und Pi. an Tag 8 noch nachweisbar.
1992	Goodson & Tanner	3	3x subging. Plaqueproben	LOKAL Tetracyclinfäden		6 Monate	AP	3 Termine <u>Nach 1 Woche</u> Plaqueprb. auf Resist. allgem. geprüft <u>Nach 1 Monat</u> 2. Plaqueprb. auf Resist. bei grampositi- ven Organismen geprüft <u>Nach 6 Monaten</u> 3. Probe auf Resist. bei gramnegati- ven Organismen geprüft	Nach der Tetracyclinbehandlung zeigte sich eine Woche später ein Anstieg der Resisten- zen gegenüber Tetracyclin. 1 Monat später sind die Resistenzwerte wieder auf das Ausgangsniveau gesunken. Grampositive Kokken sind besonders resistent gegenüber Tetracyclin. Gramnegative Spezies: 88% der Bakterien sind 6 Monate nach Tetr. Behandlung sensibel; vor der Behandlung 98%.
1992	Loesche et al.	33	TT AL BOP RÖ Furkationsbefall Bakt. Untersuchung	SYSTEMISCH Metronidazol 250mg 3x/d für 7d	Placebo oder Subging. Scaling, Rootplaning OHI Einschleif- therapie ggf Chirurgie.	2 Jahre 6 Wochen	Fortgeschrittene Erwachsenenparo- dontitis	DB	4-6 Wochen nach Metronidazolgabe Reduktion der TT, AL.-Gewinn, Klinische Verbesserungen, Zahl der Spirochäten, Selemonaden, bewegl. Stäbchen und Pi erniedrigt, Erhöhung des Kokkenanteils. Ergebnis blieb für längere Zeit bestehen.

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	n Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsform	weitere Therapie	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studiendesign	Ergebnisse
1992	Okuda et al.	30	Subging. Plaqueproben vor u. nach 1, 3, 6 Monaten bakt. Kulturen Dunkelfeldmikroskopie	LOKAL Minocyclinpuder oder Placebopuder mit Hilfe von Spritze appliziert.	Rootplaning	15 Tage	AP	DB	Minocyclingruppe: Nach 3 Monaten Spirochäten u. bewegliche Stäbchen stark reduziert. Schwarzpigmentierte Bacteroides spp. und Pi. nur noch in geringem Umfang nachweisbar. Erhöhung der Kokkenzahl nach 1, 3, 6 Monaten. Placebogruppe: Rootplaning allein konnte Zahl der Spirochäten nach 1, 3, 6 Monaten reduzieren. Durch Minocyclin konnte das Ergebnis jedoch verstärkt werde.
1992	Pedrazzoli et al.	24	TT BOP Subging. Plaqueproben Mikrobiol. Untersuchung Resistenzbest. Pi., Pg., Aac. auf Metronidazol.	LOKAL Metronidazolgel 25% 2x wöchentlich	Subging. Scaling, 1x/Woche	175d	AP	Split-mouth-design	Beide Behandlungsarten sind gleich effektiv. Reduktion der TT, BOP, schwarz pigmentierter Anaerobier, Pi., Spirochäten. Keine Ausbildung von Resistenzen gegenüber Metronidazol.
1992	Stoltze	12	GCF vor u. nach 4, 8, 12, 24 und 36 h	LOKAL Metronidazolgel 25%		36 Stunden	Chron. Parodontitis		24 Stunden nach einmaliger Metronidazolapplikation (25%) liegt die Konzentration in den Taschen noch über der MIC 50 für parodontopathogene Mikroorganismen.
1992	Van Winkelhoff et al.	118	TT AL BOP RÖ Subging. Plaqueproben Mikrobiol. Untersuchung auf Aac, Pi., Pg.	SYSTEMISCH Metronidazol 250 mg und Amoxicillin 375 mg 3x/d für 7d	OHI Subging. Scaling	5 Monate	Lokalisierte juvenile Parodontitis generalisierte Parodontitis refraktäre Parodontitis	3 Gruppen	Signifikante Reduktion der TT und Gewinn an klin. Attachment bei allen Pat. Bei 96,6% der Pat. Aac.-Elimination. 4 Pat. nach Behandlung immer noch positiv auf Aac. Es lagen Metronidazolresistenzen vor.
1992	Wade et al.	73	Subging. Plaqueproben	LOKAL Tetracyclinfäden Metronidazol-fäden	Rootplaning CHX-Fäden	12 Wochen	Refraktäre Erwachsenenparodontitis	6 Gruppen 1. CHX - Fäden 2. Metronidazol - Fäden 3. Tetr.- Fäden 4. Rootplaning 5. Rootplaning und Metronidazol - Fäden 6. Kontrollgruppe ohne Behandlung	Tetr.-Fäden, Metronidazol-Fäden, Rootplaning u. Metronidazol-Fäden waren am effektivsten in der Veränderung der mikrobiellen Flora. Nach 4 Wochen war die Flora wieder bei ihren Ausgangswerten. CHX hatte überhaupt keine Wirkung auf die Flora und Tetr. die stärkste, verursachte aber auch die meisten Resistenzen.

**Klinische Studien über den Einfluß systemisch oder lokal dargereicherter Antibiotika
auf parodontopathogene Organismen bei mäßig bis schweren Formen der adulten Parodontitis**

Jahr	Autor	Anzahl Patienten	Auswertungskriterien	Antibiotika und Darreichungsformen	weitere Therapien	Dauer der Studie	Parodontitisstatus	Studien-design	Ergebnisse
1993	Christerson & Zambon	6	TT BOP GI AL Subging. Plaqueproben, Aac. Kontrolle 3 Monate vorher u. 3, 6, 12, 24 Mo- nate später.	SYSTEMISCH Tetracyclin HCl 250mg 4x/d ca 8 Wochen oder bis Aac. nicht mehr nachweisbar.	OHI Profession. Zahnreini- gung	24 Monate	lokalisierte juvenile Parodontitis		3 Mon. vor Behdlg. TT unverändert, 12 Mon. nach Behdlg. TT signifikant reduziert (von 7,1 auf 5,1 mm); AL-Gewinn von 1,4mm. 3 von 6 Pat. nach 8 Wochen noch Aac. posi- tiv. 4 Probanden nach 12 Mon. noch Aac. positiv. Es besteht Relation zwischen mittlerer Anzahl von Aac. in den Taschen u. mittlerer Veränderung des AL's.
1993	Listgarten et al.		196 subging. Plaqueproben 1. Bakteroides Forsythus 84% 2. Spirochäten 83% 3. Bewegliche Bakterien 76% 4. Fusobakterium spp. 68% 5. Porphyromonas ging. 63% 6. Campylobacter rectus 47% 7. Capnocytophaga spp. 38% 8. Prevotella intermedia 28% 9. Peptostreptococcus micr. 18% 10. Aac. 16% 11. Candida 14% 12. Enteric rods. (Darmbakt.) 9% 13. Staphylococcus spp. 5,6% 14. E. corrodens 3% 15. Staphylococcus aureus 1,5% 16. Enterococcus spp. <1%	Auf Nährboden Tetracyclin Penicillin G Metronidazol			Refraktäre Erwachsenen- parodontitis		Enteric rods., Fusobakterien spp., Capnocytophaga spp., Staphylokokken und Aac. zeigten sich gegen Tetracyclin, Penicillin G und Metronidazol resistent. Campylobacter rectus schien keine Resistenzen aufzuweisen. Nicht sensibel reagierten Porphyromonas gingivalis und Bakteroides forsythus. Das Ergebnis zeigt, daß eine große Zahl von Bakterien, die mit der rasch fortschreitenden Erwachsenenparodontitis in Zusammenhang gebracht werden, eine variable Resistenz gegenüber den üblicherweise benutzten Antibiotika haben. Vor jeder Therapie sollte daher ein Sensibilitätstest erfolgen.
1993	Müller et al.	33	TT BOP PH GI AL Subging. Plaqueproben Bakt. Kulturen	SYSTEMISCH Minocyclin HCl 200 mg/d für 3 Wochen Minocyclin HCl 200 mg/d für 2 Wochen	OHI Prophylaxe wöchentlich Subging. Scaling, Rootplaning nach 6 Wochen Chirurgie, wo Taschen > 5mm und BOP positiv.	24 Monate	Aac.-assoziierte Parodontitis	4 Gruppen	Eine kombinierte antibiotische, mechanische und chirurgische Therapie ist nicht in der Lage, Aac. vollständig zu eliminieren. Zwei Jahre nach Behandlungsende waren Proben positiv. Nur bei lokalisierten Formen konnten Erfolge erzielt werden, bei generalisierten/schweren Formen konnte Aac. nicht entfernt werden.
1993	Tenen- baum et al.	11	GCF Blutproben vor und nach Behandlung 1, 2, 3, 6, 9, 12, 36, 48, 60, 72 h	SYSTEMISCH Secnidazol 2g		72 Stunden			Höchste Konzentrationen im Blut nach 2h (40,5 +/- 9,4 µg/ml). In der Sulkusflüssigkeit nach 1h (26,4 +/- 7,0 µg/ml). Halbwertszeit der Ausscheidung, im Blut 28,8h, in der Sulkusflüssigkeit 30,4h.

In den Tabellen benutzte Abkürzungen:

Aac:	Actinobacillus actinomycetemcomitans	Rö:	Röntgenbilder
AL:	Attachmentlevel	SBI:	Sulcus bleeding index
AP:	Adulte Parodontitis	SFFR:	Sulcus fluid flow rate
Amoxyc:	Amoxicillin	spp:	spezies
B. gingivalis:	Bacteroides gingivalis	subging.:	subgingival
B. intermedius:	Bacteroides intermedius	syst.:	systematisch
BOP:	Bleeding upon probing	tägl.:	täglich
Beh.:	Behandlung	TT:	Taschentiefe
Clind:	Clindamycin	Tetr.:	Tetracyclin
CHX:	Chlorhexidindigluconat	V. recta:	Veillonela recta
chron.:	chronisch	Zst:	Zahnstein
chirur.:	chirurgisch		
d:	Tag		
DB:	Doppelblindstudie		
Doxyc:	Doxycyclin		
E. corrodens:	Eikenella corrodens		
fortgeschr.:	fortgeschritten		
F. nukleatum:	Fusobacterium nucleatum		
GCF:	Gingival crevicular fluid		
GI:	Gingivalindex nach Loe & Silness 1964		
Gr.:	Gruppe		
h:	Stunde		
Kontrollgr.:	Kontrollgruppe		
LJP:	Lokalisierte juvenile Parodontitis		
Metr.:	Metronidazol		
mikrobiol.:	mikrobiologisch		
Minoc.:	Minocyclin		
OHI:	Oral hygiene instructions		
PAR:	Parodontitis		
Pat.:	Patient		
PI:	Plaque-index nach Silnes & Loe 1963		
Pg:	Porphyromonas gingivalis		
Pi:	Prevotella intermedia		

1.8.8. Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Studie soll die Wirksamkeit eines 25%-igen Metronidazolgels, das in Kombination mit einer Scaling/Rootplaning-Behandlung verabreicht wird, mit alleinigem subgingivalen Scaling ohne Medikation verglichen werden.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Studienaufbau

An der Studie nahmen 24 Patienten der parodontologischen Abteilung des medizinischen Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde teil. Die Patienten litten zu Studienbeginn an einer mäßig bis schweren Form der Erwachsenenparodontitis. Bei der vorliegenden Studie sollten zwei Behandlungsmethoden miteinander verglichen werden. Bei den beiden Methoden handelt es sich um eine Therapie mittels Scaling und Rootplanning (S-Gruppe) und einer Kombinationstherapie von lokal verabreichtem Metronidazol und Scaling/ Rootplanning (SG-Gruppe). Beide Behandlungsarten wurden an jedem Patienten durch die Anwendung des "Split-mouth"-Prinzips durchgeführt. Bei jedem Patienten wurden zwei Quadranten einer subgingivalen Scalingbehandlung mit Wurzelglättung und zwei Quadranten einer Kombination aus Scaling- und Metronidazolbehandlung unterzogen. Die Beobachtungszeit erstreckte sich über einen Zeitraum von 365 Tagen, in dem die Patienten insgesamt neunmal untersucht wurden. Die Untersuchung war randomisiert. Die Studie hatte das Einverständnis der Ethikkommission der Universität Marburg und orientierte sich sowohl an der Deklaration von Helsinki II, als auch an den EU-Richtlinien für die Durchführung klinischer Untersuchungen.

2.2. Auswahl der Patienten

Vom zufällig ausgewählten Patientengut waren 13 Patienten männlichen Geschlechtes. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 40 Jahren (25-63 Jahren). 12 (50%) waren Raucher, 11 (46%) hatten bereits an Parodontalbehandlungen teilgenommen, diese lagen jedoch mindestens ein halbes Jahr zurück. Zu den Patienten der Recallgruppe gehörten 10 (42%).

Teilnahmebedingung für die Studie war, daß an mindestens zwei Zähnen pro Quadranten, an wenigstens einem der vier Meßpunkte, eine Tasche von 5mm oder mehr bestanden, die gleichzeitig eine Blutung nach Sondieren aufwies. Außerdem durfte ein halbes Jahr vor Behandlungsbeginn kein subgingivales Scaling und keine Antibiotikatherapie durchgeführt worden sein, und keine Allergie gegen Metronidazol vorliegen. Die Patienten durften nicht jünger als 18 Jahre sein und mußten nach vorheriger Aufklärung über den Studieninhalt

schriftlich ihr Einverständnis erklären. Ausschlußkriterien von der Studie waren das Vorliegen von schweren Allgemeinerkrankungen, anderen Formen der Parodontitis, eine Schwangerschaft bzw. Stillzeit.

2.3. Klinische Untersuchung

In einer Eingangsuntersuchung (Tag X), maximal 14 Tage vor Tag 001, wurden die Taschentiefen (TT), der Attachmentlevel (AL) gemessen und Bluten nach Sondieren (Bleeding on Probing, BOP) dokumentiert. Darauf folgte an zwei Behandlungsterminen (Tag 001, Tag 007) ein subgingivales Scaling mit Wurzelglättung und die lokale Applikation eines 25%-igen Metronidazolgels in zwei zufällig ausgesuchten Quadranten. Am Tag 014 wurde die Gelapplikation an den ausgesuchten Quadranten wiederholt. In weiteren vier Untersuchungsterminen (Tag 091, 175, 259, 365) wurden, die klinischen Parameter Taschentiefe, Attachmentlevel sowie Bluten nach Sondieren erneut dokumentiert.

Die Messungen fanden an vier Stellen jedes Zahnes statt (mesial, distal, bukkal, lingual/palatinal). Die Sondierungstiefen wurden mittels der Parodontalsonde PCP/ 12 (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA) gemessen. Ihre Spitze hat einen Durchmesser von 0,4mm und ihre Kalibrierung erfolgt in 1mm-Abständen. Trat innerhalb von 10 Sekunden eine Blutung nach Sondierung auf, so wurde dies mit einem positiven Wert 1 vermerkt, eine nicht vorhandene Blutung erhielt den Wert 0. Behandelt wurde jeder Zahn, der mindestens eine Tasche mit der Tiefe von 5mm und eine positive Blutung aufwies.

2.4. Zeitplan der Untersuchung

Tag X: Eingangsuntersuchung, Überprüfung der Zulassungsvoraussetzungen, klinische Untersuchung und Entnahme einer subgingivalen Plaqueprobe zur Dunkelfeldanalyse.

Tag 001: Scalingbehandlung in einem Kiefer und Metronidazolapplikation in dem per Zufallsverfahren (Randomisierung) festgelegten Quadranten desselben Kiefers.

Tag 007: Scaling des verbliebenen Kiefers und Gelapplikation nach dem gleichen Verfahren.

Tag 014: Gelapplikation in den zwei vorher zufällig festgelegten Quadranten.

Tag 028: Kontrolle des Patienten und Erteilung individueller Mundhygiene-Instruktionen entsprechend der Lehrmeinung der parodontologischen Abteilung der Universität Marburg.

Tag 091: Klinische Untersuchung, Instruktion in Mundhygiene und Entnahme von subgingivalen Plaqueproben zur Analyse im Dunkelfeldmikroskop.

Tag 175: Klinische Untersuchung, Instruktion in Mundhygiene und Entnahme von subgingivalen Plaqueproben zur Analyse im Dunkelfeldmikroskop.

Tag 259: Klinische Untersuchung, Instruktion in Mundhygiene und Entnahme von subgingivalen Plaqueproben zur Analyse im Dunkelfeldmikroskop.

Tag 365: Klinische Untersuchung, Instruktion in Mundhygiene und Entnahme von subgingivalen Plaqueproben zur Analyse im Dunkelfeldmikroskop.

Am Tage der Basisuntersuchung (Tag X) wurde an allen nach den Studienkriterien behandlungsbedürftigen Zähnen die Taschentiefe und der Attachmentlevel gemessen, sowie die Blutung nach Sondierung dokumentiert. Zudem wurde für die Analyse im Dunkelfeldmikroskop eine subgingivale Plaqueprobe pro Quadrant entnommen.

Danach schloß sich eine Mundhygieneinstruktion mit Entfernung der sichtbaren Beläge an. Es wurde in der Studie Wert darauf gelegt, daß die Messungen möglichst von ein und derselben Person durchgeführt wurden und von einem weiteren Behandler das Gel appliziert wurde.

Am Tag 001 der Untersuchung erfolgte ein subgingivales Scaling in Ober- oder Unterkiefer. Die Metronidazolapplikation schloß sich jeweils an den behandlungsbedürftigen Zähnen des per Zufallsverfahren (Randomisierung) festgelegten Quadranten an. Das Gel wurde mit der Paroject[®]-Spritze (Rönvig Dental, Daugaard; Dänemark) mit stumpfer Kanüle appliziert. Die Scalingbehandlung wurde nach der in der Abteilung üblichen Vorgehensweise durchgeführt

Die Patienten wurden dann gebeten, Zahnseide und Interdentalbürstchen für die nächsten zwei Tage nicht zu benutzen.

Am Tag 007 erfolgte eine Säuberung der behandlungsbedürftigen Parodontaltaschen des verbliebenen Kiefers und die zweite Gelapplikation an den Zähnen des Ober- oder Unterkiefers. Beim darauffolgenden Termin (Tag 014) fand die dritte Gelapplikation an dem zuvor festgelegten Quadranten statt. Nach 28 Tagen wurde die Mundhygiene kontrolliert und

der Patient nach unangenehmen Folgeerscheinungen befragt und untersucht. Die Tage 091, 175, 259 und 365 waren Follow-up Untersuchungen. Zu diesem Zeitpunkt fand jeweils die Untersuchung der klinischen Parameter einschließlich individueller Mundhygieneinstruktionen und die Befragung der Patienten über ungewöhnliche Beobachtungen im Zahn-, Mund und Kieferbereich statt. Zudem wurde eine subgingivale Plaqueprobe zur Analyse im Dunkelfeldmikroskop entnommen. Die klinische Untersuchung erfolgte durch die Messung sowohl der Taschentiefen (TT) als auch des Attachmentlevels und der Feststellung der Blutung nach Sondierung (BOP). Wenn die Patienten aus allgemeinärztlichen Gründen Medikamente einnehmen mußten, wurde dieses in den Studienunterlagen vermerkt.

2.5. Mikrobiologische Untersuchung

In der Basisuntersuchung Tag X (vor dem Scaling/Rootplaning) und in den Follow-up Untersuchungen, Tag 091, 175, 259, 365 (nach Scaling/Rootplaning und Gelapplikation) wurden vier subgingivale Plaqueproben mit Hilfe steriler Papierspitzen entnommen. Die Zähne an denen die Proben entnommen wurden legte der Behandler am Tage der Basisuntersuchung anhand der angefertigten Röntgenbilder fest. Ausgewählt wurde in jedem Quadranten ein Zahn mit dem röntgenologisch größten parodontalem Einbruch.

2.5.1. Subgingivale Plaqueentnahme

Damit die Plaqueprobe aus dem subgingivalen Bereich nicht durch Speichel oder supragingivale bzw. marginale Plaquemikroorganismen kontaminiert wurden, mußte der entsprechende Zahn vorher supragingival gereinigt und mit Hilfe von Watterollen und Warmluftpüster trockengelegt werden. Nach der Sammeltechnik nach SLOTS (1977 a) wurde eine sterile Papierspitze (sterilized absorbent paper points, Interstate drug exchange, Amityville, NY, USA) in den tiefsten Punkt des Sulkus oder der Tasche eingeführt und dort für etwa 30 Sekunden belassen. Die Papierspitze wurde dann sofort in ein steriles Eppendorf-Röhrchen mit 0,05ml steriler Ringerlösung überführt und konnte dort maximal 60 Minuten aufbewahrt werden.

Die Kulturlösung wurde in Anlehnung an LISTGARTEN & HELLDÉN (1978) und nach FLORES-DE-JACOBY & MÜLLER (1982) folgendermaßen hergestellt:

200mg Gelatine werden in 20ml sterilisierter Ringer-Lösung (Infusionslösung) gelöst. Innerhalb von 20 Minuten wird die Lösung unter ständiger Bewegung mittels eines Magnetrührers bis knapp unterhalb des Siedepunktes erhitzt und dann nach Abkühlung auf Zimmertemperatur in sterile Eppendorf- Röhren verteilt. Um die Gefahr eines Absterbens oder unkontrollierten Vermehrens einiger Bakterien oder des Verlustes ihrer Beweglichkeit so gering wie möglich zu halten, mußten die entnommenen Proben innerhalb einer Stunde ausgewertet werden (FLORES-DE-JACOBY et al. 1987). Der Ansatz der Lösung erfolgte vor jeder Untersuchung neu.

2.6. Metronidazolgel

Das in der Studie applizierte 25%-ige Metronidazolgel besteht aus Mono- und Triglyceriden als Trägersubstanz und Metronidazolbenzoat (40%) als Therapeutikum. Das Gel hat die Eigenschaft, sich im ersten Augenblick der Applikation durch den Kontakt mit der Körperwärme zu verflüssigen, um sich dann unter Zutritt von Wasser in einen zähen, kaugummiartigen Zustand zu verwandeln und langsam seine wirksame Substanz freizusetzen. Monoglyceride besitzen durch ihre polare Molekülstruktur die Fähigkeit, in Verbindung mit Wasser verschiedene flüssige Kristallformen auszubilden. Mit der Bildung dieser verschiedenen Kristallformen kommt es zu der oben beschriebenen Verfestigung des Monoglyceridwassergemisches.

Bei dem von uns verwendeten Dentalgel handelt es sich beim Monoglycerid um ein Glycerylmonooleat (GMO). Um den Schmelzpunkt herabzusetzen und damit eine bessere Applizierbarkeit des Dentalgels zu erreichen und um die in Bezug auf die Medikamentenfreisetzung bevorzugte reverse hexagonale Kristallstruktur vermehrt bilden zu können, wurde dem Dentalgel Sesamöl beigefügt (NORLING ET AL. 1992). Sesamöl besteht aus Triglyceriden der Öl- und Linolensäure. Das verwendete Metronidazolbenzoat ist ein Salz des Wirkstoffes Metronidazol und hat den Vorteil, daß es auf Grund seiner geringeren Wasserlöslichkeit zu einer verlangsamten Freisetzung des Wirkstoffes kommt. Durch im Sulkusfluid befindliche Esterasen wird das Metronidazolbenzoat langsam aufgespalten und damit die wirksame Komponente, das Metronidazol, freigesetzt. Die Mono- und Triglyceride werden durch Enzyme, abgegeben von neutrophilen Granulocyten und Bakterien, abgebaut. Aufgrund dieser biologischen Abbaubarkeit besitzt das Dentalgel gegenüber anderen lokalen Medikamententrägern den Vorteil, daß eine zweite Behandlungssitzung zwecks Entfernung

des ausgelaugten Medikamententrägers entfällt. Für diese Darreichungsform besteht das europäische Patent EP 126751.

Das Gel befindet sich in standardisierten 1,8ml Karpulen, welche 1mg Gel enthalten. Verabreicht wird das Gel in die Parodontaltaschen mit einem Parojekt® Applikator (Rønvig Dental, Daugaard; Dänemark). Eine stumpfe Kanüle wird vorsichtig bis zum Boden der parodontalen Tasche geschoben, um dann das Gel rund um den Zahn zu applizieren, bis es am Gingivalsaum sichtbar wird.

Seit 1995 ist das Medikament auf dem Markt unter dem Namen Elyzol® erhältlich (KLINGE & UHLEMANN 1995).

2.7. Mikroskopische Auswertung der subgingivalen Plaque

Es wurde ein Tropfen der subgingivalen Plaque-Suspension mit einer Tuberculinspritze auf einen sauberen Objektträger (76 x 26mm) gebracht und mit einem sauberen Deckgläschen (26 x 21mm) abgedeckt. Eine Auswertung und Auszählung von jeweils 200 Keimen erfolgte mit einem Dunkelfeldmikroskop (Leitz, Wetzlar) bei 1000-facher Vergrößerung. Die Auswertung des Bildes, das im Dunkelfeldmikroskop erschien, erfolgte nach zwei Verfahren: Bei einem "stehenden" Bild wurden die Bakterien gezählt, die sich im Mikroskop darstellten. Bei zu geringer Bakteriendichte wurden mehrere Bilder ausgezählt. Fand sich eine Flüssigkeitsströmung unter dem Deckgläschen vor, handelte es sich um ein "fließendes" Bild und es wurden die Organismen gezählt, die zwischen zwei festen Punkten durchtraten. Die Auszählung erfolgte mit einem Digitalzählgerät "Ferrari".

2.7.1. Klassifikation der subgingivalen Bakterienflora

Nach LISTGARTEN & HELLDÉN (1978) werden die subgingivalen Mikroorganismen in 9 Kategorien eingeteilt. In unserer Studie differenzierten wir 8 verschiedene Gruppen, wobei sich folgende Einteilung ergab:

Kokken und kokkoide Zellen:

Runde oder ovale Zellen mit einem Durchmesser von ca. 0,5-1,0µm. Zellen, die maximal zweimal so lang wie breit sind, fallen ebenfalls in diese Kategorie.

Diplokokken werden nur als eine Zelle gezählt, da eine genaue Unterscheidung nicht möglich ist.

