

Aus der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin
Zentrum für Zahnmedizin des Universitätsklinikums Charité
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

Vergleich zwei verschiedener Antibiotika als Adjuvans in der Therapie rasch fortschreitender Parodontitis

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Claudia Christan
aus Mühldorf am Inn

Dekan: Prof. Dr. J.W. Dudenhausen

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J.-P. Bernimoulin

Prof. Dr. med. dent. T. Kocher

Prof. Dr. med. dent. U. Schlagenhauf

Datum der Promotion: 14.01.2002

Schlagwörter:

Rasch fortschreitende Parodontitis, Therapie, Antibiotika, Doxzyklin, Amoxicillin plus Metronidazol, Parodontalpathogene

Abstrakt:

Hintergrund: Zahlreiche Studien haben den therapeutischen Nutzen von systemischem Antibiotika in der Behandlung schwerer Parodontitis gezeigt. Bisher ist allerdings noch nicht geklärt, welches antibiotische Behandlungskonzept das Geeignetste ist. Daher sollen in einer randomisierten, klinischen Blindstudie zwei verschiedene, systemische Antibiotika adjuvant zur konventionellen, instrumentellen Behandlung von Patienten mit rapid progressiver Parodontitis (RPP) miteinander verglichen werden.

Material und Methode: 33 Patienten mit klinisch und radiologisch gesicherter RPP-Diagnose wurden auf 2 Gruppen verteilt: (1) AM-Gruppe (n=17): 500 mg Amoxicillin und 250 mg Metronidazol (3*/ Tag - 10 Tage), (2) D-Gruppe (=16) 200mg Doxycyclin am 1.Tag und 100mg Doxycyclin 13 Tage. Zu Beginn erhielten alle Patienten 3* eine professionelle Zahnreinigung, und anschließend Scaling und Wurzelglättung unter Lokalanästhesie in 2 Sitzungen. 3 Monate später wurde ein Recall und die Antibiose durchgeführt. Im Abstand von jeweils 3 Monaten erfolgten 2 weitere Recallsitzungen. Nach erfolgreicher Mundhygieneinstruktion und zu allen Recallsitzungen wurden alle klinischen Parameter wie Taschentiefe, relatives Attachmentlevel und das Bluten bzw. Pus nach Sondieren mit der Florida probe eruiert. Die Bestimmung 8 verschiedener Parodontalpathogene wurde mit dem DNS-Sondentest von Meridol durchgeführt. Die mikrobiologischen Proben wurden mit sterilen Papierspitzen an den vier tiefsten Taschen vor der Antibiose und zu den anschließenden Recalls entnommen und mit der Gensondentechnik im Labor der Wybert GmbH elmex Forschung, Lörrach, analysiert. Zur Bestimmung des IL-1-Genpolymorphismus wurde venöses Blut in der 1. Sitzung abgenommen. Die Auswertung erfolgte mit dem GenoType, PRTest (Hain Diagnostika GmbH).

Ergebnisse: Die klinischen Parameter zeigen sowohl durch die konservative als auch durch die antibiotisch adjuvante Therapie eine signifikante klinische Verbesserung ($p < 0,05$). Dieser therapeutische Erfolg konnte während der Recallphase von 6 Monaten nach Antibiose nicht nur aufrecht erhalten werden, sondern wie anhand des Attachmentgewinns und der Sondierungstiefenreduktion deutlich wird sogar weiter verbessert werden. Beim Vergleich des Amoxicillins+ Metronidazols und Doxycyclins konnte eine stärkere Sondierungstiefenreduktion speziell bei den OK-Frontzähnen und -Prämolaren für die Antibiotikakombination diagnostiziert werden. Auch in der antimikrobiellen Wirkung war das Amoxicillin+Metronidazol dem Doxycyclin überlegen. Die Prävalenzen und Keimzahlen/Probe von Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus, Treponema denticola und Camphylobacter rectus konnten erfolgreich reduziert werden. In der D-Gruppe war diesbezüglich kein Effekt zu erkennen Die Risikofaktoren für schwere Parodontits wie Rauchen und Genpolymorphismus waren vorhanden, doch eindeutige, klinisch signifikante Korrelationen ergaben sich nicht. Zusammenfassend ist festzustellen, dass beide Therapiekonzepte empfohlen werden können.

Keywords:

Rapidly progressive periodontitis, therapy, antibiotics, doxycycline, amoxicillin plus metronidazole, periodontal pathogens

Abstract:

Background: Several studies have shown a therapeutical benefit from systemic antibiotics in the treatment of severe periodontitis. However, it has not yet been layed down which concept of antibiotic treatment is the best. Therefore the purpose of this study is to compare two different systemic antibiotics adjunctive to a conventional, mechanical treatment of patients with rapidly progressive periodontitis (RPP) in a randomised, blinded, clinical trial.

Material and methods: 33 patients with a clinically and radiographically confirmed diagnosis of RPP were distributed in two groups: (1) AM-group (n=17): 500 mg amoxicillin and 250 mg metronidazole (3*/ d - 10days), (2) D-group (=16) 200mg doxycyclin on the 1st day and 100mg doxycyclin for 13days. In the beginning the patients received 3* professional tooth cleaning, and subsequently scaling and root planning under local anaesthesia in two sessions. 3 months later a recall visit and the antibiotic regimen were carried out. In 3 months-intervals another 2 recall visits were performed. After successfull oral hygiene instructions and during all recall visits all clinical parameters like pocket depths, relative attachment level, and bleeding and pus on probing were evaluated with the Florida probe. The determination of 8 different periodontal pathogens was performed with the DNS-Sondentest of Meridol. Before the antibiotic treatment and during the following recall visits the microbiological samples were taken from the 4 deepest pockets with sterile paper points and analysed by PCR-technique in the laboratory of Wybert GmbH elmex Forschung, Lörrach. To determine the IL-1 genetic polymorphism venous blood samples were taken in the first session. The analysis was done by GenoType, PRTest (Hain Diagnostika GmbH).

Results: The clinical parameters show a significant clinical improve by the conservative as well as by the adjunctive antibiotic treatment ($p < 0,05$). This therapeutical success was not only stable throughout the recall phase of 6 months after antibiotics, but as shown in attachment gain and pocket dephts reduction it became even better. Comparing amoxicillin plus metronidazole and doxycyclin, for the antibiotic combination a better pocket depths reduction was found, especially in maxillary premolars and front teeth. Concerning the antimicrobial efficiency amoxicillin plus metronidazole was also superior to doxycyclin. The prevalence and number of bacterias/sample of Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus, Treponema denticola and Camphylobacter rectus were reduced successfully. In the D-group no effect was found. Risk factors for severe periodontitis like smoking and genetic polymorphism were present, but clinical significant correlations were not yielded definitely. In conclusion, both therapeutical concepts can be recommended.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
2	Literaturübersicht.....	6
2.1	Definitionen und Einteilungen der Parodontitiden	6
2.1.1	Rapid progressive Parodontitis (RPP)	8
2.2	Ätiologie der Parodontitis	9
2.3	Parodontalpathogene.....	11
2.3.1	Pathogenetische Mechanismen der Parodontalkeime.....	13
2.3.2	Molekularbiologische Diagnostik der Parodontalpathogene	15
2.4	Immunologie	16
2.5	Genetik	17
2.6	Interleukin-1	18
2.7	Parodontalbehandlung.....	19
2.7.1	Antibiotikatherapie	20
3	Zielsetzungen der Studie.....	26
4	Material und Methode.....	27
4.1	Probanden	27
4.2	Klinischer Behandlungsablauf.....	31
4.2.1	Vorbehandlung und Hygienephase.....	31
4.2.2	Evaluierung der klinischen Meßparameter	32
4.2.3	Instrumentelle Parodontalbehandlung	32
4.2.4	Recallsitzungen	33
4.2.5	Antibiotikatherapie	33
4.3	Mikrobiologische Diagnostik	34
4.4	Interleukin-1 Genotypisierung	34
5	Statistische Analyse	35
6	Ergebnisse	36
6.1	Probandengut	36
6.2	Klinische Ergebnisse.....	39
6.2.1	Plaqueindex (API).....	39
6.2.2	Papillenblutungsindex (PBI).....	41
6.2.3	Blutung und Pus nach Sondieren	42
6.2.4	Sondierungstiefen.....	44
6.2.4.1	Sondierungstiefen innerhalb der Zahngruppen (Frontzähne, Prämolaren, Molaren).....	47
6.2.4.2	Prozentuale Verteilung der Sondierungstiefengruppen (1 – <4, 4 – <6, ≥ 6)	49
6.2.5	Sondierungstiefenreduktion	51
6.2.6	Attachmentgewinn	52
6.2.7	Rezessionen.....	55
6.3	Mikrobiologische Ergebnisse	56
6.4	Verteilung der Genotypen	60

7	Diskussion	63
7.1	Probanden	63
7.2	Klinische Ergebnisse.....	64
7.2.1	Mundhygienestatus.....	64
7.2.2	Klinische Parameter.....	64
7.3	Mikrobiologische Ergebnisse	69
7.4	Verteilung der Genotypen	72
8	Schlußfolgerung	74
9	Zusammenfassung	75
10	Literaturverzeichnis	77
11	Danksagung	94

1 Einleitung

Basierend auf den Ergebnissen der letzten Epidemiologie-Studie DMS III wird die Häufigkeit schwerer Parodontitisformen in Deutschland auf etwa 20% (9,5%-31,3%) geschätzt (Micheelis & Reich 1999).

Die rasch fortschreitende Parodontitis (RPP), die nach der Erwachsenenparodontitis die zweithäufigste Form der parodontalen Destruktion darstellt, wird mit etwa 2-5% oder auch 8% angegeben.

Neuerdings werden verschiedene genetische Prädispositionen und daraus resultierende immunologische Mechanismen für die klinische Ausprägung und rasche Progression diskutiert, dennoch ist in dieser Hinsicht eine kausale Therapie noch nicht möglich. Relevanz besitzen diese Ergebnisse derzeit nur prognostisch und prophylaktisch (Hart et al. 1994a, Kornman et al. 1997, Kornman & di Giovine 1998, McGuire & Nunn 1999). Nach wie vor bleibt die Reduktion der Parodontalpathogene primäres Behandlungsziel.

Bisher gibt es nur wenig zuverlässige Studien, die sich explizit mit der Behandlung von Patienten mit rasch fortschreitender Parodontitis (RPP) beschäftigen. Daher soll diese Studie zwei auf klinischer Erfahrung basierende Behandlungskonzepte miteinander vergleichen.

2 Literaturübersicht

2.1 Definitionen und Einteilungen der Parodontitiden

Die marginale Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung des Parodontiums, die durch den entzündlichen Abbau des alveolären Knochens und des desmodontalen Faserapparates bis hin zum Zahnverlust gekennzeichnet ist und in verschiedenen Verlaufsformen auftreten kann.

Anhand des klinischen Erscheinungsbildes, der Art und Progression des Attachmentverlustes und der Altersstufe der Manifestation werden früh beginnende Parodontitiden (EOP) wie die lokalisierte juvenile Parodontitis (LJP) und RPP von der langsam verlaufenden Erwachsenenparodontitis (AP) unterschieden.

Andere Parodontitiden sind auf Grund ihrer geringen Prävalenz eher von untergeordneter Bedeutung.

Mehrfach wurde versucht eine Klassifizierung der verschiedenen Parodontititsformen vorzunehmen (American Academy of Periodontology,1989; European Workshop on Periodontology, 1993; International Workshop,1999), aber bisher ist noch unklar, ob die verschiedenen EOP-Formen verschiedene Phänotypen ein und derselben Erkrankung (Nishimura et al. 1990) oder unterschiedliche Stadien der gleichen Erkrankung sind (Saxen & Murtomaa 1985), oder ob sie tatsächlich verschiedene Parodontitiden darstellen (Page et al. 1983, Suzuki 1988, Schroeder 1991). Daraus ergeben sich in der Literatur für den seit Page et al. (1983) viel verwendeten Begriff "rapidly progressive periodontitis" uneinheitliche Definitionen und Bezeichnungen wie "severe periodontitis in young adults" (Moore et al. 1982) "generalized juvenile periodontitis" (Burmeister et al. 1984) "advanced destructive periodonitis" (Ebersole et al. 1986) oder "Type II, aggressive periodontitis, generalized form" (Int. Workshop for classification of periodontal diseases, 1999). Der Vergleich verschiedener Studien ist dadurch erschwert.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die neueste Einteilung der Parodontitiden der AAP auf dem "International Workshop for classification of periodontal diseases" (1999):

Typ I :	chronische Parodontitis (=AP)
Typ II :	aggressive Parodontitis (=EOP), lokalisierte (=LJP) oder generalisierte Formen (=RPP)
Typ III :	nekrotisierende Parodontitis (=ANUP)
Typ IV :	Parodontitis assoziiert mit systemischen Erkrankungen

Abb. 1: Einteilung der Parodontitiden

2.1.1 Rapid progressive Parodontitis (RPP)

Die RPP tritt zwischen der Pubertät und dem 35. Lebensjahr auf und ist charakterisiert von einem schubweisen (burst hypothesis) (Socransky et al. 1984), rasch progressiven Verlauf (Page et al. 1983). In den kurzen aktiven Phasen können immer wieder unterschiedliche Zähne und Taschen (Socransky et al. 1984) von schweren Entzündungen des tieferen Parodonts mit erhöhter Blutungsneigung, z.T. schmerzhaften Abzessen, Fistelbildung und transienten Gingivahypertrophien (Page et al. 1983) betroffen sein. In manchen Fällen wird sogar von systemischen Auswirkungen wie einem allgemeinen Krankheitsgefühl, Depressionen und Gewichtsverlust berichtet (Page et al. 1983).

Die Summe solcher akuten Exazerbationen resultiert sehr rasch in schwerem, generalisierten Attachmentverlust und Knochenabbau. Typisch für die RPP sind tiefe vertikale Einbrüche und freiliegende Furkationen (Page et al. 1983). Bei manchen Patienten fällt auf, dass trotz geringer Plaque eine massive bakterielle Besiedelung mit nachfolgend schwerer Destruktion stattfand (Listgarten 1976, Westergaard et al. 1978). Gründe hierfür könnten eine hohe Virulenz der Erreger oder eine lokal schwache Wirtsabwehr sein (Schroeder 1991).

In den unterschiedlich lang andauernden, inaktiven Phasen verschwinden die akuten Entzündungszeichen, die Gewebsdestruktion stagniert oder läuft nur sehr langsam ab (Page et al. 1983). Infolge einer reparativen Gewebsanpassung kann es zu freiliegendem Wurzelzement und damit einhergehenden Hypersensibilitäten kommen.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung der RPP gegenüber einer schweren AP oder einer sich generalisierenden LJP ist nicht immer eindeutig zu treffen. Vielleicht handelt es sich um Übergangsformen in oder aus der RPP (Page et al. 1983, Suzuki 1988, Schroeder 1991).

2.2 Ätiologie der Parodontitis

Komplexe Interaktionen zwischen multiplen Genen, der Immunabwehr und vielfältigen exogenen (Umwelt- und Verhaltens-) Faktoren, insbesondere spezifischen Bakterien, sind kausal und modifizierend an der Pathogenese beteiligt (Abb. 2).

Die Art der parodontalen Infektion wurde lange Zeit dahingehend kontrovers diskutiert, ob eine quantitative Zunahme der Bakterienmasse (unspezifische Plaquehypothese) (Theilade 1986) oder eine relative Zunahme spezifischer Mikroorganismen in der Kolonie des subgingivalen Ökosystems (spezifische Plaquehypothese) (Loesche 1976, Socransky 1977) entscheidend ist.

Die Entstehung der Gingivitis ist am ehesten auf die Zunahme einer unspezifischen Bakterienmasse über die Toleranzschwelle des Wirtes hinaus zurückzuführen (Löe et al. 1965), während die Etablierung und der Verlauf bestimmter Parodontitiden mit spezifischen Parodontalkeimen oder -gruppen (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, World Workshop on Clinical Periodontitis, 1996) in Verbindung gebracht wird. Häufig wird die LJP als *A.actinomycetemcomitans* -assoziierte Parodontitis beschrieben, die nach Keimelimination in der Regel zum Stillstand kommt (Slots & Rosling 1983, Zambon 1985, Mandell et al. 1986). Dennoch entwickeln nicht alle Individuen mit einer *A.actinomycetemcomitans* -Infektion eine LJP. Dies liegt vermutlich an der unterschiedlichen Virulenz der einzelnen Subtypen von *A. actinomycetemcomitans* (Haraszthy et al. 2000).

Bislang ist zwar noch keine eindeutige Korrelation eines bestimmten Erregers mit einer bestimmten Parodontitis nachgewiesen worden, aber bestimmte Keime oder Keimgruppen scheinen bei der EOP im Vergleich zur AP häufiger aufzutreten (Darby et al. 2000). Die Prävalenz von mehreren sogenannten Risikokeimen wird als prädiktiv für künftigen Attachmentverlust (Bragd et al. 1987, Soder et al. 1990a, van Steenberghe et al. 1993, Grossi et al. 1994, Gunsolley et al. 1994a, Kamma et al. 1995, Rams et al. 1996) angesehen. Ihre Unterdrückung scheint demzufolge die parodontale Progression aufzuhalten (Slots & Rosling 1983, Haffajee & Socransky 1994).

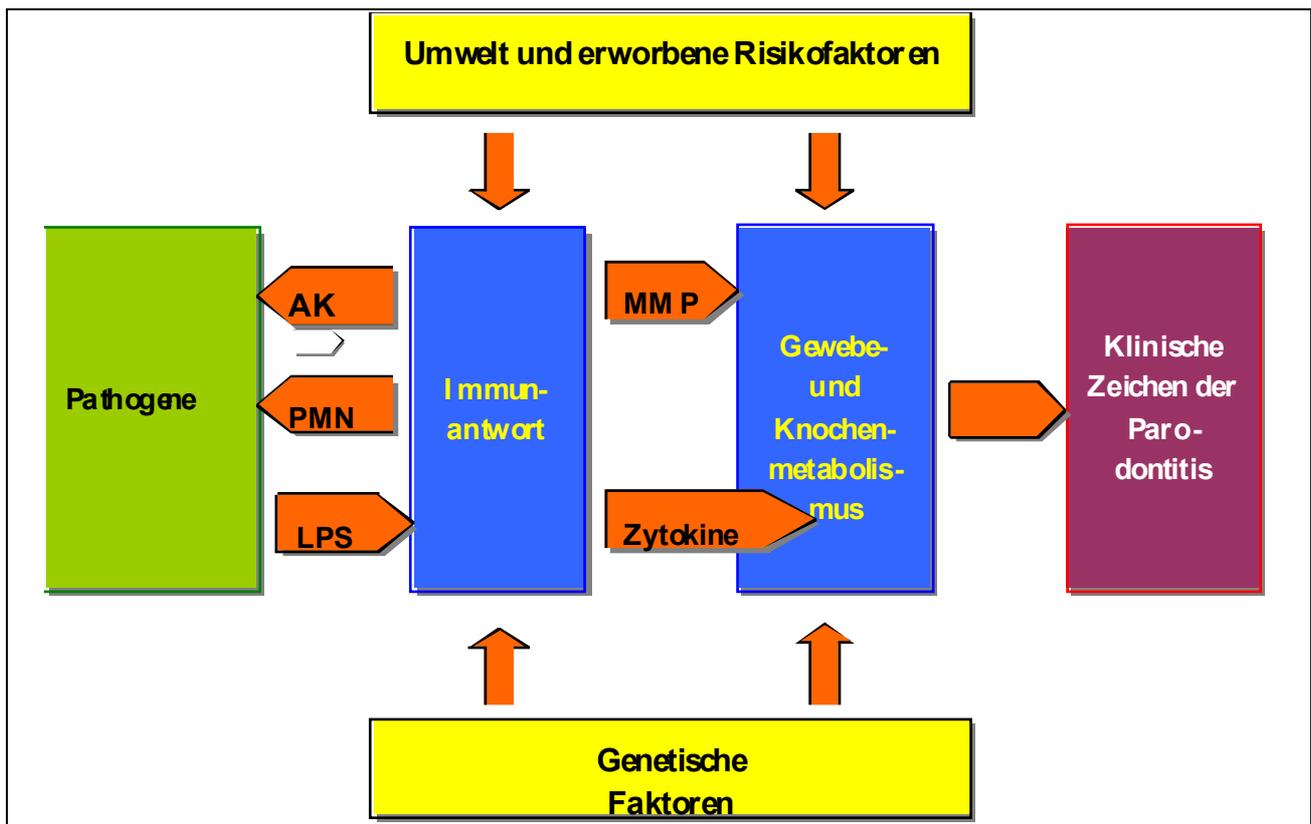


Abb. 2: Zusammenwirken vielfältiger, ätiopathogenetischer Faktoren bei der Entstehung einer Parodontitis (Page & Kornman 1997)

AK: Antikörper; PMN: polymorphkernige Neutrophile; LPS: Lipopolysaccharide; MMP: Matrixmetalloproteinasen

Vor dem Hintergrund des Wissenszuwachses auf den Gebieten der Mikrobiologie, Genetik und Immunologie konzentriert sich die ätiologische Betrachtungsweise heute mehr auf die molekulare Ebene lokaler und systemischer Abwehrmechanismen. Die Anwesenheit einer parodontalpathogenen Plaque ist zwar immer noch von Bedeutung, bestimmt aber nicht mehr allein den Beginn und das Ausmaß der Parodontitis (Socransky & Haffajee 1992, Nakagawa et al. 1996). Ihr stehen einstweilen Wirtsfaktoren, wie genetisch bedingte oder erworbene Immundefekte und exogene, immunmodifizierende Faktoren, wie Stress (Green et al. 1986, Deinzer et al. 1999) und Rauchen (Haber et al. 1993, Bergstrom & Preber 1994, Grossi et al. 1994, Grossi et al. 1995) als gleichberechtigter Komplex gegenüber.

Unter diesen Aspekten ist die Parodontitis als opportunistische Infektion zu verstehen (Genco et al. 1992), die je nach Pathogenität der Erreger oder Leistungsfähigkeit der Immunabwehr direkt in einer Gewebsschädigung resultiert oder eine über-schießende, autodestruktive Entzündungsreaktion provoziert.

2.3 Parodontalpathogene

Die mit generalisierten, stark destruktiven Parodontitisformen assoziierte Mikroflora ist sehr komplex und besteht hauptsächlich aus gramnegativen Keimen (s.Tab.1), wie *P.gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *B. forsythus*, *A. actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* und *Camphylobacter rectus* (Moore & Moore 1994, Kamma et al. 1995, Albandar et al. 1997, Kamma et al. 1999). Socransky et al. (1998) beobachteten, daß bestimmte Spezies häufig zusammen auftreten und wiederum die Etablierung anderer Keimgruppen fördern. In tiefen und blutenden Taschen wurde häufig *P. gingivalis* zusammen mit *B. forsythus* und *T.denticola* gefunden (Socransky et al. 1998). In anderen Studien wurden während aktiver Phasen neben *P. gingivalis* (Wilson et al. 1985, Dzink et al. 1988, Moore et al. 1991), auch *P. intermedia*, *B. forsythus*, *T. denticola* und *A. actinomycetemcomitans* (Slots & Listgarten 1986, Kamma et al. 1995) isoliert. Das geht einher mit den Ergebnissen bei RPP-Patienten, bei denen neben den anderen Parodontal-pathogenen *P. gingivalis*, *P. intermedius* und *T. denticola* besonders häufig diagnostiziert wurden. (Armitage et al. 1982, Loesche et al. 1985, Albandar et al. 1997). Kamma et al. (1995) assoziierten die EOP mit *P. gingivalis*, allerdings wird *P.gingivalis* mit 40-50% Nachweisbarkeit auch als Schlüsselkeim für eine AP diskutiert (White & Mayrand 1981, Savitt & Kent 1991). Zahlreiche Studien untersuchten die kausale Bedeutung des *A. actinomycetemcomitans* für die RPP; die Ergebnisse dazu sind unterschiedlich. Bei jüngeren EOP-Patienten wurde eine Assoziation mit *A. actinomycetemcomitans* angegeben (Asikainen 1986, van Winkelhoff et al. 1992, Müller et al. 1995, Kuru et al. 1999, Haraszthy et al. 2000); in anderen Studien mit chinesischen und niederländischen Probanden konnte jedoch keine Assoziation ermittelt werden (van der Velden et al. 1989, Han et al. 1991).

Tab. 1: Mit verschiedenen Parodontitiden assoziierte Pathogene

Parodontitiden	LJP	Juvenile P	EOP	RPP	Refraktäre P
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	+++	+	++	++	+++
<i>P.gingivalis</i>	+/-	+	++	+++	++
<i>P.intermedia</i>	++	++	+++	+++	+++
<i>B.forsythus</i>	+/-	+/-	++	+++	++
<i>Fusobakterien</i>	+/-	+/-	++	+++	++
<i>Peptostreptokokken</i>	+	+	++	+++	++
<i>C.rectus</i>	-	+/-	+	+	+
<i>Spirochäten</i>	++	++	+++	+++	++

(n. Winkelhoff van et al. 1994)

Mit der Unterscheidung 5 unterschiedlich virulenter Serotypen von *A. actinomycetemcomitans* ist einstweilen eine noch differenziertere Betrachtung möglich. In einer Untersuchung von Kamma et al. (1999) wurde bei griechischen EOP-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine signifikant höhere Prävalenz von *A.actinomycetemcomitans* gefunden. Die meisten Individuen waren entweder mit Serotyp a, b oder d infiziert. Zambon et al. (1983) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Haraszthy et al. (2000) untersuchten LJP-, EOP-, AP-Patienten und gesunde Kontrollen. Nur von LJP- und EOP- Patienten unter 25 Jahren konnte der hochleukotoxische *A. actinomycetemcomitans* -Stamm isoliert werden.

Die Prävalenz von *A. actinomycetemcomitans* scheint von Umweltfaktoren, genetischen und individuell exogenen Faktoren abzuhängen. Einige Transmissionsstudien haben gezeigt, dass Mitglieder innerhalb einer Familie durch intime Kontakte mit dem gleichen Klontyp einer Bakterienspezies infiziert sein können (Petit et al. 1993, Saarela et al. 1993, Kleinfelder et al. 1999b, Haraszthy et al. 2000). Für Schulkinder in einer gemeinsamen Klasse traf eine solche Kreuzinfektionen allerdings nicht zu (van Steenberg et al. 1991).

2.3.1 Pathogenetische Mechanismen der Parodontalkeime

Die Parodontalkeime leben eingebettet in einer Matrix aus extrazellulären Polymeren, und Speichelglykoproteinen. Dieser als Plaque bezeichnete Biofilm haftet durch molekulare Adsorption an den Zahnoberflächen (Marsh Bradshaw 1995, Darveau et al. 1997). Die Stoffwechselaktivität und Vermehrung der Mikroorganismen führt zu veränderten Sauerstoff- und Nährstoffgradienten und induziert parodontal destruktiv wirksame Mechanismen (Shah & Gharbia 1989).

Ist durch mechanische, enzymatische (Page & Schroeder 1990) oder toxische (Salonen 1994) Schädigung die Kontinuität des Saumepithelansatzes unterbrochen und damit eine parodontale Taschenbildung in Gang gesetzt worden, wachsen die Mikroorganismen nach apikal weiter. Dort im relativ anaeroben Milieu überwiegen pathogene, anaerobe gramnegative Stäbchen verschiedener Spezies und Spirochäten, so dass die aeroben parodontalen "Schutzspezies" zurückgedrängt werden (Listgarten 1976).

Die Plaque bietet vielen Mikroorganismen Schutz vor der Wirtsabwehr. Dem bakteriellen Angriff stehen im subgingivalen Milieu ein hoher zellulärer Turn-over im Saumepithel, der auswärts gerichtete Sulkusfluidstrom und die Migration der neutrophilen Granulozyten aus dem Saumepithel gegenüber (Schroeder 1987).

Um die körpereigene Wirtsabwehr erfolgreich zu überwinden, bedienen sich die Pathogene verschiedenster Mechanismen:

Sie können den Wirt direkt schädigen oder aber auch die Schutz- und Abwehrreaktionen des Wirtes beeinflussen und dadurch zu einer indirekten Schädigung der Gewebe führen.

Schon die Phagozytose von Bakterien durch Neutrophile führt zum Zerfall der Neutrophilen selbst und damit zur Freisetzung autolytisch wirksamer Stoffe (Page & Schroeder 1990). Parodontalpathogene, wie z.B. *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* und *T. denticola* besitzen die Fähigkeit durch die Produktion verschiedener Virulenzfaktoren, wie Enzyme (Kollagenasen, Hydrolasen, Proteasen) und zytotoxische Stoffwechsel-, Abbau- und Zerfallsprodukte (Endo- und Exotoxine), lokal eine starke, autodestruktive Immunantwort auszulösen (Tolo & Schenck 1985, Vincent et al. 1985, Ebersole et al. 1986, Murray et al. 1989).

Bakterielle Antigene, Zellwandkomponenten, wie Lipopolysaccharide (LPS \Rightarrow Endotoxin) und Lipoteichonsäuren, stimulieren in zirkulierenden Monozyten die Bildung und Sekretion von Mediatoren (Shapira et al. 1994c), wie Zytokine (z.B. Interleukin1), Hormone (Prostaglandine), und hydrolytische Enzyme, aktivieren T γ Lymphozyten und Neutrophile. Sie setzen damit eine ganze Kaskade von Effektorsystemen in Gang. Die freigesetzten Zytokine regen Fibroblasten und Makrophagen zur Produktion von Metalloproteinasen an. Dies sind Enzyme (z.B. Kollagenasen), die inaktiv sezerniert und extrazellulär durch bakterielle Proteasen des *P. gingivalis* oder *T. denticola* in ihre aktive Form überführt werden. Das resultiert schließlich in Grundsubstanzabbau bis hin zur Knochenresorption.

Umgekehrt können Pathogene wie *T. denticola* und *A. actinomycetemcomitans* auch immunsuppressiv wirken, indem sie über die Beeinflussung der Monozyten die Lymphozytenantwort hemmen (Schenker 1988) und damit eine unkontrollierte Vermehrung der Pathogene fördern. *A. actinomycetemcomitans* hat außerdem die Fähigkeit durch die Produktion von Leukotoxin direkt humane Neutrophile abzutöten (Genco & Slots 1984, Slots & Genco 1984, Schenker 1988).

P. gingivalis wiederum kann durch seine äußere Kapsel die durch Neutrophile freigesetzten Oxidantien neutralisieren und sich auf diese Weise deren Angriff entziehen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine Infektion mit *P.gingivalis* positiv mit progressivem Knochenabbau korreliert (Chaves et al. 2000).

Die sich etablierende parodontale Destruktion ermöglicht es den Pathogenen das entzündlich aufgelockerte Gewebe aktiv zu penetrieren oder sogar direkt bis auf den Knochen vorzudringen (Frank 1980, Saglie et al. 1982, Saglie et al. 1985, Dzink et al. 1989, Blix et al. 1992). So konnten während akuter Schübe bei einer fortgeschrittenen Parodontitis massive Bakterieninvasionen ins Gewebe beobachtet werden (Allenspach-Petrzilka & Guggenheim 1983). Auf diese Weise entziehen sie sich der mechanischen Therapie und eine schnelle Kolonisierung mit umfangreicher Gewebsdestruktion wird möglich.

Natürlich ist das subgingivale Ökosystem von verschiedenen symbiotischen, sowie auch von antagonistischen intermikrobiellen Beziehungen geprägt. *Streptococcus sanguis* als ein Vertreter der parodontalverträglichen Keime kann durch seine H₂O₂-Produktion direkt oder indirekt über Wirtsenzyme *A. actinomycetemcomitans* schädigen (Hillman & Shivers 1988).

Eine hohe Keimzahl von *Capnocytophaga ochracea* scheint eine hohe Keimzahl von *P.gingivalis* zu kompensieren, denn es wurde, verglichen mit einer geringen Keimzahl von *C. ochracea*, ein geringeres Risiko für Attachmentverlust gefunden (Haffajee et al. 1991). *P.gingivalis*, *Veilonellen spp.* und Fusobakterien liefern wiederum die für Spirochäten notwendigen Fettsäuren. Fusobakterien können mit allen anderen oralen Bakterien koaggregieren und spielen somit eine große Rolle in der Bildung des Biofilms.

2.3.2 Molekularbiologische Diagnostik der Parodontalpathogene

Mit der Etablierung molekularbiologischer Methoden (Gensonden, Hybridisierung, Polymerasekettenreaktion) wurde es möglich auch nicht kultivierbare Bakterien und Subtypen zu identifizieren, Species zu charakterisieren und damit die Taschenflora umfassend zu studieren. Diese Techniken gelten einstweilen als sensitiver und schneller als konventionelle Kulturmethode. Es können außerdem geringste Konzentrationen von Keimen bestimmt werden. Das angestrebte Ziel ist es Markerkeime für die Unterscheidung bestimmter Parodontitisformen zu benennen und Hinweise auf klinisch okkulte parodontale Entzündungsaktivitäten zu bekommen.

Die Abbildungen 3 und 4 geben eine Übersicht zu den Indikationen einer parodontalen Keimbestimmung und erläutern die Grenzen dieser diagnostischen Möglichkeit.

Übersicht zu Indikationen mikrobiologischer Testung
Erfassung von Risikopatienten
Krankheitsklassifikation*/Periimplantitis
Frühzeitige Diagnose der Krankheitsaktivität* und-rezidiv,
Auswahl der Behandlung*
Bestimmung des therapeutischen Endpunktes **
Festlegung eines optimalen Recallintervalls*

Abb. 3: Indikationen mikrobiologischer Testung

* (Fine 1992), ** (Fine 1992, Genco et al. 1986)

Grenzen Mikrobiologischer Testung

abhängig von Nachweisgrenze

quantitative Analyse nur repräsentativ, nicht realistisch

abhängig von kritisch pathogener Grenze

keine Virulenzfaktoren/Pathogenitätsnachweis

retrospektive Diagnostik

für Auswahl der Antibiotika zu unspezifisch, besser Antibiogramm

Mikrobiologische Befunde nur mit Klinischen interpretierbar

Abb. 4: Grenzen mikrobiologischer Testung

2.4 Immunologie

Das Ausmaß und die Schwere der parodontalen Erkrankung hängen im wesentlichen davon ab, wie das Immunsystem mit dem bakteriellen Angriff umgeht. In einem hohen Prozentsatz wurden bei EOP-Patienten Leukozytendefekte (v.a. bei Neutrophilen, Monozyten) gefunden (Page et al. 1983, Genco & Slots 1984).

Während einer akuten Entzündungsphase treten im Rahmen der unspezifischen, zellulären Reaktion (angeborene Immunität) neutrophile Granulozyten aus den Gefäßen heraus ins umliegende Gewebe, durch das Saume epithel oder im Falle eines Rezidivs durch das Taschenepithel. Von dort wandern sie chemotaktisch ange lockt an den Infektionsort im Gewebe und phagozytieren die Pathogene. Auf der Zahnoberfläche hingegen lagern sich die Neutrophilen dem Bakterienrasen auf und töten die Bakterien durch sezernierte Enzyme und Sauerstoffradikale ab. Monozyten sind als Makrophagen phagozytotisch aktiv und koordinieren über die Sekretion von Komplement-, Wachstums- und Gerinnungsfaktoren, Enzymen und spezifischen Mediatoren den Ablauf der Entzündung.

Zahlreiche Studien deuten auf eine gestörte Immunantwort seitens der Neutrophilen-Antikörper-Komplement-Achse (Lavine et al. 1979, Page et al. 1984, Altman et al. 1985, Suzuki et al. 1985, Caruso et al. 1990,) und bei den Monozyten hin (Celenligil et al. 1993).

Es werden sowohl intrinsische als auch extrinsische Störungen, wie Abnormalitäten der Adhäsion, Migration, der Phagozytosefähigkeit und Chemotaxis (Ashkenazi et al. 1992), und der Superoxidproduktion neutrophiler Granulozyten diskutiert (Shapira et al. 1994b, Biasi et al. 1999). Van Dyke et al. (1980) schätzten die Zahl zellulärer oder serumbedingter Chemotaxisdefekte auf 65-75%.

2.5 Genetik

Einige Studien zeigten, dass Unterschiede in der Immunantwort auf bakterielle Infektionen genetisch determiniert sein können (Page et al. 1987, Kornman et al. 1997, Kornman & di Giovine 1998).

Aus multivariaten Studien ergab sich, dass nur 20% der beobachteten Variabilität in der Ausprägung der Parodontitis von spezifischen Keimen abhängt. So ist der unterschiedliche, klinische Verlauf der EOP- Erkrankungen vermutlich mehr auf eine genetische Prädisposition zurückzuführen (Hart 1994a,b).

Bei den vom Polymorphismus betroffenen Genen handelt es sich um Regionen, die für IgG2, den IgG2-bindenden Receptor FcγRIIa, das Hormon PGE₂, das Zytokin Interleukin-1 (IL-1), und den großen Immunkomplexkomplex kodieren. Für die RPP konnte eine positive Assoziation mit den multiplen Genloci (DR4, A9, B15) des humanen Leukozytenantigen (HLA) nachgewiesen werden (Katz et al. 1987, Klouda et al. 1986, Firatli et al. 1996, Bonfil et al. 1999) nicht jedoch für die LJP, was eine unterschiedliche genetische Kontrolle vermuten lässt (Shapira et al. 1994a).

In Zwillingsstudien, wie der Minnesota-twin-study, konnte die Varianz des EOP-Phänotyps durch genetische Faktoren erklärt werden (Michalowicz et al. 1991).

Familiäre Häufungen von EOP-Erkrankungen stellen die Frage nach der genetischen Transmission. Als am wahrscheinlichsten gilt heute die autosomal dominante Vererbung (Marazita et al. 1994, Shapira et al. 1997). Analysen des Erbganges durch Segregationsstudien widerlegten Ergebnisse früherer Studien, die x-Chromosom gebundene oder rezessiv vererbte Formen der EOP diskutierten (Melnick et al. 1976, Long et al. 1987).

Die eindeutige Identifizierung eines für die EOP hauptverantwortlichen Gens war bisher noch nicht möglich. Dies spiegelt das komplexe Zusammenspiel multipler Gene wider.

2.6 Interleukin-1

Zytokine sind bei der Erforschung möglicher genetischer Dispositionen von besonderem Interesse, da sie als Mediatoren des Immunsystems an zahlreichen Entzündungsprozessen im Körper (Duff 1994), so auch an der Parodontitis, beteiligt sind.

IL-1 (α, β) ist ein vielseitiges Zytokin und wird als Reaktion auf Mikroorganismen, Antigene und Entzündungsprodukte aus vielen verschiedenen Zelltypen (Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Neutrophile, Lymphozyten etc.) freigesetzt. Als proinflammatorischer Mediator wirkt IL-1 auf viele an der Immunabwehr und Entzündung beteiligte Zellen (z.B. Osteoklasten, Fibroblasten, Granulozyten). Auf diese Weise stimuliert IL-1 den Abbau extrazellulärer Matrix und die Knochenresorption, hemmt den Aufbau von Knochenkollagen, steigert die Sensitivität der parodontalen Ligamentzellen (PDL) gegenüber Bakterien und induziert die Bildung und Sekretion anderer Interleukine (Page 1991, Birkedal-Hansen 1993, Agarwal et al. 1998).

Studien zeigten, dass bei einer AP die IL-1 β Konzentration sowohl im parodontal erkrankten Gewebe als auch im Sulkusfluid ansteigt (Stashenko et al. 1991, Ishihara et al. 1997, Rawlinson et al. 2000). Yavuzylmaz et al. (1995) untersuchten das Sulkusfluid von RPP-Patienten und kamen zu dem gleichen Ergebnis. Durch eine erfolgreiche parodontologische Behandlung kann allerdings die Interleukin 1 β - Konzentration wieder signifikant gesenkt werden (Tsai et al. 1995, Alexander et al. 1996).

Die Menge des produzierten IL-1 wirkt sich auf die Progredienz der Parodontitis aus und wird auf genetischer Ebene durch die Regulierung der Genexpression bestimmt. Liegt eine Veränderung in der Basensequenz (Polymorphismus) im Interleukin-Gen vor, kann die IL-1-Produktion um das 4-fache erhöht sein (Pociot et al. 1992). Engebretson et al. (1999) fanden sowohl im Gewebe als auch im Sulkusfluid von genotyppositiven Patienten mit leichten Taschen höhere IL-1-Spiegel als bei der genotypnegativen Vergleichsgruppe.

Diese genetisch bedingte, höhere IL-1-Konzentration kann durch eine Parodontaltherapie jedoch nicht beeinflusst werden. Daraus ergibt sich bei Vorhandensein eines bestimmten Genotyps ein erhöhtes Risiko (odds ratio: 2,7) eine schwere Parodontitis zu entwickeln (Kornman et al. 1997, Gore et al. 1998, Galbraith et al. 1999, McGuire & Nunn 1999). Bei starken Rauchern steigt dieses Risiko auf 7,7 (odds ratio), (McGuire & Nunn 1999).

Bislang befaßten sich die Studien ausschließlich mit dem für AP-Patienten zutreffenden IL-1 Genotyp (Allel 2), jetzt konnte auch für die EOP ein bestimmter IL-1 Genotyp (Allel1) in Kombination mit Rauchen als Risikofaktor bestätigt werden (Parkhill et al. 2000 a,b). Bei über 90% der Genotyp-Positiven diagnostizierte Diehl (Diehl et al. 1999) eine EOP. Durch die Entwicklung molekularbiologischer Testsysteme zur Identifikation der genetischen Disposition für eine bestimmte Entzündungsbereitschaft können sich die Untersuchungsmethoden von der Diagnostik auf die Prophylaxe und erforderliche Prävention verlagern.

2.7 Parodontalbehandlung

Therapeutisches Ziel der unspezifischen Plaquehypothese ist durch umfassende Plaquebeseitigung und ständige Plaquekontrolle die Plaqueakkumulation unterhalb der krank machenden Toleranzschwelle des Wirtes zu halten. Anfang der achtziger Jahre hat eine schwedische Arbeitsgruppe definitiv die Wichtigkeit der supra- und subgingivalen Prophylaxe als Schlüsselfaktor einer erfolgreichen Parodontaltherapie gezeigt (Axelsson & Lindhe 1981a, Axelsson & Lindhe 1981b).

Im Vergleich dazu zielt die spezifische Plaquehypothese auf die Eliminierung spezifischer Parodontalkeime oder Keimgruppen ab. Es wurde gezeigt, dass mit dem Ausmaß subgingivaler *A. actinomycetemcomitans*- und *P. gingivalis*- Besiedelung das Risiko für Attachmentverlust signifikant steigt (Socransky & Haffajee 1993) und umgekehrt mit deren Unterdrückung die parodontale Progression aufgehalten werden kann (Haffajee & Socransky 1994).

Mikrobiologische Untersuchungen nach rein instrumenteller oder gar chirurgischer Therapie schwerer Parodontitisfälle zeigten eine immer noch hohe Persistenz von Pathogenen (Slots & Rosling 1983, Renvert et al. 1990a, Renvert et al. 1990b, Gunsolley et al. 1994b, Mombelli et al. 1994), insbesondere im Gewebe (Christersson et al. 1987) und in Dentinkanälchen (Adriaens et al. 1988). Um diese Kompartimente effektiv zu erreichen, bedarf es systemisch verabreichter Antibiotika, die sowohl im Gewebe, als auch in der Tasche eine ausreichend hohe minimal inhibitorische Konzentration (MIC) aufweisen. Für Tetrazykline, Metronidazol und Amoxicillin wurde dies nachgewiesen (Kleinfelder et al. 1999). Eine alleinige, antibiotische Behandlung

bleibt allerdings erfolglos (Listgarten et al. 1978, Berglundh et al. 1998). Berglundh et al. (1998) zeigten in einer Studie zu systemisch verabreichtem Amoxicillin und Metronidazol mit und ohne Scaling bei schweren AP-Patienten, dass Antibiotika die Wirkung der konventionellen Parodontaltherapie als Adjuvans positiv unterstützen können. Einschränkend muß hinzugefügt werden, dass im Falle einer AP mit moderaten Taschen (Listgarten et al. 1978, Helldén et al. 1979, Jenkins et al. 1989, Winkel et al. 1999) oder bei parodontal stabilen Patienten eine adjuvante Antibiose klinisch und mikrobiologisch keinen zusätzlichen Vorteil bringt (Giedrys-Leeper et al. 1985).

Die Quintessenz dieser Überlegungen ist bei aggressiven oder rezidivierenden Parodontitiden langfristig parodontal akzeptable bakterielle Verhältnisse mittels einer Kombination aus instrumenteller und antibakterieller Parodontaltherapie etablieren zu können.

2.7.1 Antibiotikatherapie

Systemische Antibiotika haben für ihren effektiven Einsatz in der Parodontalbehandlung folgende Eigenschaften zu erfüllen:

Eine Antibiotikaempfindlichkeit der Pathogene vorausgesetzt, sollen sie eine hohe Bioverfügbarkeit aufweisen, so dass der Wirkstoff nach der Resorption im Magen-Darm-Trakt möglichst vollständig dem Organismus zur Verfügung steht, um anschließend durch das Saum- oder Taschenepithel in die parodontale Tasche auszutreten. Eine ausreichende Sulkusfluidkonzentration ist notwendig, um nicht nur im Gewebe, sondern auch in der Tasche vorhandene Pathogene zu eliminieren.

An allen Wirkorten muß für die erforderliche Applikationsdauer mindestens eine MIC erreichbar sein, um Resistenzen zu verhindern.

Eingeschränkt wird die antibiotische Wirksamkeit durch Keime wie z. B. Fusobakterien, die den Wirkstoff (z.B. Metronidazol) binden oder konsumieren und auf diese Weise andere Pathogene wiederum schützen (Lacroix & Mayrand 1989). Penicilline sind insbesondere von einer Inaktivierung durch das bakterielle Enzym β -Lactamase betroffen. Walker (1996) testete 300 Species auf 7 verschiedene Antibiotika und fand 14-36% Resistenzen gegenüber einem oder mehreren Antibiotika. In einer aktuellen Studie mit Tetrazyklin, Amoxicillin und Metronidazol konnte dies bestätigt werden

(Kleinfelder et al. 1999a). Gerade die *A.actinomyetemcomitans*- Stämme weisen nur gegenüber Tetrazyklinen eine gute Empfindlichkeit auf (Hoffler et al. 1980). Letzlich können sich Bakterien, die im Schutze des Biofilms leben, auch einfach dem antibiotischen Zugriff entziehen.

Gordon & Walker (1993) empfehlen für RPP und *A. actinomyetemcomitans* - assoziierte Parodontitiden eine zusätzliche, systemische Antibiose mit Tetrazyklin oder alternativ mit Metronidazol+Amoxicillin.

Die Vorteile einer systemischen Antibiotikatherapie gegenüber einer lokalanti-biotischen Parodontalbehandlung sind in Abildung 5 aufgelistet.

Vorteile einer systemischen Antibiotikabehandlung gegenüber einer lokalen:

preiswerter

einfacher

zeitsparender

alle Kompartimente, auch systemische erreichbar

geringere Möglichkeiten der Reinfektion, da systemisch wirksam (Mundschleimhaut)

Nachteile:

stark von Compliance abhängig

mit Lokalantibiotika höhere Sulkusfluidkonzentrationen erreichbar

Risiko systemischer Nebenwirkungen

Abb. 5: Vorteile einer systemischen Antibiotikabehandlung gegenüber einer lokalen

Im folgenden werden die empfohlenen Antibiotika erläutert:

Tetrazykline:

Tetrazykline besitzen nicht nur antibakterielle Eigenschaften, sondern haben auch Effekte auf den Gewebestoffwechsel. Sie wirken der Knochenresorption entgegen (Anti-Kollagenase-Effekt) (Golub et al. 1984, Greenwald et al. 1987, Golub et al. 1991, Rifkin et al. 1993), üben einen antiinflammatorischen Effekt (Gabler & Creamer 1991) aus und fördern das Fibroblastenattachement auf der Wurzeloberfläche (Terranova et al. 1986). Außerdem ist eine 2-4- fach höhere Sulkusfluidkonzentration

als im Blut erreichbar (Gordon et al. 1981). Darüber hinaus haften sie auf der Wurzeloberfläche und sind nach Freisetzung immer noch biologisch aktiv (Baker et al. 1983).