Unbewegliche Stäbchen (gerade und gebogene):

Die geraden Stäbchen sind $1\mu\text{m}$ breit und höchstens sechsmal so lang wie breit. Größere Zellen sind innen dunkel und außen von einer feinen, hellen Linie umgeben. Kleine Stäbchen sind im Dunkelfeld vollständig hell. Die Zellen haben immer rechtwinklige oder abgerundete Zellenden und sind immer unbegeißelt.

Gebogene Stäbchen haben etwa die gleiche Größe wie Gerade. Im Gegensatz zu den geraden Zellen ist bei ihnen aber eine deutliche Beugung festzustellen.

Bewegliche Stäbchen:

In dieser Gruppe werden alle beweglichen Keime mit Ausnahme der Spirochäten, also bewegliche gerade oder gebogene Stäbchen, bewegliche fusiforme Bakterien, bewegliche Filamente oder bewegliche kokkoide Zellen, zusammengefaßt.

Diesen Zellen ist es möglich, eine Bewegung gegen den Flüssigkeitsstrom vorzunehmen.

Kleine Spirochäten:

Es sind bakterienähnliche Organismen, sehr dünn, schraubenförmig mit relativ vielen Windungen und einer maximalen Länge von $10\mu\text{m}$.

Mittlere Spirochäten:

Diese Organismen sind ebenfalls sehr dünn, haben eine Länge von $15\mu\text{m}$ und weisen eine etwas weitere Windung als die kleinen Spirochäten auf.

Große Spirochäten:

Sie sind bis zu $20\mu\text{m}$ lang und relativ dick ($0,5\mu\text{m}$). Sie besitzen eine doppelt konturierte, helle äußere Begrenzung sowie einige, teilweise mehr wellenartige Windungen.

Fusiforme Bakterien:

Diese sind sehr schlanke an ihren Enden zulaufende "spindelförmige" Stäbchen, die im Dunkelfeld völlig weiß erscheinen. Sie sind $5-10\mu\text{m}$ lang und $0,5\mu\text{m}$ breit.

Filamente:

Es handelt sich hierbei um große, gerade Stäbchen, die mehr als sechsmal so lang wie breit sind. Sie erscheinen innen dunkel und sind von einer feinen, hellen Linie begrenzt. Manchmal können Verzweigungen oder eine Ausbildung von Septen beobachtet werden.

2.7.2. Erläuterung der Funktion eines Dunkelfeldmikroskopes

Bei der Dunkelfeldmikroskopie sind die Kondensatoren des Mikroskopes so konstruiert, daß nur Randstrahlen für die Bildentstehung genützt werden, zentrale Strahlen sind ausgeblendet. Das Gesichtsfeld bleibt ohne Objekt dunkel. Befinden sich dagegen in der Flüssigkeit zwischen Objektträger und Deckglas korpuskuläre Elemente, so wird der Lichtstrahl in seinem Verlauf abgelenkt (Reflexion, Brechung), und ein Eindringen in das Objektiv ist möglich. Der Beobachter sieht hell leuchtende Strukturen auf tief dunklem Grund. Das Dunkelfeldmikroskop bildet damit die Grenzen zwischen optisch unterschiedlich dichten Phasen ab (z.B. Kulturlösung gegenüber Mikroorganismen der Plaque).

Es gilt zwischen dem Immersions- und Trockenfeldkondensatoren zu unterscheiden. In der vorliegenden Studie wurden Immersionsdunkelfeldkondensatoren verwendet. Bei diesem Mikroskop muß zwischen Kondensator und Objektträger mit einer Immersionsflüssigkeit eine blasenfreie Verbindung hergestellt werden, um die Lichtstrahlen überhaupt ohne Totalreflexion an der Kondensatoroberfläche in das Präparat übertreten lassen zu können.

Dann stellt man die Objektebene mit einem schwächeren Objektiv scharf ein, senkt den Kondensator, bis das Immersionsmedium die Unterseite des Objektträgers erreicht und sich hier gleichmäßig ausbreitet. Durch Heben und Senken des Kondensators sucht man nun die Ebene der größten Helligkeit und zentriert eventuell noch mit Hilfe von Stellschrauben.

Durch die Dunkelfeldabbildung verbessert man nicht das Auflösungsvermögen der Mikroskope, sondern stellt nur das Vorhandensein kleiner, eventuell sogar submikroskopischer Teilchen dar, sofern zwischen diesen und dem umgebenden Medium Unterschiede im Brechungsindex bestehen. Von diesen Partikeln erhält man keine Abbildungen, sondern das Aufleuchten weist lediglich auf ihr Vorhandensein hin, da sich der Gangunterschied des Lichtes ändert. In vorliegendem Falle konnten die verschiedenen Formen der Mikroorganismen, deren Bewegungen und Bewegungsänderungen durch kein anderes Medium besser dargestellt werden.

2.8. Statistische Auswertung

Bei der statistischen Analyse wurden von jedem Patienten an jedem Behandlungstag ein Mittelwert des jeweiligen klinischen Parameters (Attachmentlevel, Sondierungstiefe, Blutung nach Sondieren) berechnet. Zur Erstellung der Statistik wurden die Zähne herangezogen, die zu Behandlungsbeginn eine Taschentiefe von mindestens 5mm an wenigstens einem der vier Meßpunkte und eine positive Blutung nach Sondierung aufwiesen.

Die hier verwendeten Tests, der Friedman Two Way Anova und der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney, sind parameterfreie Tests. Sie werden angewendet, wenn mehrere Variablen vorhanden sind, die nicht normal verteilt sind und wenn überprüft werden soll, ob sie in irgendeiner Weise voneinander abhängig sind. Die Werte, die an den verschiedenen Behandlungstagen (001, 091, 175, 259, 365) bei der Untersuchung des Attachmentlevels und der Taschentiefen gemessen wurden, sind im Wilcoxon Test statistisch verarbeitet und miteinander verglichen worden. Graphisch wurden die Meßwerte durch den Medianwert dargestellt. Dieser Wert wird dann herangezogen, wenn die erzielten Ergebnisse sehr gestreut in mehrgipfligen Verteilungen vorliegen (SACHS 1992). Die Werte bei der Untersuchung der Mikroorganismen dagegen liegen in einer angenähert symmetrischen -eingipfligen-Verteilung vor. Bei eingipfligen Verteilungen ist das arithmetische Mittel (Meanwert) zur graphischen Darstellung geeignet. Der Blutungsindex wird in Werten aus dem Chi-Quadrat-Test graphisch gezeigt. Dieses Testverfahren findet Anwendung, wenn Verteilungen daraufhin geprüft werden sollen, ob sie mit Ergebnissen übereinstimmen, die man aus vorausgegangenen Untersuchungstagen her kennt. Die Statistik wurde vom Hochschulrechenzentrum Marburg durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patienten

An der Studie nahmen 24 Patienten teil. Insgesamt wurden 687 Zahnflächen behandelt. Von diesen sind 346 Flächen mit einem Scaling/Rootplaning und Dentalgel behandelt worden (Gruppe SG). An 341 Flächen fand eine alleinige Scaling/Rootplaningtherapie statt (Gruppe S).

3.1.1. Nebenwirkungen

Mit der Therapie in Zusammenhang stehende klinisch relevante Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden. Allerdings registrierte die Hälfte der Patienten einen bitteren Geschmack unmittelbar nach der Gelapplikation.

3.2. Veränderung der Mikroflora

Die vier bei jedem Patienten entnommenen Plaqueproben stammen von jeweils einer Tasche eines Quadranten. Die entsprechende Parodontaltasche des Zahnes muß mindestens eine Tiefe von 5mm aufweisen. Die Entnahme der Proben findet am Tage 001, 091, 175, 259 und am Tage 365 statt. Die Auswertung der Tabellen und Diagramme demonstriert, daß alle Mikroorganismen durch beide Behandlungsarten in dem Zeitraum vom Tage 001 zum Tage 091 reduziert werden. In den ersten drei Monaten nimmt nur die Zahl der Kokken durch beide Behandlungsarten und die der unbeweglichen Stäbchen in der Scaling/Gelbehandlung geringfügig zu. Die Kokken verringern sich mit dem Tage 091 stetig und liegen am Behandlungstage 365 in der Scaling/Gel-Gruppe 11% und in der Scalingbehandlung 3% unter dem Niveau des Ausgangswertes vom Tage 001. Die Zahl der unbeweglichen Stäbchen liegt am Tage 365 in der Scalinggruppe um 56% und in der Scaling/Gelgruppe um 87% über dem Ausgangswert. Die Zahl der beweglichen Stäbchen nimmt bis zum Tage 175 über das Ausgangsniveau hinaus zu. Dann fällt sie bis zum Tage 365 in der Scalinggruppe um 5% unter den Ausgangswert. Bei der Scaling/Gelgruppe liegt am Tage 365 im Vergleich zum Tage 001 immer noch ein leicht erhöhter Wert von 4% vor. Die Anzahl der kleinen Spirochäten sinkt bei beiden Therapieformen vom Tage 001 bis zum Tage 091, steigt dann

aber wieder stetig an. Am Tage 365 liegt ihr Wert in der Scaling/Gelgruppe 65% und in der Scalinggruppe 79% über den Ausgangszahlen vom Tage 001. Bei den mittleren Spirochäten ist ein Abfall bei beiden Therapien bis zum Tage 175, dann bis zum Tage 365 ein signifikanter Anstieg um 38% in der Scalingtherapie und bei der Scaling/Gelbehandlung um 10% zu erkennen. Die Zahl der großen Spirochäten erreicht während des gesamten Behandlungszeitraumes nicht wieder das Ausgangsniveau vom Tage 001. Bei der Scalinggruppe ist eine Verringerung von 18% und bei der Scaling/Gelbehandlung eine signifikante Reduktion von 45% zu verzeichnen. Die Mikroorganismen der Klassen der Fusiformen und der Filamente erfahren vom Tage 001 zum Tage 091 einen Rückgang und nehmen dann bis zum Tage 365 wieder zu. Die Fusiformen erhöhen sich in der Scaling/Gelgruppe um 66% und in der Scalinggruppe um 103%. Bei den Filamenten ist in der Scaling/Gelgruppe eine Erhöhung um 29% zu beobachten und in der Scaling/Gruppe um 17%. Die Behandlung durch Metronidazol in Kombination mit Scaling erreicht nach 365 Tagen bei den Fusiformen, den mittleren und kleinen Spirochäten keine signifikant besseren Ergebnisse als bei der reinen Scalingtherapie. Die Scalingbehandlung erzielte nur bei den Filamenten und den beweglichen Stäbchen in diesem Zeitraum geringfügig bessere Werte. Nach 365 Tagen befinden sich nur noch die beweglichen Stäbchen durch das Scaling, die Kokken sowie die großen Spirochäten durch beide Behandlungsarten unter den Ausgangswerten vom Tage 001. In der Statistik werden die Meanwerte (das arithmetische Mittel) eines jeden Behandlungstages miteinander verglichen. Es wird der Ausgangswert des Tages 001 in Relation zu den einzelnen Meßwerten der anderen Tage gesetzt. So zeigt sich, ob eine Zu- oder Abnahme gegenüber dem Tage 001 vorliegt. Die Veränderung wird jeweils im Meanwert oder entsprechend als Prozentangabe dargestellt. In der Tabelle I werden die Ergebnisse der zwei verschiedenen Therapieformen Scaling (S) oder Scaling und Metronidazolgelbehandlung (SG) im unmittelbaren Vergleich zusammen dargestellt.

Die Tabellen II und III führen die Ergebnisse der zwei Behandlungsarten getrennt.

Die acht Liniendiagramme der Bakterien befassen sich mit den acht untersuchten Mikroorganismen. Die Diagramme veranschaulichen eine Zu- oder Abnahme der Spezien im Verlaufe des Behandlungszeitraumes. Die Effizienz der beiden Therapieformen Scaling oder Scaling/Gelbehandlung stehen im Vergleich. In den Säulendiagrammen IVa und IVb werden der Mittelwert aus allen Behandlungstagen dem Ausgangswert des Tages 001 gegenübergestellt.

Das darauffolgende Liniendiagramm Va und Vb dokumentiert die Differenz zwischen dem Meanwert vom Tage 001 und dem Meanwert aus allen darauffolgenden Behandlungstagen. Dies geschieht getrennt für jede Therapieform.

Im Liniendiagramm VI und Balkendiagramm VII werden die Werte beider Behandlungsformen ineinander projiziert, so daß die Therapieergebnisse in einer Tabelle gegenübergestellt werden können.

Tabelle I

Quantitätsanalyse der Mikroorganismen Zwei Therapieformen im Vergleich **-Scaling und Scaling mit Metronidazolgel-**

Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisch gemittelt)

Mikro-Organismen	Therapie	Tag 001	Tag 091	Tag 175	Tag 259	Tag 365	Summe der Tageswerte der Tage 001 bis 365	Meanwerte (arithm. Gemittelt) aus der Summe der Tageswerte 001 bis 365	Zunahme / Abnahme der Meanwerte gegen über Tag 001
Filamente	Scaling	2,59	1,9	4,0	4,8	1,97	15,26	3,05	00,46 oder 17%
	Scal.u.Gel	1,71	0,882	2,176	3,176	3,12	11,07	2,21	00,50 oder 29%
Fusiforme	Scaling	0,71	0,294	1,588	2,765	1,85	7,21	1,44	00,73 oder 103%
	Scal.u.Gel	0,77	0,529	1,412	1,588	2,118	6,42	1,28	00,51 oder 66%
Große Spirochäten	Scaling	6,941	1,471	4,706	7,118	6,32	26,56	5,31	-01,63 oder -18%
	Scal.u.Gel	10,0	3,412	3,118	4,882	6,03	27,44	5,49	-04,51 oder -45%
Mittlere Spirochäten	Scaling	10,588	9,353	8,765	20,765	23,328	72,80	14,56	03,97 oder 38%
	Scal.u.Gel	10,353	9,294	9,235	11,0	16,882	56,76	11,35	01,00 oder 10%
Kleine Spirochäten	Scaling	6,88	5,941	11,412	13,471	23,794	61,50	12,30	05,42 oder 79%
	Scal.u.Gel	8,12	8,0	12,176	13,235	25,41	66,94	13,39	05,27 oder 65%
Bewegliche Stäbchen	Scaling	22,88	15,294	24,353	22,059	23,971	108,56	21,71	-01,17 oder -05%
	Scal.u.Gel	23,182	21,059	27,176	25,941	22,676	120,03	24,01	00,83 oder 04%
Unbewegl. Stäbchen	Scaling	13,59	13,235	16,941	25,647	36,412	105,82	21,17	07,58 oder 56%
	Scal.u. Gel	11,47	11,765	17,0	27,235	39,765	107,24	21,45	09,98 oder 87%
Kokken	Scaling	135,82	152,53	128,24	103,41	81,882	601,88	120,38	-15,44 oder -03%
	Scal.u.Gel	135,24	145,06	127,71	112,94	82,15	603,10	120,62	-14,62 oder -11%

Weg der Ermittlung: Aus einer Meßreihe die Summe der Daten bilden, durch die Anzahl der Messungen dividieren (hier durch 5). Ergebnis ergibt den arithmetischen Mittel- oder Meanwert. Den so ermittelten Mittelwert ins Verhältnis zum Ausgangswert setzen, dies zeigt dann die Zu -oder Abnahme gegenüber dem Ausgangswert = 100% entweder direkt als Zahlenwert in Relation zu den Meßwerten oder entsprechend als Prozentangabe.

Tabelle II

Quantitätsanalyse der Mikroorganismen -Therapieform: Scaling und Gel-

Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisch gemittelt)

Zu- und Abnahme der Meanwerte gegenüber dem Ausgangswert Tag 001

Mikroorganismen	Tag 001	Tag 091	Tag 175	Tag 259	Tag 365	Summe der Tageswerte 001 bis 365	Meanwerte (arithmetisch gemittelt) aus der Summe der Tageswerte 001 bis 365	Zunahme Oder Abnahme der Meanwerte gegenüber Tag 001	Zunahme Oder Abnahme in Prozent (%)
Filamente	1,71	0,882	2,176	3,176	3,12	11,07	2,21	0,50	29
Fusiforme	0,77	0,529	1,412	4,588	2,118	6,42	1,28	0,51	66
Große Spirochäten	10,0	3,412	3,118	4,882	6,03	27,44	5,49	-4,51	-45
Mittlere Spirochäten	10,353	9,294	9,235	11,0	16,882	56,76	11,35	1,0	10
Kleine Spirochäten	8,12	8,0	12,176	13,235	25,41	66,94	13,39	5,27	65
Bewegliche Stäbchen	23,182	21,059	27,176	25,941	22,676	120,03	24,01	0,83	04
Unbewegl. Stäbchen	11,47	11,765	17,0	27,235	39,765	107,24	21,45	9,98	87
Kokken	135,24	145,06	127,71	112,94	82,15	603,10	120,62	-14.62	-11

Weg der Ermittlung: Aus einer Meßreihe die Summe der Daten bilden, durch die Anzahl der Messungen dividieren (hier durch 5). Ergebnis ergibt den arithmetischen Mittel- oder Meanwert. Den so ermittelten Mittelwert ins Verhältnis zum Ausgangswert setzen, dies zeigt dann die Zu -oder Abnahme gegenüber dem Ausgangswert = 100% entweder direkt als Zahlenwert in Relation zu den Meßwerten oder entsprechend als Prozentangabe.

Tabelle III

Quantitätsanalyse der Mikroorganismen - Therapieform: Scaling -

Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisch gemittelt)

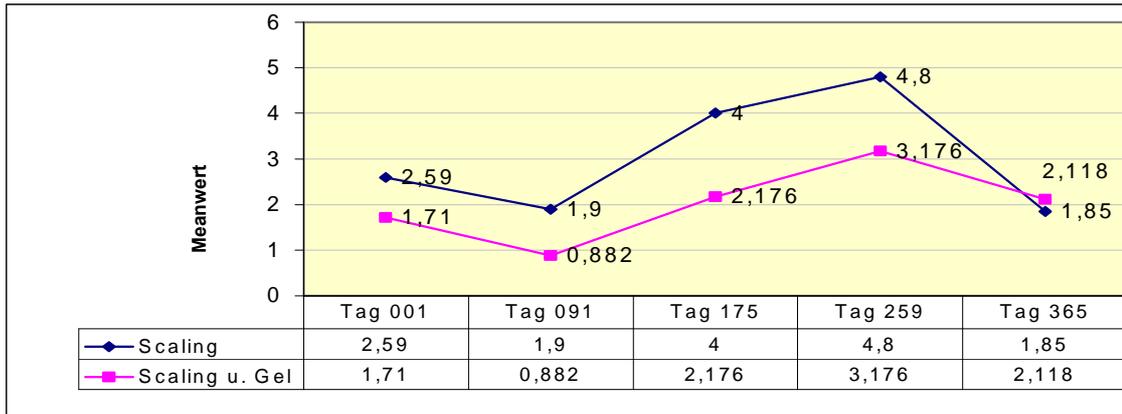
Zu- und Abnahme der Meanwerte gegenüber dem Ausgangswert Tag 001

Mikroorganismen	Tag 001	Tag 091	Tag 175	Tag 259	Tag 365	Summe der Tageswerte 001 bis 365	Meanwerte (arithmetisch gemittelt) aus der Summe der Tageswerte 001 bis 365	Zunahme oder Abnahme der Meanwerte gegenüber Tag 001	Zunahme oder Abnahme in Prozent (%)
Filamente	2,59	1,9	4,0	4,8	1,97	15,26	3,05	0,46	17
Fusiforme	0,71	0,294	1,588	2,765	1,85	7,21	1,44	0,73	103
Große Spirochäten	6,941	1,471	4,706	7,118	6,32	26,56	5,31	-1,63	-18
Mittlere Spirochäten	10,588	9,353	8,765	20,765	23,328	72,80	14,56	3,97	38
Kleine Spirochäten	6,88	5,941	11,412	13,471	23,794	61,50	12,30	5,42	79
Bewegliche Stäbchen	22,88	15,294	24,353	22,059	23,971	108,56	21,71	-1,17	-05
Unbewegl. Stäbchen	13,59	13,235	16,941	25,647	36,412	105,82	21,17	7,58	56
Kokken	135,82	152,53	128,24	103,41	81,882	601,88	120,38	-15,44	-03

Weg der Ermittlung: Aus einer Meßreihe die Summe der Daten bilden, durch die Anzahl der Messungen dividieren (hier durch 5). Ergebnis ergibt den arithmetischen Mittel- oder Meanwert. Den so ermittelten Mittelwert ins Verhältnis zum Ausgangswert setzen, dies zeigt dann die Zu -oder Abnahme gegenüber dem Ausgangswert = 100% entweder direkt als Zahlenwert in Relation zu den Meßwerten oder entsprechend als Prozentangabe.

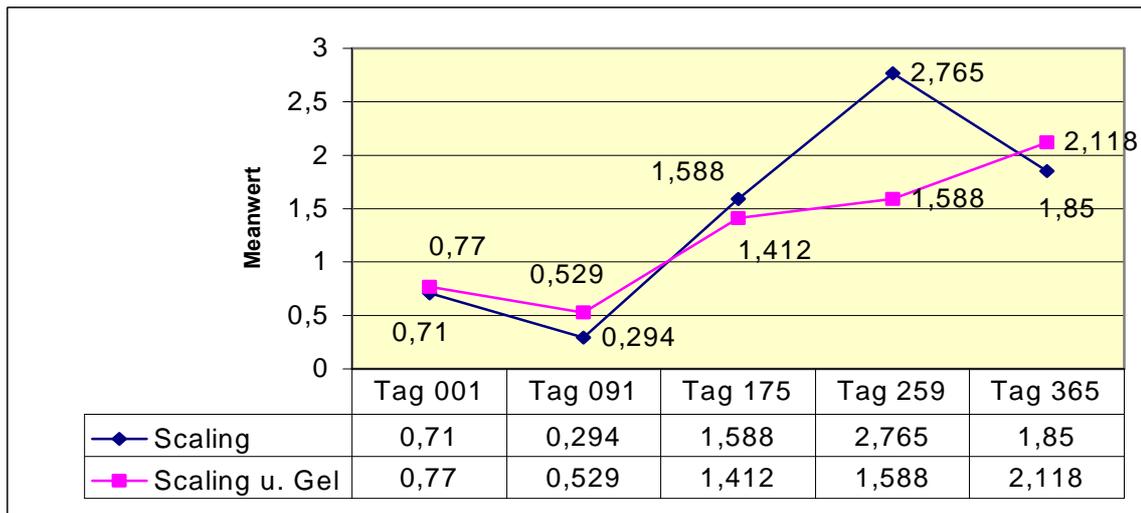
Quantitätsanalyse der Mikroorganismen
Zwei Therapieformen im Vergleich
 Scaling und Scaling mit Metronidazolgel
 Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme
 der Mikroorganismen (arithmetisches Mittel)

Filamente -Tabelle 1-



Therapie	Arithmetisches Mittel der Meanwerte	Ausgangswert des Meanwertes	Differenz zwischen Ausgangs-u. Mittelwert	Zunahme
Scaling	3,05	2,59	0,46	17%
Scaling und Gel	2,21	1,71	0,50	29%

Fusiforme -Tabelle 2-



Therapie	Arithmetisches Mittel der Meanwerte	Ausgangswert des Meanwertes	Differenz zwischen Ausg.-u. Mittelwert	Zunahme
Scaling	1,44	0,71	0,73	103%
Scaling und Gel	1,28	0,77	0,51	66%

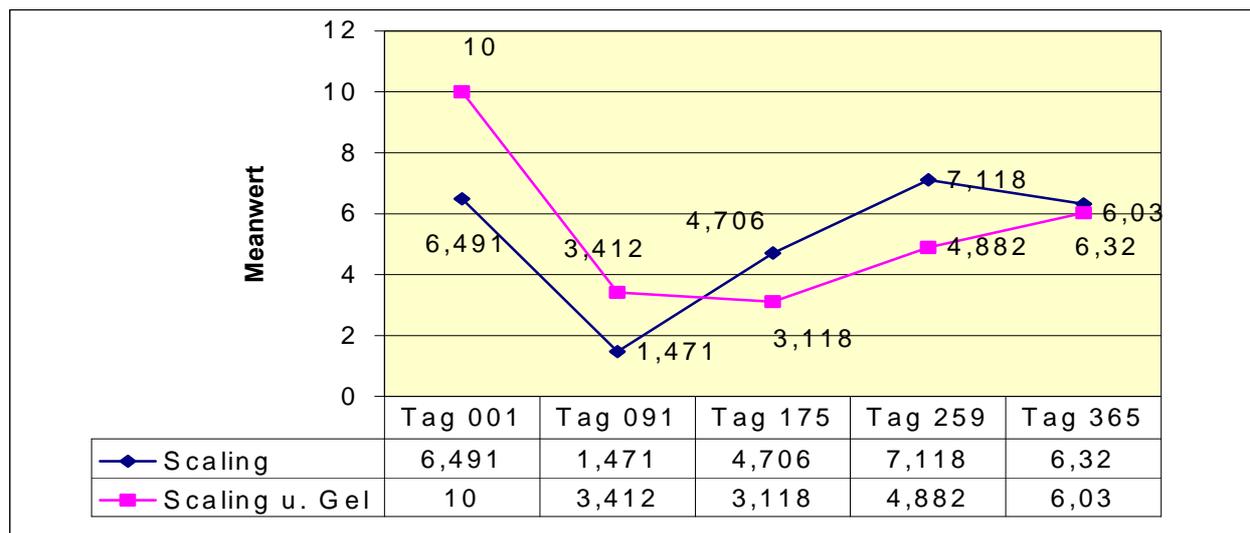
Quantitätsanalyse der Mikroorganismen

Zwei Therapieformen im Vergleich

Scaling und Scaling mit Metronidazolgel

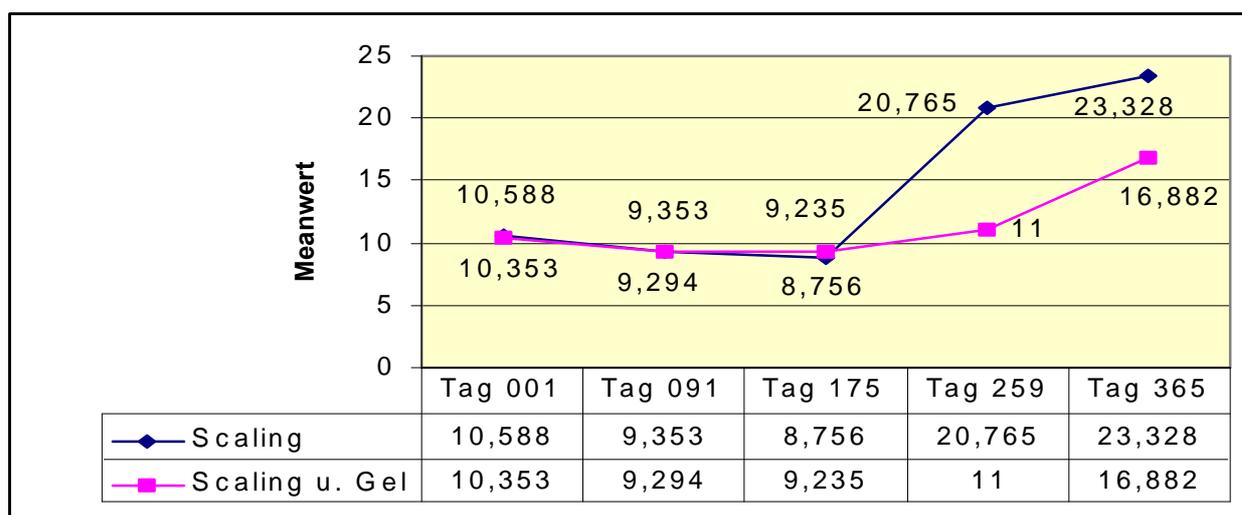
Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisches Mittel)