Aufgrund verschiedener, günstiger Eigenschaften wird Doxycyclin den anderen Tetrazyklinen vorgezogen:

Hier zu zählen die verlängerte Serumhalbwertszeit, bessere Absorption und höhere Compliance. Da nur eine Dosis/Tag (Gordon et al. 1981, Pascale et al. 1986) erforderlich ist und geringere gastro-intestinale Nebenwirkungen auftreten, reduziert sich das Risiko für einen Therapieabbruch. In-vitro-Studien zeigten eine größere Empfindlichkeit der Pathogene gegenüber Doxycyclin im Vergleich zu Tetrazyklin (Gordon & Walker 1993).

Metronidazol:

Metronidazol wirkt gut als Anaerobierantibiotikum, so z.B. gegen *Bacteroides Species*, Fusobakterien und Spirochäten (z.B. *T. denticola*). Durch die enzymatische Reduktion des Metronidazols in seine effektiveren, zytotoxischen Hydroxymetabolite wirkt es sogar bedingt gegenüber fakultativ anaeroben Pathogenen, wie *A.actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*), Capnocythophagen (Jousimies-Somer et al. 1988). Bei primär *A. actinomycetemcomitans*- assoziierten Infektionen sollten jedoch effizientere Antibiotika eingesetzt werden.

Penicillin:

Bei den Penicillinen kommt vorwiegend ein Breitspektrumantibiotikum zum Einsatz, um den Bereich der Aerobier und Fakultativen abzudecken. Der eingeschränkten Wirkung gegenüber β -Lactamsasebildnern wird versucht durch die Zugabe von Clavulansäure entgegenzuwirken (Augmentan®).

Kombination Amoxicillin und Metronidazol:

Es wird das gesamte bakterielle Spektrum von aerob bis anaerob abgedeckt. Darüberhinaus überlappen sich beide Antibiotika in ihrer Wirkung auf fakultative Keime, was der Entwicklung von Resistenzen entgegenwirkt. Zwischen Amoxicillin und Metronidazol und seinen Hydroxymetaboliten wird ein sog. Synergieeffekt vermutet, auf Grund dessen eine Dosierung unterhalb der MIC trotzdem effizient sein kann (Pavicic et al. 1991). Das Amoxicillin als auch das Metronidazol erreichen im Sulkus eine mit im Serum vergleichbare Konzentration. Nachteile einer Kombination sind, dass eine höhere Compliance seitens des Patienten notwendig ist und Nebenwirkungen häufiger vorkommen.

Unter der Vielzahl klinischer Studien in der Literatur gibt es nur wenige, die sich überhaupt mit der antibiotischen Behandlung rasch fortschreitender Parodontitis oder der EOP befassen. Fehlende Angaben über die Aktivität der Parodontitis (Soder et al. 1990b, Rosenberg et al. 1993), fehlende Kontroll- oder Vergleichsgruppen, kleine Probandengruppen bis zu 10 Patienten (van Winkelhoff et al. 1989, Pavicic et al. 1992, Rosenberg et al. 1993), kurze Nachuntersuchungszeiten von 1-3 Monaten (Pavicic et al. 1992) und unterschiedliche Medikationen relativieren die Aussagekraft der Ergebnisse. Bei der einzigen Langzeitstudie von 36 Monaten ist leider nicht einmal das verabreichte Antibiotikum bekannt (Rosenberg et al. 1993). Dennoch lässt sich bei zusätzlicher Betrachtung der Erfolge bei refraktären Parodontitiden und LJP eine klinische und mikrobiologische Überlegenheit der adjuvanten Antibiotika-therapie auch für die RPP vermuten. Die verabreichten Dosierungen werden bei Tetrazyklin mit 250mg/4*tgl bzw. Doxycyclin mit 200mg als Startdosis und 100mg/1*tgl. für 13-21 Tage angegeben. Bei einer Metronidazolmedikation liegt die Dosis bei 200-250mg/3*tgl. für 5-14 Tage, bei Amoxicillin und Augmentan® bei 250-375mg/3*tgl. für 14 Tage.

Die Wirksamkeit des Tetrazyklins bei RPP-Patienten wurde erstmals von Page in einem "Case-report" beschrieben (Page et al. 1983). Am meisten dokumentiert ist allerdings die Wirkung der Tetrazykline bei der therapierefraktären AP oder LJP. Wie LJP-Studien zeigen, hängt der klinische Erfolg von der dauerhaften Elimination des *A. actinomycetemcomitans* durch ein Antibiotikum ergänzend zum Scaling ab (Saxen & Asikainen 1993). Mit Scaling allein konnte dies nicht erreicht werden (Slots & Rosling 1983, Kornman & Robertson 1985, Christersson et al. 1986, Renvert et al. 1990b, Berglundh et al. 1998).

Ähnliches ist bekannt für die schwere (Loesche et al. 1983, Loesche et al. 1991) oder therapierefraktäre (Bragd et al. 1987, Gusberti et al. 1988, McCulloch et al. 1990) Parodontitis, wo sich nach zusätzlicher Tetrazyklin- oder Metronidazolgabe durch die Reduktion der Spirochäten, *P. gingivalis*, *P. intermedia* und z.T. von *A. actinomycetemcomitans* der klinische Parodontalstatus signifikant verbesserte.

Für den Einsatz von Amoxicillin allein oder in Kombination mit Clavulansäure gibt es sehr widersprüchliche Erfahrungen (Magnusson et al. 1989, Collins et al. 1993, Winkel et al. 1999). Gesichert ist aber, dass mindestens 50% der *A. actinomycetemcomitans*- Stämme auf beide Penicilline resistent sind, so dass sie als Monotherapie bei *A. actinomycetemcomitans*- assoziierten Parodontitiden nicht empfohlen werden (Slots & Rams 1990).

Vielversprechendere Ergebnisse werden in Studien mit einer Kombination aus Metronidazol und Amoxicillin bei fortgeschrittener Parodontitis (EOP-Patienten und fortgeschrittene AP) und *A. actinomycetemcomitans*- Nachweis berichtet (van Winkelhoff et al. 1989, Goene et al. 1990, van Winkelhoff et al. 1992, Pavicic et al. 1994, Berglundh et al. 1998, Flemmig et al. 1998). Van Winkelhoff erreichte bei 97% der Patienten eine Elimination für *A. actinomycetemcomitans* und in 82% der Fälle für *P. gingivalis*, nachdem eine Behandlung mit Tetrazyklin bei etwa 30% der Patienten fehlgeschlagen war. Dies ist eigentlich erstaunlich, zumal *A. actinomycetemcomitans* Resistenzen gegenüber Penicillinen aufweist und in vitro relativ unempfindlich auf Metronidazol reagiert (van Winkelhoff et al. 1989). Vermutlich ist die Verstoffwechslung des Metronidazols in seine wirksamen Hydroxymetaboliten notwendig, um systemisch eine antibakterielle Wirkung gegenüber *A. actinomycetemcomitans* entfalten zu können.

Zum anderen könnte die erfolgreiche *A. actinomycetemcomitans*- Reduktion auf den von Pavicic et al. (1991) beschriebenen Synergieeffekt zwischen den beiden Antibiotika zurückzuführen sein. Durch die Überlappung der Keimspektren beider Antibiotika werden die Resistenzbereiche des einen Antibiotikums durch den Wirkungsbereich des Anderen abgedeckt. Die Gabe von Augmentan[®] statt Amoxicillin zeigte dabei keinen Unterschied (Kornman et al. 1989).

Inwieweit nun diese Ergebnisse klinische Relevanz für die Behandlung der RPP besitzen, muß noch geprüft werden. Die Mehrzahl der Studien datieren aus einer Zeit als die RPP noch viel stärker mit *A. actinomycetemcomitans* als dominantem Keim assoziiert wurde. Wie neuere mikrobiologische Untersuchungen zeigen ist das Keimspektrum vielfältiger. Auf jeden Fall soll die Reduktion der Parodontalpathogene unterhalb der Nachweisgrenze und die daraus resultierende Bakterienverschiebung zugunsten grampositiver Aerobier eine parodontale Heilung ermöglichen.

3 Zielsetzungen der Studie

In dieser randomisierten, prospektiven Blindstudie sollen folgende Aspekte erörtert werden:

- Anhand einer ausreichend großen Patientengruppe soll die Hypothese überprüft werden, ob eine adjuvante systemische Antibiose 3 Monate nach der konventionellen, instrumentellen Therapie mit nachfolgendem Recall den therapeutischen Erfolg der RPP über einen 6-monatigen Beobachtungszeitraum zusätzlich verbessern kann. Um den therapeutischen Erfolg der mechanischen Therapie von der Wirkung der Antibiose zu unterscheiden, wurde für die Antibiotikagabe eine Frist von 3 Monaten nach Kürettage veranschlagt.
- Davon ausgehend soll untersucht werden, welches von zwei verschiedenen Antibiotikakonzepten klinisch und mikrobiologisch das Wirksamere ist.
- Des Weiteren soll überprüft werden, ob Unterschiede im Behandlungsergebnis einzelner Zahngruppen oder zwischen Rauchern und Nichtrauchern bestehen.
- Abschließend soll überprüft werden, ob eine Assoziation zwischen dem jeweiligen IL-1-Genotyp, Rauchgewohnheiten und der Schwere bzw. dem Behandlungserfolg der Parodontitis besteht.

4 Material und Methode

4.1 Probanden

Es wurden 38 Patienten mit der Diagnose einer RPP aus der Parodontologie-Sprechstunde in der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin rekrutiert. Im Rahmen einer Screening-Untersuchung wurden eine allgemeine und spezielle Anamnese, eine parodontologische und röntgenologische Untersuchung durchgeführt und Rauchgewohnheiten erfragt. Die Diagnose RPP wurde aufgrund des parodontalen Befundes in Verbindung mit dem Alter, der parodontalen Anamnese, sowie neuen, und soweit vorhanden auch alten, Röntgenbildern (alio loco) gestellt.

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mußten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

Einschlußkriterien:

- ◆ Alter: 18 – 40 Jahre
- ◆ Bezahnung \geq 20 Zähne
- ◆ Pus und Blutung nach Sondierung oder anamnestisch rezidivierende parodontale Abszesse
- ◆ radiologisch nachweisbarer, deutlicher vertikaler und horizontaler Knochenabbau an mindestens 3 Zähnen/Quadrant
- ◆ gute Compliance und Oralhygiene nach Prophylaxe (API \leq 40%, PBI \leq 0.5)

Ausschlußkriterien:

- ◆ instrumentelle Parodontaltherapie im letzten Jahr (Ausnahme: Schmerztherapie)
- ◆ Medikamentöse oder chirurgische Parodontaltherapie
- ◆ Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 6 Monaten
- ◆ Medikamentenallergie (v.a. Tetracykline, Penicillin / Amoxicillin, Metronidazol)
- ◆ Glukokortikoideinnahme
- ◆ Einnahme von NSAID's (z.B. ASS)
- ◆ systemische Erkrankungen, die nachweislich die RPP beeinflussen (z.B. Diabetes, Immunerkrankungen)
- ◆ Schwangerschaft
- ◆ Gingivahyperplasien
- ◆ Suchterkrankungen (Ausnahme: Rauchen)

Bei einer stark fortgeschrittenen Parodontitis im Alter von 40 Jahren war davon auszugehen, dass der Beginn der Erkrankung mindestens im Alter von 35 Jahren war und somit zu früh, um als Erwachsenenparodontitis eingestuft zu werden. Eine LJP mit bevorzugtem Befall der Inzisivi und Molaren konnte mit der Festlegung einer generalisierten Defektverteilung von mindestens 3 parodontal stark geschädigten Zähnen/Quadrant ausgeschlossen werden. War ein Zahn weniger als ein Drittel seiner Wurzellänge zirkulär von Knochen umfaßt, so war dies eine Indikation zur Extraktion.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin genehmigt. Alle Probanden unterzeichneten nach Aufklärung über Art, Ablauf und Ziel der Studie eine Einverständniserklärung. Eine unbehandelte Kontrollgruppe war aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

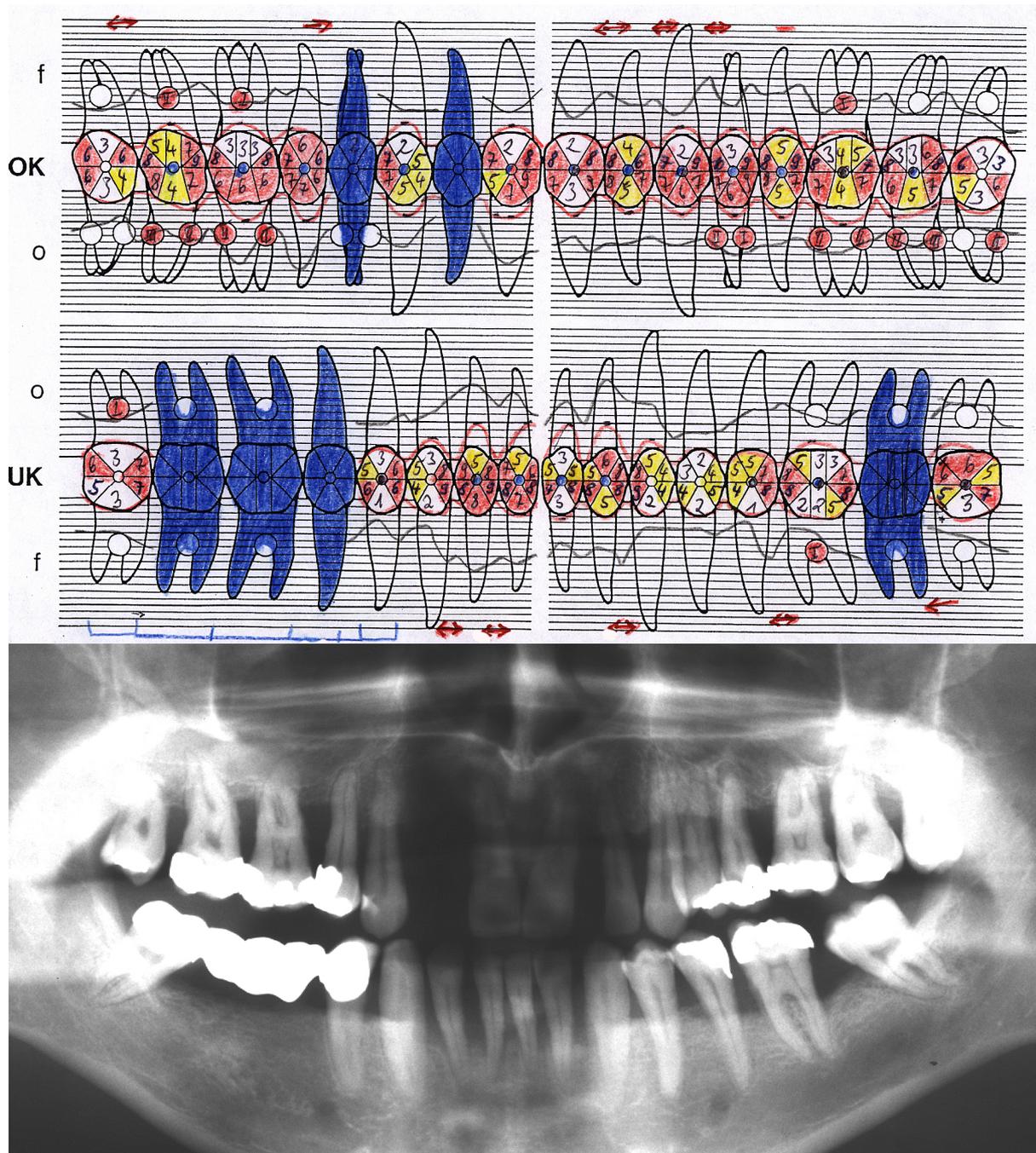


Abb. 6: Fallbeispiel eines 31-jährigen RPP-Patienten aus der Studie (Status der Sondierungstiefen und Röntgenstatus)

Schema des klinischen Behandlungsablaufs

Vorbehandlung und Hygienephase

- API, PBI
- 3* PZR
- Baselinemessung klinischer Parameter (**t1**)
- Blutentnahme

Instrumentelle Parodontalbehandlung (iPA)

- Scaling und Wurzelglättung aller betroffenen Zähne unter Lokalanästhesie in 2 Sitzungen
- 1.Nachbehandlung (2Wo n. iPA): API, PBI, Remotivation, evtl. PZR
- 2.Nachbehandlung (4Wo n. iPA): API, PBI, Remotivation, evtl. PZR

3 Monate nach iPA

1. Recall (t2)

in 2 Sitzungen

- 1.Sitzung: DNS-Test, API, PBI, PZR, CHX

Antibiotikatherapie

Amoxicillin+Metronidazol oder Doxycyclin

- 2.Sitzung: API, PBI, 1.Reevaluation klinischer Parameter, PZR
- Kontrolle (2 Wo n. Antibiose)

3 Monate später

2. Recall (t3)

in 2 Sitzungen

- 1.Sitzung: DNS-Test, API, PBI, PZR, CHX
- 2.Sitzung: API, PBI, 2.Reevaluation klinischer Parameter, PZR

3 Monate später

3. Recall (t4)

in 2 Sitzungen

- 1.Sitzung: DNS-Test, API, PBI, PZR, CHX
- 2.Sitzung: API, PBI, 3.Reevaluation klinischer Parameter, PZR

4.2 Klinischer Behandlungsablauf

4.2.1 Vorbehandlung und Hygienephase

Die Vorbehandlung begann mit einer ausführlichen, zahnärztlichen und parodontalen Befunderhebung und falls klinisch notwendig mit konservierender, endodontischer oder interimsprothetischer Versorgung. Iatrogene, marginale Reize wurden ebenso entfernt, wie stark gelockerte Zähne temporär geschient. Es wurde ein vollständiger Einzelbildstatus geröntgt und zur weiteren Falldokumentation Ober- und Unterkiefermodelle, sowie ein intraoraler Fotostatus erstellt.

Begleitend dazu erhielten die Patienten 3 Mundhygienesitzungen innerhalb von 3 Wochen. Die erste Sitzung umfaßte eine spezielle Aufklärung über die RPP, Behandlungsverlauf und Therapieziel, sowie eine professionelle Zahnreinigung (PZR) mit ausführlicher Mundhygieneinstruktion. Es wurden alle harten und weichen supra- und bis 3mm subgingivalen Beläge ohne Anästhesie mit Handinstrumenten und bei ausgeprägtem Befund unter Zuhilfenahme eines Ultraschallgerätes (Cavitron[®], DentSply, Konstanz) entfernt. Anschließend wurden alle Zähne mit einer fluorid-haltigen Prophylaxepaste poliert.

Zu Beginn einer jeden Mundhygiene- bzw. Prophylaxesitzung wurden der Papillen-Blutungs-Index (PBI), modifiziert nach Loe (1967), und der Approximal-Plaque-Index (API) (Lange et al. 1977) erhoben. Ausgehend vom I.Quadranten wurden im Wechsel die buccalen oder oralen, mesialen Approximalräume der Zähne bewertet. Zuerst wurde die sulkuläre Blutung qualitativ nach den Graden 0 bis 4 beurteilt und anschließend nach Anfärben mit Erytrosin das Vorhandensein von Plaque mit Ja/Nein beantwortet. Anhand dieser Parameter für Gingivitis und Plaqueakkumulation erfolgte eine Überprüfung der Patientencompliance. Es wurde wiederholt auf die Wichtigkeit der dauerhaften Patientenmitarbeit in Form möglichst perfekter häuslicher Mundhygiene hingewiesen, und gezielt nachgereinigt und poliert.

Der PBI wurde wegen der Vergleichbarkeit verschiedener Patienten mit unterschiedlicher Zahnzahl als arithmetisches Mittel aller untersuchten Zähne des Patienten dargestellt und sollte einen Wert $\leq 0,5$ aufweisen. Die Studienteilnehmer sollten nach der Prophylaxephase einen API $\leq 40\%$ erreicht haben.

4.2.2 Evaluierung der klinischen Meßparameter

Nach erfolgreich verlaufener Hygienephase wurden in einer separaten Sitzung die Baseline-Sondierungstiefen (t1) mit einer elektronischen, auf 0,2 mm genauen, kraftkalibrierten (0.25N), elektronischen Sonde, der Florida probe (Gainesville, Florida), gemessen. Das dabei auftretende Bluten nach Sondieren (BoP) und das Austreten von Pus aus der sondierten Tasche wurden parallel mitaufgezeichnet. Mit der Florida Disc Probe, deren Bezugsebene die Zahnhöcker sind, wurde das relative Attachmentlevel (RAL) gemessen. Um die Meßfehlerquote gering zu halten, wurden die Sondierungstiefen und das RAL im Abstand von 10 min. wiederholt evaluiert (Clark et al. 1993). Die beiden Meßreihen wurden anschließend miteinander verglichen und Meßpaare mit einem Unterschied $\geq 0,6\text{mm}$ erneut nachgemessen. Von den drei Werten wurden die am nächsten Beieinanderliegenden ausgewählt und davon der kleinere Wert als richtig angenommen (Osborn et al. 1990, Osborn et al. 1992, Clark et al. 1993, Grossi et al. 1996, Breen et al. 1997, Breen et al. 1999a, Breen et al. 1999b). Diese Parameter wurden in jeder Recallsitzung (t2, t3, t4) reevaluiert.

4.2.3 Instrumentelle Parodontalbehandlung

Nach den Baseline-Messungen wurden alle 4 Quadranten in 2 Sitzungen innerhalb von 2 Wochen mit Scaling und Wurzelglättung unter Lokalanästhesie mit frisch geschliffenen Handinstrumenten (Gracey-Küretten 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, HuFriedy, Leimen) und Ultraschall (Cavitron[®], DentSply, Konstanz) behandelt. Waren auf den Wurzeloberflächen keine Rauigkeiten mehr zu tasten, wurden die Taschen mit 3% Wasserstoffperoxidlösung gespült und mit einem Tupfer komprimiert, um das Blutkoagulum in den instrumentierten Taschen zu minimieren. Abschliessend wurden die freiliegenden Wurzeloberflächen mit Elmex gelée (Wybert, Lörrach) fluoridiert.

2 und 4 Wochen nach Abschluß der instrumentellen Parodontaltherapie wurden die Patienten zur Nachbehandlung bzw. zur Mundhygienekontrolle einbestellt und falls erforderlich nachgereinigt und remotiviert.

4.2.4 Recallsitzungen

Ausgehend vom Abschluß der instrumentellen Parodontaltherapie wurden dreimal im Abstand von jeweils 3 Monaten Recallsitzungen (1.Recall, 2.Recall, 3.Recall) zur klinischen Reevaluation (PD, RAL, BoP, Pus, API, PBI), Prophylaxe und Remotivation durchgeführt. Bei positivem BoP und einer Sondierungstiefe ≥ 4 mm erfolgte erneut ein Scaling und eine 3% H_2O_2 -Spülung zur subgingivalen Plaqueentfernung und Bakterienreduktion. Um eine Verfälschung der Meßwerte durch Gingivitis wegen eventuell nachlassender Motivation zur Mundhygiene auszuschliessen, wurden die Patienten immer eine Woche vorher (11, 23, 35 Wochen nach Scaling und Wurzelglättung) zur Mundhygienekontrolle (s.o.) einbestellt und zum einwöchigen Spülen mit einer 0,1%igen Chlorhexidinlösung (CHX) (Chlorhexamed fluid[®], blend-a-med, Mainz) instruiert.

4.2.5 Antibiotikatherapie

Die systemische Antibiose wurde 3 Monate nach Abschluß der instrumentellen Behandlung (1.Recall) durchgeführt, um den zusätzlichen Effekt der Medikation auf die Parodontitis möglichst unabhängig vom Einfluß der Parodontaltherapie zu eruieren.

Die Zuordnung der Probanden zur entsprechenden antibiotischen Begleittherapie erfolgte mittels Blockrandomisation. Verteilt auf die beiden Testgruppen, Amoxicillin+Metronidazol (AM) und Doxycyclin (D), bekamen die Probanden von einem mit der Studie vertrauten Kollegen ihr Antibiotikarezept, die Einnahmestruktionen und eine Aufklärung über eventuelle Nebenwirkungen. Der Behandler blieb gegenüber der Antibiotikatherapie geblindet.

Die AM-Gruppe wurde adjuvant mit einer Kombination von Amoxicillin-Heyl[®] (500 mg*3/ Tag – 10 Tage) und Metronidazol-Artesan[®] (250 mg*3/ Tag – 10 Tage) und die D-Gruppe adjuvant mit Doxycyclin (200mg am 1.Tag und 100 mg/ Tag – 13 Tage), jeweils in Tablettenform, therapiert. 2 Wochen später wurden die Patienten zu einer Kontrolle einbestellt, um die Compliance zur ordnungsgemäßen Medikamenten-einnahme zu steigern und etwaige Nebenwirkungen zu protokollieren.

4.3 Mikrobiologische Diagnostik

Mit der Bestimmung acht verschiedener, parodontalpathogener Keime (*A.actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *T. denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *C. rectus*) wurde der antimikrobielle Effekt der Antibiotikatherapie untersucht. Zur spezifischen Identifizierung dieser Keime wurde vor der antibiotischen Therapie, sowie 3 und 6 Monate danach der kommerzielle DNS-Sondentest von Meridol® (Wybert, Lörrach), als Multi-Site-Variante verwendet. Die Sensitivität dieses Tests wird mit 10^3 /Probe angegeben. Um die Taschenflora möglichst unbeeinflusst von zahnärztlicher Manipulation zu bestimmen, wurden gleich zu Beginn der Sitzung, die immer eine Woche vor jedem Recall stattfand (11, 23, 35 Wochen nach Scaling und Wurzelglättung), die Bakterienproben entnommen. Nach Trockenlegung und vorsichtiger Reinigung der supragingivalen Region wurde je eine sterile Papierspitze in eine der 4 tiefsten interdentalen Parodontaltaschen bis zum Taschenfundus inseriert und dort für 10 s belassen. Ohne mit Speichel oder Schleimhaut in Kontakt zu kommen wurden die Papierspitzen entfernt, in einem Plastikröhrchen verwahrt und entsprechend der Herstellerangaben versendet. Mit kurzen, spezies-spezifischen, markierten DNS-Gensonden wurden dort die in Einzelstrang DNS zerlegten Bakterienproben hybridisiert und dadurch identifiziert. Die Nachweisgrenze dieses Tests wurde mit wenigstens 1000 Bakterien pro Probe angegeben.

4.4 Interleukin-1 Genotypisierung

Die Bestimmung des genetischen Interleukin-1 Polymorphismus erfolgte mit dem GenoType, PRT® (Hain Diagnostika, Nehren) . Für diesen Test wurden zu Beginn der Studie 3 ml venöses Blut in eine EDTA beschichtete Monovette abgenommen, zentrifugiert und 1ml des zellulären Unterstandes an das Labor der Hain Diagnostika GmbH geschickt. Dort wurde die Nukleotidabfolge auf dem IL-1 α - und IL-1 β - Gen mit Hilfe von Gensonden (Polymerase Chain Reaction (PCR), reverse Hybridisierung) analysiert. Trägt dabei Allel1 ein Cytosin oder Allel2 ein Thymin an Position-889 des IL-1 α -Gens oder an Position+3953 des IL-1 β -Gens liegt ein Polymorphismus vor.

5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des SPSS-Programms für Windows, Version 9.0 und ihre Darstellung mit Excel'98 und Apple Works.

Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte durch Q-Q-plots. Da keine Normalverteilung vorlag, wurden Mediane zur Berechnung und Darstellung der Ergebnisse gewählt und nicht parametrische statistische Testverfahren verwendet.

Die Veränderungen der klinischen Variablen und der mikrobiologischen Keimzahlen/Probe im Verlauf der Studie wurden zum einen mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen und zum anderen mit dem Friedman-Test für mehrere Zeitpunkte berechnet. Bei Mehrfachtestungen wurde die Adjustierung des p-Wertes berücksichtigt (sequenzierte α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm). Anfangs werden die neuen Signifikanzgrenzen gesondert angegeben. Infolge sind sie auf vergleichbare Beispiele anzuwenden. Ansonsten gilt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$. P-Werte, die die Signifikanzgrenzen erfüllen werden in den Tabellen in Fett dargestellt.

Die Veränderung der Prävalenz von Patienten, die mit Parodontalpathogenen infiziert sind, wurde mit dem McNemar-Test ermittelt.

Ein Vergleich der beiden Antibiotikagruppen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test und bei qualitativen Merkmalen mit dem χ^2 -Test durchgeführt.

Der Einfluß des Rauchens und des Genpolymorphismus auf die klinischen Variablen wurde einzeln und zusammen im linearen Regressionsmodell überprüft.

6 Ergebnisse

Es wurden alle vorhandenen Zähne einschließlich der Weisheitszähne in die Befundung und Auswertung miteinbezogen, denn letztere können genauso wie die anderen Zähne durch parodontale Taschen ein Reservoir von Parodontalpathogenen darstellen und dadurch die Parodontitis beeinflussen. Die Ergebnisse der Sondierungstiefen und des Attachments wurden aus mesialen und distalen Sondierungsstellen und nicht aus deren arithmetischem Mittel pro Zahn errechnet, da angenommen wurde, dass der Mittelwert aus mesialer und distaler Sondierungsstelle pro Zahn dem wahren Befund nicht gerecht werden würde.

6.1 Probandengut

In diese Studie wurden insgesamt 38 Patienten (20 Männer, 18 Frauen) mit RPP im Alter von 21 bis 40 Jahren aufgenommen und gemäß der Randomisierung zufällig auf die beiden Antibiotikagruppen verteilt. Im Verlauf der Studie mußten 5 Patienten wegen Verstoß gegen das Studienprotokoll ausgeschlossen werden, so dass insgesamt 33 gültige Fälle ausgewertet werden konnten.

Wie aus Tabelle 2 und 3 ersichtlich wird, haben sich in der Ausgangsuntersuchung zwei gleiche Gruppen ergeben. Die Homogenität der Gruppen konnte für alle Merkmale statistisch nachgewiesen werden.

Bei der Familienanamnese konnten 4 Patienten aus der AM- Gruppe die Frage nach von schwerer Parodontitis betroffenen Verwandten bejahen. In der D- Gruppe waren dies 5 Patienten.

Eine genaue Befragung der Patienten hinsichtlich der Rauchgewohnheiten ergab, dass 4 Probanden in der D-Gruppe leichte Raucher und 6 starke Raucher (>10 Zigaretten/d) waren. Unter den 6 Nichtraucher dieser Gruppe waren 5 Ex-Raucher. In der AM-Gruppe waren nur 2 der 11 Nichtraucher ehemalige Raucher. Jedoch waren alle 6 rauchenden Patienten als starke Raucher einzuordnen. Die Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern, sowie Frauen und Männern war auch innerhalb der einzelnen Antibiotikagruppen gleich. Im Regressionsmodell konnte eine Beeinflussung der klinischen Parameter durch das Rauchen nicht bestätigt werden.

Tab. 2: Häufigkeiten und Mediane (25. und 75.Perzentile) demographischer Baseline-Daten der Probanden

	Total (n=33)	AM-Gruppe (n=17)	D-Gruppe (n=16)
Männer n (%)	18 (59,4%)	9 (52,9%)	9 (56,3%)
Frauen n (%)	15 (49,5%)	8 (47,1%)	7 (43,8%)
Alter (Jahre)	36 (33 – 39)	36 (34 – 40)	34 (32 – 37)
RPP-Fam.anamnese n (%)	9 (27,3%)	4 (23,5%)	5 (31,3%)
Raucher gesamt n (%) :	16 (48,5%)	6 (35,3%)	10 (62,5%)
Raucher	8 (24,2%)	3 (50,0%)	5 (50,0%)
Raucherin	8 (24,2%)	3 (50,0%)	5 (50,0%)

Die Diagnose einer RPP kann anhand des ausgeprägten parodontalen Befundes bestätigt werden. Während der Vorbehandlungsphase wurden 6 extraktionswürdige Zähne entfernt und 3 weitere Zähne im Rahmen der Kürettage, so dass 28 Zähne/Patient in die Wertung gingen.

Bei vollständiger Bezahnung konnte im Median eine Taschentiefe von 4,9mm bzw. 5,1mm gemessen werden. Erwartungsgemäß war damit der Anteil tiefer Taschen (>6mm) mit ca. 30% sehr hoch und Furkationsbefall an den Molaren diagnostizierbar.

Tab. 3: Mediane (25. und 75.Perzentile) klinischer Baseline-Daten der Probanden

	AM-Gruppe (n=17)	D-Gruppe (n=16)
Anzahl der Zähne n	28 (24 – 30)	29 (27 – 30)
API (%)	34,8 (21,5 – 43,4)	28,0 (21,5 – 35,4)
PBI (n)	8 (3 – 18)	8 (3 – 16)
BoP (%)	34,0% (22,8 – 47,6)	36,8% (27,6 – 46,3)
Pus (%)	11,9% (7,0 – 21,2)	16,7% (9,9 – 22,9)
Taschentiefe (mm)	4,9 (4,5 – 5,7)	5,1 (4,6 – 5,6)
1- <4mm (%)	39,1% (13,0 – 49,7)	27,2% (20,0 – 41,9)
4- 6mm (%)	35,7% (25,5 – 40,2)	30,1% (21,3 – 43,0)
>6mm (%)	29,7% (20,4 – 46,3)	29,9% (23,6 – 54,4)
Furkationen (%) :		
Grad 2 OK	27,3% (13,8 – 37,7)	13,1% (10,5 – 37,3)
UK	2,8% (0,0 – 32,0)	0,0% (0,0 – 14,6)
Grad 3 OK	6,3% (0,0 – 11,4)	0,0% (0,0 – 13,6)
UK	0,0% (0,0 – 0,0)	0,0% (0,0 – 0,0)

6.2 Klinische Ergebnisse

6.2.1 Plaqueindex (API)

Das Diagramm 1 stellt die Entwicklung des Mundhygieneverhaltens der Probanden in den jeweiligen Gruppen dar.

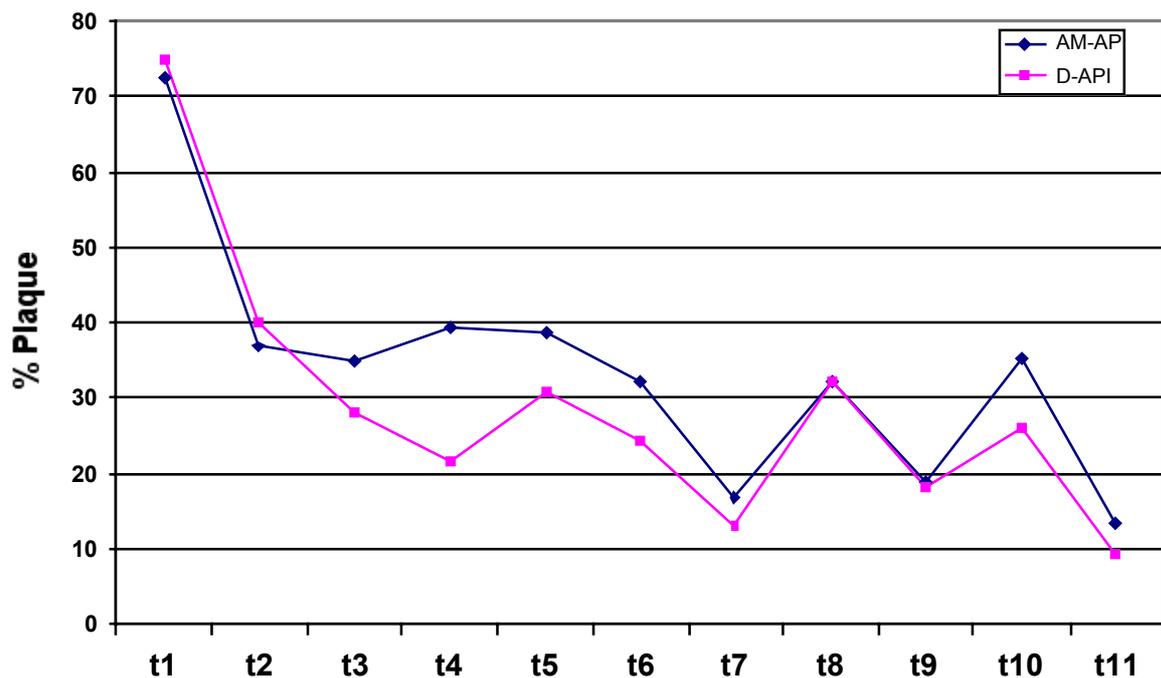


Abb. 7: Approximaler Plaqueindex (API)

Zeitpunkte t:1 bis 3= Vorbehandlungsphase, 4+5= 1.und 2. Nachbehandlung (nach iPA),

6+7= 1. Recall (Antibiose), 8+9= 2. Recall (3Mo n. Antibiose), 10+11= 3.Recall (6Mo n. Antibiose)

Im Laufe der Vorbehandlungsphase konnte innerhalb von 3 Sitzungen bei allen Patienten die Mundhygiene signifikant verbessert werden (AM: $p_{1-3}<0,001$; D: $p_{1-3}<0,001$). Gleich zu Beginn verbesserten sich durch die Maßnahmen während der 1.Mundhygienesitzung die Werte um 35,7% (AM) bzw. 34,7% (D) signifikant (AM: $p_{1-2}=0,008$; D: $p_{1-2}=0,021$).

Während der gesamten Behandlungs- und Recallphase blieben die API-Werte unterhalb von 39,3% (AM) bzw. 32,3% (D). Durch regelmäßige Remotivation konnte dieses Mundhygieneniveau bei den Probanden der D-Gruppe stabil auf niedrigem Niveau gehalten werden. In der AM-Gruppe war insgesamt eine weitere, wenn auch geringe Verbesserung des API's zu verzeichnen (AM: $p_{3-11} < 0,001$).

Betrachtet man die Recallphase für sich allein fällt eine Tendenz zur regelmäßigen Abnahme des API von der 1. zur 2. Sitzung des jeweiligen Recalls, sowie ein erneuter Anstieg während der 3-monatigen Behandlungspause auf.

In der AM-Gruppe war der positive Effekt durch Remotivation während des 2. und 3. Recalls signifikant (AM: $p_{8-9} = 0,025$; $p_{10-11} = 0,008$).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass trotz dieser kleinen Unterschiede die beiden Probandengruppen als gleich zu bewerten sind.

Tab. 4: Signifikanzen der Vergleiche zu verschiedenen Zeitpunkten und adjustierte Signifikanzniveaus für beide Antibiotikagruppen

API	AM	D	AM	D
1-2	$p = 0,008$	$p = 0,021$	$\alpha = 0,050$	$\alpha = 0,025$
1-3	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$\alpha = 0,025$	$\alpha = 0,017$
3-11	$p < 0,001$	$p = 0,097$	$\alpha = 0,017$	$\alpha = 0,050$

Wilcoxon-Test für Vergleich der Zeitpunkte 1-2, 8-9, 10-11, Friedman-Test für Vergleich der Zeitpunkte 1-3, 3-11,

Adjustierung des p-Wertes nach Bonferroni-Holm für 3 Paare

6.2.2 Papillenblutungsindex (PBI)

Die Papillenblutung verringerte sich im Laufe der Studie in der D-Gruppe nicht wesentlich. In der AM-Gruppe führte die signifikante Plaquerreduktion während der Vorbehandlung gerade nicht mehr zu einer signifikanten Abnahme des PBI.

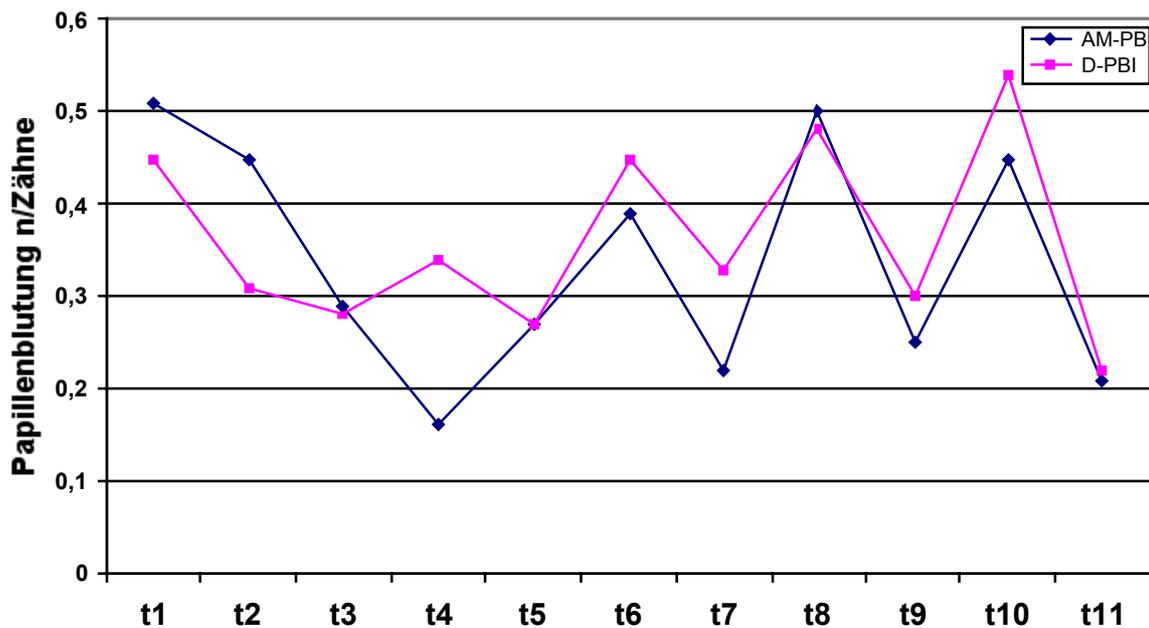


Abb. 8: Papillenblutungsindex (PBI)

Zeitpunkte t:1 bis 3= Vorbehandlungsphase, 4+5= 1.und 2. Nachbehandlung (nach iPA),

6+7= 1. Recall (Antibiose), 8+9= 2. Recall (3Mo n. Antibiose), 10+11= 3.Recall (6Mo n. Antibiose)

Tab. 5: Signifikanzen der Vergleiche zu verschiedenen Zeitpunkten und adjustierte Signifikanzniveaus für beide Antibiotikagruppen

PBI	AM	D	AM	D
1-3	$p=0,028$	$p=0,368$	$\alpha=0,025$	$\alpha=0,050$
1-4	$p=0,002$	$p=0,266$	$\alpha=0,017$	$\alpha=0,025$
4-11	$p=0,056$	$p=0,036$	$\alpha=0,050$	$\alpha=0,017$

Wilcoxon-Test für Vergleich der Zeitpunkte 8-9, 10-11, Friedman-Test für Vergleich der Zeitpunkte 1-3, 1-4, 4-11,

Adjustierung des p-Wertes nach Bonferroni-Holm für 3 Paare

Erst durch die Kürettage summierten sich in der AM-Gruppe die einzelnen Effekte vorangegangener Sitzungen zu einer signifikant reduzierten Papillenblutung. Während des 2. und 3. Recalls kam es vereinzelt nochmals zu kurzfristigen, signifikanten Verbesserungen (AM: $p_{8-9}=0,006$; D: $p_{8-9}=0,007$; D: $p_{10-11}=0,003$). Insgesamt betrachtet hat sich die Papillenblutung während der Nachbehandlungs- und Recallphase dennoch nicht weiter verändert.

6.2.3 Blutung und Pus nach Sondieren

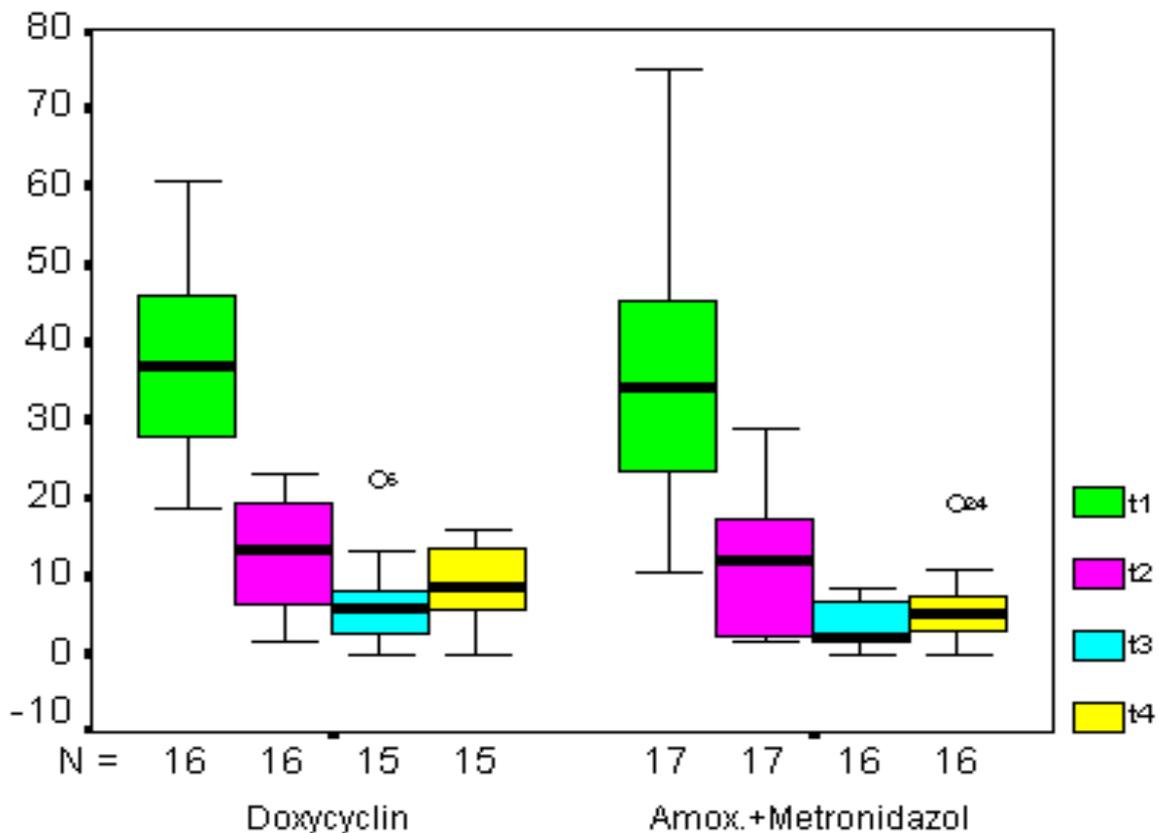


Abb. 9: prozentuale Blutung nach Sondieren

t1: Baseline, t2: vor Antibiose, t3: 2. Recall (3 Mon. n. Antibiose), t4: 3. Recall (6 Mon. n. Antibiose)

Der hohe Prozentsatz blutender und Pus sezernierender Taschen konnte in beiden Patientengruppen erfolgreich gesenkt werden ($p<0,001$). Die signifikant größere Verbesserung kam hierbei durch die Kürettage ($p\leq 0,008$) zustande.

Die fast vollständige Elimination der restlichen, noch blutenden Taschen konnte allerdings erst durch die Gabe von Amoxicillin+Metronidazol erzielt werden ($p=0,005$).

Bei der Antibiose mit Doxycyclin war ebenso eine, wenn auch nicht mehr signifikante, Verbesserung erkennbar ($p=0,028$, $\alpha=0,025$).

Da die Sekretion von Pus nach Sondieren durch die instrumentelle Therapie bereits nahezu vollständig beseitigt wurde ($p\leq 0,002$), war durch die Antibiose kein signifikanter Effekt mehr zu erwarten.

Während der gesamten 6-monatigen Beobachtungszeit blieben die nach Antibiose erreichten therapeutischen Erfolge stabil. Nur in der AM-Gruppe nahm die Zahl blutender Taschen von 2,1% auf 5,2% zu. Unterschiede zwischen den Gruppen gab es keine.