Große Spirochäten -Tabelle 3 -



Therapie	Arithmetisches Mittel der Meanwerte	Ausgangswert des Meanwertes	Differenz zwischen Ausgangs-u. Mittelwert	Abnahme
Scaling	5,31	6,941	-1,6	-18%
Scaling und Gel	5,49	10,0	-4,5	-45%

Mittlere Spirochäten -Tabelle 4 -



Therapie	Arithmetisches Mittel der Meanwerte	Ausgangswert des Meanwertes	Differenz zwischen Ausgangs-u. Mittelwert	Zunahme
Scaling	14,56	10,588	3,97	38%
Scaling und Gel	11,35	10,353	1,0	10%

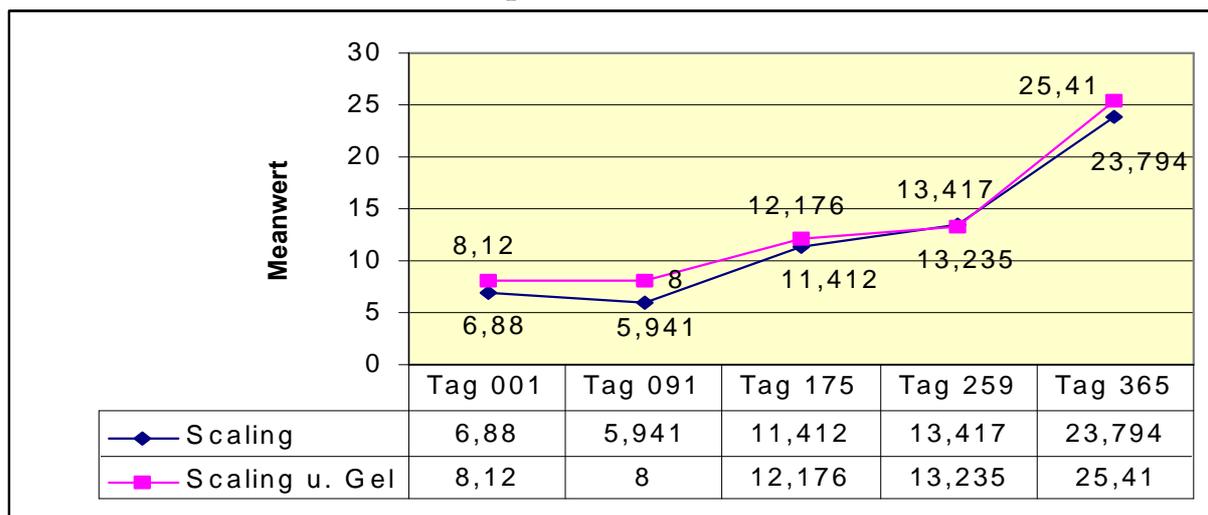
Quantitätsanalyse der Mikroorganismen

Zwei Therapieformen im Vergleich

-Scaling und Scaling mit Metronidazolgel-

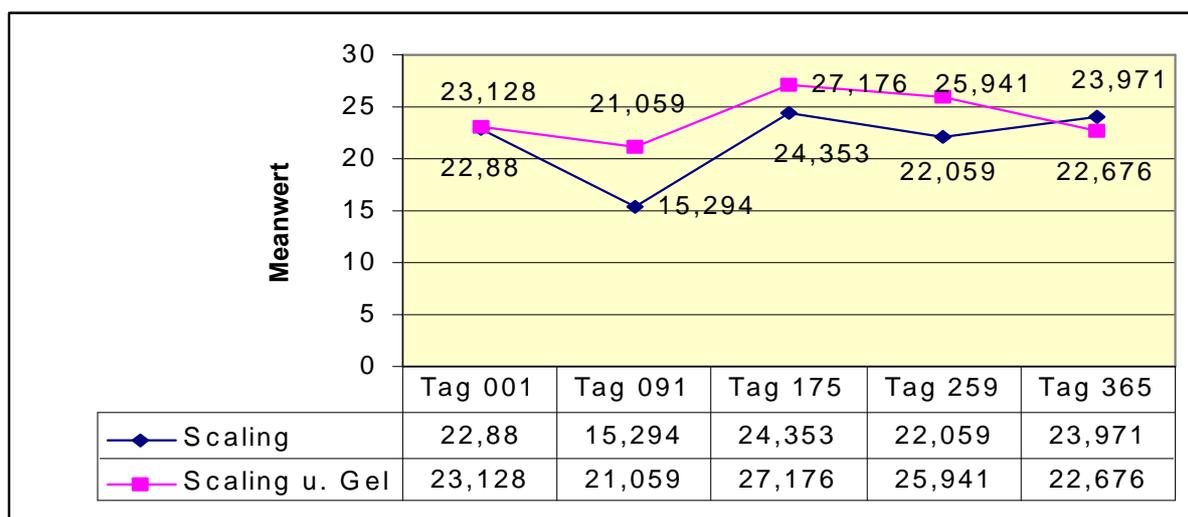
Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisches Mittel)

Kleine Spirochäten -Tabelle 5 -



Therapie	Arithmetisches Mittel der Meanwerte	Ausgangswert des Meanwertes	Differenz zwischen Ausgangs-u. Mittelwert	Zunahme
Scaling	12,30	6,88	5,4	79%
Scaling und Gel	13,39	8,12	5,3	65%

Bewegliche Stäbchen -Tabelle 6 -



Therapie	Arithmetisches Mittel der Meanwerte	Ausgangswert des Meanwertes	Differenz zwischen Ausg.-u. Mittelwert	Zu-/Abnahme
Scaling	21,71	22,88	-1,17	-5%
Scaling und Gel	24,01	23,182	0,8	4%

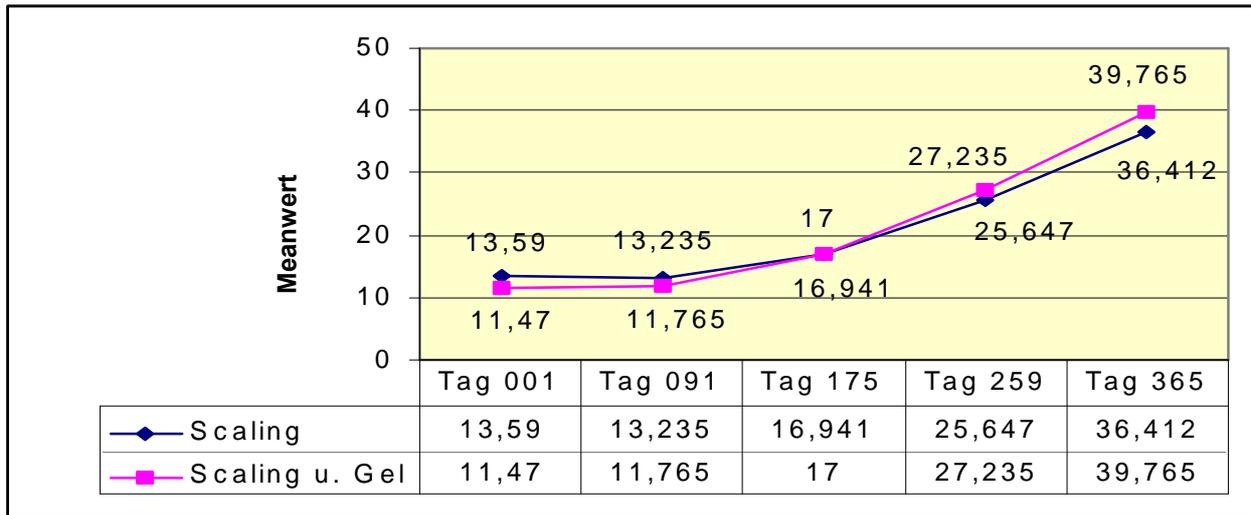
Quantitätsanalyse der Mikroorganismen

Zwei Therapieformen im Vergleich

-Scaling und Scaling mit Metronidazolgel-

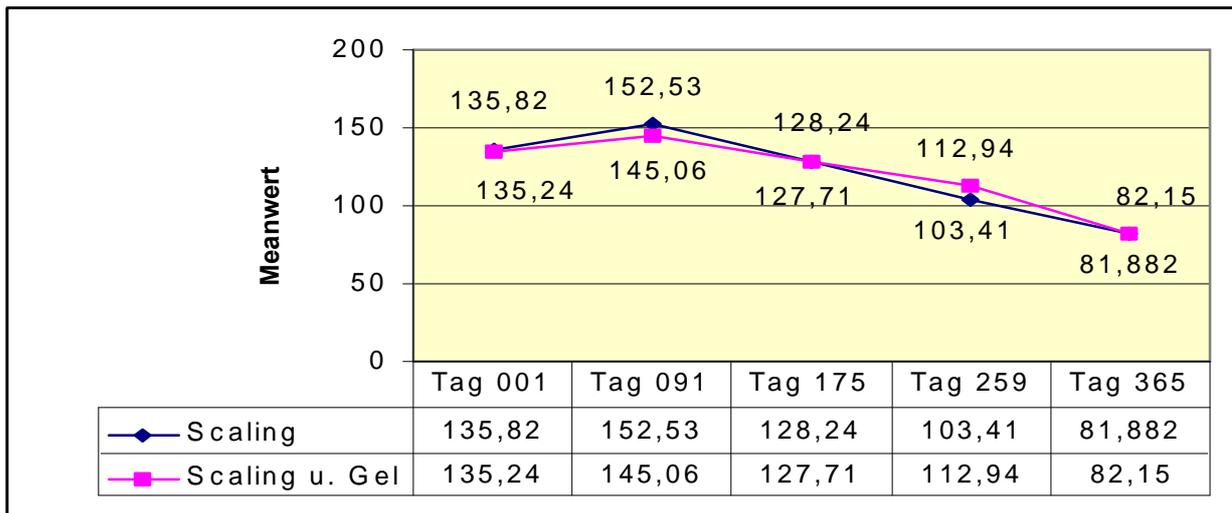
Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisches Mittel)

Unbewegliche Stäbchen - Tabelle 7 -



Therapie	Arithmetisches Mittel der Meanwerte	Ausgangswert des Meanwertes	Differenz zwischen Ausg.-u. Mittelwert	Zunahme
Scaling	21,17	13,59	7,6	56%
Scaling und Gel	21,45	11,47	9,98	87%

Kokken - Tabelle 8 -



Therapie	Arithmetisches Mittel der Meanwerte	Ausgangswert des Meanwertes	Differenz zwischen Ausg.-u. Mittelwert	Abnahme
Scaling	120,38	135,82	-15,4	-3%
Scaling und Gel	120,62	135,24	-14,6	-11%

Quantitätsanalyse der Mikroorganismen

- Scaling -

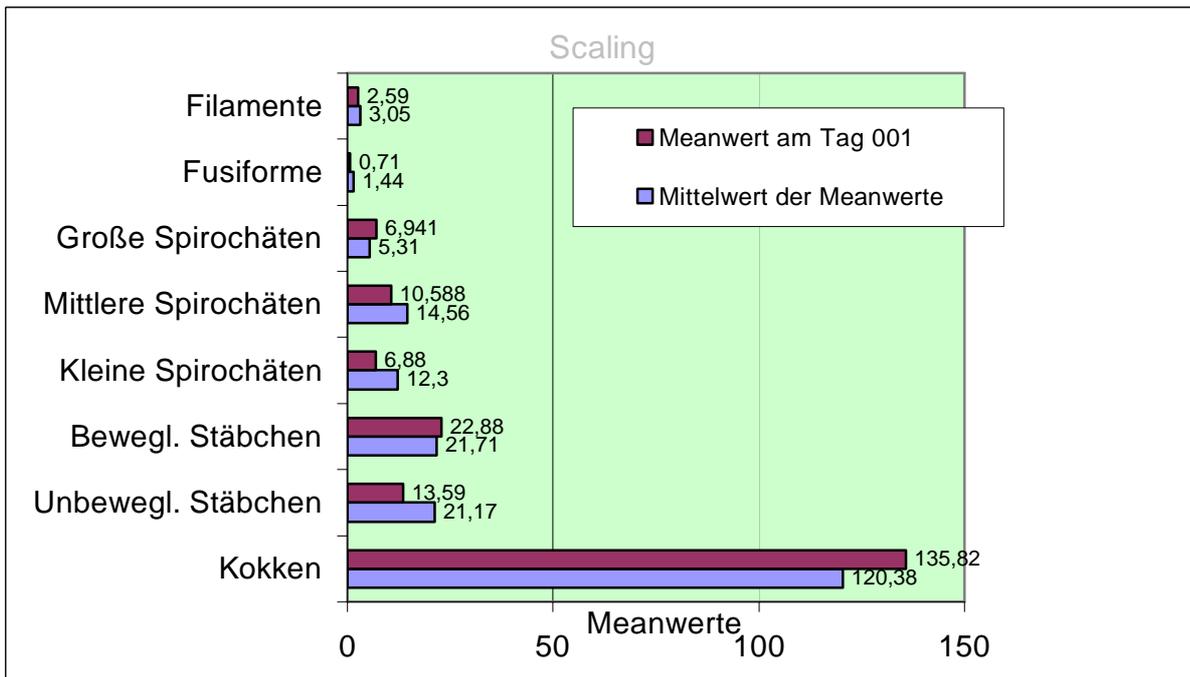
- Zwei Therapieformen im Vergleich -

Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisches Mittel)

IVa

Änderung der Meanwerte gegenüber den Ausgangswerten vom Tag 001

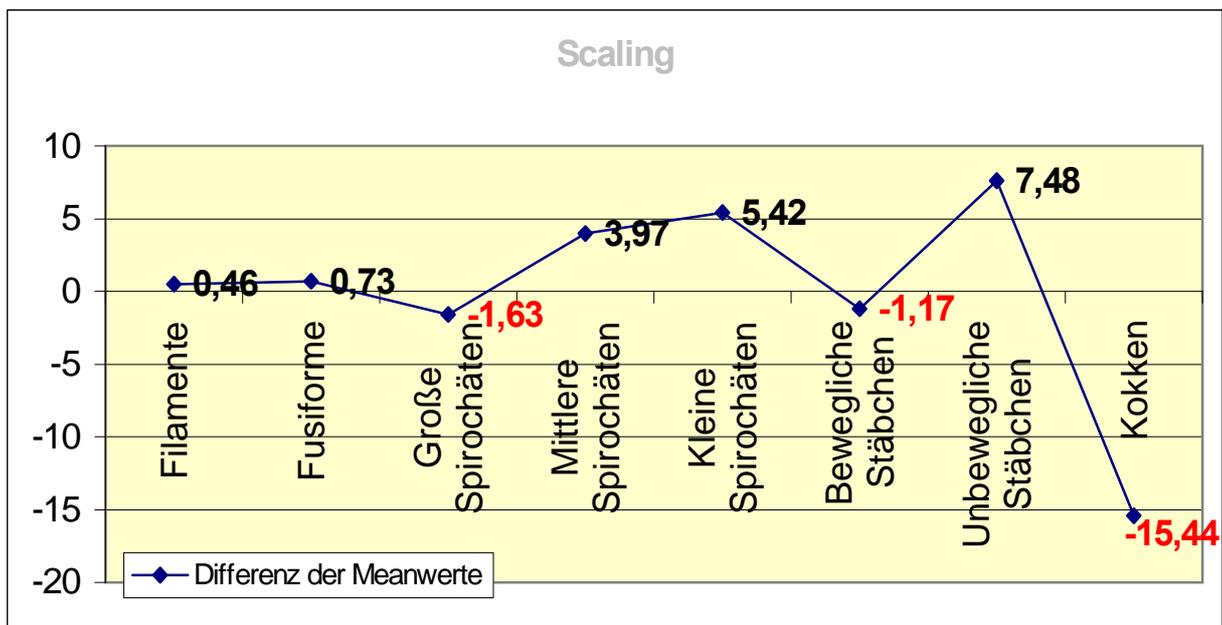
Gegenüberstellung der Meanwerte vom Tag 001 zum jeweiligen Mittelwert des Meanwertes



Va

Zu- und Abnahme der Meanwerte gegenüber Tag 001

(Tag 001 = Nullwert der y-Achse)

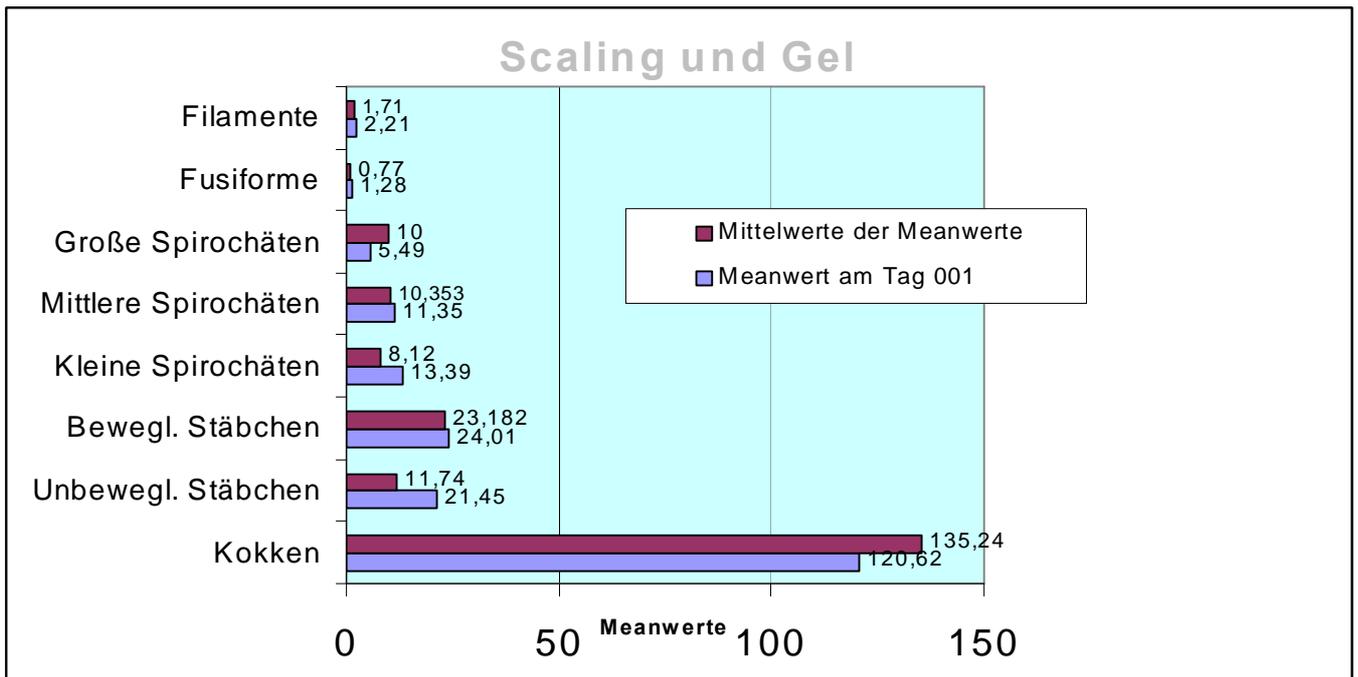


Quantitätsanalyse der Mikroorganismen -Scaling und Metronidazolgel- Zwei Therapieformen im Vergleich

Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisch gemittelt)

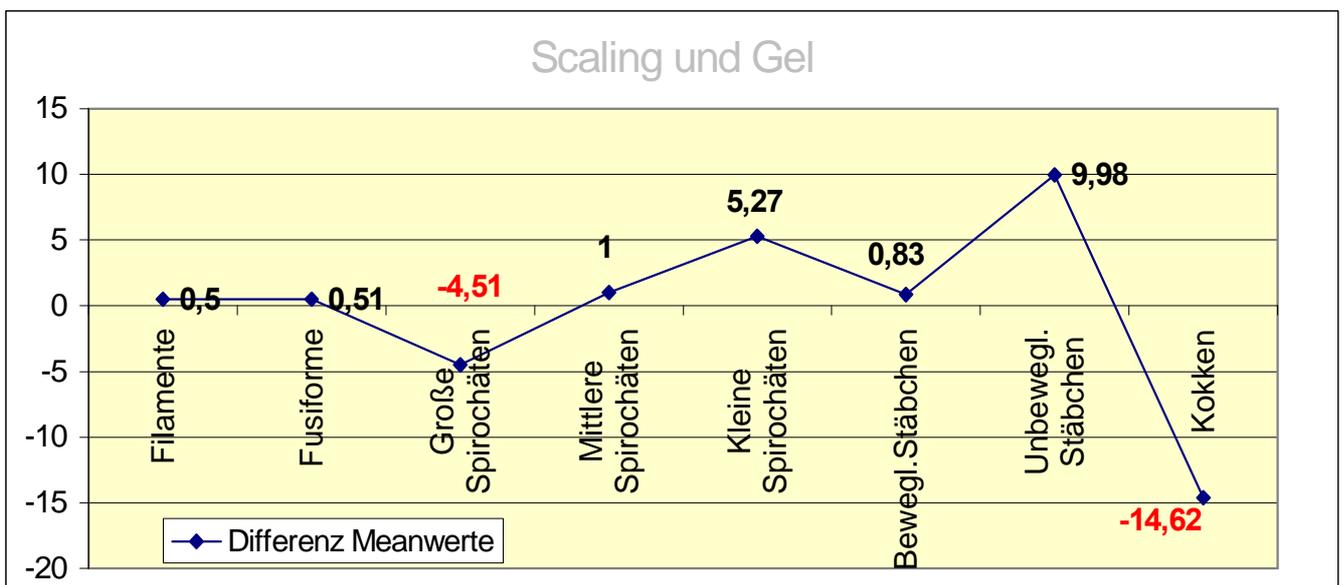
IVb

Änderung der Meanwerte gegenüber den Ausgangswerten vom Tag 001
Gegenüberstellung der Meanwerte vom Tag 001 zum jeweiligen Mittelwert des Meanwertes



Vb

Zu- und Abnahme der Meanwerte gegenüber Tag 001
(Tag 001 = Null-Wert der Y-Achse)

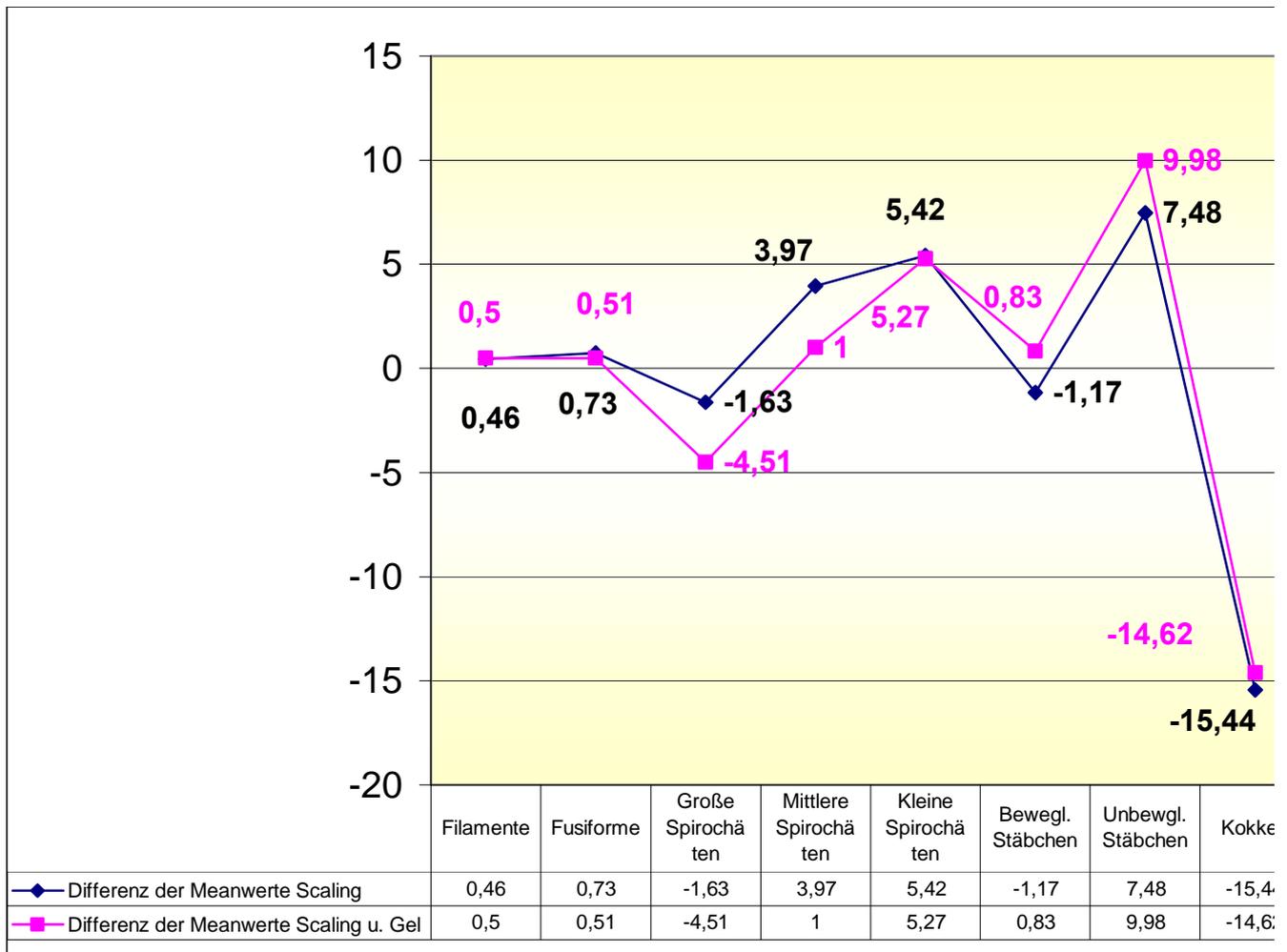


VI

Quantitätsanalyse der Mikroorganismen Zwei Therapieformen im Vergleich -Scaling und Scaling und Metronidazolgel-

Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisch gemittelt)

Gegenüberstellung der Ergebnisse hinsichtlich der Zu- und Abnahme nach der Therapie durch Scaling oder Scaling mit Metronidazolgel im Vergleich zum Tag 001.