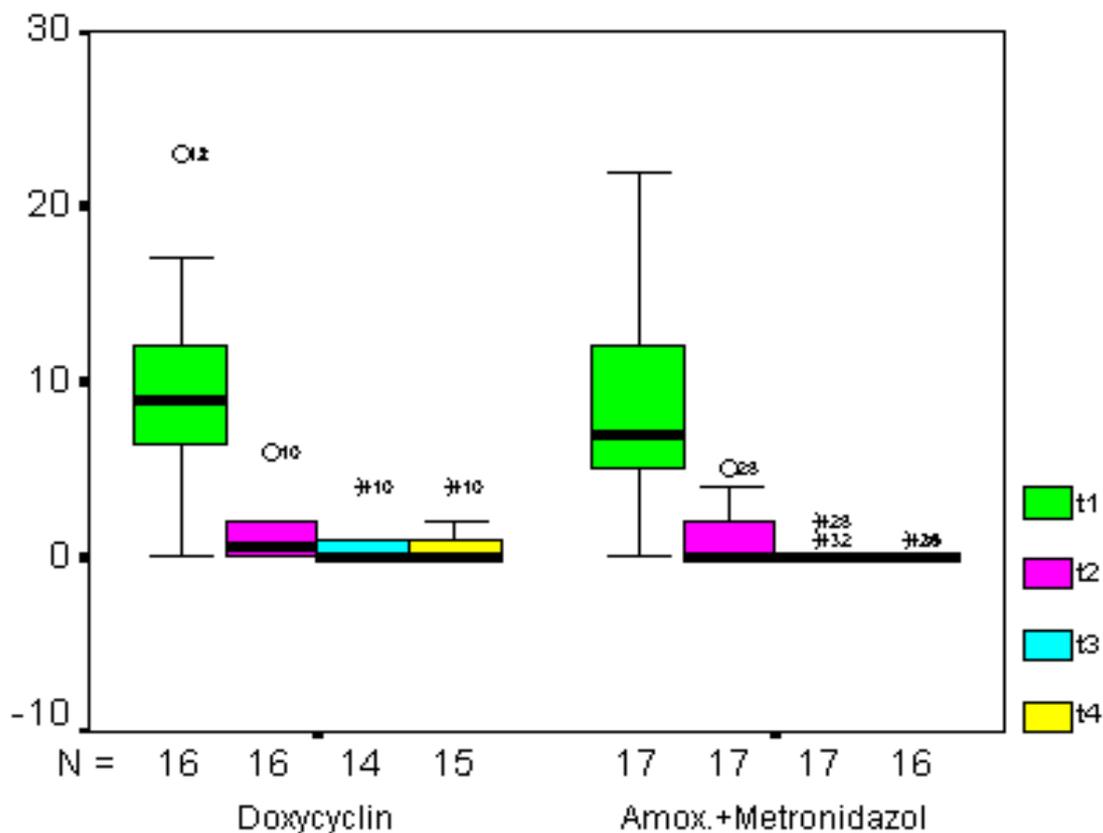


Abb. 10: Pus nach Sondieren in % der Taschen

t1: Baseline, t2: vor Antibiose, t3: 2. Recall (3 Mon. n. Antibiose), t4: 3. Recall (6 Mon. n. Antibiose)

Tab. 6: Blutung und Pus nach Sondieren und p-Werte im Verlauf der Studie

	AM-BL %	D-BL %	AM-Pus %	D-Pus %
t1	34,0 (22,7 – 47,6)	36,8 (27,6 – 46,3)	11,9 (7,0 – 21,2)	16,7 (9,9 – 22,9)
t2	11,9 (2,1 – 17,8)	13,5 (5,8 – 19,3)	0,0 (0,0 – 4,7)	0,8 (0,0 – 3,4)
t3	2,1 (1,6 – 6,6)	5,8 (1,6 – 8,9)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 1,7)
t4	5,2 (2,5 – 7,4)	8,7 (4,8 – 14,3)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 2,0)
t1-t4	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
t1-t2	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,002
t2-t3	p=0,005	<i>p=0,028</i>	<i>p=0,043</i>	<i>p=0,051</i>
t3-t4	p=0,041	<i>p=0,060</i>	<i>p=0,465</i>	<i>p=0,362</i>

Wilcoxon-Test für Vergleich t1-t2, t2-t3, t3-t4, Friedman-Test für Vergleich t1-t4, Adjustierung des p-Wertes nach Bonferroni-Holm für 4 Paare ($\alpha/4 = 0,0125$, $\alpha/3 = 0,0167$, $\alpha/2 = 0,025$, $\alpha/1 = 0,050$)

6.2.4 Sondierungstiefen

Die Abbildungen 15 und 16 veranschaulichen für jede Antibiotikagruppe anhand eines vereinfachten Parodontalstatus die Verteilung der medianen distalen und mesialen Taschen über die einzelnen OK- und UK-Zähne und deren Entwicklung im Verlauf der Studie (t1-t4).

Durch die Kombination instrumenteller Behandlung und adjuvanter Antibiose wurde in beiden Antibiotikagruppen eine signifikante Reduktion der Sondierungstiefen erzielt ($p < 0,001$).

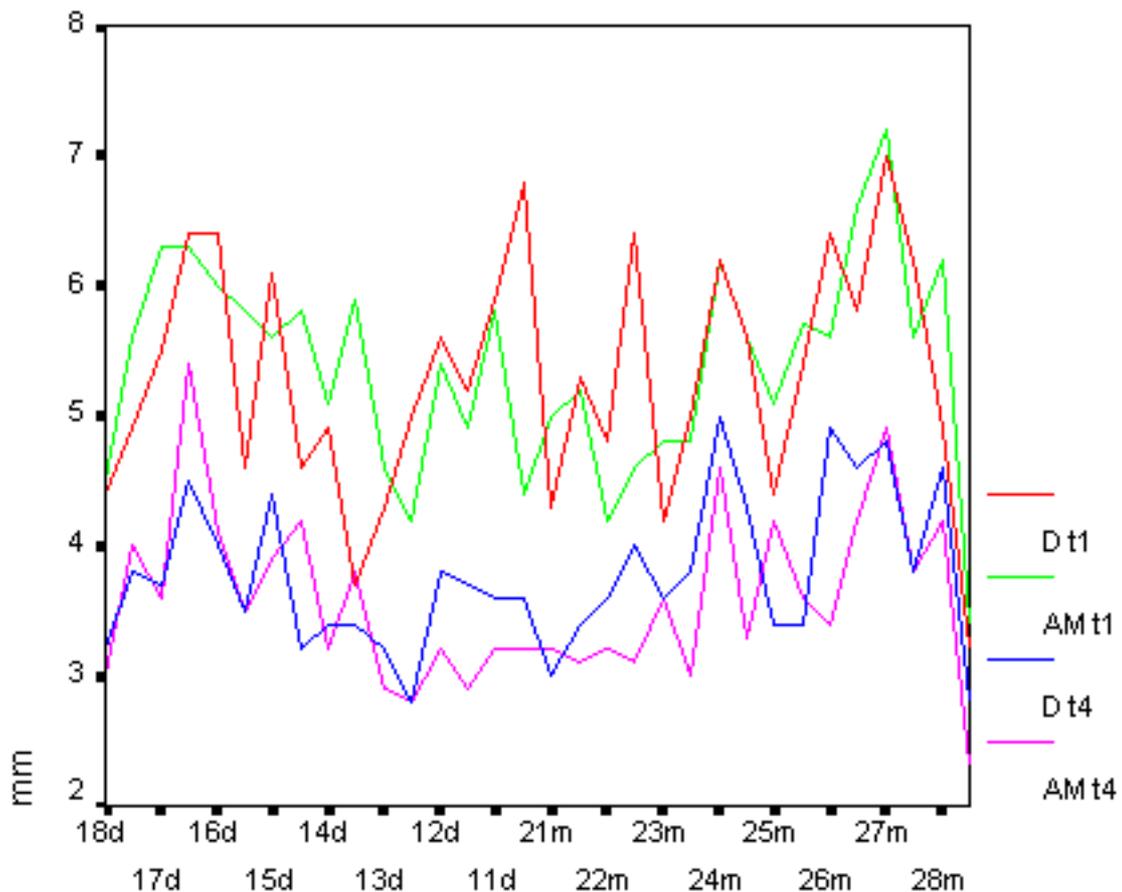


Abb. 11: Sondierungstiefen im Oberkiefer in beiden Antibiotikagruppen zum Zeitpunkt t1 und t4

Die Sondierungstiefenverteilung entspricht dem typischen Profil einer rasch fortschreitenden Parodontitis. Die Molaren und einzelne Frontzähne weisen erwartungsgemäß approximal tiefe Taschen auf. Als Folge davon waren 27,3% (AM) bzw. 13,1% (D) der mehrwurzeligen Zähne im Oberkiefer von Furkationsgrad 2 betroffen. In der AM-Gruppe wiesen sogar 6,3% der Oberkiefermolaren Furkationsgrad 3 auf. Bei den Unterkiefermolaren waren in beiden Gruppen nur selten oder gar keine Furkationen sondierbar (Tab. 3).

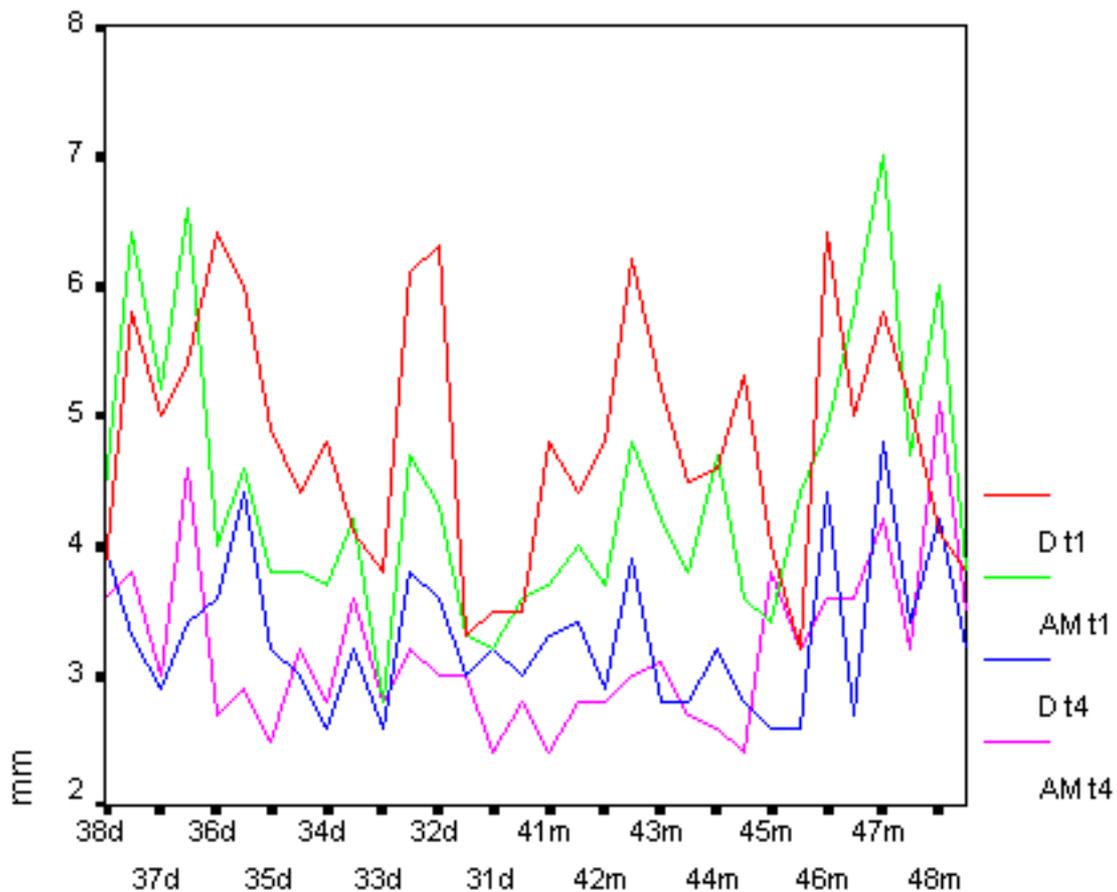


Abb. 12: Sondierungstiefen im Unterkiefer in beiden Antibiotikagruppen zum Zeitpunkt t1 und t4

In Tabelle 7 werden die medianen distalen und mesialen Sondierungstiefen, sowie deren Gesamtheit zu Baseline und zum Ende der Studie zusammengefaßt.

Sowohl durch die Kürettage ($p < 0,001$) als auch durch die Antibiose (AM: $p < 0,001$; D: $p = 0,008$) konnten in beiden Gruppen die Sondierungstiefen gesenkt werden, wobei der therapeutische Erfolg bei den mesialen Taschen der D-Gruppe nicht ganz eindeutig ist ($p = 0,027$, $\alpha = 0,025$).

Darüberhinaus zeigen die Ergebnisse, dass sich die klinische Verbesserung zum teil bis 6 Monate nach erfolgter Antibiose fortsetzt. Dieser Effekt ist in der D-Gruppe noch signifikant, in der Vergleichsgruppe gerade nicht mehr. In beiden Probandengruppen liegen diese p-Werte jedoch nahe der Signifikanzgrenze ($\alpha = 0,05$), so dass beide Gruppen in der Recallphase als gleich eingeschätzt werden können. Das Behandlungsergebnis bleibt stabil bzw. zeigt Tendenz zu anhaltender Verbesserung.

Tab. 7: Verteilung der Sondierungstiefen und p-Werte im Verlauf der Studie

	AM-pd	D-pd	AM-pd	D-pd	AM-pd	D-pd
	distal		mesial		gesamt	
t1	4,9 (4,4 – 5,7)	5,2 (4,6 – 5,7)	5,0 (4,5 – 5,7)	5,0 (4,7 – 5,7)	4,9 (4,5 – 5,7)	5,1 (4,6 – 5,6)
t2	3,9 (3,2 – 4,4)	4,1 (3,4 – 4,5)	4,1 (3,6 – 4,7)	4,2 (3,4 – 4,6)	4,0 (3,4 – 4,6)	4,2 (3,4 – 4,6)
t3	3,4 (3,0 – 3,9)	3,6 (3,2 – 4,2)	3,6 (3,3 – 4,5)	4,2 (3,3 – 4,4)	3,5 (3,1 – 4,2)	3,9 (3,2 – 4,2)
t4	3,2 (2,8 – 3,7)	3,5 (3,1 – 4,1)	3,7 (3,1 – 4,2)	3,8 (3,4 – 4,2)	3,5 (2,9 – 3,9)	3,5 (3,3 – 4,3)
t1-t4	p< 0,001					
t1-t2	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p=0,001	p< 0,001	p< 0,001
t2-t3	p< 0,001	p=0,006	p< 0,001	<i>p=0,027</i>	p< 0,001	p=0,008
t3-t4	<i>p=0,053</i>	<i>p=0,198</i>	<i>p=0,078</i>	<i>p=0,041</i>	<i>p=0,053</i>	p=0,048

Wilcoxon-Test für Vergleich t1-t2, t2-t3, t3-t4, Friedman-Test für Vergleich t1-t4, Adjustierung des p-Wertes nach Bonferroni-Holm ($\alpha/4 = 0,0125$, $\alpha/3 = 0,0167$, $\alpha/2 = 0,025$, $\alpha/1 = 0,050$)

6.2.4.1 Sondierungstiefen innerhalb der Zahngruppen (Frontzähne, Prämolaren, Molaren)

Um Unterschiede im Behandlungsergebnis von einzelnen Zahngruppen mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad (Furkationen!) und damit verschiedener parodontaler Prognose zu erfassen, wurde eine Einteilung nach Frontzähnen, Prämolaren und Molaren im jeweiligen Kiefer vorgenommen. Wie die Tabellen 8 und 9 zeigen, wurde in allen Zahngruppen beider Therapiekonzepte eine signifikante Verbesserung durch die Kürettage ($p \leq 0,003$) erreicht, eine signifikante antibiotische Wirkung hauptsächlich in der AM-Gruppe ($p \leq 0,006$).

Tab. 8: Verteilung der Sondierungstiefen und p-Werte in den einzelnen Zahngruppen im Oberkiefer im Laufe der Studie

	AM-pd	D-pd	AM-pd	D-pd	AM-pd	D-pd
OK	Front		Prämolaren		Molaren	
t1	4,6 (3,7 – 6,1)	5,6 (4,1 – 6,2)	5,7 (4,4 – 6,6)	5,2 (4,4 – 6,1)	5,9 (5,1 – 6,4)	5,4 (4,7 – 6,5)
t2	3,8 (3,0 – 4,3)	3,8 (3,3 – 4,4)	4,3 (3,5 – 5,2)	4,5 (3,5 – 5,0)	4,7 (4,0 – 5,8)	4,8 (3,8 – 5,4)
t3	3,2 (2,7 – 3,9)	3,7 (3,3 – 3,9)	3,8 (3,2 – 4,8)	4,2 (3,5 – 4,7)	4,1 (3,7 – 5,1)	4,6 (3,6 – 5,3)
t4	3,2 (2,7 – 3,8)	3,7 (3,2 – 4,1)	3,8 (2,8 – 4,6)	4,0 (3,3 – 4,5)	4,0 (3,6 – 4,7)	4,3 (3,4 – 4,6)
t1-t4	p< 0,001					
t1-t2	p< 0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p< 0,001	p=0,003
t2-t3	p< 0,001	<i>p=0,027</i>	p=0,002	<i>p=0,162</i>	p=0,001	p=0,025
t3-t4	<i>p=0,182</i>	<i>p=0,875</i>	<i>p=0,187</i>	<i>p=0,048</i>	<i>p=0,152</i>	<i>p=0,088</i>

Tab. 9: Verteilung der Sondierungstiefen und p-Werte in den einzelnen Zahngruppen im Unterkiefer im Laufe der Studie

	AM-pd	D-pd	AM-pd	D-pd	AM-pd	D-pd
UK	Front		Prämolaren		Molaren	
t1	4,1 (3,5 – 5,1)	5,0 (4,2 – 5,5)	4,5 (3,2 – 5,3)	4,6 (4,2 – 5,4)	5,2 (4,5 – 6,8)	5,5 (4,5 – 5,8)
t2	3,2 (2,8 – 4,0)	3,6 (2,9 – 4,3)	3,2 (2,7 – 3,9)	3,7 (3,1 – 4,3)	4,1 (3,4 – 5,8)	4,4 (3,6 – 5,0)
t3	3,2 (2,5 – 3,9)	3,6 (2,6 – 4,1)	2,9 (2,7 – 3,8)	3,4 (3,2 – 3,7)	3,7 (3,4 – 5,1)	4,0 (3,3 – 4,5)
t4	2,7 (2,6 – 3,6)	3,2 (2,7 – 3,9)	3,3 (2,6 – 3,9)	3,3 (2,9 – 3,9)	4,0 (2,9 – 4,8)	3,6 (3,2 – 4,4)
t1-t4	p< 0,001					
t1-t2	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p=0,001	p< 0,001	p< 0,001
t2-t3	p=0,001	<i>p=0,031</i>	p=0,020	p=0,020	p=0,006	<i>p=0,036</i>
t3-t4	p=0,050	<i>p=0,035</i>	<i>p=0,125</i>	<i>p=0,233</i>	<i>p=0,245</i>	<i>p=0,268</i>

Die Kombination von AM und Kürettage reduzierte erfolgreich die Taschen aller Zahngruppen, Doxycyclin nur die der UK-Prämolaren und OK-Molaren. Die Taschen der OK-Frontzähne ($p=0,008$) und -Prämolaren ($p=0,043$) reagierten allerdings in der AM-Gruppe signifikant besser auf die Antibiose als in der D-Gruppe. Die Behandlungserfolge blieben für die Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten stabil.

6.2.4.2 Prozentuale Verteilung der Sondierungstiefengruppen (1 – <4, 4 – <6, ≥ 6)

Teilt man die Taschen entsprechend ihrer Tiefe in geringe (1 – <4mm), moderate (4 – <6mm) und tiefe (≥ 6 mm) Taschen ein, ergeben sich folgende prozentuale Verschiebungen während der Studie:

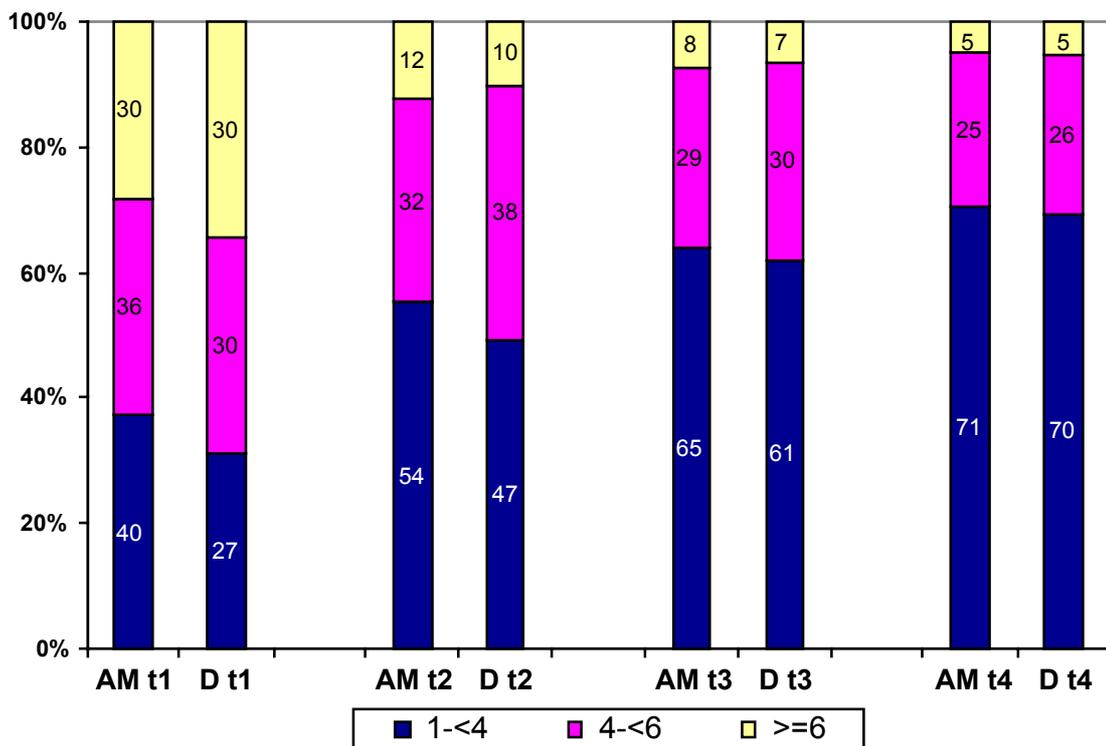


Abb. 13: prozentuale Veränderung der Sondierungstiefengruppen im Verlauf der Studie

Tab. 10: p-Werte für die Änderungen der prozentualen Anteile der Sondierungstiefengruppen

pd	1– <4		4– <6		≥6	
	AM	D	AM	D	AM	D
t1-t4	p<0,001	p<0,001	<i>p=0,038</i>	<i>p=0,172</i>	p<0,001	p<0,001
t1-t2	p=0,001	p=0,001	<i>p=0,955</i>	<i>p=0,300</i>	p=0,001	p=0,001
t2-t3	p=0,001	p=0,012	<i>p=0,263</i>	<i>p=0,041</i>	p=0,002	<i>p=0,050</i>
t3-t4	p=0,016	p=0,016	<i>p=0,074</i>	<i>p=0,048</i>	<i>p=0,168</i>	<i>p=0,247</i>

Durch die Zunahme leichter Taschen und die Abnahme tiefer Taschen war im Verlauf der Studie insgesamt eine signifikante Verbesserung des parodontalen Befundes erreicht worden ($p < 0,001$). Der Anteil moderater Taschen blieb dabei konstant.

Nach der instrumentellen Therapie kam es zu einer signifikanten Abnahme tiefer Taschen zugunsten moderater und leichter Taschen ($p = 0,001$). Der verbliebene Anteil tiefer Taschen konnte durch die Antibiose mit AM nochmals bis auf ca. 25% des Ausgangswertes (t1: 29,7%; t2: 7,6%) gesenkt werden ($p = 0,002$). In der D-Gruppe war dies nicht der Fall.

Durch den gleichzeitigen Übergang moderater Taschen in geringe Taschen und die Zunahme moderater Taschen infolge der Verbesserung der Tiefen zu Moderaten blieb der Anteil moderater Taschen annähernd konstant.

Der Anteil geringer Taschen erhöhte sich im Laufe der Studie um 31,5% (AM) bzw. 42,4% (D). Erneut konnte auch die während des 2. und 3. Recalls noch anhaltende Verbesserung als signifikant bestätigt werden ($p = 0,016$). Weitere Unterschiede in den prozentualen Anteilen und Änderungen der Sondierungstiefen gab es zwischen den Gruppen nicht.

6.2.5 Sondierungstiefenreduktion

Wie bereits aus Tabelle 7 ersichtlich wurde, konnte durch die Kombination aus instrumenteller und antibiotischer Therapie eine signifikante Reduktion der Sondierungstiefen erreicht werden, die während des 2. und 3. Recalls stabil blieb.

So wurde im Laufe der Studie eine Sondierungstiefenreduktion von 1,6mm (AM) bzw. 1,5mm (D) erreicht. Die größere Sondierungstiefenreduktion ist dabei auf die instrumentelle Therapie zurückzuführen ($p=0,001$).

Beim Vergleich beider Antibiotikakonzepte zeigte die AM-Therapie eine bessere Wirksamkeit. Die Taschen waren doppelt so gut reduziert worden ($p=0,041$) wie in der D-Gruppe. In der AM-Gruppe verringerten sich die Taschen im Median um 0,4mm, in der D-Gruppe um 0,2mm.

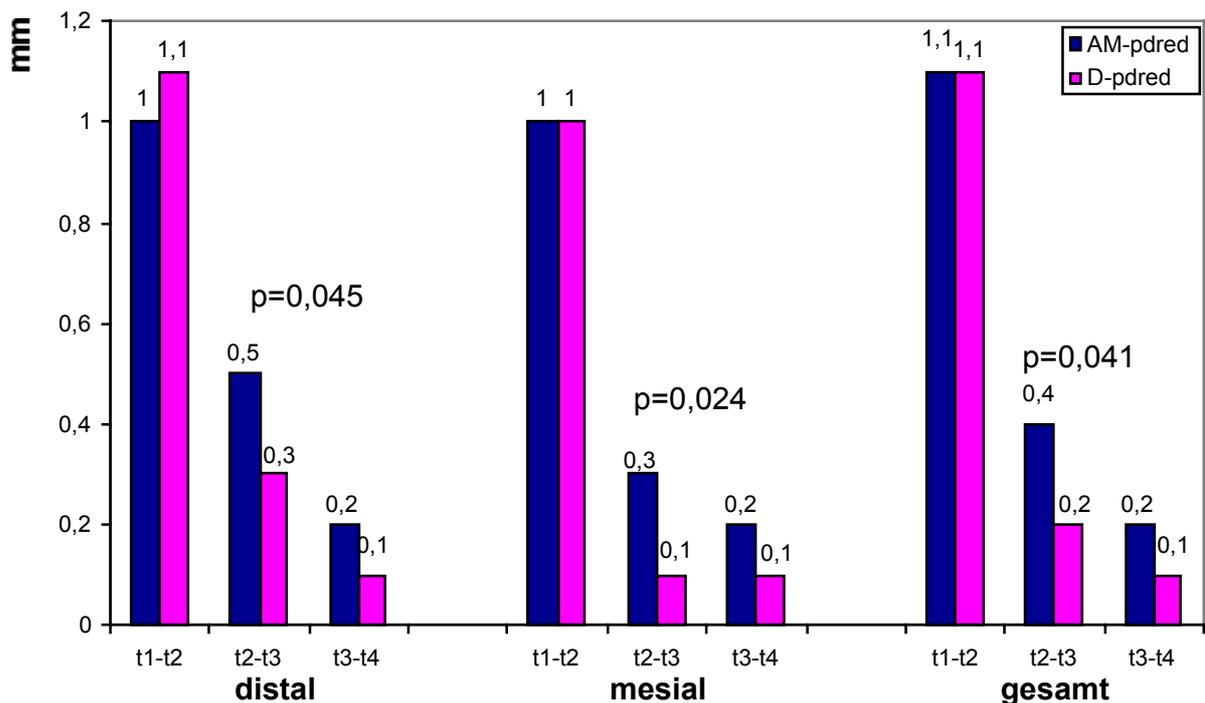


Abb. 14: Sondierungstiefenreduktion und p-Werte im Verlauf der Studie

t1-t2= durch Kürettage, t2-t3= durch Antibiose, t3-t4= nach Recall,
Mann-Whitney-U-Test für Gruppenvergleiche, $p=0,05$

6.2.6 Attachmentgewinn

Das relative Attachmentlevel wurde in beiden Gruppen durch jede der Therapie-
maßnahmen ($p \leq 0,009$), als auch während des 2. und 3. Recalls ($p \leq 0,016$) signifikant
reduziert.

In beiden Antibiotikagruppen war damit während der gesamten Studie ein
Attachmentgewinn zu verzeichnen; sogar, wenn auch gering, in der 6-monatigen
Kontrollphase nach Antibiose. Insgesamt konnte in beiden Gruppen ein
Attachmentgewinn von 0,8mm erzielt werden. Der Einsatz der Antibiose brachte eine
zusätzliche Verbesserung von 75% (AM-Gruppe) bzw. 50% (D-Gruppe) des
Attachmentgewinns nach Kürettage.

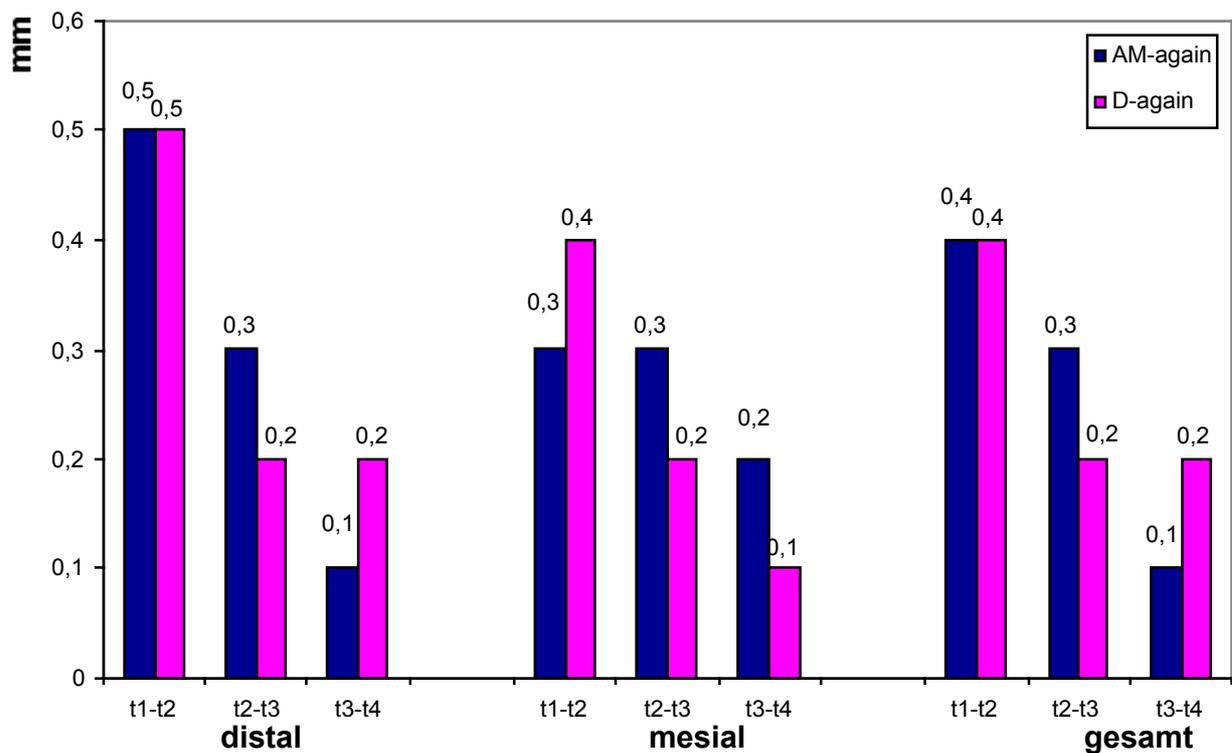


Abb. 15: Attachmentgewinn im Verlauf der Studie,

t1-t2= durch Kürettage, t2-t3= durch Antibiose, t3-t4= nach Recall

Tab. 11: Verteilung des Attachmentgewinns (again) mesial, distal, insgesamt und p-Werte

	AM-again	D-again	AM-again	D-again	AM-again	D-again
	distal		mesial		gesamt	
t1 - t2	0,5 (0,2 – 0,7)	0,5 (0,3 – 0,7)	0,3 (0,2 – 0,5)	0,4 (0,2 – 0,6)	0,4 (0,2 – 0,6)	0,4 (0,3 – 0,6)
t2 - t3	0,3 (0,2 – 0,5)	0,2 (0,1 – 0,4)	0,3 (0,1 – 0,5)	0,2 (0,1 – 0,3)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,2 (0,1 – 0,3)
t3 - t4	0,1 (0,0 – 0,2)	0,2 (-0,1 – 0,3)	0,2 (0,1 – 0,3)	0,1 (0,0 – 0,3)	0,1 (0,1 – 0,2)	0,2 (-0,1 – 0,3)
p:t1-t4	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
p:t1-t2	p=0,001	p=0,002	p=0,001	p=0,007	p=0,001	p=0,009
p:t2-t3	p=0,001	p=0,002	p=0,001	p=0,015	p=0,001	p=0,002
p:t3-t4	<i>p=0,613</i>	p=0,041	p=0,001	p=0,009	p=0,001	p=0,016

Bei der differenzierten Betrachtung der Zahngruppen fällt auf, dass alle Zahngruppen bis auf die OK-Prämolaren und -Molaren Attachmentgewinn durch Kürettage aufweisen. Erst nach erfolgter Antibiose kommt es hier zu einem signifikanten Attachmentgewinn ($p \leq 0,010$) in beiden Patientengruppen.

Des weiteren profitieren noch die Frontzähne und UK-Molaren von der antibiotischen Therapie, letztere insbesondere von der Kombination aus Amoxicillin+Metronidazol. Bei den Molaren dieser Gruppe und den UK-Frontzähnen und OK-Prämolaren der D-Gruppe findet sogar noch während der 3- bis 6-monatigen Nachbeobachtungsphase ein Attachmentgewinn statt.

Ansonsten konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Tab. 12: Verteilung des Attachmentgewinns (again) innerhalb der Zahngruppen im Oberkiefer, sowie die p-Werte

	AM-again	D-again	AM-again	D-again	AM-again	D-again
OK	Front		Prämolaren		Molaren	
t1 - t2	0,4 (0,1 – 1,0)	0,6 (0,2 – 1,1)	0,2 (0,0 – 0,6)	0,5 (0,0 – 0,8)	0,4 (0,0 – 0,7)	0,3 (0,1 – 0,8)
t2 - t3	0,2 (0,0 – 0,5)	0,1 (0,0 – 0,3)	0,3 (0,1 – 0,5)	0,2 (0,1 – 0,3)	0,6 (0,3 – 0,8)	0,4 (0,1 – 0,5)
t3 - t4	0,1 (0,0 – 0,3)	0,1 (-0,1 – 0,2)	0,1 (-0,1 – 0,3)	(0,0 – 0,5)	0,1 (0,1 – 0,5)	0,2 (-0,1 – 0,8)
p:t1-t4	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
p:t1-t2	p=0,002	p=0,004	<i>p=0,026</i>	p=0,023	p=0,042	<i>p=0,098</i>
p:t2-t3	p=0,004	p=0,023	p=0,001	p=0,010	p< 0,001	p=0,008
p:t3-t4	<i>p=0,061</i>	<i>p=0,088</i>	<i>p=0,222</i>	p=0,028	p=0,005	<i>p=0,140</i>

Tab. 13: Verteilung des Attachmentgewinns (again) innerhalb der Zahngruppen im Unterkiefer, sowie die p-Werte

	AM-again	D-again	AM-again	D-again	AM-again	D-again
UK	Front		Prämolaren		Molaren	
t1 - t2	0,4 (0,1 – 0,6)	0,4 (0,2 – 0,8)	0,2 (0,1 – 0,6)	0,2 (0,1 – 0,6)	0,4 (0,1 – 0,7)	0,5 (0,2 – 0,8)
t2 - t3	0,2 (0,1 – 0,3)	0,01 (0,01 – 0,3)	0,2 (0,0 – 0,3)	0,2 (-0,1 – 0,5)	0,4 (0,1 – 0,6)	0,2 (-0,1 – 0,4)
t3 - t4	0,0 (-0,1 – 0,3)	0,01 (0,01 – 0,2)	0,03 (-0,1 – 0,3)	0,03 (-0,1 – 0,2)	0,1 (0,1 – 0,2)	0,1 (-0,1 – 0,4)
p:t1-t4	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
p:t1-t2	p=0,002	p=0,001	p< 0,001	p=0,011	p=0,009	p=0,008
p:t2-t3	p< 0,001	p=0,022	<i>p=0,088</i>	<i>p=0,047</i>	p=0,004	<i>p=0,118</i>
p:t3-t4	<i>p=0,158</i>	p=0,025	<i>p=0,315</i>	<i>p=0,089</i>	p=0,008	<i>p=0,222</i>

6.2.7 Rezessionen

Die Sondierungstiefenreduktion ergibt sich zum einen aus dem Attachmentgewinn und zum anderen aus dem Ausmaß der posttherapeutischen Gingivarezession.

Die größte Rezession (AM: $p=0,001$; D: $p=0,002$) war durch die initiale Entzündungsbeseitigung durch Kürettage bedingt. Die antibiotische Therapie zeigt nur einen geringen oder so gut wie keinen Effekt.

Bis zum 2. und 3. Recall war die Gewebeschrumpfung weitgehend abgeschlossen bzw. deuten negative Werte auf eine mögliche Aufhebung des therapeutischen Effektes hin. Zwischen den beiden Gruppen konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

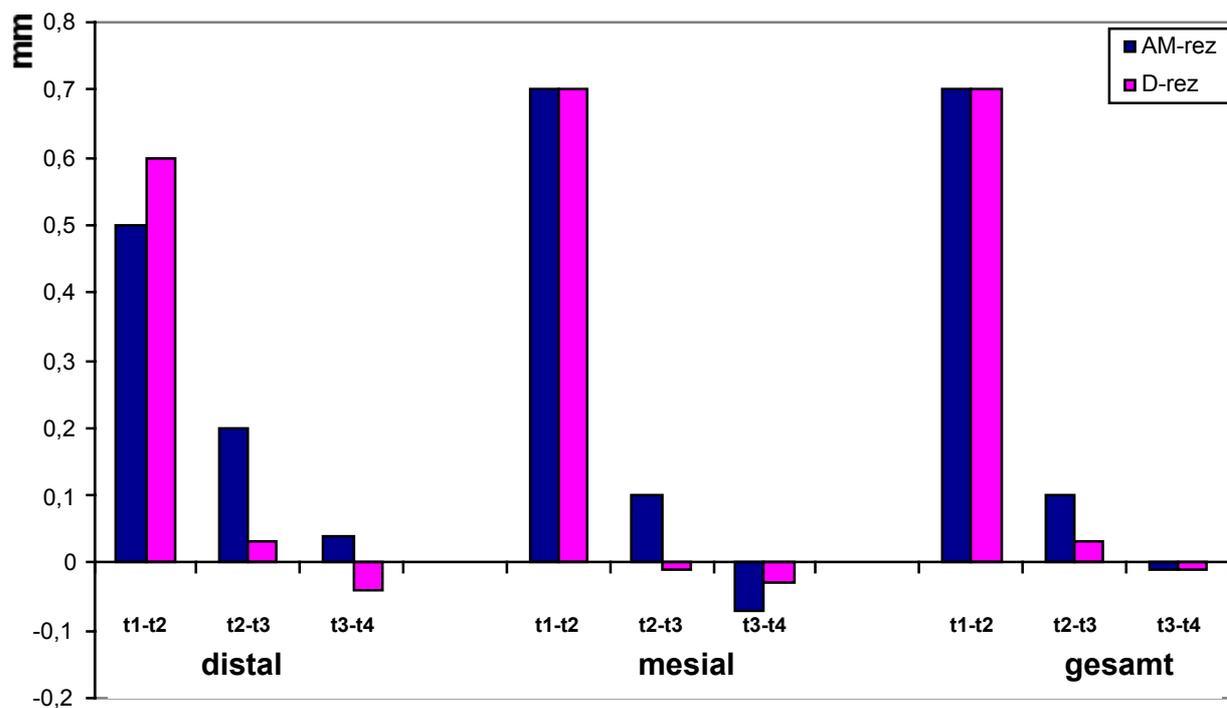


Abb. 16: Rezessionen im Verlauf der Studie

6.3 Mikrobiologische Ergebnisse

Von den 33 Probanden konnten 396 subgingivale Plaqueproben zur Identifizierung 8 verschiedener Markerkeime gewonnen werden. Jede Probenentnahme erfolgte immer wieder von der gleichen, ursprünglich tiefsten Tasche des jeweiligen Quadranten.

Die getestete Mikroflora war mit Ausnahme des *A. actinomycetemcomitans* in 80-90% der Fälle der AM-Gruppe und in 60-70% der D-Gruppe vor Antibiose diagnostizierbar. *A. actinomycetemcomitans* wurde bei 3 Probanden in jeder Gruppe diagnostiziert und konnte durch beide Antibiotika bei jeweils 2 Patienten für die Restdauer der Studie unter die Nachweisgrenze eliminiert werden.

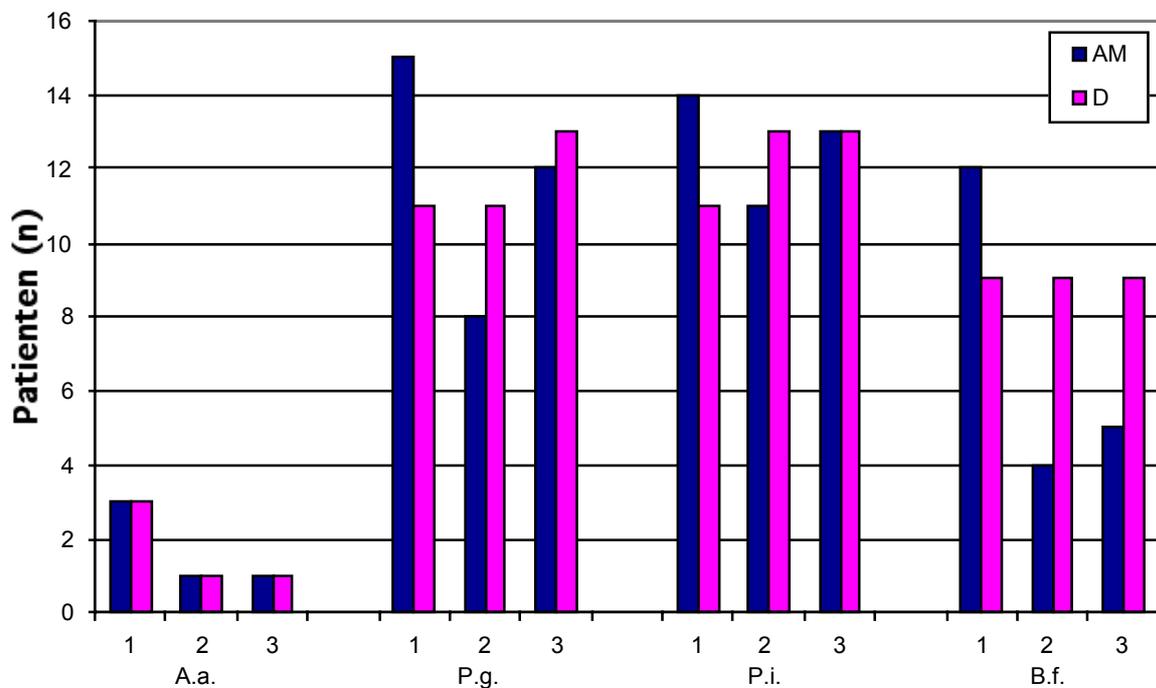


Abb. 17: Prävalenz 4 verschiedener Parodontalpathogene zu den Zeitpunkten 1 (vor Antibiose), 2 (2. Recall) und 3 (3. Recall)

A.a.= *A. actinomycetemcomitans*, P.g.= *P. ginigvalis*, P.i.= *P. intermedia*, B.f.= *B. forsythus*

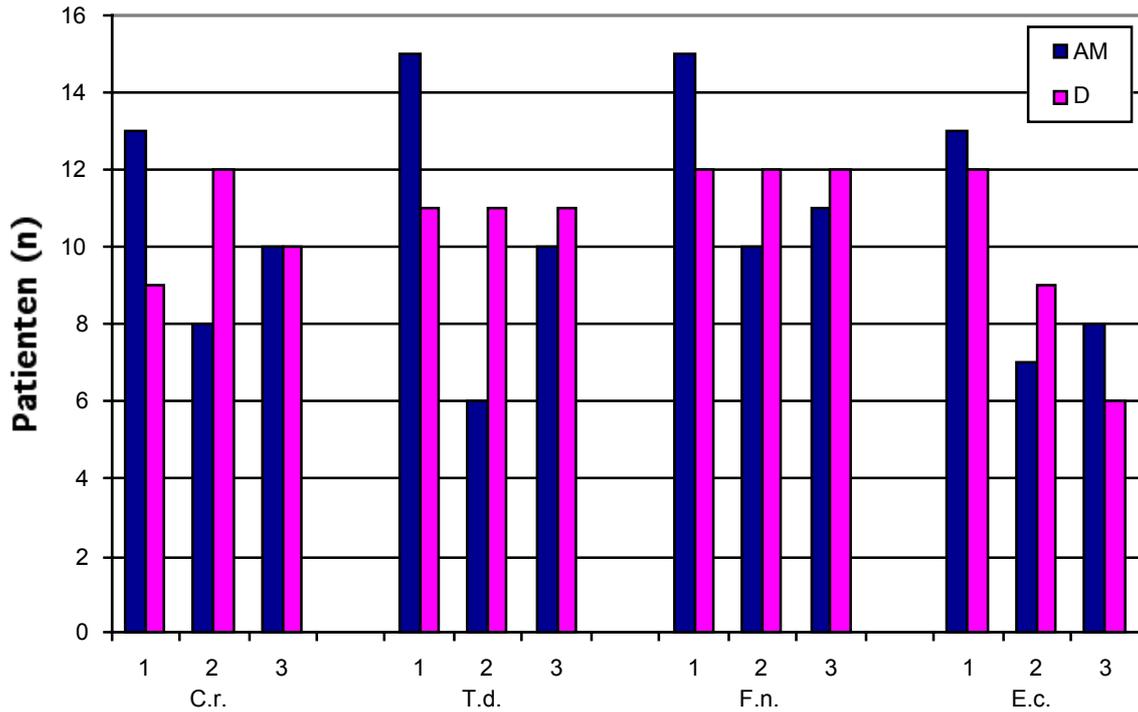


Abb. 18: Prävalenz 4 verschiedenet Parodontalpathogene zu den Zeitpunkten 1 (vor Antibiose), 2 (2. Recall) und 3 (3.Recall)

C.r.= *C. rectus*, T.d.= *T. denticola*, F.n.= *F. nucleatum*, E.c.= *E. corrodens*

Im Vergleich zur Therapie mit D waren nach AM-Gabe signifikant weniger Patienten mit *P. gingivalis*, *B. forsythus* und *T. denticola* infiziert ($p_{pg}=0,039$, $p_{bf}=0,017$, $p_{td}=0,001$). D hatte so gut wie keinen antibiotischen Effekt und war damit dem AM unterlegen. Für die nachfolgenden 6 Monate Beobachtungszeit blieb dieses Ergebnis stabil.