VII

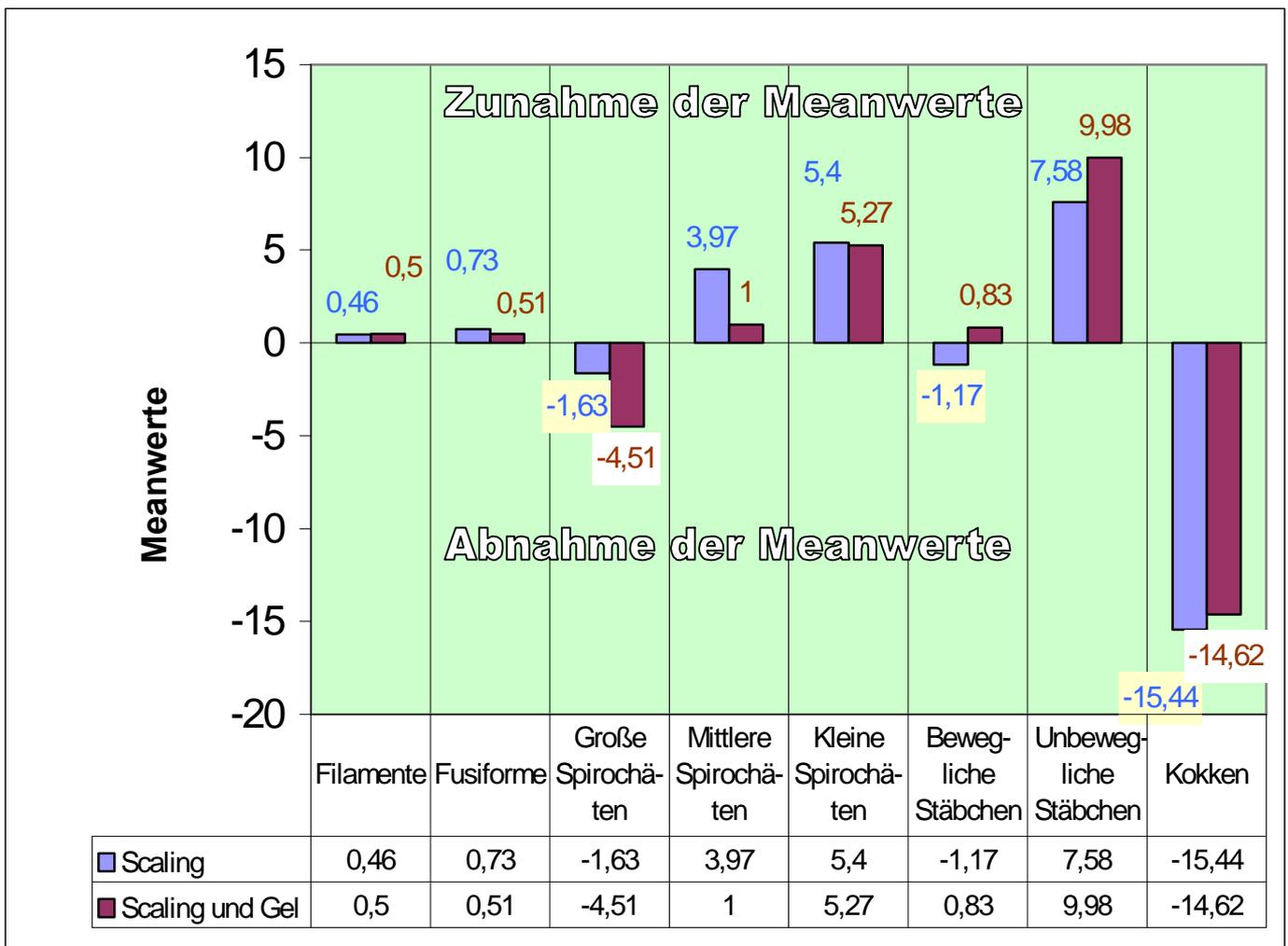
Quantitätsanalyse der Mikroorganismen

Zwei Therapieformen im Vergleich

-Scaling und Scaling und Metronidazolgel-

Zusammenstellung der analytisch ermittelten Meanwerte über die Zu- und Abnahme der Mikroorganismen (arithmetisch gemittelt)

Gegenüberstellung der Ergebnisse hinsichtlich der Zu- und Abnahme nach der Therapie mit Scaling oder Scaling mit Metronidazolgel im Vergleich zum Tag 001



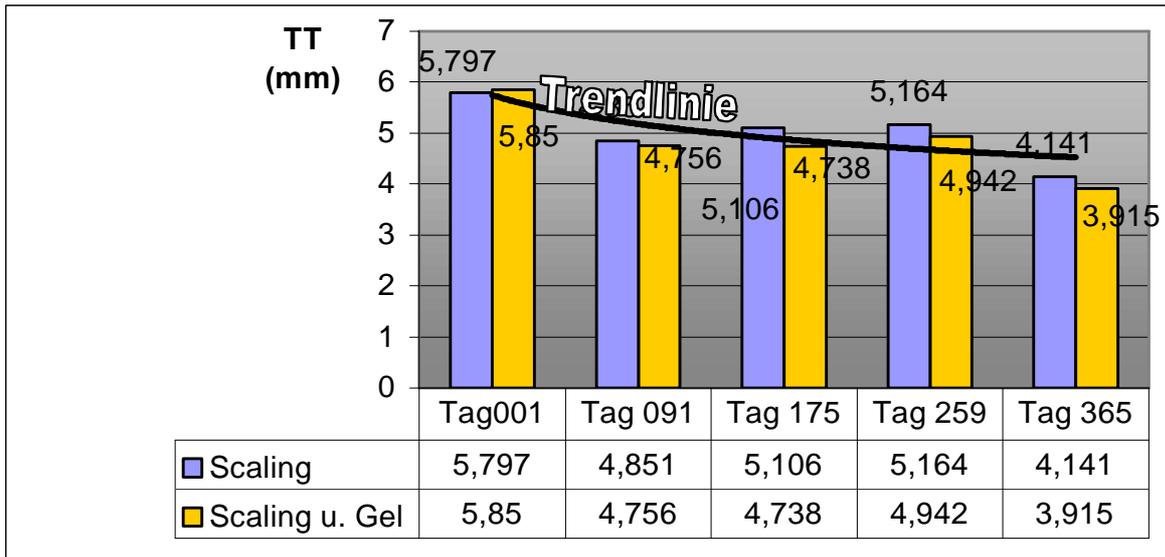
3.3. Veränderung der Taschentiefe

Veränderungen der Taschentiefen in den Tagen 001, 091, 175, 259, 365.

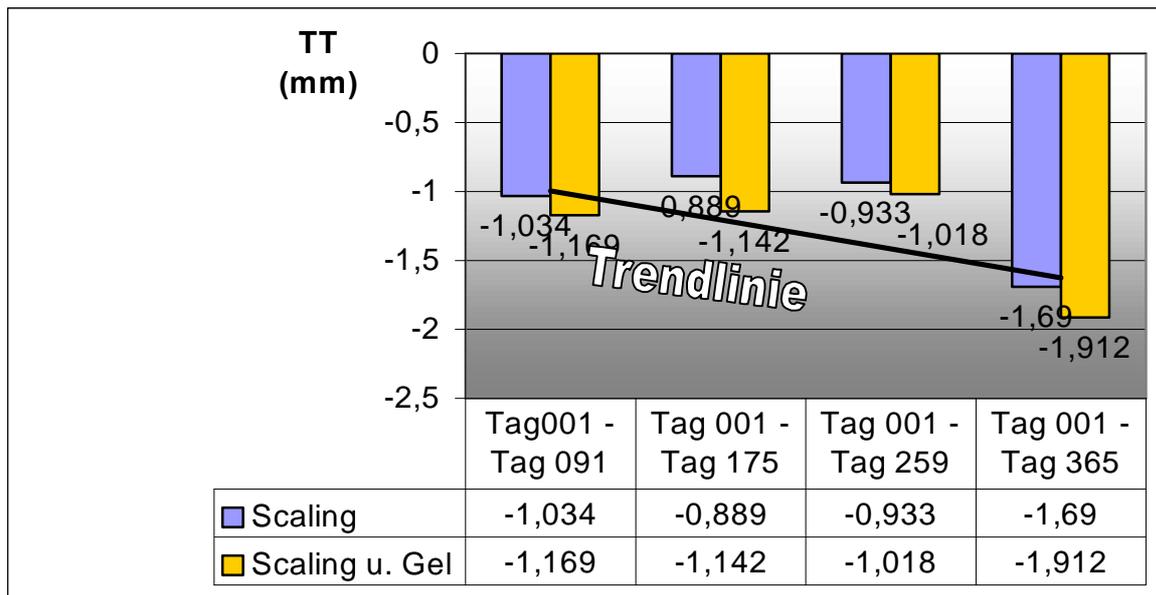
Die Durchschnittstaschentiefe wird aus den Meßwerten der einzelnen Untersuchungstage eines jeden Patienten für beide Behandlungsarten getrennt ermittelt. In die Statistik fließen nur Meßpunkte von Parodontaltaschen ein, die vor Behandlungsbeginn eine Tiefe von 5mm und mehr aufwiesen.

Zur Erstellung der Tabellen und zur Darstellung der Grafiken wird der Medianwert herangezogen und in mm-Angaben dargestellt. Im Säulendiagramm I. werden die Taschentiefen der beiden Therapieformen an den einzelnen Behandlungstagen 001, 091, 175, 259, 365 miteinander verglichen. Im Säulendiagramm II. wird die Differenz der Taschentiefen vom Behandlungsanfang, Tag 001 bis zum Tage 365, dargestellt. Es zeigt sich im Behandlungsverlauf eine abfallende Trendlinie für beide Behandlungsarten, d.h. während der Therapie verbesserten sich die Taschentiefen hoch signifikant ($p < 0,001$). Die Tiefe der Taschen verringern sich bis zum Tage 091, ab dem Tage 175 bis zum Tage 259 ist eine Vergrößerung der Taschentiefen abzulesen, die jedoch für die Kombinationstherapie geringer ausfällt. Es werden aber nicht wieder die Ausgangswert vom Tage 001 erreicht. Vom Tage 259 bis zum Tage 365 ist dann eine Verringerung der Meßwerte zu konstatieren. Die Scaling/Metronidazolgelbehandlung erreichte nach den 365 Tagen geringfügig bessere Werte.

I.
 Zusammenstellung der analytisch ermittelten Medianwerte
 über die Zu- und Abnahme der Taschentiefen
 Zwei Therapieformen im Vergleich
 - Scaling und Scaling mit Metronnidazolgel-



II.
 Differenz der Taschentiefen
 vom Anfang der Behandlung am Tag 001
 bis zu den Vergleichstagen 091, 175, 259 und 365



3.4. Veränderung des Attachmentlevels

Veränderungen des Attachmentlevels in den Tagen 001, 091, 175, 259 und 365:

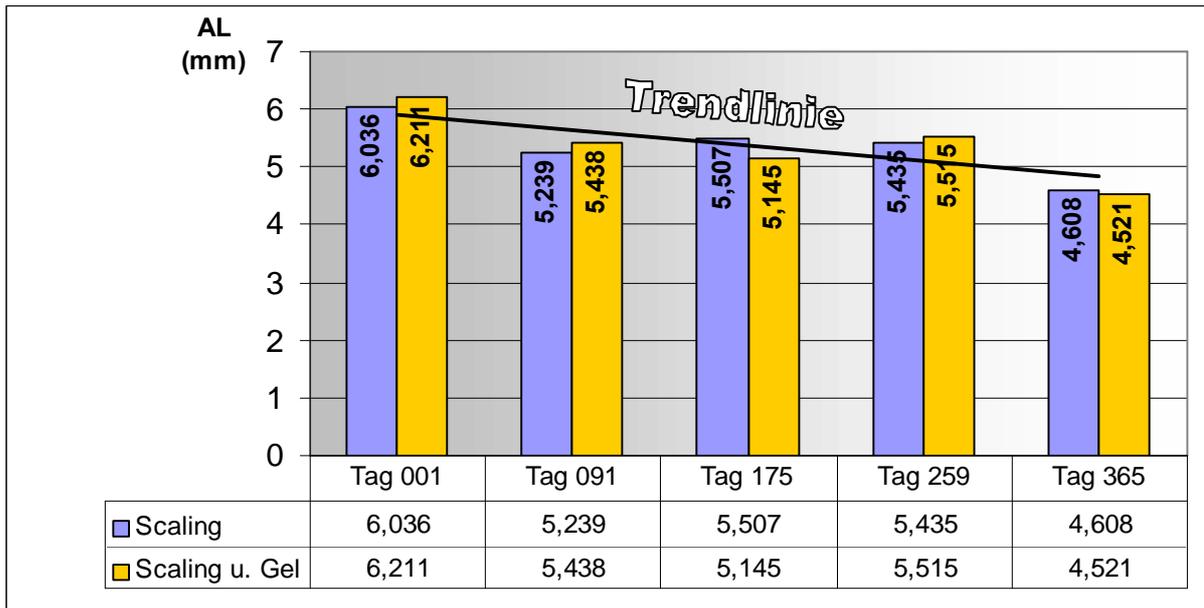
Der Durchschnittsattachmentlevel wird aus den Meßwerten der einzelnen Untersuchungstage eines Patienten für beide Behandlungsarten getrennt ermittelt. Zur Erstellung des Attachmentlevels fließen nur Werte von Zähnen ein, die vor Behandlungsbeginn eine Taschentiefe von mindestens 5mm hatten. Zur Darstellung der Tabellen und der Grafiken wird der Medianwert verwendet und durch mm-Angaben dargestellt.

Im Säulendiagramm I. werden die gemessenen Attachmentlevel der beiden Therapieformen an den einzelnen Behandlungstagen 001, 091, 175, 259,365 miteinander verglichen. Im Säulendiagramm II. wird die Differenz der Attachmentlevel vom Anfang der Behandlung, Tag 001 bis zum Tage 365 dargestellt. Die abfallende Trendlinie zeigt, daß sich der Attachmentlevel während des Behandlungszeitraumes hoch signifikant ($p < 0,001$) durch beide Therapieformen reduziert hat. Die Scaling/Metronidazolgeltherapie erzielt nach den 365 Tagen geringfügig bessere Werte. Die höchsten Attachmentlevel werden am Tage 001 gemessen; im Laufe der Studie nehmen diese Werte bis zum Tage 091 in der Scalinggruppe um 0,858mm und in der Scaling/Gelgruppe um 0,912mm ab. Bis zum Tage 259 wird ein leichter Anstieg in der Scalinggruppe um 0,601mm und in der Scaling/Gelgruppe um 0,696mm registriert, der aber die Ausgangswerte des Tages 001 nicht erreicht. Vom Tag 259 bis zum Tag 365 ist dann eine starke Reduktion des Attachmentlevels zu erkennen. In der Scalinggruppe beträgt der Rückgang 1,585mm und in der Scaling/Gelgruppe 1,555mm. Die Kombinationstherapie erzielt erst ab dem Tag 259 bessere Ergebnisse als die Scalingtherapie. Dieses Ergebnis hält bis zum Tage 365 an.

I.

Zusammenstellung der analytisch ermittelten Medianwerte über die Zu- und Abnahme des Attachmentlevels

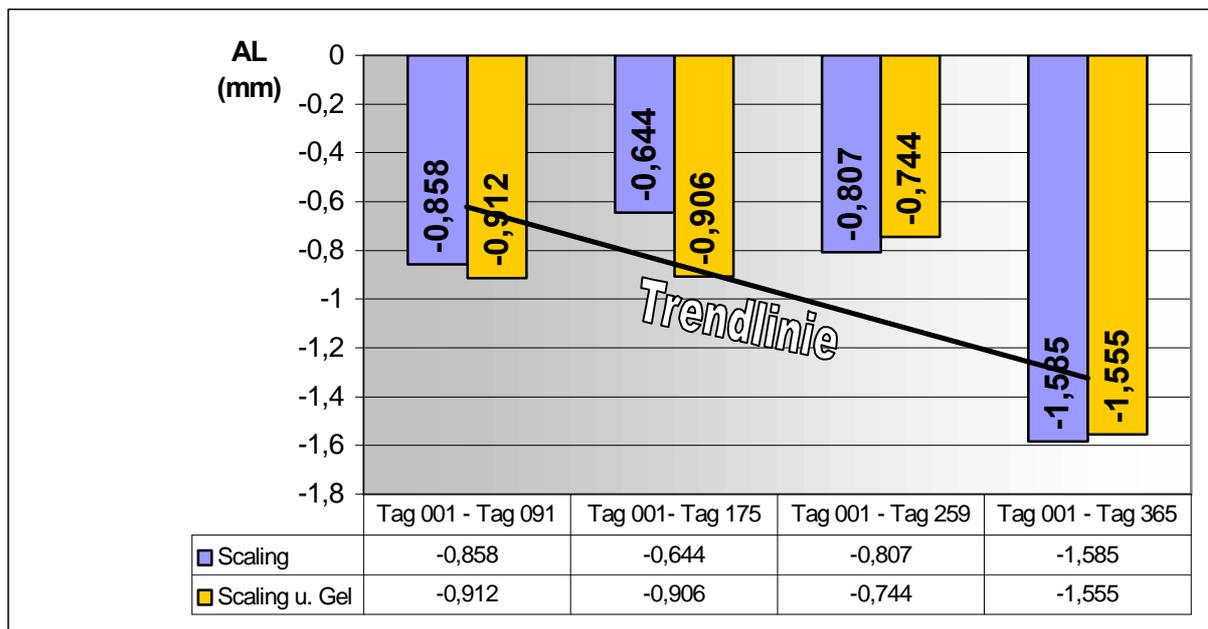
Zwei Therapieformen im Vergleich
- Scaling und Scaling mit Metronidazolgel-



II.

Differenzen des Attachmentlevels

vom Anfang der Behandlung am Tag 001
bis zu den Vergleichstagen 091, 175, 259 und 365



3.5. Veränderung der Blutung nach Sondierung (BOP)

Zur Ermittlung der Blutung werden nur Werte von Zähnen mit einer Taschentiefe von 5mm und mehr herangezogen. Die Werte stammen von den gleichen Meßpunkten wie die der Taschentiefen.

Die Prozentangaben des Liniendiagrammes I. bedeuten, daß eine Blutung am Untersuchungstage 001 in der Scalinggruppe bei insgesamt 66% der Patienten und in der Scaling/Gelgruppe bei 67,6% vorliegt. Zum Untersuchungstag 091 liegt ein Rückgang der Blutung vor. In der Scalinggruppe fällt er auf 35,2% und in der Scaling/Metronidazolgruppe auf 29,5%. Bis zum Tage 259 ist ein kontinuierlicher Anstieg in der Scalinggruppe auf 46,9% und in der Scaling/Metronidazolgruppe auf 41,3% zu verzeichnen. Die Zahlen erreichen aber nicht mehr die Höhe der Ausgangswerte. Am Ende des Untersuchungszeitraumes fällt dieser Wert in der Scalinggruppe auf 16,7% und in der Scaling/Metronidazolgruppe auf 16,8% ab. Durch beide Behandlungsarten haben sich die Werte bis zum Tage 365 hoch signifikant ($p < 0,001$) verbessert.

In den folgenden Säulendiagrammen wird die Effizienz der beiden Behandlungsmethoden während des gesamten Zeitraumes, Tag 091, 175, 259, 365, mit dem Tage 001 verglichen. Die Tabellen II. III. IV. V. sind wie folgt zu lesen:

Es hat sich zum Tage 091 in der Scalinggruppe der Blutungsindex bei 39,6% der Patienten verbessert, bei 51,6% der Patienten ist er gleichgeblieben und bei 8,8% der Patienten hat er sich verschlechtert. In der Scaling/Gelbehandlung haben sich die Werte am Tage 091 bei 45,7% der Patienten verbessert, bei 46,8% der Patienten sind sie gleich geblieben und bei 7,5% der Patienten haben sie sich verschlechtert. In den darauffolgenden drei Liniendiagrammen VI. VII. VIII. wird getrennt der Prozentsatz der verbesserten, der gleichgebliebenen und der verschlechterten Werte der einzelnen Untersuchungstage den Werten des Ausgangstages 001 gegenübergestellt.

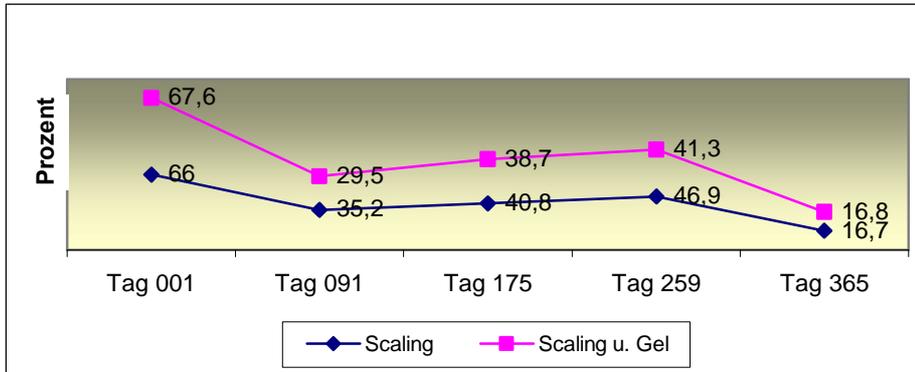
Bis zum Tage 259 des Behandlungszeitraumes verändern sich die Werte geringfügig. Die Scaling/Gelbehandlung weist dann bis zum Tage 365 minimal bessere Werte auf als die reine Scalingbehandlung.

I.

Blutungsindex

Zwei Therapieformen im Vergleich

- Scaling und Scaling mit Metronidazolgel -
Zusammenstellung der analytisch ermittelten Werte über
die Zu- und Abnahme des Blutungsindex



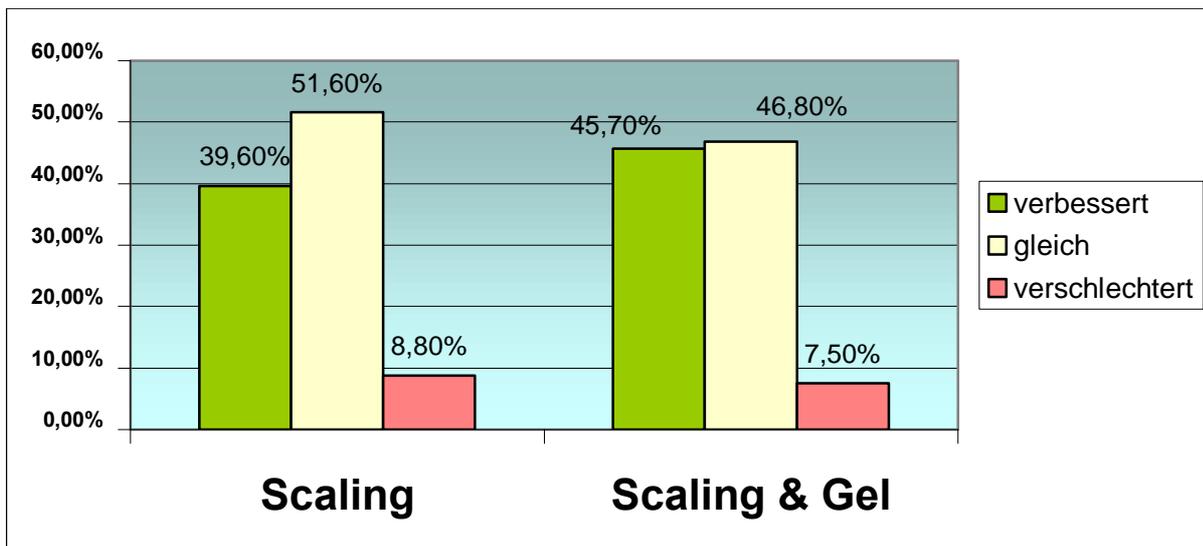
-bei der Scaling- Behandlung wurden insgesamt 341 Flächen = 100% beurteilt,
-bei der Scaling & Gel - Behandlung wurden 346 Flächen = 100 % beurteilt

Die Angaben in Prozent bedeuten, daß z. B. in der Scaling-Gruppe am Tag 001 insgesamt bei 66 % der Patienten und in der Scaling & Gel - Gruppe am gleichen Tag bei 67,6 % die Blutung positiv war.

II.