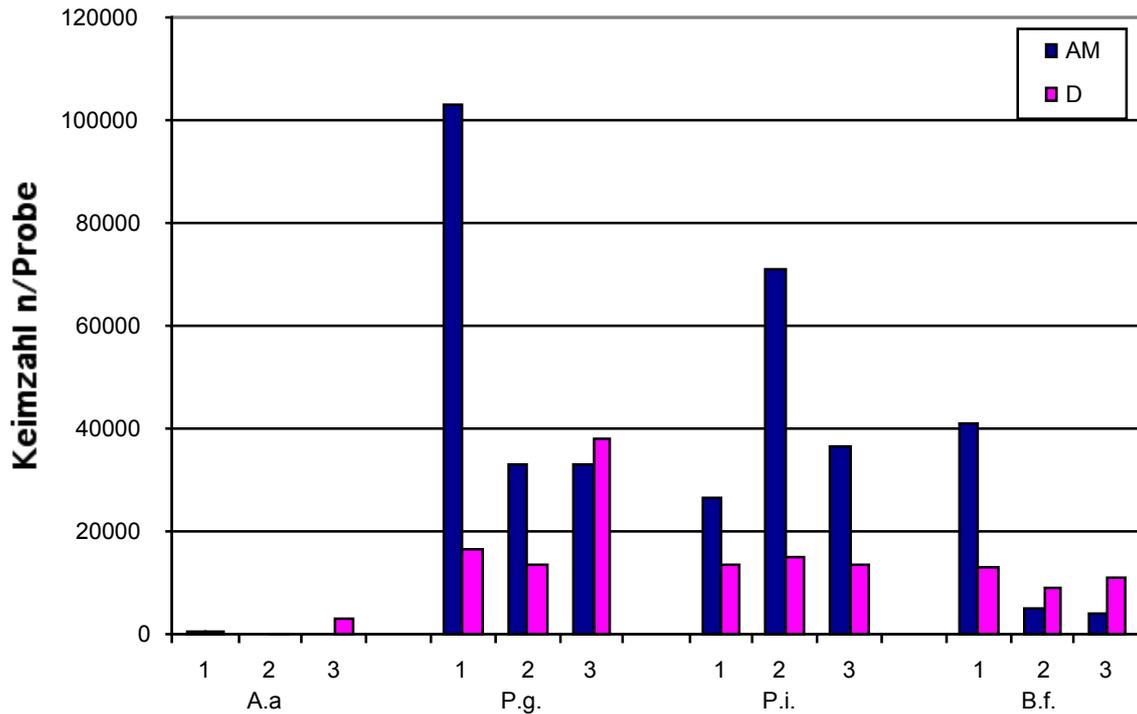


Abb. 19: mediane Keimzahl/Probe 4 verschiedener Parodontalpathogene zu den Zeitpunkten 1 (vor Antibiose), 2 (2. Recall) und 3 (3.Recall)

Bei der Auswertung der medianen Keimzahl/Probe im Verlauf der Studie fällt die inhomogene Verteilung zwischen den beiden Gruppen auf, dennoch sind diese Unterschiede nicht signifikant. Bei 4 Proben von *P. gingivalis* und *T. denticola*, bei 2 von *P. intermedius* und 1 von *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus* und *C. rectus* wurde vor Antibiose eine Keimbelastung ≥ 500.000 Keimen/Probe gezählt.

Für *E. corrodens* wurde in beiden Gruppen eine sehr geringe mediane Keimzahl/ Probe (< 2000) bei hoher Prävalenz gemessen.

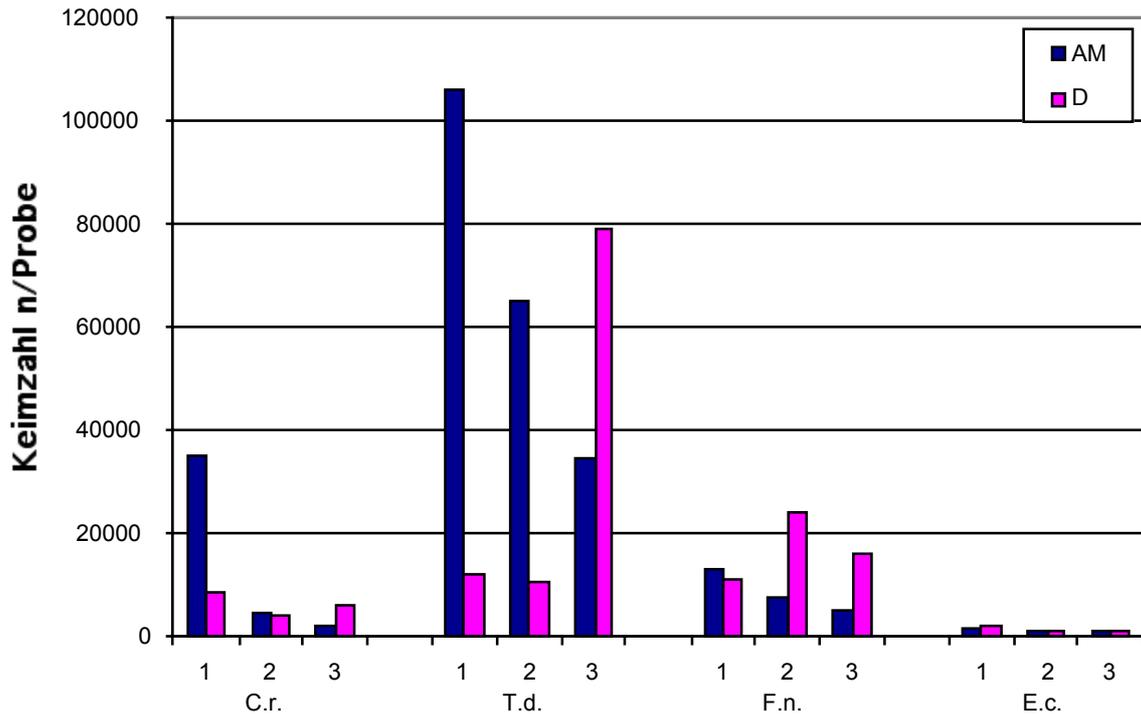


Abb. 20: mediane Keimzahl/Probe der 8 verschiedenen Parodontalpathogene zum Zeitpunkt t2 (3Monate nach Antibiose)

Nach der antibiotischen Behandlung mit AM gingen einerseits die Prävalenzen und andererseits die hohen Keimzahlen von *P. gingivalis* ($p_{1-2P} = 0,016$, $p_{1-3Z} = 0,003$), *B. forsythus* ($p_{1-2P} = 0,008$, $p_{1-3Z} = 0,034$), *T. denticola* ($p_{1-2P} = 0,004$, $p_{1-3Z} = 0,001$) und *C. rectus* ($p_{1-3Z} = 0,045$) z.T. bis unter die Nachweisgrenze zurück.

(p_{1-2P} : p-Wert für Veränderung der Prävalenz von Zeitpunkt 1 und 2,

p_{1-3Z} : p-Wert für Veränderung der Keimzahl/Probe von Zeitpunkt 1 und 3)

6.4 Verteilung der Genotypen

Für die Interleukin-1-Genotypisierung erklärten sich 27 Probanden (13 AM-Gruppe, 14 D-Gruppe) bereit venöses Blut abnehmen zu lassen. 15 Patienten wurden als Nichtraucher und 12 als Raucher eingestuft.

74,1% aller Probanden waren als genotyp-positiv für Allel1 einzuordnen, für Allel2 traf dies in 48,1% der Fälle zu. Voraussetzung dafür war das Vorhandensein eines Genpolymorphismus auf dem jeweiligen Allel beim IL-1 α und IL-1 β . Für das Allel1 lag in fast 90% der Fälle und für das Allel2 in über 50% der Patienten ein Genpolymorphismus des IL-1 α oder IL-1 β vor.

In der AM-Gruppe waren im Gegensatz zur D-Gruppe alle Polymorphismen etwa gleich häufig vertreten. In der D-Gruppe wiesen fast alle Probanden (92,9%) einen Polymorphismus des Allel1 von IL-1 α und IL-1 β auf, während dies für Allel2 nur in etwa der Hälfte der Fälle zutraf.

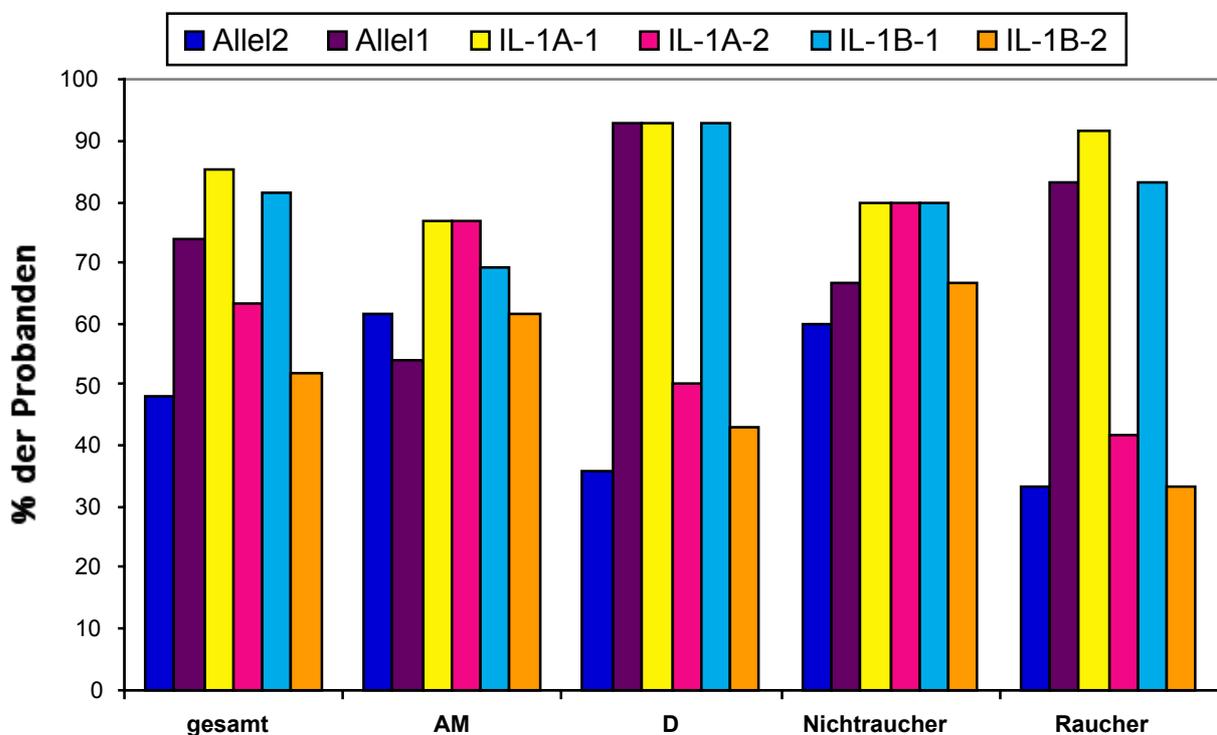


Abb. 21: Verteilung der Genotypen und Häufigkeiten der Patienten in jeder Gruppe

Tab. 14: Anzahl der genotyppositiven Patienten in den einzelnen Gruppen

	gesamt	AM	D	Nichtraucher	Raucher
Allel 2	13	8	5	9	4
Allel 1	20	7	13	10	10
IL-1α-1	23	10	13	12	11
IL-1α-2	17	10	7	12	5
IL-1β-1	22	9	13	12	10
IL-1β-2	14	8	6	10	4

Allel 2: Alle Patienten, die ein Allel 2 von IL-1 α und IL-1 β besitzen

Allel 1: Alle Patienten, die ein Allel 1 von IL-1 α und IL-1 β besitzen

IL-1 α -1:Allel1 von IL-1 α , IL-1 α -2:Allel2 von IL-1 α

IL-1 β -1:Allel1 von IL-1 β , IL-1 β -2:Allel2 von IL-1 β

Die Nichtraucher zeigten ein ähnliches Bild wie die AM-Gruppe, während das der Raucher eher der Verteilung bei der D-Gruppe entsprach. Beim Vergleich dieser beiden Gruppen war das Allel 2 des IL-1 α bei den Nichtrauchern häufiger vertreten ($p=0,040$).

Ansonsten ergaben sich aus den Gruppenvergleichen keine weiteren Unterschiede. Hinsichtlich der klinischen Relevanz des IL-1-Genpolymorphismus oder des Polymorphismus kombiniert mit Rauchen konnten im Modell für lineare Regression keine eindeutigen Ergebnisse ermittelt werden. Im Rückwärtsmodell hat der Genotyp zusammen mit dem Rauchen zu 86% Anteil an der Entwicklung der Taschentiefe zum Zeitpunkt t3. Im Vorwärtsmodell spielte die Antibiose zu 86 % eine Rolle.

Abschließend zum klinischen Ergebnisteil sind in Abb.22-26 zwei Patienten als Beispiele für den klinischen Erfolg abgebildet.



Abb.: 22

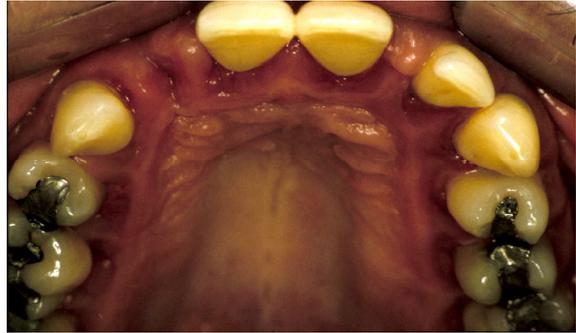


Abb.: 23



Abb.: 24

Patient M.R., 33 Jahre alt:

Abb.22 und 23 : während der Vorbehandlung

Abb.24 : zum Abschluß der Studie mit langzeitprovisorischem Lückenschluß durch Schienung von 13-23



Abb.: 25

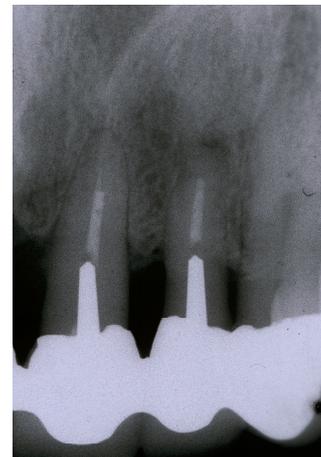


Abb.: 26

Patient R.I., 40 Jahre alt: Anhand der Stiftlänge des inserierten Stiftaufbaus als Referenzpunkt lässt sich eine Verkleinerung des Knochendefektes nach Therapie eindeutig belegen.

Abb.25 : vor Behandlung

Abb.26 : zum Abschluß der Studie

Abb.22-26: Fallbeispiele von 2 RPP-Patienten aus der Studie

7 Diskussion

7.1 Probanden

Die Auswahl der Probanden erfolgte gemäß den Kriterien der Studie. Anhand der Baseline-Daten wird offensichtlich, dass es sich um eine etablierte RPP handelt. Die gemessenen Sondierungstiefen und ihre Verteilung sind vergleichbar mit den Angaben in anderen EOP-Studien, die z. B. den Anteil tiefer Taschen mit 28,9 % angeben (Mullally et al. 2000).

Das durchschnittliche Alter von 36 Jahren resultiert aus der Selektion von Patienten mit wirklich generalisierter und rasch fortgeschrittener Parodontitis. Der Beginn des vorliegenden klinischen Bildes ist damit in einem Alter von unter 30 Jahren anzusiedeln, demnach zu früh um als AP eingestuft zu werden. Bei noch jüngeren Patienten ist häufig erst eine LJP zu diagnostizieren. So lag beispielsweise in der Studie von Winkelhoff et al. (1989) das Alter der RPP-Patienten zwischen 22-44 Jahren und das der LJP-Patienten zwischen 14-38 Jahren.

Gerade weil die Erfüllung der Auswahlkriterien für die Diagnose RPP schwierig ist, ist die Zahl klinischer Vergleichsstudien zu RPP, sowie deren Probandenzahlen relativ gering (Palmer et al. 1996, Kamma et al. 2000, Sigusch et al. 2001). Die EOP-Studien weisen oft einen hohen Anteil an LJP-Probanden und relativ wenige RPP-Patienten auf. Palmer et al. (1996) schlossen in ihre EOP-Studie 15 Probanden mit einer LJP und nur 4 Patienten mit einer RPP ein.

So untersucht die Mehrzahl der Studien über den adjuvanten Einsatz von Antibiotika in der konventionellen Parodontaltherapie Formen einer schweren AP. Die Patienten sind dann im Durchschnitt zwischen 35-60 Jahren.

Damit ist diese Studie mit insgesamt 33 Patienten und immerhin 16 bzw. 17 Probanden in jeder Vergleichsgruppe durchaus repräsentativ.

7.2 Klinische Ergebnisse

7.2.1 Mundhygienestatus

Durch die regelmäßige Erhebung des API und des PBI wurde der Mundhygienestatus der Probanden überprüft, denn eine langfristig konsequente Mundhygiene ist die unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche parodontale Therapie (Axelsson & Lindhe 1981a,b). Bei dem untersuchten Patientengut konnte diese Prämisse erfüllt werden. Die Werte von API ($\leq 40\%$) und PBI ($\leq 0,55$) sind vergleichbar oder besser als in anderen Studien (Pavicic et al. (1994): BI: 0,81, Winkel et al. (1998): BI: 0,7). Durch eine erfolgreiche Vorbehandlung wurde ein niedriges Plaque-Niveau erreicht, das sich mit etwas Verzögerung in einem niedrigeren PBI widerspiegeln kann. Da sich der PBI schon zu Beginn der Studie durch relativ niedrige Werte auszeichnete, waren starke Veränderungen nicht mehr zu erwarten. Dennoch war ein Effekt zu beobachten, wenn auch nicht signifikant. Erst die Reduktion der Entzündung durch die Kürettage brachte eine signifikante Verbesserung der Papillenblutung.

Durch Remotivation und das Spülen mit Chlorhexamed fluid[®] vom 1. zum 2.Termin eines 3-Monatsrecalls sanken die Indizes regelmäßig um etwa 50%. Damit war immer wieder eine günstige Ausgangssituation für die nächsten 3 Monate ohne Supervision geschaffen. Wie daran deutlich wird, war die Compliance der Probanden einerseits sehr gut, andererseits zeigen die Schwankungen der Indizes wie wichtig eine regelmäßige Remotivation für eine gleichbleibend gute Mundhygiene ist.

7.2.2 Klinische Parameter

Der klinische Erfolg einer Therapie wird anhand der Reduktion der Sondierungstiefen, des Attachmentgewinns und der Elimination von Pus und Blutung nach Sondieren beurteilt. Bei beiden Therapiekonzepten konnte durch jeden Behandlungsschritt eine signifikante Verbesserung erreicht werden, die sich bis in die Recallphase fortsetzte oder stabil blieb.

Parodontaltaschen, die nach Sondierung nicht bluten gelten mit hoher Wahrscheinlichkeit (98%) als entzündungsfrei und sprechen damit für eine erfolgreiche parodontale Therapie (Lang et al. 1991). Zwar kann die Diagnose einer Blutung nach Sondieren durch papilläre Blutung positiv verfälscht werden, die guten PBI-Werte lassen aber hier diesen Fehler als gering einschätzen. Sowohl die Ausgangswerte als auch die posttherapeutischen Werte sind mit anderen Studien vergleichbar (Pavicic et al. 1994, Palmer et al. 1996).

Der starke Rückgang blutender und eiternder Taschen und die damit einhergehende Beseitigung der parodontalen Entzündung wirkte sich natürlich auch positiv auf die anderen klinischen Parameter aus. Durch die Straffung des Gewebes sanken die Sondierungstiefen, denn die Sonde konnte nicht mehr so tief in das straffe Gewebe eindringen. Einerseits kam es zu Rezessionen und andererseits zu einer koronalen Verschiebung des Taschenfundus. So ist nach Kürettage der Rückgang der medianen Sondierungstiefe um 1,1mm (AM, D) zum einen auf den Attachmentgewinn von 0,4mm (AM, D) und zum anderen auf eine Rezession von 0,7mm (AM, D) zurückzuführen.

Nach der Antibiose und während des Recalls war der Anteil der Rezessionstiefe am Rückgang der Sondierungstiefe nur noch gering. In der AM-Gruppe betrug die Rezession nach Antibiose nur 0,1mm, während in der D-Gruppe so gut wie keine Rezession mehr stattfand. Der Attachmentgewinn in der D-Gruppe entsprach damit dem Ausmaß an Sondierungstiefenreduktion. Im Vergleich dazu summierten sich die Rezession und der tendenziell größere Attachmentgewinn in der AM-Gruppe zu einer signifikant größeren Sondierungstiefenreduktion gegenüber der D-Gruppe. Nach anfänglich guter, klinischer Reagibilität auf die mechanische Therapie scheint in der D-Gruppe das Potential zur Verbesserung unter Antibiotika fast ausgeschöpft zu sein oder die antiinflammatorische und antibakterielle Wirkung des Doxycyclins war zu gering, um einen deutlicheren, klinischen Effekt hervorzubringen.

Da 3 Monate nach der instrumentellen Therapie so gut wie kein Effekt mehr zu erwarten ist, ist die beobachtete klinische Verbesserung ein wesentlicher Vorteil der Antibiotikamedikation. Vor allem profitierten die Molaren und damit die tiefen Taschen von der Antibiose. Der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten reichte jedoch nicht, um signifikanten Attachmentgewinn nachzuweisen.

In einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde gezeigt, dass gerade der hohe Anteil (22,8%) tiefer Taschen ($\geq 7\text{mm}$) nach der Antibiose mit Metronidazol auf 4% zurückging (Loesche et al. 1983). Im Vergleich dazu reduzierte sich der Anteil tiefer

Taschen in der vorliegenden Studie von ca. 30% auf ca. 5%. Das entspricht bei den Molaren einer Sondierungstiefenreduktion von 1,9mm (AM) und stimmt mit den Ergebnisse von Loesche et al. (1991) überein.

Nach der letzten Evaluation zeichnete sich trotz weiteren Attachmentgewinns eine Tendenz zur Gewebeauflockerung ab (negative Werte für Rezessionen + höhere Werte für BoP). Ob es sich hierbei um ein Nachlassen des mittelfristigen Effektes der Therapie oder um die milde Ausprägung einer aktiven Phase der Parodontitis handelt, bleibt Spekulation.

Trotzdem eine Metaanalyse bestehender klinischer Studien auf Grund des unterschiedlichen Designs und fehlender bzw. unklarer Angaben über das Patientengut oder Medikationen erschwert ist, zeigt ein Vergleich mit den eruierten Daten größtenteils Übereinstimmung mit den Erfolgen dieser Studien (Tab.15). Berglundh et al. (1998) und Flemmig et al. (1998) untersuchten in placebo-kontrollierten Studien den Effekt von Amoxicillin und Metronidazol nach instrumenteller Therapie bei schwerer AP und konnten einen zusätzlichen Nutzen durch die Antibiose herausstellen. Der therapeutische Effekt dieser Kombination ist vor allem in den ersten Wochen nach Medikation offensichtlich (Winkel et al. 1998). Langfristig gesehen fällt der Erfolg jedoch etwas geringer aus (Berglundh et al. 1998, Flemmig et al. 1998). Nur in der neuesten Studie von Kamma et al. (2000) wurden sogar noch bessere Ergebnisse erzielt. Sie behandelten 30 EOP-Patienten mit Ornidazol. Bei anaeroben Infektionen gilt das Ornidazol als sehr effektiv. Gegenüber dem verwandten Metronidazol hat es eine längere Halbwertszeit und erfordert somit nur zweimal pro Tag eine Einnahme. Bei einer Gruppe der Patienten wurde vor der Antibiose Scaling und Wurzelglättung durchgeführt. Die andere Gruppe erhielt nur das Antibiotikum. Über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten reduzierten sich die Taschen in der mechanisch und antibiotisch therapierten Gruppe um 2,7mm, der Attachmentverlust verringerte sich um 3,0mm. Diese klinische Verbesserung fand bis 6 Monate nach Therapie statt und blieb für weitere 6 Monate stabil.

Die im Vergleich mit anderen Studien enorme Verbesserung ist zum einen aufgrund eines sehr großen Baseline-Sondierungstiefenwertes von 7,5 mm und der Auswahl der Patienten nach mikrobiologischen Kriterien (<60% gram-negative, anaerobe Keime in der Flora) möglich.

Zum anderen muß die Qualität der Messungen kritisch bewertet werden. Bei Evaluationen mit einer nicht-kraftkontrollierten Handsonde und der Schmelz-zementgrenze als Referenzpunkt sind größere Meßfehler zu erwarten.