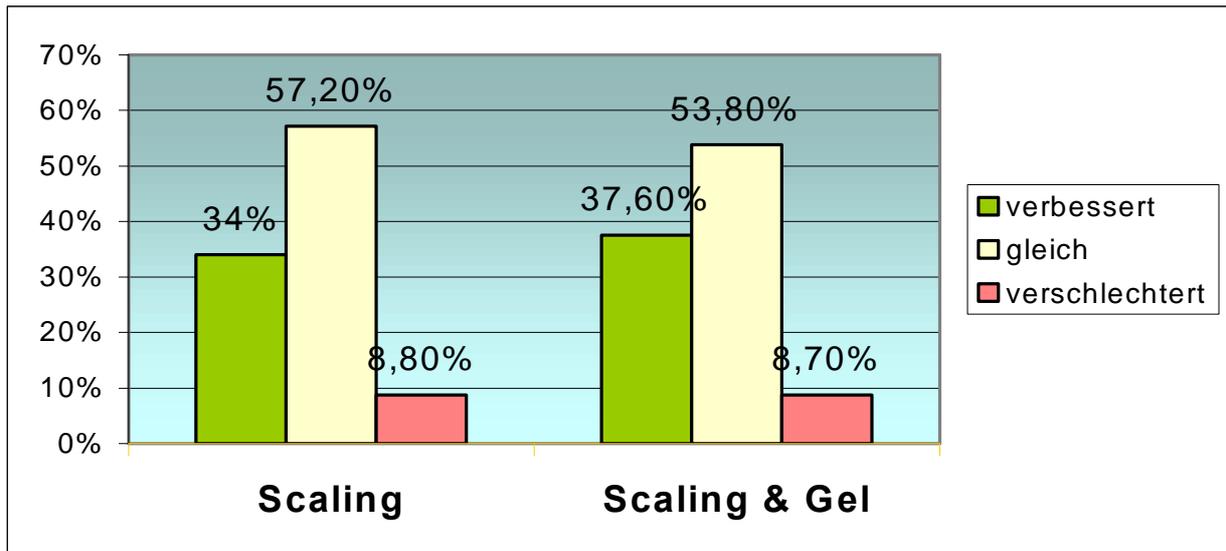
Blutungsindex

Vergleich des Tages 001 mit dem Tag 091 Therapie Scaling gegenüber Scaling & Gel



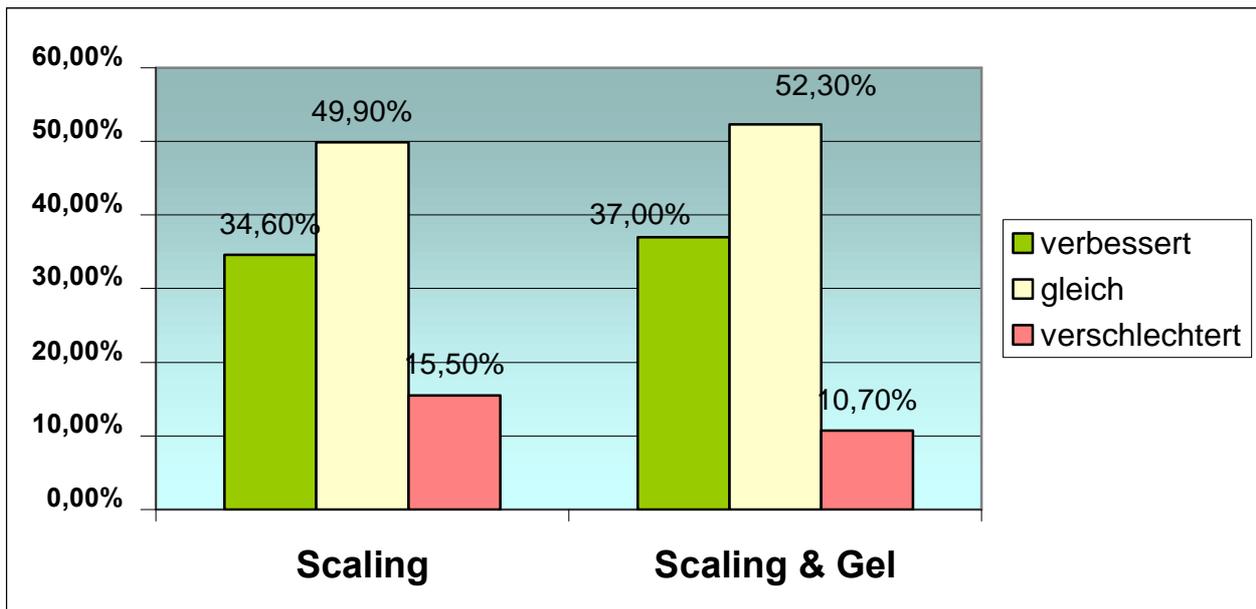
III. Blutungsindex

Vergleich des Tages 001 mit dem Tag 175
Therapie Scaling im Vergleich zu Scaling & Gel



IV.

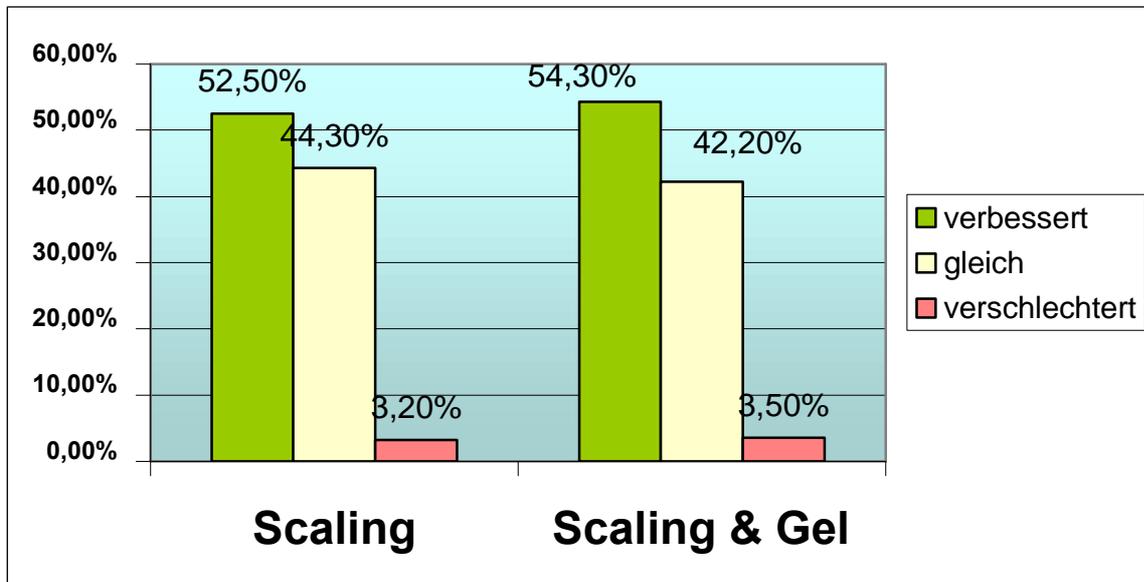
Vergleich des Tages 001 mit dem Tag 259
Therapie Scaling im Vergleich zu Scaling & Gel



V.

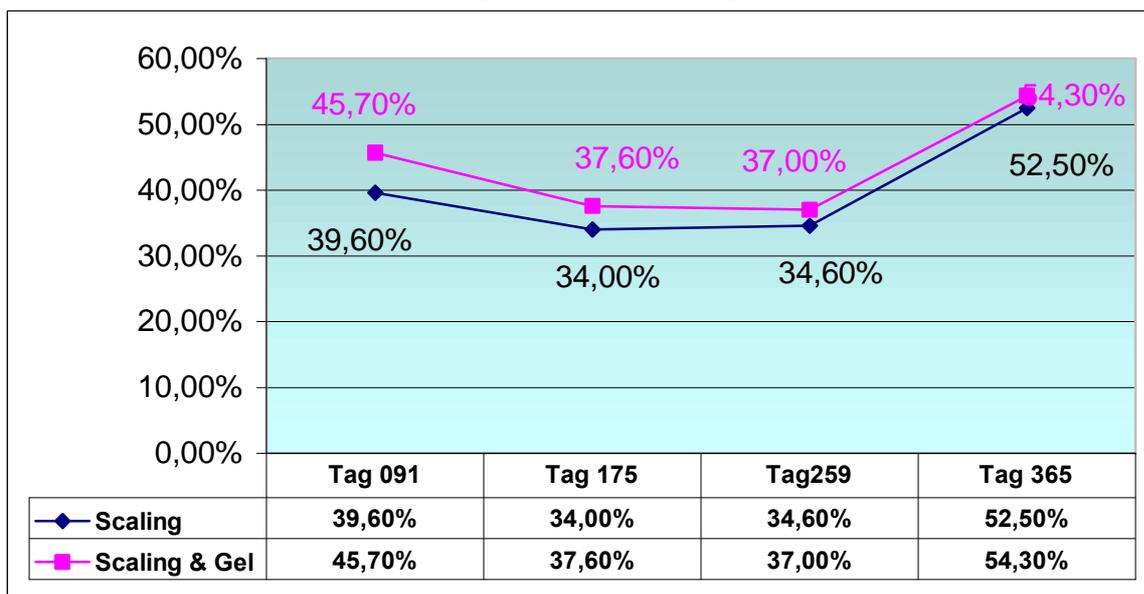
Blutungsindex

Vergleich des Tages 001 mit dem Tag 365
Therapie Scaling im Vergleich zu Scaling & Gel



VI.

Gegenüberstellung der Veränderungen durch Scaling und Scaling u. Gel beim Blutungsindex im Verhältnis zum Beginn der Behandlung am Tag 001



Bis zum Tag 259 des Behandlungszeitraumes veränderten sich die Werte geringfügig (beim Scaling eine Verringerung um 5,6 %, beim Scaling u. Gel eine Erniedrigung um 8,7 %). Im letzten Untersuchungszeitraum verbesserten sich die Werte erheblich, und zwar beim Scaling gegenüber dem Anfangsniveau von 39,6 % auf 52,5 % = **plus 12,9 %** und beim Scaling u. Gel von 45,7 % auf 54,3 % = **plus 8,6 %**. Insgesamt ergab sich eine Tendenz zu verbesserten Werten.

4. DISKUSSION DER METHODE

An der Studie nahmen Patienten teil, die an einer mäßigen bis schweren Form der adulten Parodontitis litten. Die Taschentiefen der zu behandelnden Zähne mußten 5mm oder mehr aufweisen. Dem Erfolg des subgingivalen Scalings sind bei tiefen Taschen und anatomisch ungünstigen Verhältnissen Grenzen gesetzt. Zudem werden durch die mechanische Wurzelglättung die ins Gewebe oder in Dentintubuli eingedrungenen Bakterien nur sehr unzureichend erreicht. In solchen Fällen ist der gezielte Einsatz von Metronidazol gerechtfertigt. Diese Beobachtung machten LINDHE ET AL. (1983 a), JOYSTON-BECHAL ET AL. (1984), FLORES-DE-JACOBY & HARTMANN 1987, VAN OSTEN ET AL. (1987). Sie stellten fest, daß Metronidazol bei der Erwachsenenparodontitis mit einer Taschentiefe von 6mm und weniger, neben dem Root-planing keinen besseren Erfolg erzielt als die alleinige Therapie des subgingivalen Scalings. Sind jedoch Taschentiefen von 7mm und mehr vorhanden, bewirkt die Metronidazolgabe neben der Konkremententfernung eine Reduzierung der Taschentiefen und einen Gewinn an klinischem Attachment.

Bei einer alleinigen Antibiotikabehandlung ohne eine mechanische Reinigung der Wurzeloberflächen werden die subgingivalen Konkreme nicht entfernt und somit ist ein langanhaltender gesunder Zustand der Parodontien nicht gewährleistet. Hierbei wird der Patient unnötig der Gefahr ausgesetzt, daß sich bei ihm therapieresistente Keime bilden (MÜLLER 1995, TOPOLL ET AL. 1990).

Da in der Studie zwei verschiedene Behandlungsmethoden an einem Patienten miteinander verglichen wurde, kam das "Split-mouth"-Prinzip zur Anwendung. Es kann jedoch eine systemische Beeinflussung des Gesamtorganismus und der Quadranten, die nicht mit dem Gel behandelt werden sollen, nicht ausgeschlossen werden. Das Medikament kann durch Verschlucken von Speichel mit überschüssigen Gelresten oder durch die Resorption über die Mundschleimhaut, in den Organismus gelangen (STOLTZE & STELLFELD 1992). Jedoch ist die systemische Wirkung wegen der geringen Dosen unwahrscheinlich. Die ersten Untersuchungen an Patienten mit lokalen Antibiotika wurden Ende der siebziger Jahre durchgeführt. Man erhoffte sich dadurch eine Reduktion der verabreichten Menge des Medikamentes, um die Gefahr möglicher negativer Nebenwirkungen zu reduzieren. GOODSON ET AL. (1979) und LINDHE ET AL. (1979) benötigten bei der lokalen Therapie nur etwa 1/1000 der Menge, die bei einer systemischen Behandlung zum Einsatz kam. Seit Ende der achtziger Jahre wird der Einsatz von Gelen untersucht und sehr positiv beurteilt (KLINGE ET AL. 1992, PEDRAZZOLI ET AL. 1992). Die bis dahin verwendeten subgingivalen

Applikationsmöglichkeiten in Form von verschiedenen Trägersubstanzen, die aus Polymerstreifen oder -fasern bestanden, haben den Nachteil, daß sie am Ende der Behandlungsphase aus den Parodontaltaschen entfernt werden müssen. Diese erneute Manipulation kann zu Verletzungen am Parodont führen. Das in der vorliegenden Studie verwendete Metronidazolgel wird durch lysosomale Enzyme, die sich in den Parodontaltaschen befindlichen Bakterien und neutrophilen Granulocyten, langsam abgebaut. Dies führt zu einer erheblichen Zeitersparnis in der Behandlung, einer geringeren Belastung der Patienten und der Unabhängigkeit des Behandlers gegenüber der Mitarbeit des Patienten. Es kann sich nachteilig für die Ergebnisse der Studie ausgewirkt haben, daß nach der Gelapplikation in jede Tasche das Kanülenende der Spritze nicht desinfiziert wurde, sondern eine Kanülenspitze pro Kiefer verwendet wurde. Seit der Studie von PREUS ET AL. (1993) ist bekannt, daß bei der lokalen Behandlung mit Antibiotika die Gefahr besteht, daß antibiotikaresistente Keime von einer infizierten Tasche in eine von resistenten Keimen freien Tasche übertragen werden können.

Um die Ergebnisse bei der Untersuchung der Mikroflora besser interpretieren zu können, wäre es vorteilhaft gewesen, mögliche Resistenzentwicklungen verschiedener Keime zu erfassen. Dazu hätten mehrere Antibiogramme während des gesamten Untersuchungszeitraumes hergestellt werden müssen und zwar jeweils eines zu Behandlungsbeginn, also vor der Applikation des Metronidazols, um festzustellen, ob bereits bestimmte Erreger resistent gegenüber Metronidazol sind. Desweiteren hätten mehrere Antibiogramme im Verlaufe der Behandlung angefertigt werden müssen, um festzuhalten, ob Resistenzen gegenüber dem Therapeutikum auftreten oder bereits bestehende Resistenzen ihre Widerstandsfähigkeit im Verlauf der Therapie verlieren, wie von VAN WINKELHOFF ET AL. (1992) und PREUS ET AL. (1995) beschrieben.

In der Studie von VAN WINKELHOFF ET AL. (1992) wurden 118 Patienten, die zu Therapiebeginn *Actinobacillus actinomycetemcomitans* positiv getestet wurden und keine Resistenzen gegen Metronidazol und Amoxicillin aufwiesen, mit genau dieser Kombination therapiert. Nach der Behandlungsdauer von 5 Monaten waren noch bei vier der Patienten diese Mikroorganismen nachweisbar. Es lag zudem bei den Bakterien, eine während der Therapie erworbene Resistenz gegen Metronidazol vor. PREUS ET AL. (1995) therapierte Patienten lokal und systemisch mit Minocyclin. Es lagen vor Studienbeginn Resistenzen gegen Minocyclin vor. Im Studienverlauf verringerte sich die Anzahl der resistenten Keime durch beide Therapieformen. Drei Monate nach Behandlungsende waren die Resistenzen jedoch wieder in gleicher Höhe wie vor Studienbeginn nachweisbar. Diese Beobachtungen

könnten als Anregung für weitere kontrollierte und randomisierte Untersuchungen dienen, in denen die Fragen geklärt werden sollten, wieso resistente Keime nach einem Zeitraum von fünf Monaten nicht mehr oder nur sehr schwer nachweisbar sind. Aber auch wieso Resistenzen drei Monate nach Behandlungsende in voller Höhe, wie zu Beginn der Studie, erneut vorhanden sind, wie in den oben erwähnten Studien von VAN WINKELHOFF ET AL. (1992) und PREUS ET AL. (1995) geschildert. LISTGARTEN ET AL. erkannten in ihrer 1993 durchgeführten In- vitro- Untersuchungen, daß eine große Zahl von Bakterien, die mit der refraktären Erwachsenenparodontitis in Zusammenhang gebracht werden, eine variable Resistenz gegenüber den üblicherweise verwendeten Antibiotika aufweisen. Sie kamen zu diesem Ergebnis, indem sie bei mehreren Patienten Proben aus Taschen entnahmen, auf einen Nährboden anzüchteten und mit Tetracyclin, Penicillin G und Metronidazol beimpften. Obwohl die Patienten die gleichen klinischen Erkrankungsbilder zeigten und die mikrobiologischen Analysen stark übereinstimmten, wiesen die Keime aus den Proben nicht die gleiche Sensibilität gegenüber den Antibiotika auf. Deswegen sollte nach Ansicht von LISTGAREN ET AL. (1993) vor jeder Behandlung eine Sensibilitätstestung der Mikroorganismen auf ein oder mehrere Antibiotika durchgeführt werden.

Es sind praxistechnische Gründe, warum Erregernachweise und Resistenzprüfungen selten durchgeführt werden. Sie sind sehr zeit- und arbeitsaufwendig, kostspielig, selten sind die benötigten Labormöglichkeiten vorhanden. Eine Durchführung eines DNS-Sondentests oder BANA-Schnelltests, um vor Behandlungsbeginn festzustellen welche Erreger vorhanden sind, wäre in diesem Studienaufbau nicht sinnvoll gewesen, da sie entweder nur eine kleine Anzahl möglicher Erreger identifizieren können, und keine Aussage über mögliche Resistenzen machen (ARMITAGE 1995). Eine Aussage über die Wirksamkeit eines Chemotherapeutikums könnte mit mikrobiologischen Tests nur aus Ergebnissen mehrerer solcher Tests während des Behandlungsverlaufs gemacht werden. Ist ein bestimmter Keim vor der Antibiotikagabe mit einem solchen Test nachweisbar, nach erfolgter Antibiotikagabe aber nicht mehr, kann mit diesem positiven Ergebnis ein Rückschluß auf die Wirksamkeit des Medikamentes gegenüber diesen bestimmten Keim gemacht werden. Aber auch hier sind die bekannten Fehlerquellen der DNA-Sonden zu berücksichtigen, wie z.B. die Nachweisgrenze oder falsch positive Ergebnisse. Allerdings ist die Identifizierung eines bestimmten Keimes mit Hilfe der mikrobiologischen Tests möglich, mit dem Dunkelfeldmikroskop jedoch nicht.

In der Studie wurde eine mikrobiologische Untersuchung mittels Dunkelfeldmikroskopie durchgeführt. Sie ermöglicht die Kontrolle der Effektivität von Mundhygienemaßnahmen auf die Zusammensetzung der Mikroflora. Außerdem kann die Wirkung supra- und subgingivaler

mechanischer Plaqueentfernung auf den parodontalen Zustand und die therapeutischen Effekte antimikrobieller Mittel in der Parodontaltherapie festgestellt werden (FLORES-DE-JACOBY 1987). Es ist auffällig in der Studie, daß sich bis zum Tage 365 die Anzahl der beweglichen Stäbchen in der Scalinggruppe und die der großen Spirochäten sowie der Kokken bei beiden Therapien unter die Ausgangswerte verringert haben. Der Rückgang der Spirochäten kann mit der selektiven Wirkung des Metronidazols (PEDRAZZOLI ET AL. 1992, LOESCHE ET AL. 1992) erklärt werden. PEDRAZZOLI ET AL. beschrieben in ihrer 1992 durchgeführten Studie, daß 24 Patienten einer Scaling- und Metronidazoltherapie unterzogen wurden. Nach einer sechsmonatigen Beobachtungszeit stellte sich heraus, daß bei dieser Therapieform neben den schwarzpigmentierten Bacteroides, den Clostridien und anaeroben Kokken, die Anzahl der Spirochäten signifikant zurückging.

LOESCHE ET AL. führte 1992 eine Studie durch, in der er eine Patientengruppe systemisch mit Metronidazol und Scaling und eine weitere mit einem Placebo und Scaling therapierte. Bei den mit Metronidazol behandelten Patienten stellte sich ein signifikanter Rückgang der Spirochätenzahl gegenüber der Placebogruppe dar. Dieser Rückgang hielt während der dreijährigen Recallzeit an.

Eine Fehlerquelle bei der mikrobiologischen Untersuchung könnten gewisse Auszählungsungenauigkeiten bei der Dunkelfeldmikroskopie darstellen. Eine doppelte Auszählung einzelner Mikroorganismen ist möglich, wenn nur wenige Bakterien in den Proben vorhanden sind und das Sichtfeld im Mikroskop einige Male verändert werden muß.

Bei der Entnahme der ersten Plaqueproben am Tage X wurde nur der supragingivale Bereich des Zahnes gereinigt und anschließend die sterilisierte Papierspitze in den Sulkus eingeführt. Dabei besteht die Gefahr, daß die Papierspitze durch die subgingivalen Konkremente nicht bis in den Taschenfundus gelangte und somit falsche Mikroorganismenproben im Dunkelfeldmikroskop ausgezählt wurden. Die Kulturlösung, in der die Proben aufbewahrt werden, birgt die Gefahr, daß sie ein unkontrolliertes Vermehren, ein Absterben oder den Verlust der Bakterienbeweglichkeit verursacht. Um diese Ungenauigkeiten zu minimieren, wurden die Proben innerhalb einer Stunde ausgewertet.

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde die Parodontalsonde PCP/12 der Firma Hu-Friedy (Leimen) benutzt. Ihre Ablesbarkeit ist einfach, weil diese Sonden in 1mm-Abständen kalibriert und zusätzlich farbig in 3mm-Abständen markiert ist. Da der ausgeübte Sondierungsdruck nicht nachmeßbar war, muß davon ausgegangen werden, daß es hier zu Meßungenauigkeiten kam, die durch die Kalibrierungsmessungen minimiert werden sollten. Ein Sondierungsdruck von etwa 25 Pond/20g gilt als angemessen für ein vom Patienten

toleriertes Sondieren ("gentle probing"). Durch die sogenannte "Nagelbettprobe" läßt sich leicht überprüfen, ob dieser Druck in etwa ausgeübt wird. Ein nicht schmerzhafter Sondendruck bei der Nagelbettprobe wird in der Regel auch im Zahnfleischsulkus toleriert. Mit einigen, auf den Markt erhältlichen Sonden, kann der Sondierungsdruck kontrolliert werden. So verfügt zum Beispiel die TPS-Probe® von Vivacare (Elwangen- Jagst) über eine integrierte Skala, von welcher der ausgeübte Druck abgelesen werden kann. Hawe Neos (Schweiz, Biodgio) hat eine "Click Probe" auf den Markt gebracht, welche dem Behandler den richtigen Sondendruck über ein akustisches Zeichen signalisiert. Durch den Einsatz dieser Sonden könnten Meßgenauigkeiten noch weiter minimiert werden.

Die Patienten der Studie stammen fast zur Hälfte (42%) aus dem Recall der parodontologischen Abteilung des klinischen Zentrums der Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Philipps-Universität Marburg. Es kann deswegen davon ausgegangen werden, daß durch mannigfaltige Motivation und Instruktion eine relativ gute Mundhygiene betrieben wurde. Bei der Interpretation der Ergebnisse muß der selektierte Patientenpool berücksichtigt werden; wie auch andere Studienergebnisse bestätigen, sind die Resultate bei Untersuchungen mit bereits vorbehandelten Patienten stets besser. Diese Beobachtungen machten auch STELZEL & FLORES-DE-JACOBY (1996) in einer Studie, die ausschließlich aus Recallpatienten bestand. Eine weitere Untersuchung (STELZEL ET AL. 1998) verglich Ergebnisse von Recall- und Neupatienten, die beide gleich therapiert wurden und stellte ebenfalls in der Recallgruppe die besseren Ergebnisse fest.

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.1. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

In der vorliegenden Studie lagen nach 365 Tagen bessere klinische Parameter vor als zu Studienbeginn. Die Taschentiefen hatten sich in der SG-Gruppe um 1,91mm und in der S-Gruppe um 1,69mm verringert. Der Blutungsindex hatte sich in der SG-Gruppe um 54,3% und in der S-Gruppe um 52,5% erniedrigt. Der Attachmentlevel war in der SG-Gruppe um 1,56mm und in der S-Gruppe um 1,59mm verbessert. Die Taschentiefen verbesserten sich durch beide Therapieformen hoch signifikant ($p < 0,001$). Wobei die Kombinationstherapie geringfügig bessere Ergebnisse erzielte, was jedoch statistisch nicht signifikant war. Im einzelnen war bei den Werten der Taschentiefenmessungen bis zum Tage 091 eine Abnahme zu erkennen. Darauf folgte eine Zunahme bis zum Tage 259, die aber nicht die Ausgangswerte vom Tage 001 überstieg. Im Untersuchungszeitraum vom Tage 259 bis zum Tag 365 verkleinerten sich die Taschentiefenwerte wieder. Ab dem Vergleichstage 091 erzielt die Kombinationstherapie bessere Ergebnisse als das Scaling/Rootplaning. Die Resultate der Messungen des Attachmentlevels verhielten sich ähnlich wie die der Taschentiefen. Auch hier fanden wir bis zum Tage 091 eine Verringerung der Attachmentlevel, die dann bis zum Tage 259 wieder leicht zunahm und sich im Untersuchungszeitraum vom Tage 259 bis zum Tage 365 wiederum reduzierten. Die Kombinationstherapie erzielte am Tage 091 und 259 und die Scalingtherapie am Tage 175 und 365 bessere Werte. Insgesamt verbesserten sich durch beide Therapieformen die Attachmentlevel hoch signifikant ($p < 0,001$), jedoch unterschieden sich die Ergebnisse untereinander statistisch nicht signifikant. Bei der Auswertung des Blutungsindex war ein Rückgang vom Tage 001 zum Tage 091, dann ein Anstieg bis zum Tage 259 und vom Tage 259 bis zum Tage 365 eine Verringerung zu erkennen. Beide Therapieformen erzielten auch hier eine hoch signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) der klinischen Parameter. Untereinander unterscheiden sich die Ergebnisse jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Auswertung der Dunkelfeldmikroskopie ergab, daß es am Anfang der Studie zu einem Anstieg der Zahl der Kokken und der unbeweglichen Stäbchen in den Untersuchungsgruppen Scaling und Scaling-Gel kam. Bei den Kokken war der Anstieg nur über einen kurzen Zeitraum, bis zum Untersuchungstag 091 zu erkennen. Ab diesem Tage fiel ihre Zahl wieder ab. Am Ende des Behandlungszeitraumes, am Tag 365, lag sie sogar unter dem Niveau der Ausgangswerte in beiden Therapiegruppen Scaling und Scaling-Gel. Bei den unbeweglichen Stäbchen ließ sich nach dem Tage 091 ein langsamer, aber stetiger

Anstieg ihrer Anzahl bei beiden Behandlungsmethoden Scaling und Scaling-Gel verzeichnen, der bis zu Tag 365 anhielt. Die Erhöhung der Anzahl der Kokken und der unbeweglichen Stäbchen bis zum Tage 091 deuten auf eine vorübergehende Genesung der Parodontien durch beide Therapieformen (SLOTS 1977 b, LISTGARTEN & HELLDÉN 1978, FLORES-DE-JACOBY 1987). Der Abfall der Zahl der Kokken nach dem Tage 091 ließ Rückschlüsse auf eine Veränderung der Mikroflora in Richtung "verschlechterte Parodontalverhältnisse" zu. Dagegen sprach jedoch die Erhöhung der Zahl der unbeweglichen Stäbchen und die langanhaltende Reduktion der großen Spirochäten. Dieses Ergebnis deutete auf eine Zusammensetzung der Mikroflora in Richtung "gesündere Parodontalverhältnisse". Bei einer Verschlechterung hätte die Anzahl der unbeweglichen Stäbchen abnehmen und die Zahl der Spirochäten zunehmen müssen.

Die Studienergebnisse wurden anfangs nochmals aufgeführt um darzustellen, daß bis zum Tage 091 Resultate vorhanden waren, die eine Kontinuität aufzeigten, dann aber in divergierenden Verteilungen vorlagen. Der Rückgang der Kokkenzahl oder die Veränderungen aller Mikroorganismenzahlen könnte auf einen Auszählungsfehler bei der Dunkelfeldmikroskopie zurückzuführen sein. Die Verringerung der Zahl der großen Spirochäten könnte auf eine selektive Wirkung des Metronidazols gegen bestimmte Anaerobier deuten (SAVITT & SOCRANSKY 1984, PEDRAZZOLI ET AL. 1992). PEDRAZZOLI ET AL. kamen 1992 zu der Überzeugung, daß die vorwiegend bakterizide Wirkung des Metronidazols bei der lokalen Applikation sich fast ausschließlich gegen obligate Anaerobier wie schwarzpigmentierte Bacteroides, Spirochäten, Clostridien, und anaerobe Kokken richtet. Die Unregelmäßigkeiten bei den klinischen Parametern und der Auszählung der Mikroorganismen nach dem Untersuchungstag 091 könnten auch widerspiegeln, daß die Phase der schubweisen parodontalen Destruktionen erneut eingesetzt hatte, obwohl alle Werte noch unter den Ausgangszahlen vom Tage 001 lagen. Diese Annahme wird durch die Theorie der nicht spezifischen Plaquehypothese nach LÖE ET AL. (1965) bekräftigt. Sie besagt, daß bakterielle Beläge unspezifisch als Biomasse auf den Wirt wirken und als ätiologischer Faktor für die Parodontitis betrachtet werden müssen. Qualitative beziehungsweise quantitative Umgruppierungen der Flora führen zu ersten Läsionen (LÖE ET AL. 1965). Eine weitere Erklärung der schwankenden Werte basiert auf Beobachtungen von LISTGARTEN ET AL. (1993). In dieser Studie wurde dokumentiert, daß eine große Zahl von Bakterien, die mit der refraktären Erwachsenenparodontitis assoziiert werden, eine variable Resistenz gegenüber den üblicherweise verwendeten Antibiotika aufweisen. Es könnten sich also in der vorliegenden Studie bis zum Tage 091 Resistenzen ausgebildet haben und die spontane

Vermehrung der resistenten Keime zu diesen Werten geführt haben. Diese Annahme muß jedoch in Frage gestellt werden, da die letzte Gelapplikation (Tag 14) zu lange zurückliegt, um am Tage 091 noch mit Resistenzen rechnen zu können. Am ersten Untersuchungszeitpunkt (Tag 091) nach der zuletzt erfolgten Medikation wären die Resistenzen nach Auswertung der Literatur auch nur schwer nachweisbar gewesen. Obwohl PREUS ET AL. (1995) in ihrer durchgeführten Studie über systemisch und lokal dargereichtes Minocyclin darüber berichten, daß die während der Behandlung zurückgegangenen Resistenzen 3 Monaten nach Behandlungsende wieder nachweisbar waren. VAN WINKELHOFF ET AL. (1992) führt dagegen an, daß mögliche Resistenzen auch noch 5 Monate nach Antibiotikagabe schwer nachgewiesen werden können. Der Nachweis einer möglichen Resistenzbildung war aber nicht Bestandteil der vorliegenden Studie und bleibt weiteren Untersuchungen überlassen.

Die subgingivale Plaque der fortgeschrittenen Erwachsenenparodontitis, die in dieser Studie therapiert wurde, besteht aus einer komplexen Mikroflora, in der Anaerobier wie gramnegative Stäbchen, Spirochäten und andere bewegliche Mikroorganismen überwiegen (LISTGARTEN & HELLDÉN 1978, LINDHE ET AL. 1980, SAVITT & SOCRANSKY 1984, MÜLLER & FLORES-DE-JACOBY 1985). Es besteht kein Zweifel daran, daß diese Mikroorganismen entzündliche Prozesse hervorrufen, welche eine entscheidende Rolle beim weiteren Krankheitsverlauf spielen (LÖE ET AL. 1965, 1967, NEWMANN & SOCRANSKY 1977, SLOTS 1977 a und b, 1979, LISTGARTEN & HELLDÉN 1978, LOESCHE & SYED 1978, LINDHE ET AL. 1980, SCHRÖDER 1983). Erfolge in der Behandlung dieser Erkrankungen werden nur erzielt, indem die subgingivale Plaque, in der sich die parodontal-pathogenen Bakterien befinden, entfernt wird. Das kann durch Scaling und Rootplaning, durch die Gabe eines Chemotherapeutikums, durch einen chirurgischen Eingriff oder durch die Kombination einiger oder aller Verfahren miteinander erfolgen.

Scaling und Rootplaning erzielen gute Ergebnisse bei der Depuration der Konkremente und der endotoxinhaltigen Zellschicht auf der Wurzeloberfläche und der damit in Zusammenhang stehenden Gesundung des Parodontiums (LISTGARTEN ET AL. 1978, SLOTS ET AL. 1979, MOUSQUES ET AL. 1980, MAGNUSSON ET AL. 1984). Die alleinige Gabe eines Antibiotikums kann zeitweise eine Linderung erzielen, indem die Entzündungsprozesse bekämpft werden. Die Entzündungsursache wird jedoch nur teilweise therapiert, in dem durch das Chemotherapeutikum die Keime, wie zum Beispiel *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, aus dem parodontalen Knochen entfernt wird. Eine Veränderung der Zusammensetzung der subgingivalen Flora wird jedoch nur vorübergehend erreicht. So beschrieben TOPOLL ET AL.

(1992), daß sie bei der ausschließlich systemischen Gabe von Antibiotika nach ca. 3 Wochen der Genesung besonders häufig die spontane Bildung von Parodontalabszessen beobachteten. Zusätzlich wurden bei den anaeroben Organismen Resistenzen gegen das vorher verwendete Antibiotikum hervorgerufen.

Nur wenige Studien umfassen einen Untersuchungszeitraum von 365 Tagen. Werden Patienten so lange untersucht, handelt es sich meist um Studien mit systemisch applizierten Medikamenten. STOLZE & STELLFELD (1992) stellten fest, daß das akzidentelle Verschlucken von Metronidazolgelresten nach oraler Applikation und anschließender Resorption über die Magenschleimhaut nicht mit denen einer systemischen Metronidazoltherapie verglichen werden können. Bei der lokalen Darreichungsform muß pro Patient und Sitzung mit einer Belastung von 29-103mg gerechnet werden, die nach 2-8 Stunden zu einer Plasmakonzentration von 3,1µg/ml führt. Bei einer einmaligen oralen Aufnahme von maximal 250mg Metronidazol wird eine weitaus höhere Plasmakonzentration von 5µg/ml erreicht. Ob die Ergebnisse der vielen Untersuchungen mit systemischer oder lokaler Metronidazoltherapie miteinander vergleichbar sind, ist fraglich und bleibt weiterführenden Studien zur Klärung überlassen.

5.2. Diskussion der Ergebnisse anderer Autoren

In der vorliegenden Studie reduzierten sich an Patienten; die an einer Erwachsenenparodontitis erkrankt waren, durch die Kombination der lokalen Antibiotikaapplikation und des Scalings/Rootplaning die parodontalen Entzündungsparameter fast vergleichbar mit den Werten bei einer reinen Scalingtherapie. Die Ergebnisse der Kombinationstherapie vielen etwas besser aus, jedoch statistisch blieb dies ohne Signifikanz. Eine Studie ähnlichen Designs führten PEDRAZZOLI ET AL. (1992) an 24 Patienten durch. Ziel der Studie war der Vergleich zweier Therapiearten im "Split-mouth" Design, der alleinigen Applikation von Metronidazolgel mit dem subgingivalen Scaling an Patienten mit Erwachsenenparodontitis. Die 24 Probanden erfuhren beide Behandlungsvarianten gleichzeitig. Zwei zufällig ausgesuchte Quadranten erhielten eine Scalingtherapie und zwei eine Gelmedikation. Klinische und mikrobiologische Untersuchungen wurden vor der Medikation und danach an den Tagen 21, 49, 91, 133 und 175 durchgeführt. Die mikrobiologische Analyse zeigte eine lang anhaltende Reduktion der Spirochäten und der motilen Organismen zugunsten der Kokken, und eine Reduktion der Taschentiefen sowie der Blutung nach Sondierung für einen Zeitraum bis zu 6 Monaten. Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse von PEDRAZZOLI ET AL. (1992), da auch in der vorliegenden Studie ein Rückgang der großen Spirochäten ermittelt wurde. Der Studienaufbau PEDRAZZOLIS ET AL. (1992) sah eine Unterscheidung der Spirochäten nach Größe nicht vor, daher kann eine genaue Zuordnung der Ergebnisse beider Studien bezüglich der Spirochätengrößen nicht durchgeführt werden.

KLINGE ET AL. (1992) führten Untersuchungen durch, in der sie Patienten lokal mit Metronidazol behandelten. Wie in der vorliegenden Studie waren sie an Erwachsenenparodontitis erkrankt. In einer "Split-mouth" Studie wurde den Patienten a) 25% Metronidazolgel einmal wöchentlich über 2 Wochen b) 15% Metronidazolgel einmal wöchentlich über 2 Wochen c) 15% Metronidazolgel zweimal wöchentlich über 2 Wochen verabreicht, d) Scaling einmalig durchgeführt. Nachuntersuchungen wurden an 2, 4, 6 und 12 Wochen durchgeführt. Alle drei Antibiotikatherapien (a,b,c) reduzierten die klinischen Parameter der Parodontitis und erreichten Ergebnisse vergleichbar mit denen des subgingivalen Scalings (d). Das beste Ergebnis wurde jedoch durch die Behandlung mit 25 % Metronidazolgel einmal wöchentlich über 2 Wochen erreicht (a). Der gesunde Parodontalzustand bleibt über drei Monate stabil (KLINGE ET AL. 1992). Auch unsere Studie bestätigt mit ihren Ergebnissen, daß eine Metronidazolkonzentration von 25% die klinischen Parameter über eine längere Zeitspanne reduziert.

LOESCHE ET AL. (1991) führte eine Doppelblindstudie über einem Behandlungszeitraum von einem Jahr durch. Fragestellung der Studie war, ob Patienten mit Erwachsenenparodontitis seltener chirurgisch therapiert werden müssen, wenn in die Therapie der adulten Parodontitis die systemische Gabe von Metronidazol integriert würde. In der Studie wurde der Hälfte der Patienten, neben dem Scaling und Rootplaning, eine Woche lang Metronidazol (250mg für 7 Tage) verschrieben. Bei der anderen Patientengruppe wurde ebenfalls ein Scaling und Rootplaning vorgenommen, nur nahmen sie statt des Metronidazols ein Placebo ein (positive Kontrollgruppe). In dieser Studie von LOESCHE ET AL. (1991) ergab sich, daß im Durchschnitt bei jedem Patienten 5 Zähne weniger chirurgisch therapiert werden mußten. Dieser Unterschied blieb während der Recallzeit von 2-3 Jahren bestehen. Die mikrobiologischen Untersuchungen belegten einen besonders starken Einfluß von Metronidazol auf die Spirochäten. Es wurde die Spirochätenzahl in der Metronidazolgruppe um 90% verringert, wohingegen die Reduktion in der Kontrollgruppe 64% betrug. In Nachuntersuchungen zur obigen Studie richteten LOESCHE ET AL. (1992) ihr Augenmerk auf die Wirkung von Metronidazol. Hier zeigte sich, daß das Antibiotikum besonders das Wachstum der Spirochäten, der beweglichen Bakterien und *Prevotella intermedia* beeinflusst. LOESCHE ET AL. (1992) beschrieb eine Verringerung der Taschentiefen und eine Verbesserung des Attachmentlevels. Es zeigte sich, daß die Taschentiefen der Patienten aus der Metronidazolgruppe (15 Patienten) einen höheren Rückgang ($p=0,01$) und einen größeren Gewinn an klinischen Attachment hatten, als die der Placebogruppe (18 Patienten). Durch diesen positiven Einfluß des Antibiotikums kam es zu einer Verringerung der nötigen chirurgischen Intervention bei den Patienten der Metronidazolgruppe. Es mußten nur noch jeder 8,6-te Zahn eines Patienten in der Metronidazolgruppe chirurgisch behandelt werden, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, in welcher jeder 2,6-te Zahn einer chirurgischen Intervention unterzogen werden mußte. Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse von LOESCHE ET AL. (1992). Nach einem Untersuchungszeitraum von 365 Tagen kommt es in der vorliegenden Studie zu einem Rückgang der großen Spirochäten von 45% in der Kombinationstherapie im Gegensatz zu 18% bei der reinen Scaling/Rootplaningtherapie, wobei LOESCHE ET AL. (1992) keine Differenzierung zwischen kleinen, mittleren und großen Spirochäten machten. Die Kombinationstherapie erzielte in der vorliegenden Studie, genauso wie bei LOESCHE ET AL. (1992), sehr gute Ergebnisse bei der Reduktion der Taschentiefen.

In einer von MAHMOOD & DOLBY (1987) durchgeführten Studie wurde Metronidazol ebenfalls systemisch verabreicht. Die Behandler nahmen als Basistherapie eine offene Kürettage, in Form eines modifizierten Widman-flaps, bei ihren Patienten vor. Dann

behandelten sie einen Teil ihrer Patienten mit Metronidazol (200mg 3x/d für 7 Tage), eine Kontrollgruppe aber mit einem Placebo. Es zeigte sich, daß die Patienten der Metronidazolgruppe keine besseren Ergebnisse bei den klinischen Parametern wie Sulkusblutung, Sondierungstiefen und Attachmentlevel vorweisen konnten. Es wurde durch den zu Beginn vorgenommenen chirurgischen Eingriff eine besonders sorgsame Wurzelglättung und -reinigung erzielt. Von den Wurzeloberflächen und dem umliegenden Gewebe wurden alle pathogenen Bakterien entfernt und die zusätzliche therapeutische Wirkung des Metronidazols mußte nicht mehr zum Tragen kommen. Die Ergebnisse von MAHMOOD & DOLBY (1987) stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der von uns durchgeführten Studie, da hier die Kombination von Scaling und Metronidazol bessere Ergebnisse aufweist als die reine Scalingtherapie. Es ist allerdings anzumerken, daß ein konventionelles Scaling in Verbindung mit Rootplaning nie eine so gut gesäuberte Wurzeloberfläche zurücklassen kann, wie dies bei einer offenen Kürettage (Widman-flap) möglich ist. Daraus läßt sich schlußfolgern, daß bei einem konventionellem Vorgehen die medikamentöse Unterstützung von Metronidazol durchaus sinnvoll erscheint; bei einem „radikalem“ Vorgehen im Sinne eines Widman-flaps gleich zu Beginn der Therapie kann möglicherweise auf Metronidazol als Adjuvants verzichtet werden. Dabei bleibt die Frage offen, ob eine frühzeitige chirurgische Intervention, gleich am Anfang der Therapie, nicht zu größerem Attachmentverlust führt. Weiterführende Studien, welche die Therapieergebnisse eines frühzeitigen chirurgischen Vorgehens und eines konventionellen Scalings und Rootplanings in Verbindung mit Antibiotikagabe gegenüberstellen, müssen diesen Sachverhalt klären.

Bei der systemischen Therapie mit Metronidazol beziehungsweise Tetracyclin machten SAXEN & ASIKAINEN (1993) bessere Erfahrungen mit Metronidazol. In ihrer Studie wurden 27 von 54 Patienten systemisch mit Metronidazol oder Tetracyclin therapiert. Zusätzlich wurden alle Zähne der 54 Patienten mit einem Scaling und Rootplaning behandelt. Bei der mikrobiologischen Analyse zeigte sich, daß nur in der Metronidazolgruppe die Werte der pathogenen Keime, darunter auch der Erreger *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, unter ein nachweisbares Niveau gesunken waren. In der Tetracyclingruppe waren die pathogenen Keime noch bei 4 Probanden nachweisbar. Die subgingivale Säuberung der Zähne schien jedoch bei beiden Gruppen klinische Verbesserungen hervorzurufen. Die vorliegende Studie kann diese Ergebnisse bestätigen. Auch hier verursachte die reine Scaling/Rootplaningtherapie gute klinische Verbesserungen, Metronidazol als Adjuvants verstärkte diese Wirkung im mikrobiologischen wie im klinischem Bereich.

Bei den Bemühungen parodontopathogene Bakterien aus dem Gewebe zu eliminieren, werden verschiedene Antibiotika in der Therapie eingesetzt. Ein Vergleich unterschiedlicher Trägersysteme oder deren Wirkstoffe ist sehr schwierig, da sie zum Teil von völlig verschiedenen Konzepten ausgehen. Es werden zum Beispiel neben dem bakterizid wirkenden Metronidazol auch bakteriostatisch wirksame Tetracycline eingesetzt, die ein ganz anderes Wirkungs- und in Abhängigkeit von den Trägern auch Freisetzungsspektrum benötigen.

WADE ET AL. (1992) verglich in einer 12 Wochen dauernden Studie die unterschiedlichen lokalen Therapieformen wie Chlorhexidin-, Metronidazol- und Tetracyclinfäden, sowie eine Kombination von Rootplaning und Metronidazolfäden. Es zeigte sich, daß die Metronidazolfäden die effektivste Wirkung auf die subgingivale Flora hatten. Der Therapieerfolg war nicht von langer Dauer. Vier Wochen nach Behandlungsende hatte die Taschenflora wieder ihre Ausgangszusammensetzung erreicht. Die vorliegende Studie zeigt, daß für Langzeiterfolge die subgingivale Wurzelglättung unabdingbar ist. Die Studie von WADE ET AL. (1992) beweist, daß eine alleinige Antibiotikatherapie keinen Langzeiterfolg verspricht. Die konventionelle Wurzelglättung ist selbst ohne die Kombination mit Antibiotika im Langzeitergebnis erfolgreicher als eine alleinige Antibiotikatherapie und erscheint in der Parodontaltherapie eine Grundvoraussetzung für einen Langzeiterfolg zu sein. Da ein Keim variable Resistenzen gegenüber ein Antibiotikum aufweisen kann, und die Bakterienflora sich aus sehr vielen verschiedenen Mikroorganismen zusammensetzt (LISTGARTEN ET AL. 1993), wird immer häufiger zu einer Kombination verschiedener Antibiotika übergegangen. AITKEN ET AL. (1992) therapierten 23 Patienten, die an der Erwachsenenparodontitis erkrankt waren, mit einer Kombination von Doxycyclin und Metronidazol; eine Kontrollgruppe erhielt ein Placebo und Metronidazol. Zu Behandlungsbeginn wurden alle Zähne einem Scaling und Rootplaning unterzogen. Kurz nach dieser Behandlung waren noch bei 5 Patienten der Placebo/ Metronidazolgruppe aktive Parodontitisschübe zu beobachten, wohingegen bei der Doxycyclin/ Metronidazol Gruppe nur 1 Patient an solch einem Schub litt. Zudem zeigte sich bei mikrobiologischen Untersuchungen, daß die parodontogenen Mikroorganismen in der Doxycyclin/ Metronidazol Gruppe deutlich reduziert waren. Nach einem Zeitraum von 7 Monaten, in der die Patienten nicht weiter therapiert wurden, waren die Unterschiede in den Untersuchungsergebnissen nicht mehr so groß. Im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen erscheint die Kombination von Doxycyclin und Metronidazol sinnvoll zu sein; die alleinige Gabe von Metronidazol in Verbindung mit einem Scaling führte hier nicht zu einer deutlichen Reduktion aller Mikroorganismen. Interessanterweise zeigte sich auch in der Studie von AITKEN ET AL. (1992)

zu Versuchsende hin ein Angleichen der Ergebnisse. Wie auch in unserer Studie scheint der Vorteil der Antibiotikatherapie mit dem Fortschreiten des Untersuchungszeitraumes geringer zu werden. Auch AITKEN ET AL. (1992) bietet in seiner Studie keinen befriedigenden Lösungsansatz für dieses Phänomen; ob die oben erwähnte Möglichkeit der Resistenzbildung hierfür verantwortlich gemacht werden kann, war nicht Gegenstand der vorliegenden Studie und bleibt weiterführenden Studien zur Klärung überlassen.

Eine Untersuchung von VAN WINKELHOFF ET AL. (1992) berichtete über die Behandlung der lokalisierten juvenilen Parodontitis, der generalisierten Parodontitis und der refraktären Parodontitis über einen Zeitraum von 5 Monaten, durch die Kombination von Metronidazol (250mg) und Amoxicillin (375mg 3x/d für 7 Tage) und einem subgingivalen Scaling. Durch diese Kombination von Antibiotika wurde eine signifikante Reduktion der Taschentiefen und ein Gewinn an klinischem Attachment bei allen Patienten erreicht. Es lagen mikrobiologisch nachweisbare Resistenzen gegenüber Metronidazol vor.

PAVICIC ET AL. (1994) berichteten von guten Therapieergebnissen bei der Kombination von Metronidazol und Amoxicillin. Durch die Behandlung von 48 Patienten mit subgingivalem Scaling und der Gabe von Metronidazol (250mg, 3x/d für 7 Tage) und Amoxicillin (375mg, 3x/d für 7 Tage) in Abständen von 3 und 24 Monate nach erfolgtem Scaling, waren die pathogenen Keime bei einer Kontrolluntersuchung nach 2 Jahren nur bei einem Patienten nachweisbar. Die positiven klinischen Ergebnisse wie Attachmentlevelgewinn, Reduktion der Plaque- und Blutungsindices und der Reduktion der Taschentiefen blieben bis zu 24 Monate nach erfolgter Behandlung stabil. Auch diese Studie belegt, daß positive Langzeiterfahrungen nur in Verbindung mit der konventionellen Wurzelglättung erreichbar sind.

PREUS ET AL. (1995) verabreichten den an einer Erwachsenenparodontitis erkrankten Patienten Minocyclin. Es wurde einer Gruppe lokal eine 2 %ige Salbe in den Abständen von 1 Woche, 2 Wochen, 1 Monat und 3, 6, 9 Monaten und einer weiteren Gruppe systemisch für 10 Tage gegeben. Bei der lokalen Applikation kam es zu einem sofortigen Rückgang der Bakterienzahl, der während der ganzen Behandlungszeit anhielt. Dieses gute Ergebnis konnte durch die systemische Behandlung nicht erreicht werden. Die Resistenzen der kultivierbaren Bakterien gegenüber Minocyclin nahmen vorübergehend in beiden Gruppen ab, hatten aber 3 Monate nach Therapieende, wieder in beiden Gruppen, die Werte der Ausgangssituation erreicht. Die Studie von PREUS ET AL. (1995) legt den Schluß nahe, daß die lokale Gabe von Chemotherapeutika effektiver erscheint. Inwieweit sich diese Ergebnisse mit Minocyclin als Therapeutikum auf Metronidazol übertragen lassen, bleibt weiterführenden Studien zur Klärung überlassen.

Es scheint noch Unklarheiten darüber zu geben, ob bestimmte Keime für verschiedene Parodontalerkrankungen verantwortlich sind, mit welchem Antibiotikum die Mikroorganismen bekämpft und ob das Chemotherapeutikum besser lokal oder systemisch verabreicht werden soll. Auch die Frage nach möglichen Antibiotikakombinationen und die Wahrscheinlichkeit der Resistenzbildung ist noch nicht abschließend geklärt. Aus diesen Gründen sollte der Antibiotikaeinsatz auf schwere Fälle beschränkt bleiben. Patienten dürfen durch eine Behandlung nicht der Gefahr einer Entstehung von therapieresistenten Keimen ausgesetzt werden, welche die Wirkung eines Antibiotikums bei akuten Erkrankungen in Frage stellen. Deshalb ist ein unkritischer Einsatz von Antibiotika bei bloßem Nachweis von *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* oder *P. intermedia* abzulehnen (MÜLLER 1995).

6. KONKLUSION

1. Die statistischen Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß beide Behandlungsmethoden, sowohl das subgingivale Scaling/Rootplaning als auch das Scaling/Rootplaning in Kombination mit der 25%-igen Metronidazolgelapplikation nach 365 Tagen in der Lage sind, die Taschentiefen sowie das Bluten nach parodontaler Sondierung zu verringern. Der Attachmentlevel wird durch beide Therapieformen verbessert.
2. Am Ende der Untersuchungen ist die durchschnittliche Taschentiefe in der SG-Gruppe um 1,91mm und in der S-Gruppe um 1,69mm verringert. Der Blutungsindex ist in der SG-Gruppe nach 365 Tagen von 66,6% auf 16,7% und in der S- Gruppe von 67,6% auf 16,8% reduziert. Die Verbesserung des Attachmentlevels beträgt in der SG-Gruppe 1,56mm und in der S-Gruppe 1,59mm.
3. Die Scaling/Metronidazolbehandlung (SG-Gruppe) zeigt verglichen mit der Scaling/Rootplaning (S-Gruppe) nach 365 Tagen klinisch minimal bessere Werte, die jedoch statistisch nicht signifikant sind.
4. Von den acht untersuchten Erregern haben sich bei der Kombinationstherapie Metronidazol/Scaling zwei Gruppen, die Kokken und die großen Spirochäten, am meisten verringert. Durch die Scalingtherapie nahm die Zahl der beweglichen Stäbchen (5%) am deutlichsten ab. Der größte Rückgang ist bei den großen Spirochäten (SG-Gruppe 45%, S-Gruppe 18%) durch beide Therapieformen zu verzeichnen.
5. Durch die Gabe des Antibiotikums werden in der Therapie vorübergehend alle Kokken und fast alle obligat anaeroben Erreger verringert (siehe Imra Willers medizinische Dissertation Marburg 1997).

7. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser klinischen Langzeitstudie war es, die Wirksamkeit eines 25-%igen Metronidazolgels, das in Kombination mit einer Scaling/Rootplaningbehandlung verabreicht wurde, mit einem Scaling/Rootplaning ohne Medikation zu vergleichen. Vierundzwanzig Patienten, die an einer mäßig bis schweren Form der adulten Parodontitis erkrankt waren, wurden über 365 Tage beobachtet. Bei den Probanden handelte es sich zum Teil (42%) um Patienten aus dem Recall- System der Parodontologischen Abteilung der Philipps- Universität Marburg, 48% der Patienten waren Neuzugänge. Die randomisierte Einfach-Blindstudie wurde im „Split-mouth“-Design durchgeführt. Als klinische Parameter dienten Taschentiefen (TT), Attachmentlevel (AL) und Blutung nach Sondierung (BOP). Sie wurden am Tage X, 001, 91, 175, 259 und 365 erhoben. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung subgingivaler Plaqueproben im Dunkelfeldmikroskop.

Zu Behandlungsbeginn mußten mindestens zwei Taschen mit einer Taschentiefe ≥ 5 mm in jedem Quadranten vorliegen, die gleichzeitig eine Blutung nach Sondieren aufwiesen. Insgesamt wurden 687 Zahnflächen behandelt worden. An all diesen Flächen ist ein subgingivales Scaling und Rootplaning (S) durchgeführt worden. Von diesen Zahnflächen wurden 346 zusätzlich mit 25% Metronidazolgel in zwei randomisiert ausgesuchten Quadranten therapiert (SG-Gruppe). Sowohl die subgingivale Scalingbehandlung als auch die Scalingbehandlung in Kombination mit der Metronidazolgelapplikation führten nach einem Zeitraum von 365 Tagen zu einer Reduktion der Taschentiefen (SG: 1,91mm, S: 1,69mm), zu einer Verminderung der Blutung nach Sondieren (SG: von 67,6% auf 54,3%, S: von 66,6% auf 52,5%) und einer Verbesserung des Attachmentlevels (SG: 1,56mm, S: 1,59mm). Die Differenz zwischen beiden Behandlungsmethoden war zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant. Die Scaling/Metronidazolbehandlung (SG-Gruppe) erzielte klinisch minimal bessere Ergebnisse. Die Analyse der subgingivalen Isolate im Dunkelfeldmikroskop ergab, daß Metronidazol den größten Erfolg bei der Reduktion der großen Spirochäten (SG-Gruppe 45%, S-Gruppe 18%) erzielte.

7. SUMMARY

In this study we investigated the effect of applying 25% metronidazole dental gel (40% metronidazole benzoate) twice as a supplement to subgingival scaling and root planing. Twenty-four patients with adult periodontitis were treated over a period of 365 days. These patients were untreated, pretreated and recall patients of the dental clinic of the Philipps University Marburg. The randomized blinded study was carried out in a split-mouth design. The main including criteria was the presence of at least two pockets with a probing depth \geq 5mm in each quadrant, showing a bleeding on probing. Clinical parameters of pocket probing depth (TT), attachmentlevel (AL) and bleeding on probing (BOP) were recorded for all teeth on days 001, 91, 175, 259 and 365. Subgingival plaque samples from 24 patients were analyzed by dark-field microscopy. A total of 687 teeth surfaces were treated. On all surfaces subgingival scaling and root planing (S) was performed. Out of these 346 surfaces additionally were treated by application of 25% metronidazole dental gel in two randomly selected quadrants (SG). To compare the effects of both methods the average on TT, AL and BOP were registered. After a period of 365 days both treatments showed a reduction of TT (S: 1,69mm, SG: 1,91mm) AL (S: 1,59mm, SG: 1,56mm) BOP (S: from 67,6% to 54,3%, SG: from 66,6% to 52,5%). Between subgingival scaling/root planing and the combination of subgingival cleaning plus the medication of metronidazole was statistically no significant difference. The analyses of the subgingival isolates showed that metronidazole had the greatest effect on reducing the great spirochetes (SG: 45%, S:18%).

8. LITERATURVERZEICHNIS

ABU-FANAS, S.H., DRUCKER, D.B., HULL, P.S.: Amoxycillin with clavulanic acid and tetracycline in periodontal therapy. J Dent 1991; 19(2): 97-99.

ADDY, M., LANGEROUDI, M.: Comparison of the immediate effects on the subgingival microflora of acrylic stirps containing 40 % chlorhexidin, metronidazole or tetracycline. J Clin Periodontol 1984; 11: 379-386.

AITKEN, S., BIREK, P., KULKARNI, G.V., LEE, W.L., MCCULLOCH, C.A.G.: Serial doxycycline and metronidazole in prevention of recurrent periodontitis in highrisk-patients. J Periodontol 1992; 63: 87-92.

AL JOBURI, W., QUEE, T.C., LAUTAR, C., IUGOVAZ, I., BOURGOUIN, J., DELORME, F., CAN, E.C.: Effects of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. J Periodontol 1989; 60(10): 533-539.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY: American Academy of Periodontology. News 24 1989; 4: 21-22.

AMON, K., AMON, K.: Metronidazol bei der Behandlung und Prophylaxe von Infektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Zbl Gyn 1983; 10: 612-628.

ARMITAGE, G.C.: Diagnostische Hilfen in der Parodontologie. Phillip J 1995; 12: 401-407.

ASHINOFF, R.: Introduction to lasers. Seminars in Dermatology, 1994; 13(1): 48-59.

BAKER, P.J., EVANS, R.T., CORBUN, R.A., GENCO, R.J.: Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from the tooth surface in active form. J Periodontol 1983; 54: 580-585.

BAKER, P.J., EVANS, R.T., SLOTS, J., GENCO, R.J.: Susceptibility of human oral anaerobic bacteria to antibiotics suitable for tropical use. J Clin Periodontol 1985; 12: 201-208.

BAUER, A.W., KIRBY, W.M.M.: Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. Am J Clin Path 1966; 45: 493-496.

BELL, G.D., PWELL, K., BURRIDGE, S.M., PALLECAROS, A., JONES, P.H., JANT, P.N., HARRISON, G., TROWELL, J.E.: Experience with triple anti Helicobacter pylori eradication

therapy: side effects and the importance of testing the pretreatment bacterial isolate for metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 427-435.

BESSAT, J.D.: The issue of antibiotics in periodontics. A review of literature. *Schweiz Montasschr Zahnmed* 1989; 99(8): 881-891.

BRAGD, L., DAHLEN, G., WIKSTRÖM M., SLOTS, J.: The capability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis; a retrospective study. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 95-99.

BRAGD, L., WIKSTRÖM, M., SLOTS, J.: Clinical and mikrobiological study of "refractory" adult periodontitis. *J Dent Res* 1985; 64, 234, abstr 538.

BRANDT, L.J., BERNSTEIN, L.H., BOLEY, S.J., FRANK, M.S.: Metronidazol therapy for perineal Crohns disease: A follow-up study. *Gastroenterol* 1982; 83: 383-387.

BRITT, M.R., POHLOD, D.J.: Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. *J Periodontol* 1986; 57: 104-107.

BUENO, L., WALKER, C., VAN NESS, W., CLARK, W., MAGNUSSON, I.: Effect of Augmentin on microbiota associated with refractory periodontitis. *J Dent Res* 1988; 67, 246, abstr 1064.

CHACKO, M.; NAGABUSHAN, M.; SARKAR, S.; BHIDE, R.: Studies on the possible mutagenic action of metronidazole. *Ind J Exper Biol* 1987; 25:g 240-243.

CHIBA, N., RAO, B.V., RADEMAKER, J.W., HUNT, R.H.: Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-1725.

CHIN QUEE, T., AL JOBURI, W., LAUTAR-LEMAY, C., IUGOVAZ, I., BOURGOUIN, J., DELMORE, F.: Comparison of spiramycin and tetracycline used adjunctively in the treatment of advanced chronic periodontitis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 Suppl B: 171-177.

CHIN QUEE, T., CHAN, E.C.S., CLARK, C., LAUTER-LEMAY, C., BERGERON, M.-J., BOURGOUIN, J., STAMM, J.: The role of adjunctive Rodogyl® therapy in the treatment of advanced periodontal disease. A longitudinal clinical and microbiological study. *J Periodontol* 1987; 58: 594-601.

CHRISTERSSON, L.A., ZAMBON, J.J.: Suppression of subgingival actinobacillus actinomycetemcomitans in localized periodontitis by systemic tetracycline. J Clin Periodontol 1993; 20: 395-401.

CIANCIO, S.G., MATHER, M.L., MCMULLEN, J.A.: An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. J Periodontol 1980; 51: 530-534.

CIANCIO, S.G., SLOTS, R., REYNOLDS, H.S., ZAMBON, J.J., MCKENNA, J.D.: The effect of short-term administration of minocycline HCL on gingival inflammation and subgingival microflora. J Periodontol 1982; 53: 557-561.

COGEN, R.B., AL JOBURI, W., GANTT, D.G., DENYS F.R.: Effects of various root surface treatments on the attachment and growth of human gingival fibroblasts: histologic and scanning electron microscopic evaluation. J Clin Periodontol, 1984, 11: 531-539.

COSAR, C., JULOU, L.: Activity of 1-(2-hydroxyethyl) 2-Methyl-5-nitroimidazole (R.P. 8823) in experimental Trichomonas vaginalis infections. Am Inst Pasteur 1959; 96: 238-241

CRUMP, B., WISE, R., DENT J.: Pharmacology and tissue penetration of ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1983; 24: 784-786.

DAVIES, A.H., MC FADZEAN, J.A., SQUIRES, T.: Treatment of Vincent's stomatitis with metronidazole. Br Med J 1964; 1: 1149-1162.

DELANEY, J.E., KORNMANN, K.S.: Microbiology of subgingival plaque from children with localized prepubertal periodontitis. Oral Microbiol and Immunol 1987; 2: 71-76.

DEMLING, L.: Morbus Crohn durch Antibiotika? Fortschr Med 1994; 112: 195-196.

DESGRANDCHAMPS, D.: Antibiotika 1992: Resistenzmechanismen und ihre klinische Relevanz. Schweiz Med Wschr 1992; 122: 247-256.

DOMBROWSKI, M.P., SOKOL, R.J., BRONSTEEN, R.A.: Intravenous therapy of metronidazole resistant Trichomonas vaginalis. Surg Obstet Gynaecol 1987; 69: 524-525.

DRINKWATER, P.: Metronidazole. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1987; 1: 28-38.

DUCKWORTH, R., WATERHOUSE, J.P., BRITTON, D.E.R., NUKI, K., SHEIHAM, A., WINTER, R., BLAKE, G.C.: Acute ulcerative gingivitis. A double blind controlled clinical trial of metronidazole. *Br Dent J* 1966; 120: 599-602.

DZINK, J.L., SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D.: The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Periodontol* 1988; 15: 316-323.

DZINK, J.L., TANNER, A.C.R., HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY S.S.: Gramnegative species associated with active periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 648-659.

ENG, R.H.K., SMITH, S.M., GOLDSTEIN, E.J., MIYASAKI, K.T., QUAH, S.-E., BUCCINI, F.: Failure of vancomycin prophylaxis and treatment for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 699-700.

ERICSSON, H.M., SHERRIS, J.C.: Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1971; 217 Suppl: 1-90.

EXPERT COMITEE ON ANTIBIOTICS: Standardization of methods for conducting microbial sensitivity tests. WHO Tech Rep Series No. 1961; 210: 1-24.

FALKLER, W.A., MARTIN, S.A. VINCENT, J.W., TALL, B.D., NAUMANN, R.K., SUZUKI, J.B.: A clinical, demographic and microbiologic study of ANUG patients in an urban dental school. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 307-314.

FIEHN, N.E., WESTERGAARD, J.: Recurrent periodontitis: effect of doxycycline on the subgingival microflora. *J Dent Res* 1989; 68, 916, abstr 400.

FINEGOLD, S.M., MATHISEN, G.E.: Metronidazole. In: MANDEL, G.L., DOUGLAS, R.G., BENNETT, J.E.: Principles and practise of infectious disease, 3rd ed., NY: Churchill Livingstone, 1990; 303-308.

FISCHBACH, W.: Medikamentöse Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen - Bewährte Standards und neue Entwicklungen. *Leber Magen Darm* 1992; 2: 49-55.

FLORES-DE-JACOBY, L.: Epidemiologie der Parodontalerkrankungen in der Bundesrepublik. *Phillip Journal* 1987, 4: 211-212.

FLORES-DE-JACOBY, L., HARTMANN, J.: Entwicklung klinischer Parameter in Relation zur morphologischen Zusammensetzung der subgingivalen Mikroflora nach systemischer Metronidazoltherapie und/ oder subgingivalem Scaling mit Wurzelglättung. Oral Prophyl 1987; 9: 135-146.

FLORES-DE-JACOBY, L., JACOBY, R.: The periodontal condition and the composition of the subgingival microflora of 18 preclinical dental students. In: FRANSEN, A. (Hrsg.): Public health aspects of periodontal disease in Europe. Quintessenz Verlag Berlin 1984, 69-82.

FLORES-DE-JACOBY, L., MÜLLER, H.P.: Zusammensetzung der subgingivalen Mikroflora bei Trägern herausnehmbarer kieferorthopädischer Geräte. Dtsch Zahnärztl Z 1982; 36: 414-417.

FLORES-DE-JACOBY, L., REX, M., GÜNTER, M.: Die Parodontalverhältnisse bei 100 vorklinischen Zahnmedizinstudenten. Oral Prophyl 1987; 9: 35-46.

FORMAN, D.: Ames, Ames-test and causes of cancer. Br Med J 1991; 303: 428-429.

FREEMAN, E., ELLEN, R.P., THOMPSON, G., WEINBERG, S.E., SONG, M., LAZARUS, R.H.: Gingival crevicular fluid concentration and side effect of minocycline: a comparison of two dose regimes. J Periodontol 1992; 63: 13-18.

GENCO, R.J., CIANCIOLA, J.J., ROSLING, B.: Treatment of localized juvenile periodontitis. J Dent Res 1981; 60 spec issue: 527 abstr 872.

GENCO, R.J., GOLDMAN, H.N., COHEN, D.D.: Contemporary periodontics. Mosby Company, 1990; 70-71.

GEORGE, W.L.: Postoperative pseudomembranous enterocolitis. In: WILSON, S., (Hrsg.): Intraabdominal infection, New York: Mc Graw Hill Book 1982; 286-291.

GEORGE, W.L., ROLFE, R.D., FINEGOLD, S.M.: Treatment and prevention of antimicrobial agent induced colitis and diarrhea. Gastroenterol 1980; 68: 366-372.

GIEDRYS-LEEPER, E., WILSON, W.R., SELIPSKY, H., WILLIAMS, B.L.: Effects of short term administration of metronidazole on the subgingival microflora. J Clin Periodontol 1985; 12: 797-814.

GILL, C.J., PALLASCH, T.J.: Clindamycin-associated pseudomembranous colitis: a potentially fatal adverse drug reaction. *J Am Dent Assoc* 1981; 102: 507-509.

GOENE, J., WINKEL, E.G., ABBAS, F., RODENBERG, J.P., VAN WINKELHOFF, A.J., DE GRAAFF, J.: Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis. A report of four cases. *J Periodontol* 1990; 61: 61-64.

GOODSON, J.M., OFFENBACHER, S., FARR, D.H, HOGAN, P.E.: Periodontal disease treatment by local drug delivery. *J.Periodontol* 1985; 56: 265-272.

GOODSON, J.M., CUGINI, M.A., KENT, R.L., ARMITAGE, G.C., COBB, C.M., FINE, D., FRITZ, M.E., GREEN, E., IMOBERDORF, M.J., KILLOY, W.J.; MENDIETA, C., NIEDERMAN, R., OFFENBACHER, S., TAGGERT, E.J., TONETTI, M.: Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: I. Experimental design, methods and baseline data. *J Periodont Res* 1991 a; 26: 361-370.

GOODSON, J.M., CUGINI, M.A., KENT, R.L., ARMITAGE, G.C., COBB, C.M., FINE, D., FRITZ, M.E., GREEN, E., IMOBERDORF, J.M., KILLOY, W.J., MENDIETA, C., NIEDERMAN, R., OFFENBACHER, S., TAGGERT, E.J., TONETTI, M.: Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II. clinical response. *J Periodont Res* 1991 b; 26: 371-379.

GOODSON, J.M., HAFFAJEE, A., SOCRANSKY, S.S.: Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol* 1979; 6: 83-92.

GOODSON, J.M., TANNER, A.: Antibiotic resistance of the subgingival microbiota following local tetracycline therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7(2): 113-117.

GOODSON, J.M., TANNER, A., MCARDLE, S., DIX, K., WATANABE, S.M.: Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. III. Microbiological response. *J Periodont Res* 1991 c; 26: 440-451.

GORBACH, S., BARTLETT, J.: Pseudomembranouse enterocolitis: a review of its diverse forms. *J Infect Dis* 1977; 135 (Suppl): 589-592.

GORDON, J.M., WALKER, C.B.: Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. *J Periodontol* 1993; 64 (8. Suppl): 760-771.

GORDON, J., WALKER, C., HOVLARAS, C., SOCRANSKY, S.: Efficacy of clindamycin hydrochlorid in refractory periodontitis: 24-Month results. J Periodontol 1990; 61: 686-691.

GORDON, J., WALKER, C., LAMSTER, I., WEST, T., SOCRANSKY, S., SEIGER, M., FASCIANO, R.: Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis-12-month results. J Periodontol 1985; 56 (Suppl): 75-80.

GORDON, J.M., WALKER, C.B., MURPHY, J.C., GOODSON, J.M., SOCRANSKY, S.S.: Concentrations of tetracycline in human gingival fluid after single doses. J Clin Periodontol 1981a; 8: 117-121.

GORDON, J.M., WALKER, C.B., MURPHY, J.C., GOODSON, J.M., SOCRANSKY, S.S.: Tetracycline: Levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part 1. Concentration in crevicular fluid after repeated doses. J Periodontol 1981b; 52: 609-612.

GROVE, C., RANDALL, E.: Assay methods of antibiotics. Antibiotic Monographs 2. Med Encyclop New York 1955; 162-186.

GREENWALD, G., MOFFETT, L., OFFENBACHER, S., VAN DYKE, T.E.: Treatment of juvenile periodontitis with subgingival tetracycline fibers or flap surgery. J Dent Res 1985; 64, 200, abstr 234.

GUSBERTI, F.A., SYED, S.A., LANG, N.P.: Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effect on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. J Clin Periodontol 1988; 15: 353-359.

HAFFAJEE, A.D., DZINK, J.L., SOCRANSKY, S.S.: Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions. J Clin Periodontol 1988; 15: 255-262.

HANAUER, S.B., STATOPOULOS, G.: Risk-benefit assessment of two drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. Drug Safety 1991; 6(3): 192-219.

HARTMANN, J., MÜLLER, H.P., FLORES-DE-JACOBY, L.: Systemische Metronidazoltherapie und/ oder subgingivale Zahnreinigung mit Wurzelglättung. Dtsch Zahnärztl Z 1986; 41: 579-584.

HEIJL, L., DAHLEN, G., SUNDIN, Y., WENANDER, A., GOODSON, J.M.: Tetracycline loaded monolytic fibers: a four quadrant comparative study of efficacy in periodontal therapy. J Dent Res 1987; 66, 355, abstr 1990.

HEIJL, L., LINDHE, J.: The effect of metronidazole on the development of plaque and gingivitis in the beagle dog. J Clin Periodontol 1979; 6: 197-209.

HEIJL, L., LINDHE, J.: The effect of metronidazole on established gingivitis and plaque in beagle dogs. J Periodontol 1982; 53: 180-187.

HEIMDAHL, A., NORD, C.E.: Effects of phenoxymethylpenicillin and clindamycin on the oral, throat and faecal microflora of man. Scand J Infect Dis 1979; 11: 233-242.

HENNE, S.: Epidemiologie der Parodontalerkrankungen bei 3-6jährigen Kindern. Medizinische Dissertation, Universität Marburg, 1989.

HENTSCHEL, E., BRANDSTÄTTER, G., DRAGOSIOS, B., HIRSCHL, A., NEMEC, H., SCHÜTZE, K., TAUFER, M., WURZER, H.: Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med 1993; 328: 308-312.

HULL, P.S., ABU-FANAS, S.H., DRUCKER, D.B.: An evaluation of two antibacterial agents in the management of rapidly progressive periodontitis. J Dent Res 1989; 68, 564, abstr 46.

INFORMATION ÜBER ZAHNÄRZTLICHE ARZNEIMITTEL, Bundeszahnärztekammer 1994, 60-89.

INGHAM, T., SORSA, T., SUOMALAINEN, K., HALINEN, S., LINDY, O., LAUHIO, A., SAARI, H., KONTINEN, Y.T.: Tetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal diseases. A review article. J Periodontol 1993, 64: 82-88.

JOLLES, G.E.: Origin and anti-infective Activities of Metronidazole. In: FINEGOLD, S.M., MACFADZEAN, I.A.; ROE, F.J.C. (Hrsg.): Metronidazole. Amsterdam, Excerpta Medica 1977; 3-11.

JOYSTON-BECHAL, S., SMALES, F.C., DUCKWORTH, R.: Effect of metronidazole on chronic periodontal disease in subjects using a topically applied chlorhexidine gel. J Clin Periodontol 1984; 11: 53-62.

KAPP, S.D., WAGNER, C.F., LAWRENCE, R.: Glioblastoma multiforme: Treatment by large dose fraction irradiation and Metronidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 351-355.

KELSTRUP, J., THEILADE, E.: Microbes and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 1974; 1: 15-21.

KLINGE, B., ATTSTRÖM, R., KARRING, T., KISCH, J., LEWIN, B., STOLTZE, K.: Three regimens of topical metronidazole compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 708-714.

KLINGE, B., UHLEMANN, U.: Lokale Therapie mit Metronidazol (Elyzol). *Parodontol* 1995; 3: 191-197.

KLOSS, F.R., NEUKAMM, F.W.: Rekonstruktive Knochenchirurgie. *Z Zahnärztl Implantol* 1999; 15: 33-43.

KORNMAN, K.S.: Controlled release local delivery antimicrobials in periodontics: Prospects for the future. *J Periodontol* 1993; 64: 782-791.

KORNMAN, K.S., KARL, E.H.: The effect of long-term low-dose tetracycline therapie on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis. *J Periodontol* 1982; 53: 604-610.

LABENZ, J., GYENES, E., RÜHL, G.H., BÖRSCH, G.: Orale Tripeltherapie zur *Helicobacter pylori* Eradikation bei duodenaler Ulkuserkrankheit. *Med Klin* 1993; 5: 297-299.

LACROIX, J.M., MAYRAND, D.: The effect of subminimal inhibitory concentrations of antimicrobial agents on three bacterial mixtures. *Oral Microbiol Immunol* 1989; 4: 82-88.

LAI, C.H., LISTGARTEN, M.A., SHRIKAWA, M., SLOTS, J.: *Bacteroides forsythus* in adult gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 152-157.

LANG, C.: Glossar der Grundbegriffe für die Praxis. *Parodontol* 1992; 1: 59-62.

LANTZ, M.S., RAY, T., KRISHNASAMI, S., PEARSON, D.E.: Subinhibitory concentrations of tetracycline alter fibrinogen binding by *Bacteroides intermedius*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1915-1918.

LARSEN, T.: Occurrence of doxycycline resistant bacteria in the oral cavity after local administration of doxycycline in patients with periodontal disease. *Scan J Infect Dis* 1991; 23(1): 89-95.

LAYTON, J.M., WALKER, C.B. PAPPAS, J.D.: Gingival fluid levels of amoxicillin and its MICs of periodontal bacteria. *J Dent Res* 1983; 62, 290, abstr 1086.

LEHMANN, R.: *Ökologie der Mundhöhle; Grundlagen der Vorsorge*. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994; 2. Auflage, 16-25.

LEVEBVRE, J., HESSELTINE, H.C.: The peripheral white blood cells and metronidazole. *JAMA* 1965; 194: 127-132.

LIEBERMEISTER, K.: Antibiogramm und Therapieresultat. *Ärztliche Fortbildung* 1957; 3: 1-7.

LINDHE, J.: *Klinische Parodontologie*, Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1986; 273-289.

LINDHE, J., HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY, S.S.: Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1983 a; 10: 433-437.

LINDHE, J., HEIJL, L., GOODSON, M., SOCRANSKY, S.S.: Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1979; 6: 141-149.

LINDHE, J., LILJENBERG, B.: Treatment of localized juvenile periodontitis. Results after 5 years. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 399-410.

LINDHE, J., LILJENBERG, B., ADIELSON, B.: Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983 b; 10: 590-601.

LINDHE, J., LILJENBERG, B., ADIELSON, B., BÖRJESSION, I.: Use of metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983 c; 10: 100-112.

LINDHE, J., LILJENBERG, B., LISTGARTEN, M.A.: Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *J Periodontol* 1980; 51: 264-268.

LINDHE, J., NYMAN, S.: The effect of plaque and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy cases of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1975; 2: 67-79.

LINZENMEIER, G.: Antibiogramm und Therapieresultat. *Ärztl Lab* 1962; 84. In 1002. *Dtsch med Wschr* 1995; 8: 301-305.

LISTGARTEN, M.A.: Structure of microbiological flora associated with periodontal health and disease in man. *J Periodontol* 1976; 47: 1-13.

LISTGARTEN, M.A., HELLDÉN, L.: Relative distribution of bacteria at clinical healthy and periodontal diseased sites in humans. *J Clin Periodontol* 1978; 5: 115-123.

LISTGARTEN, M.A., LAI, C.H., YOUNG, V.: Microbiological composition and pattern of antibiotics resistance in subgingival microbial samples from patients with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64(3): 155-61.

LISTGARTEN, M.A., LINDHE, J., HELLDÉN, L.: Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1978; 5: 246-271.

LISTGARTEN M.A., LINDHE, J., PARODI, R.: The effect of systemic antimicrobial therapy on plaque and gingivitis dogs. *J Periodontol Res* 1979; 14: 65-75.

LOB, S., RUCKDESCHEL, G.: Mikrobiologische Diagnostik bei Parodontitis. *Phillip J* 1995; 9: 409-411.

LÖE, H., THEILADE, E., JENSEN, S.B.: Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177-180.

LÖE, H., THEILADE, E., JENSEN, S.B., SCHIÖTT, C.R.: Experimental gingivitis in man: III. The influence of antibiotics on gingival plaque development. *J Periodontol Res* 1967; 2: 282-289.

LOESCHE W.J.: The therapeutic use of antimicrobial agents in patients with periodontal disease. *Scand J Infect Dis* 1985; 46 (Suppl): 106-114.

LOESCHE W.J., GIORDANO, J.R., HUJOEL, P., SCHWARZ, J., SMITH, B.A.: Metronidazole in periodontology: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 103-112.

LOESCHE, W.J., SCHMIDT, E., SMITH, B.A., MORRISON, E.C., CAFFAESSE, R., HUJOEL, P.P: Effects of Metronidazole on periodontal treatment needs. *J Periodontol* 1991; 62(4): 247-257.

LOESCHE, W.J., SYED, S.A.: Bacteriology of human experimental gingivitis: effects of plaque and gingivitis score. *Infect Immun* 1978; 21: 830-839.

LOESCHE, W.J., SYED, S.A., LAUGHON, B.E., STOLL, J.: The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1982; 53: 233-230.

LOESCHE, W.J., SYED, S.A., MORRISON, E.C., KERRY, G.A., HIGGINS, T., STOLL, J.: Metronidazole in periodontitis. I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. *J Periodontol* 1984; 55: 325-335.

LOESCHE W.J., SYED, S.A., SCHMIDT, E., MORISSON, E.C.: Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J Periodontol* 1985; 56: 447-456.

LOGAN, R.P.H., GUMMETT, P.A., MISIEWICZ, J.J.; KARIM, Q.N., WALKER, M.M., BARON, J.H.: One week eradication regimen *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991; 338: 1249-1252.

MAGDON, E., AMON, I., PETERS, R., SCHRÖDER, E.: Zur Gewebeverteilung von iso-Metronidazol und Metronidazol in tumortragenden C3H-Inzuchtmäusen. *Arch Geschwulstforsch* 1985; 55 (Heft 1): 31-35.

MAGNUSSON, I., CLARK, W.B., LOW, S.B., MARUNIAK, J., MARKS, R.G., WALKER, C.B.: Effect of non-surgical periodontal therapy combined with adjunctive antibiotics in subjects with refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 647-653.

MAGNUSSON, I., LINDHE, J., YONEYAMA, T., LILJENBERG, B.: Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 193-195.

MAHMOOD, M.M., DOLBY, A.E.: The value of systemically administered metronidazole in the modified widman flap procedure. *J Periodontol* 1987; 58: 147-152.

MANDELL, R.L.: A longitudinal microbiological investigation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Eikenella corrodens* in juvenile periodontitis. *Infect Immun* 1984; 45: 778-780.

MANDELL, R.L., EBERSOLE, J.L., SOKRANSKY, S.S.: Clinical, immunologic and microbiologic features of active disease sites in juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 534-540.

MANDELL, R.L., TRIPODI, L.S., SAVITT, E., GOODSON, J.M., SOCRANSKY, S.S.: The effect of treatment on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1986; 57(2): 94-99.

MASHIMO, P.A., YAMAMOTO, Y., SLOTS, J., PARK, B., GENCO, R.J.: The periodontal microflora of juvenile diabetics. Culture, immunofluorescence, and serum antibody studies. *J Periodontol* 1983; 54: 420-430.

MCEVOY, G.K.: American hospital formulary service. *Am Soc Hosp Pharm* 1991; 1: 2127-2130.

MENGEL, R., KOCH, H., PFEIFER, C., FLORES-DE-JACOBY, L.: Periodontal health of the population in eastern Germany (former GDR). *J Clin Periodontol* 1993; 20: 752-755.

MIKSITS, K., GROBGEBAUER, K., HAHN, H.: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, Springer Verl 1992; 212-213.

MINABE M., TAKEUCHI K., TOMOMATSU, E., HORI, T., UMEMOTO, T.: Clinical effects of local application of collagen film-immobilized tetracycline. *J Clin Periodontol* 1989; 16(5): 291-294.

MISHKIN, D., JAVED, T., WOOD, G., ENGLER, W.: Effect of topically applied tetracycline on microflora of juvenile periodontitis. *J Dent Res* 1985; 64: 305, abstr 1172.

MITCHELL, D.A.: Metronidazole: its use in clinical dentistry. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 145-158.

MIYAKE, Y., ONOE, T., SAGAWA, H., TAKAMORI, A., SUGINAKA, H.: In vitro antibacterial activity of ofloxacin against periodontal disease associated bacteria. *J Arch* 1988; 23: 222-223.

MOMBELLI, A., GUSBERTI, F.A., LANG, N.P.: Treatment of recurrent periodontal disease by root planing and ornidazole (Tiberal). Clinical and microbiological findings. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 38-45.

MOUSQUES, T., LISTGARTEN, M.A., PHILIPPS, R.W.: Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodont Res* 1980; 15: 144-147.

MÜLLER, H.P.: Actinobacillus actinomycetemcomitans-assoziierte Parodontitis? Parodontol 1995; 4: 275-283.

MÜLLER, H.P., FLORES-DE-JACOBY, L.: Korrelation zwischen klinischen Befunden und der morphologischen Zusammensetzung der subgingivalen Plaque bei zwei unterschiedlichen Parodontalerkrankungen. Dtsch Zahnärztl Z 1985; 40: 113-126.

MÜLLER, H.P., LANGE, D.E., MÜLLER, R.F.: A 2-year study of adjunctive minocycline-HCL in Actinobacillus actinomycetemcomitans. J Periodontol 1993; 64: 509-519.

MÜLLER, M., MEINGASSMER, S.G., MILLER W.A., LEDGER, W.J.: Three metranidazole resistant strains of Trichomonas vaginalis from the USA. Am J Obstet Gynaecol 1980; 138: 808-812.

MUSIAL, C.E., ROSENBLATT, J.E.: Antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteria isolated at the Mayo Clinic during 1982 through 1987: comparison with results from 1977 through 1981. Mayo Clin Proc 1989; 64: 392-399.

NAUMANN, P.: Antibiogramm und Therapieresultat. Infektion. In: Zeitschrift für Klinik und Therapie der Infektion 1974; 21: 52.

NEWMAN, M.G., MOUSSAVI, M.: Adverse microbiological effects. In: NEWMAN, M., KORNMAN, K.: Antibiotic/antimicrobial use in dental practise. 2nd. ed., Quintessence Chicago 1990; 129-134.

NEWMAN, M.G., SOCRANSKY, S.S.: Predominant cultivable microflora in periodontosis. J Periodont Res 1977; 12: 120-128.

NISENGARD, R.J., NEWMAN, M.G., ZAMBON, J.J.: Periodontal disease. In: Newman, M.G., Nisengard, R.J.: Oral microb immunol. Philadelphia, Saunders 1988; 411-437.

NORLING, T., LADING, P., ENGSTRÖM, S., LARSSON, K., KROG, N., NISSEN, S.S.: Formulation of a drug delivery system based on a mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease. J Clin Periodontol 1992; 19: 687-692.

OHTA, Y., OKUDA, K., TAKAZOE, I.: Microbiological and clinical effects of systemic antibiotic administration in advanced periodontitis. Bull Tokio Dent Coll 1986; 34: 139-148.

OKUDA, K., WOLFF, L., OLIVER, R., OSBORN, J., STOLTENBERG, J., BEREUTER, J., ANDERSON, L., FOSTER, P., HARDIE, N.: Minocycline slow-release formulation effect on subgingival bacteria. *J Periodontol* 1992; 63: 73-79.

PAGE, R.C.: Periodontal therapy: prospects for the future. *J Periodontol* 1993; 744-753.

PAGE, R.C., ALTMANN, L.C., EBERSOLE, J.L., VANDERSTEEN, G.E., DAHLBERG, W.H., WILLIAMS, B.C., OSTERBERG, S.K.: Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol* 1983, 4: 198-209.

PAGE, R.C., DEROUEN, T.A.: Design issues specific to studies of periodontitis. *J Periodontal Res* 1992; 27(4 Pt 2): 395: 404; disc 412-416.

PAGE, R.C., SCHROEDER, H.E.: Periodontitis in man and other animals. A comparative review. Karger Verlag Basel 1982; 222-299.

PAOLANTONIO, M., BASCELLI, A., TETE, S., SCARAMELLA, F., PICCOLOMINI, R.: The in vitro sensitivity of *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to different classes of antibiotic chemical molecules Italy, Facolta di Medicina e Chirurgia, Chieti. *Minerva-Stomatol* 1990; 39(5): 357-352.

PAPPAS, J.D., WALKER, C.: Gingival crevicular fluid levels of erythromycin and the in vitro effect on periodontal bacteria. *J Dent Res* 1987; 66: 154, abstr 382.

PASCALE, D., GORDON, J., LAMSTER, I., MANN, P., SEIGER, M., ARNDT, W.: Concentration of doxycyclin in human gingival fluid. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 841-844.

PAVICIC, M.J.A.M., VAN WINKELHOFF, A.J., DOUQUE, N.H., STEURES, R.W., DE GRAAFF, J.: Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *J Clin Periodontol* 1994; 21(1): 107-112.

PEDRAZZOLI, V., KILIAN, M., KARRING, T.: Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole 25 % dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 715-722.

PEROS, W.J., ETHERDEN, I., GIBBONS, R.J., SKOBE, Z.: Alteration of fimbriation and cell hydrophobicity by sublethal concentrations of tetracycline. *J Periodont Res* 1985; 20: 24-30.

PETERSON, L.J.: Allergic and other sensitivity reactions. In: NEWMAN, M.G., KORNMAN, K.S.: Antibiotic/Antimicrobial use in dental practise. Quintessence Publishing Co.; Inc. Chicago, Berlin, London, Tokyo, Sao Paulo, Honk Kong, 1990; ISBN 0-86715-172-2: 453-461.

POLSON, A.M., ZAPPA, V.E., ESPELAND, M.A., EISENBERG, A.D.: Effect of metronidazole on development of subgingival plaque and experimental periodontitis. J Periodontol 1986; 57: 218-224.

PREUS, H.R., LASSEN, J., ASS, A.M., CHRISTERSSON, L.A.: Prevention of transmission of resistant bacteria between periodontal sites during subgingival application of antibiotics. J Clin Periodontol 1993; 20(4): 299-303.

PREUS, H.R., LASSEN, J., ASS, A.M., CIANCIO, S.G.: Bacterial resistance following subgingival and systemic administration of minocycline. J Clin Periodontol 1995; 22(5): 380-384.

PURUCKER, P.: Mikrobiologie der Parodontitis. Teil III: Antibiotikatherapie der Parodontitis. Parodontol 1992; 1: 7-18.

RAMS, T.E., KEYES, P.H.: A rationale for the management of periodontal diseases: effects of tetracycline on subgingival bacteria. J Am Dent Assoc 1983; 107: 37-41.

RAMS, T.E., KEYES, P.H., WRIGHT, W.E., HOWARD, S.A.: Long-term effects of microbiologically modulated periodontal therapy on advanced adult periodontitis. J Am Dent Assoc 1985; 111: 429-441.

RATEITSCHAK, K.H., RATEITSCHAK, E.M., WOLF, H.F.: Farbatlanten der Zahnmedizin-Parodontologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1984; 16-17.

RIFKIN, B.R., VERMILLO, A.T., GOLUB, L.M.: Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: A potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically modified analogs. J Periodontol 1993; 64: 819-827.

RITZERFELD, W.: Antibiogramm und Therapieresultat. Monatlicher Kurs ärztlicher Fortbildung. 1974; 24: 1-9.

RIZZO, A.A.: Absorption of bacterial endotoxin into rabbit gingival pocket tissue. *Periodontics* 1968; 6: 65-71.

ROE, F.J.C.: The safety of metronidazole: a few clouds, but no rain. In: FINEGOLD S.M.: (Hrsg.) *First United States Metronidazol Conference* 1982; Section II: 113-123.

ROE, F.J.C.: Safety of nitroimidazoles. *Scand J Infec Dis* 1985; 117: 72-81.

ROE, F.J.C., Speck, W.: Metronidazole: Tumorigenicity Studies in Mice, Rats and Hamsters. In: FINEGOLD, S.M.: *Metronidazole. Proceedings of the International Metronidazole Conference Montreal, Quebec, Canada, 1977*; Exerta Medica; 513-522.

ROSENBERG, E.S., TOROSIAN, J.P., HAMMOND, B.F., CUTLER, S.A.: Routine anaerobic bacterial culture and antibiotic usage in the treatment of adult periodontitis: a 6 year longitudinal study. *Int J Periodont Restorative Dent* 1993; 13(3): 213-43.

ROSIN, H., FORTH, W.: *Antibiotika und Chemotherapeutika. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Wissensch Verlag Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich 1994; 613-654.

ROTZETTER, P.A., CIMASONI, G.: The passage of antibiotics into human fluid. A review of literature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1993; 103(4): 401-408.

RUSTIA, M., SHUBIK, P.: Induction of lung tumors and malignant lymphomas in mice by metronidazole. *J Nat Canc I* 1972; 48: 721-729.

SACHS, L.: *Angewandte Statistik*. Springer Verlag, 7.Aufl. 1992; 130-131.

SANDERS, C.C.: Ciprofloxacin: in vitro activity, mechanism of action and resistance. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 516-527.

SAUVETRE, E., GLUPCZYNSKY, Y., LABBE, M., YOURASSOWSKY, E., POURTOIS, M.: The effects of clindamycin gel insert in periodontal pockets, as observed on smears and cultures. *Infection* 1993; 21(4): 245-247.

SAVITT, E.D., SOCRANSKY, S.S.: Distribution of certain subgingival microbial species in selection periodontal conditions. *J Periodont Res* 1984; 19: 111-117.

SAXEN, L., ASIKAINEN, S.: Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. J Clin Periodontol 1993; 20: 166-171.

SCHENTAG, J.J., ZIEMNIAK, J.A., GRECO, J.M., RAINSTEIN, M., BUCKLEY, R.J.: Mental confusion in a patient treated with metronidazole-a concentration-related effect? Pharmacotherapy 1982; 2: 384-387.

SCHMASSMANN, A., HALTER, F.: Lokale oder systemische Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen. Therapeut Umsch 1993; 50: 94-99.

SCHNEIDER, M.U., LAUDAGE, G., GUGGENMOOS-HOLZMANN, I., RIEMANN, J.F.: Metronidazol in der Behandlung des Morbus Crohns. DMW 1985; 45: 1724-1730.

SCHWARTZ, H., FLORES-DE-JACOBY, L.: Die Auswirkungen kontrollierter, systematischer Mundhygiene auf entzündliche Parodontalerkrankungen Erwachsener. Dtsch Zahnärztl Z 1981; 36: 418-424.

SEYMOUR, R.A., HEASMUND, P.A.: Tetracycline used in therapy of periodontal diseases-a review. J Clin Periodontal 1995; 22: 22-35.

SHINN, D.L., SQUIRES, S., MCFAZDEAN, J.A.: The treatment of Vincent's disease with metronidazole. Dent Pract 1962; 15: 275-280.

SILVERSTEIN, L., BISSADA, N., MANOUCHEHR-POUR, M., GREENWELL, H.: Clinical and microbiologic effects of local tetracycline irrigation on periodontitis. J Periodontol 1988; 59: 301-305.

SLOTS, J.: The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. Scand J Dent Res 1977 a; 85: 114-121.

SLOTS, J.: Microflora in the healthy gingival sulcus in man. Scand J Dent Res 1977 b; 85: 247-256.

SLOTS, J.: Subgingival microflora and periodontal disease. J Clin Periodontal 1979; 6: 351-359.

SLOTS, J.: Importance of black-pigmented bacteroides in human periodontal disease, In: GENCO, R.J.: Host-parasite interaction in periodontal disease. American Society for Microbiologie, Washington 1982; 17-35.

SLOTS, J.: Bacterial specificity in adult periodontitis. A summary of recent work. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 912-917.

SLOTS, J., EVANS, R.T., LOBBINS, P.M., GENCO, R.J.: In vitro antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18: 9-12.

SLOTS, J., GENCO, R.J.: Black-pigmented bacteroides species, capnocytophaga species and *actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: virulence factors in colonization, survival and tissue destruction. *J Dent res* 1984; 63: 412-424.

SLOTS J., LISTGARTEN, M.A.: *Bacteroides gingivales*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1988; 17: 479-485.

SLOTS, J., RAMS, T.E., LISTGARTEN, M.A.: Yeasts, enteric rods and *pseudomonas* in the subgingival flora of severe adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3: 47- 52.

SLOTS, J., RAMS, T.E.: Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 479-493.

SLOTS, J., ROSLING, B.G.: Suppression of the periodontopathic microflora localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 465-486.

SOCRANSKY, S.S.: Microbiology of periodontal disease-present status and future consideration. *J Periodontol*, 1977; 48: 497-501.

SPROTT, A., INGHAM, H.R., HICKMAN, J.E.: Metronidazole resistant anaerobes. *Lancet* 1983; 1: 1220-1227.

STAHLBERG, D., BARANY, F., EINARSSON, K.: Neurophysiologic studies of patients with Crohn's disease on long term treatment with metronidazole. *Scand J Gastroenterol* 1990; 26: 219-224.

STELZEL, M., FLORES-DE-JACOBY, L.: Topical metronidazole application compared with subgingival scaling. A clinical and microbiological study on recall patients. *J Clin Periodontal* 1996; 23-24.

STELZEL, M., GORONSI, P., WILLERS, I., SCHRÄJAHR, B., FLORES-DE-JACOBY, L.: Lokale Metronidazol-Applikation als Ergänzung zum subgingivalen Scaling. Dtsch Zahnärztl Z 1998; 11: 790-794.

STOLTZE, K.: Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of a metronidazole 25 % dental gel. J Clin Periodontol 1992; 19: 698-701.

STOLTZE, K., STELLFELD, M.: Systemic absorption of metronidazole after application of a metronidazole 25 % dental gel. J Clin Periodontol 1992; 19: 693-697.

SUTTER, V.L., JONES, J.M., GHONIEM, A.T.M.: Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease. Antibac Agents Chemother 1983; 23: 483-486.

SWEENEY, E.A., ALCOFORADO, G.A.P., NYMAN, S., SLOTS, J.: Prevalance and microgiology of localized prepubertal periodontitis. Oral Microb Immunol 1987; 2: 65-70.

SZNAJDER, N., PIOVANO, S., BERNAT, M.I., FLORES-DE-JACOBY, L., MACCHI, R., CARRARO, J.J.: Effects of spiramycin therapy on human periodontal disease. J Periodontal Res 1987; 22: 255-258.

TALLY, F.P., CUCHURAL, G.J., MALAMY, M.H.: Mechanisms of resistance and resistance transfer in anaerobic bacteria: Factors influencing antimicrobial therapy. Rev Infect Dis 1984; 6: 260-269.

TANNER, A.C.R., DZINK, J.L., EBERSOLE, J.L., SOCRANSCY, S.S.: Wolinella recta, Campylobacter concisus, Bacteroides gracilis, and Eikenella corrodens from periodontal lesions. J Periodonl Res 1987; 22: 327-330.

TENNENBAUM, H., CUISINIER, F.J.G., LE LIBOUX, A., PICHARD, E., MONTAY, G., FRYDMAN, A.: Metronidazole concentration in plasma and crevicular fluid after a single oral dose. J Clin Periodontol 1993; 20: 505-508.

TERHEYDEN, H., JEPSEN, S.: Hartgewebsregeneration durch Wachstumsfaktoren und morphogene Proteine in Grundlagen und klinischer Anwendung. Implantologie 1999; 4: 359-378.

TOPOLL, H.H., LANGE, D.E., MÜLLER, R.F.: Multiple periodontal abscesses after systemic antibiotic therapy. J Clin Periodontol 1990; 17(4): 268-272.

VAN OOSTEN, M.A.C., MIKX, F.H.M., RENGGLI, H.H.: Microbial and clinical measurements of periodontal pockets during sequential periods of non treatment, mechanical debridement and metronidazole therapy. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 197-204.

VAN OOSTEN, M.A.C., NOTTEN, F.J.W., MIKX, F.H.M.: Metronidazole concentrations in human plasma, saliva, and gingival crevice fluid after a single dose. *J Clin Periodontol* 1986; 65: 1420-1423.

VAN PALENSTEIN HELDERMAN, W.H.: Microbial etiology of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 261-272.

VAN WINKELHOFF, A.J., RODENBURG, J.P., GOENE, R.J., ABBAS, F., WINKEL, E.G., DE GRAAFF, J.: Metronidazol plus amoxycillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989; 16(2): 128-131.

VAN WINKELHOFF, A.J., TIGHOF, C.J., DE GRAAFF, J.: Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63(1): 52-57.

WADE, W.G., MORAN, J., MORGAN, J.R., NEWCOMBE, R., ADDY, M.: The effect of antimicrobial acrylic strips on the subgingival microflora in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 127-134.

WALKER, C.B.: Antimicrobial agents and chemotherapy. In: SLOTS, J., TAUBMANN, M.: *Contemporary oral Microbiology*. St. Louis: Mosby Yearbook 1992; 242-264.

WALKER, C.B., BUENO, L., VAN NESS, W., TONDO, K., CLARK, W., MAGNUSSON, I.: A cross-sectional study of the microbiota associated with refractory periodontitis. *J Dent Res* 1987; 66: 340 abstr 1867.

WALKER, C.B., GORDON J.M., CORNWELL, H.A., MURPHY, J.C., SOCRANSKY, S.S.: Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentrations of periodontal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1981a; 19: 867-871.

WALKER, C.B., GORDON, J.M., MCQUILKIN, S.J., NIEBLOOM, T.A., SOCRANSKY, S.S.: Tetracycline: Levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria. *J Periodontol* 1981b; 52: 613-616.

WALKER, C.B., GORDON, J.M., SOCRANSKY, S.S.: Antibiotic susceptibility testing of subgingival plaque samples. J Clin Periodontol 1983; 10: 422-426.

WALKER C.B., PAPPAS, J.D., TYLER, K.Z., COHEN, S., GORDON, J.M.: III: Approaches in chemotherapy. Antibiotic susceptibilities to eight antimicrobial agents. J Periodontol 1985; 67-79.

WALSH, M.M., BUCHANAN, S.A., HOOVER, C.I., NEWBREN, E., TAGGERT, E.J., ARMITAGE, G.C., ROBERTSON, P.B.: Clinical and microbiological effects of single-dose metronidazole or scaling and root planing in treatment of adult periodontitis. J Clin Periodontol 1986; 13: 151-157.

WEISBURGER, J.H., WILLIAMS, G.M.: Critical effective methods to detect genotoxic carcinogens and neoplasm-promoting agents: Env Health Perspect 1991; 90: 121-124.

WIESMANN, E., KAYSER, F.H.: Medizinische Mikrobiologie. Schweiz Med Wschr 1955; 80: 143-147.

9. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Aumüller, Aurich, Austermann, Azisis, Balzer, Berndt, Dibbets, Flores-de-Jacoby, Golenhofen, Hennes, Hering, Karlson, Kern, Klötzer, Koecke, von Kraft, Lauer Lehmann, Ludwig, Montag, Nettern, Niemeyer, Pieper, Ratsack, Repper, Richter, Renze, Rupec, Schmidt, Schmitz-Mormann, Schneider, Schweckendiek, Seitz, Siebert, Stachniss

10. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt in erster Linie Frau Professor Dr. L. Flores-de-Jacoby für die Einführung in das Fachgebiet der Parodontologie und die Überlassung des Themas. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. M. Stelzel für die geduldige Betreuung während des gesamten Zeitraumes der Studie. Meinen Dank schulde ich auch Herrn Ralf Hansen für die Mithilfe zur Erstellung der Grafiken.

11. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

13.10.1965 Geburt in Troisdorf als zweites Kind meiner Eltern Ralf Hansen, Diplom-Ingenieur im Offiziersstatus, und Gisela Hansen, geb. Schultz, Einzelhandelskauffrau.

Schulbildung

1973-1975 Grundschule AFCENT Holland
1975-1977 Grundschule Karlsruhe
1977-1979 Realschule Karlsruhe
1979-1981 Realschule Rheinbach
1981-1982 Realschule SHAPE Belgien
1982-1984 Gymnasium SHAPE Belgien
1984-1986 Gymnasium Bonn
15.6.1986 Abitur

Auslandsaufenthalt

Ein halbes Jahr in den USA/Florida als German Cultural Representative bei Walt Disney

Hochschulausbildung

07.03.1989 Immatrikulation an der Phillips-Universität Marburg für das Fach Zahnheilkunde
17.06.1994 Abschluß des Studiums mit bestandenem zahnärztlichen Examen

Berufsausbildung

1987-1989 Ausbildung als Zahnarzhelferin

01.01.1994-31.12.1994 Ausbildungsassistentin bei Dr. Kern in Marburg

01.02.1995-30.12.1995 Ausbildungsassistentin bei Drs. Vollmer und Heinemann in Wissen

01.01.1996-31.03.1996 Ausbildungsassistentin bei Dr. Neumann in Köln

01.06.1996-30.06.1998 Ausbildungsassistentin bei Dr. Gebser und Zahnarzt Schäfer in
Gummersbach

seit 01.07.1998 selbstständige Zahnärztin in eigener Praxis in Gummersbach

12. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Lokale Metronidazol-Applikation als Ergänzung zum subgingivalem Scaling, Auswertung klinischer und mikrobiologischer Parameter über ein Jahr“

im Medizinischem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für Parodontologie unter der Leitung von Frau Professor Flores-de-Jacoby mit der Unterstützung durch Herrn Dr. M. Stelzel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt, und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen medizinischem Fachbereich ein Gesuch zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Gummersbach, im August 2001