Tab. 15: Vergleich der Sondierungstiefenreduktion und des Attachmentgewinns mit Daten aus der Literatur

	Sondierungstiefenreduktion			Attachmentgewinn	
	nach Anti- biose	AM	D	AM	D
RPP-Studie	3 Mo	1,5mm	1,3mm	0,7mm	0,6mm
33 RPP	6 Mo	1,7mm	1,4mm	0,9mm	0,8mm
Winkelhoff´89 11 LJP, 11 RPP	9-11 Mo	1,9mm			
Palmer´96 15 LJP, 4 RPP	3 Mo Tet		1,6mm		1,0mm
Berglundh´98 16 schwere AP	2 Mo 12 Mo 24 Mo	1,6mm 1,7mm 2,1mm		0,6mm 0,8mm 1,1mm	
Flemmig´98 48 schwere AP	12 Mo			1,4mm (Taschen ≥7mm)	
Winkel´98 22 schwere AP	7 Wo	2,5mm		2,0mm	
Kamma´2000 30 EOP	12 Mo Ornidaz ol	2,7mm		3,0mm	
Sigusch´2001 48 RPP	6 Mo Met	2,2mm		1,7mm	

Sigusch et al. (2001) berücksichtigten diesen Aspekt, indem sie die Handmessung von einem zweiten Untersucher wiederholen und bei einer Abweichung >1mm erneut durchführen liessen. In dieser kontrollierten Vergleichsstudie mit RPP-Patienten

schnitten das Metronidazol und das Clindamycin im Vergleich zum Doxycyclin signifikant besser ab. Die Baseline-Sondierungstiefenwerte verbesserten sich innerhalb von 6 Monaten von 5,8mm bzw. 5,7mm auf 3,6mm bzw. 3,5mm. Das resultierte in einem Attachmentgewinn von 1,9mm bzw. 1,7mm einher. Für Doxycyclin wurden die Sondierungstiefen mit 5,5mm (Baseline) und 3,9mm (nach 6 Monaten) angegeben. Das Attachmentlevel betrug anfangs 6,0mm, dann 4,8mm. Numerisch weichen diese Ergebnisse nicht sehr stark von den Vergleichsgruppen ab, dennoch waren die Veränderungen nicht signifikant. Da das Signifikanzniveau und die dazugehörigen p-Werte in dieser Studie nicht aufgeführt wurden, kann nicht nachvollzogen werden, ob das Doxycyclin vielleicht nur knapp das Signifikanzniveau nicht mehr erreichte. Unter diesem Aspekt könnte die Gruppengröße (n=12) eine Rolle spielen.

Insgesamt ist die Gesamtzahl der klinischen Studien zum adjuvanten Einsatz von Metronidazol oder Amoxicillin+Metronidazol bei schweren Parodontitisfällen als erfolgreich zu bewerten.

Im Vergleich hierzu ist in der Literatur die Mehrzahl der Ergebnisse zu Doxycyclin zwar gut (Page et al. 1983, Palmer et al. 1996) aber es gibt auch Angaben über unbefriedigende Behandlungsergebnisse in diesen Fällen (Winkelhoff van et al. 1989, McCulloch et al. 1990, Aitken et al. 1992).

(Palmer et al. 1996) verglichen die adjuvante Gabe von Tetracyclin oder Placebo in der instrumentellen Therapie mit chirurgischer Parodontaltherapie. Dabei war die Verbesserung der klinischen Parameter in der Tetracyclin-Gruppe am besten. Sogar die chirurgische Therapie brachte hinsichtlich des Attachmentgewinns keinen zusätzlichen Nutzen.

Bei einer anderen Gruppe von Parodontitispatienten mit ständig wiederkehrenden Abszessen und fortschreitendem Attachmentverlust trotz regelmäßigen Scalings und Wurzelglättung konnte durch eine Doxycyclingabe ein stabiler Zustand erreicht werden. 7 Monate danach war für 43% der Fälle das relative Risiko für weiteren Attachmentverlust gesenkt, d.h. aber auch dass immer noch 13 von 29 Patienten eine Progression aufwiesen (McCulloch et al. 1990).

In der Studie von Winkelhoff van et al. (1989) war die Therapie mit Tetracyclin-derivaten in 7 von 14 Fällen unbefriedigend, so dass daraufhin eine Medikation mit Amoxicillin+Metronidazol eingesetzt wurde und zu dem gewünschten Erfolg führte. Genauere Hintergründe wurden allerdings nicht erläutert.

Andere neue Behandlungskonzepte setzen Tetrazykline nicht wegen ihres antibiotischen Effektes ein, sondern um die Kollagenaseaktivität herabzusetzen (Caton et al. 2000, Golub et al. 2001). Golub et al. (2001) konnten in ihrer neuesten placebo-kontrollierten Studie durch den wiederholten Einsatz von subantimikrobiell wirksamen Doxycyclin (20mg/2*tgl./3 Mo, im 1. und 2. Jahr) weiteren Attachment- \rightarrow verlust für die Dauer von 3 Jahren verhindern. Ein Vergleich der Gruppen zeigte, daß auch hier auf eine vorangehende klinisch-mechanische Behandlung der Wurzeloberflächen nicht verzichtet werden kann, um einen langfristigen Erfolg durch das Adjuvans zu haben. In einer ähnlichen Studie einer anderen Gruppe bewirkte die neunmonatige Doxycyclingabe eine Verbesserung der Sondierungstiefe bei Taschen >7mm um 1,7mm und des Attachments um 1,5mm (Caton et al. 2000).

Durch die wiederholte Gabe von Doxycyclin (100mg/3 Wo alle 2Mo) in Kombination mit Scaling und Wurzelglättung ist sogar eine Senkung des Risikos für parodontale Progression um 43% ermittelt worden (McCulloch et al. 1990). Dass dieses Konzept allerdings hinsichtlich der Compliance problematisch ist, zeigt dass von anfangs 75 Patienten nur 51 die Studie von Golub et al. (2001) beendeten.

Zum Einfluß des Rauchens auf die klinischen Ergebnisse ist in der vorliegenden Studie keine Aussage möglich, denn bei der differenzierten Betrachtung von Rauchern und Nichtrauchern sind die Gruppengrößen zu klein, um signifikante Unterschiede zu erwarten. Aus der Literatur ist bekannt, dass Rauchen unabhängig von der gewählten Therapie den Behandlungserfolg beeinträchtigen kann (Ah et al. 1994). Palmer et al. (1999) zeigten in einer 6-Monatsstudie, daß unter adjuvanter Metronidazoltherapie bei Nichtrauchern eine Verbesserung der Sondierungstiefe um 1,8mm und des Attachments um 0,8mm möglich ist; während bei den Rauchern eine geringere Verbesserung von 1,2mm bzw. 0,4mm zustande kam.

7.3 Mikrobiologische Ergebnisse

Wie in den Abbildungen 21 bis 24 deutlich wird, konnten in beiden Gruppen nach konservativer Therapie alle für tiefe und moderate Taschen als prädominant angegebenen Pathogene identifiziert werden (Kamma et al. 1995).

Die Prävalenzen der Keime liegen mit Ausnahme des *A. actinomycetemcomitans* (18%) zwischen 57% und 88%. Trotz Kürettage sind die Prävalenzen in beiden Gruppen identisch oder höher als in Studien ohne Therapie (Mullally et al. 2000, Yano-Higuchi et al. 2000). Demzufolge konnten, wie auch schon in anderen Studien gezeigt (Renvert et al. 1990, Renvert et al. 1990, Mombelli et al. 1994), die untersuchten Parodontalpathogene durch die instrumentelle Therapie nicht eliminiert werden. Des Weiteren ist die Genauigkeit für eine Mengenangabe von Keimen/Probe kritisch zu sehen und muss für die gesamte Mundhöhle nicht unbedingt repräsentativ sein, denn trotz scheinbar geringerer Keimzahl/Probe war die D-Gruppe der AM-Gruppe klinisch eher unterlegen.

Die häufig diskutierte Assoziation der RPP mit *A. actinomycetemcomitans* kann durch die vorliegende Studie und neueste Angaben in der Literatur nicht bestätigt werden (Mullally et al. 2000, Yano-Higuchi et al. 2000, Sigusch et al. 2001).

Wider Erwarten hatte das Doxycyclin so gut wie keinen Effekt auf die subgingivale Mikroflora. Dies wurde auch von Asikainen et al. (1990) bei LJP-Patienten, bei RRP-Patienten (Sigusch et al. 2001) und von Feres et al. (1999) in einer kontrollierten klinischen Studie bei Erwachsenenparodontitis festgestellt. Die Parodontalpathogene wurden weder reduziert noch eliminiert. Die einzige Ausnahme betrifft die Beseitigung von *A. actinomycetemcomitans* in 2 Fällen. Inwieweit etwaige Resistenzen eine Rolle spielen, bleibt offen. Angaben älterer Studien zufolge werden 30% Resistenzen gegenüber Tetrazyklinen beobachtet (Walker 1996), davon sind laut Fiehn & Westergaard (1990) ca. 10-20% transiente Resistenzen.

Diese Resultate gehen nicht einher mit den beobachteten, klinischen Verbesserungen und den Ergebnissen von Chaves et al. (2000), die nach Doxycyclingabe eine Abnahme von *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* und *P. intermedius* wenigstens bei der Hälfte ihrer Patienten feststellten.

Eine in vivo-Untersuchung von 20 Patienten (Sakellari et al. 2000) statt von 2 Fällen, wie bei Gordon et al. (1981), hat kürzlich gezeigt, dass durch schlechte Absorption oral verabreichten Tetrazyklins die Sulkusfluidkonzentration häufig keine MIC erreichte und damit für die Variabilität der Wirksamkeit verantwortlich sein kann. Für Doxycyclin traf dies in 20% der Fälle zu. Vielleicht erklärt dies warum die andere Hälfte der Patienten bei (Chaves et al. 2000) keine Reduktion dieser Keime aufwies.

Ob nun eine Malabsorption oder mangelnde Compliance der Patienten oder falsch-positive Ergebnisse der DNS-Sonden ursächlich für das mikrobielle Versagen sind,

konnten Feres et al. (1999) in ihrer Studie ausschliessen. Sie untersuchten die Konzentration des Doxycyclins im Sulkusfluid und bestätigten die Vitalität der Keime durch zusätzliche Kulturen und Dunkelfelddiagnostik (Feres et al. 1999). Einstweilen konnte auch gezeigt werden, dass die DNS-Sondenmethode verglichen mit der Kulturmethode gegenüber *A. actinomycetemcomitans* eine Sensitivität von 67% und gegenüber *P. gingivalis* von 88% besitzt und somit als Alternative gelten kann. (Akiyo et al. 2000). Vielleicht beruht nun die, wenn auch geringere, Effektivität des Doxycyclins viel mehr auf seiner metabolischen Wirkung im Gewebe, und weniger auf mikrobieller Ebene. In diesem Fall würden eventuelle Resistenzen eine untergeordnete Rolle spielen. Inwieweit der Effekt auf den Gewebestoffwechsel allein ausreicht, um die RPP langfristig zu stabilisieren, ist damit allerdings noch nicht beantwortet. Bisher liegen dazu nur Studien mit AP-Patienten vor (McCulloch et al. 1990, Caton et al. 2000, Golub et al. 2001).

Bei Amoxicillin+Metronidazol fand hingegen sowohl eine Reduktion der Keime als auch eine Keimelimination statt. 2 von 3 Patienten wurden negativ für *A.actinomycetemcomitans*, 7 von 15 Patienten negativ für *P. gingivalis*, 8 von 12 für *B.forsythus* und 3 von 14 für *P. intermedius*. Winkel et al. (1998) fanden annähernd dieselben Ergebnisse. Bis auf 3 Patienten wurden alle 19 negativ für *A.actinomycetemcomitans*. In 9 von 17 Fällen wurde *P. gingivalis* erfolgreich supprimiert; 13 von 14 wurden negativ für *B. forsythus* und 11 von 16 für *P.intermedius*. Bemerkenswert ist, dass im Gegensatz zur vorliegenden Studie Winkel et al. (1998) nach der Antibiose eine höhere Prävalenz von *F. nucleatum* feststellten. In einer anderen Studie mit EOP-Patienten wurden nach einer adjuvanten Behandlung mit Ornidazol *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* und *E. corrodens* signifikant reduziert und *B. forsythus*, *C. rectus*, *P.gingivalis* und *P. intermedius* unter die Nachweisgrenze supprimiert (Kamma et al. 2000).

In der vorliegenden Studie wurde parallel zur Abnahme von *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *T. denticola* und *C. rectus* ein tendenziell größerer Attachmentgewinn nach Amoxicillin+Metronidazol als bei Doxycyclin diagnostiziert. Dabei spielten sicher zwei Faktoren eine Rolle. Zum einen ist eine klinische Verbesserung auf Grund der verminderten pathogenen Belastung möglich, und zum anderen beeinflusst die Sondierungstiefenreduktion ihrerseits die Kolonisierung der Tasche.

Somit kann die Kombination aus Amoxicillin und Metronidazol nicht nur klinisch, sondern auch antimikrobiell als erfolgreich gelten.

7.4 Verteilung der Genotypen

Kornman et al. (1997) und Gore et al. (1998) fanden eine signifikante Assoziation für das Allel2 von IL-1 α und IL-1 β und der Schwere der Erwachsenenparodontitis. In 55,8% schwerer Parodontitis diagnostizierten Kornman et al. (1997) IL-1 α -2 und bei 46,5% IL-1 β -2. Dabei wiesen 63% der Nichtraucher diesen kombinierten Genotyp auf (Kornman et al. 1997). Bei der Gesamtheit der hier untersuchten Patienten wurde in 63,0% von IL-1 α und 51,9% von IL-1 β das jeweils 2. Allel diagnostiziert. Die Kombination traf auf 48,1% der Patienten zu, wobei davon der größere Anteil (60,0%) auf die Nichtraucher entfiel.

Für das Allel1 von IL-1 β und IL-1 α lag der Wert bei 74,1%, wesentlich höher als für Allel2. Bei Diehl et al. (1999) wird eine Prävalenz von 54% bei Kaukasiern und 71% für Afroamerikaner angegeben. Parkhill et al. (2000b) untersuchten 70 Kaukasier mit EOP und diagnostizierten bei 58,6% der Patienten einen homozygoten (1,1) und bei 34,3% einen heterozygoten (1,2) Genotyp.

Im Vergleich mit Kontrollen scheint das Allel1 von IL-1 α und IL-1 β bei EOP-Fällen häufiger anzutreffen zu sein (Diehl et al. 1999, Parkhill et al. 2000a,b).

Parkhill et al. (2000a,b) vermuten, dass das Allel1 in Verbindung mit dem Rauchen einen Risikofaktor für die EOP darstellt. Sie fanden nicht nur in der EOP-Gruppe insgesamt eine signifikant höhere Prävalenz für das Allel1, sondern gerade unter den Rauchern dieser Patienten. Umgekehrt ist die Prävalenz für Allel 2 entsprechend kleiner und könnte den signifikanten Unterschied zwischen Allel2 von IL-1 α bei Rauchern und Nichtrauchern in der vorliegenden Studie erklären.

Eine eindeutige Korrelation des Polymorphismus und des Rauchens zu den klinischen Parametern konnte für diese Patienten jedoch nicht hergestellt werden. Vor kurzem wurde eine positive Assoziation für genotyppositive Patienten und bestimmte Parodontalpathogene (*B. forsythus*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *F.nucleatum* und *P. intermedia*) ermittelt. Ob die Proliferation und Virulenz dieser Pathogene direkt durch die erhöhte Zytokinproduktion bei IL-1-positiven Patienten beeinflusst wird oder ob indirekt über eine IL-1-bedingte, erhöhte Entzündungsbereitschaft die Etablierung bestimmter Spezies gefördert wird, ist noch unklar (Sokransky et al. 2000). Eine 2-jährige Beobachtung von genotyppositiven und -negativen AP-Patienten mit *A.actinomycetemcomitans* und/oder *P. gingivalis*- Infektion zeigte, daß nach initialer

Therapie und Amoxicillin+Metronidazol-Gabe hinsichtlich Zahn- und Attachmentverlust kein Unterschied zur Kontrollgruppe bestand (Ehmke et al. 1999). Auch in der vorliegenden Studie war die D-Gruppe trotz einer signifikant höheren Prävalenz des Allel1 gegenüber der AM-Gruppe klinisch bis auf die Sondierungstiefenreduktion nicht signifikant benachteiligt.

8 Schlußfolgerung

Zusammenfassend kann das Behandlungskonzept, instrumentelle Therapie mit adjuvanter Antibiose, klinisch als erfolgreich in der Therapie von RPP-Patienten angesehen werden. Unabhängig vom Rauchen ist bei allen Patienten ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt worden. Die Progression der Parodontitis konnte für die Dauer von 6 Monaten aufgehalten werden, womit der Einsatz von Antibiotika gerechtfertigt ist und empfohlen werden kann.

Der Vergleich beider Antibiotikagruppen zeigte, dass die Antibiotikakombination noch besser die Sondierungstiefen reduzierte und im Gegensatz zum Doxycyclin eine gute antimikrobielle Wirkung hatte. Dennoch kann eine Überlegenheit des Amoxicillin+Metronidazol aus diesen Ergebnissen noch nicht gefolgert werden. Da die Behandlung der D-Gruppe auch als erfolgreich gelten kann, muß im Einzelfall überprüft werden, ob die Gabe der Antibiotikakombination wirklich notwendig ist. Die Einnahme von Doxycyclin ist für den Patienten einfacher und verträglicher, so ist das Risiko das Behandlungsziel wegen mangelhafter Compliance zu verfehlen geringer.

Die klinischen Ergebnisse wurden möglicherweise von parodontalen Risikofaktoren, wie Rauchen und IL-1-Genpolymorphismus beeinflusst, doch signifikante Korrelationen ergaben sich nicht. Vielleicht ist die Zahl dieser Untergruppen einfach zu klein, um einen signifikanten Unterschied im Behandlungserfolg zu bestätigen. Daher wäre es sinnvoll durch die Aufnahme weiterer RPP-Patienten die Probandengruppe zu vergrößern und die nun Behandelten weiterzuverfolgen.

Somit ist durch diese Studie der Grundstein zu einer Langzeitstudie gelegt, die bisher zur RPP in der Literatur nicht existiert und Informationen über die langfristige Prognose dieser schweren Parodontitis liefern würde.

9 Zusammenfassung

Zahlreiche Studien haben den therapeutischen Nutzen von systemischem Antibiotika in der Behandlung schwerer Parodontitis gezeigt. Bisher ist allerdings noch nicht geklärt, welches antibiotische Behandlungskonzept das Geeignetste ist. Zu unterschiedliche Studiendesigns der verfügbaren Studien machen einen Vergleich schwierig. Daher sollen in einer randomisierten, klinischen Blindstudie zwei verschiedene, systemische Antibiotika adjuvant zur konventionellen, instrumentellen Behandlung von Patienten mit rapid progressiver Parodontitis (RPP) miteinander verglichen werden.

33 Patienten mit klinisch und radiologisch gesicherter RPP-Diagnose wurden auf 2 Gruppen verteilt: (1) AM-Gruppe (n=17): 500 mg Amoxicillin und 250 mg Metronidazol (3*/ Tag – 10 Tage), (2) D-Gruppe (=16) 200mg Doxycyclin am 1.Tag und 100mg Doxycyclin 13 Tage. Zu Beginn erhielten alle Patienten 3* eine professionelle Zahnreinigung, und anschließend Scaling und Wurzelglättung unter Lokalanästhesie in 2 Sitzungen. 3 Monate später wurde ein Recall und die Antibiose durchgeführt. Im Abstand von jeweils 3 Monaten erfolgten 2 weitere Recallsitzungen. Nach erfolgreicher Mundhygieneinstruktion und zu allen Recallsitzungen wurden alle klinischen Parameter wie Taschentiefe, relatives Attachmentlevel und das Bluten bzw. Pus nach Sondieren mit der Florida probe eruiert.

Die Bestimmung 8 verschiedener Parodontalpathogene wurde mit dem DNS-Sondentest von Meridol[®] durchgeführt. Die mikrobiologischen Proben wurden mit sterilen Papierspitzen an den vier tiefsten Taschen vor der Antibiose und zu den anschließenden Recalls entnommen und mit der Gensondentechnik im Labor der Wybert GmbH elmex Forschung, Lörrach, analysiert. Zur Bestimmung des IL-1-Genpolymorphismus wurde venöses Blut in der 1. Sitzung abgenommen. Die Auswertung erfolgte mit dem GenoType, PRTest (Hain Diagnostika GmbH).

Die klinischen Parameter zeigen sowohl durch die konservative als auch durch die antibiotisch adjuvante Therapie eine signifikante klinische Verbesserung ($p < 0,05$). Dieser therapeutische Erfolg konnte während der Recallphase von 6 Monaten nach Antibiose nicht nur aufrecht erhalten werden, sondern wie anhand des Attachmentgewinns und der Sondierungstiefenreduktion deutlich wird sogar weiter verbessert werden.

Beim Vergleich des Amoxicillins+Metronidazols und Doxycyclins konnte eine stärkere Sondierungstiefenreduktion speziell bei den OK-Frontzähnen und -Prämolaren für die Antibiotikakombination diagnostiziert werden. Auch in der antimikrobiellen Wirkung war das Amoxicillin+Metronidazol dem Doxycyclin überlegen. Die Prävalenzen und Keimzahlen/Probe von *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *T. denticola* und *C. rectus* konnten erfolgreich reduziert werden. In der D-Gruppe war diesbezüglich kein Effekt zu erkennen

Die Risikofaktoren für schwere Parodontitis wie Rauchen und Genpolymorphismus waren vorhanden, doch eindeutige, klinisch signifikante Korrelationen ergaben sich nicht.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass beide Therapiekonzepte empfohlen werden können.

10 Literaturverzeichnis

- Adriaens, P. A., De Boever, J. A. & Loesche, W. J. (1988) Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* **59**, 222-230.
- Ah, M. K., Johnson, G. K., Kaldahl, W. B., Patil, K. D. & Kalkwarf, K. L. (1994) The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* **21**, 91-97.
- Aitken, S., Birek, P., Kulkarni, G. V., Lee, W. L. & McCulloch, C. A. (1992) Serial doxycycline and metronidazole in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients. *J Periodontol* **63**, 87-92.
- Albandar, J. M., Brown, L. J. & Löe, H. (1997) Putative periodontal pathogens in subgingival plaque of young adults with and without early-onset periodontitis. *J Periodontol* **68**, 973-981.
- Alexander, D. C., Martin, J. C., King, P. J., Powell, J. R., Caves, J. & Cohen, M. E. (1996) Interleukin-1 β , prostaglandin E2, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* **67**, 755-762.
- Allenspach-Petrzilka, G. E. & Guggenheim, B. (1983) Bacterial invasion of the periodontium; an important factor in the pathogenesis of periodontitis? *J Clin Periodontol* **10**, 609-617.
- Altman, L. C., Page, R. C., Vandesteen, G. E., Dixon, L. I. & Bradford, C. (1985) Abnormalities of leukocyte chemotaxis in patients with various forms of periodontitis. *J Periodontal Res* **20**, 553-563.
- Armitage, G. C., Dickinson, W. R., Jenderseck, R. S., Levine, S. M. & Chambers, D. W. (1982) Relationship between the percentage of subgingival spirochetes and the severity of periodontal disease. *J Periodontol* **53**, 550-556.
- Akiyo, K., Tetsuo, K., Taneaki, N., Atsushi, S., Junichi, T., Satoru, Y. & Katsuji, O. (2000) A rapid DNA Probe method for detection of *P. gingivalis* and *A.actinomycescomitans*. *J Periodontol* **71**, 760-767.
- Ashkenazi, M., White, R. R. & Dennison, D. K. (1992) Neutrophil modulation by *A. actinomycescomitans*. I. Chemotaxis, surface receptor expression and F-actin polymerization. *J Periodontal Res* **27**, 264-273.
- Asikainen, S. (1986) Occurrence of *A. actinomycescomitans* and spirochetes in relation to age in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* **57**, 537-541.

- Asikainen, S., Jousimies-Somer, H., Kanervo, A. & Saxen, L. (1990) The immediate efficacy of adjunctive doxycycline in treatment of localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol* **35 Suppl**, 231s-234s.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1981a) Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J Clin Periodontol* **8**, 239-248.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1981b) The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* **8**, 281-294.
- Baker, P. J., Evans, R. T., Coburn, R. A. & Genco, R. J. (1983) Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from the tooth surface in active form. *J Periodontol* **54**, 580-585.
- Berglundh, T., Krok, L., Liljenberg, B., Westfelt, E., Serino, G. & Lindhe, J. (1998) The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **25**, 354-362.
- Bergstrom, J. & Preber, H. (1994) Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* **65**, 545-550.
- Biasi, D., Bambara, L. M., Carletto, A., Caramaschi, P., Andrioli, G., Urbani, G. & Bellavite, P. (1999) Neutrophil migration, oxidative metabolism and adhesion in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* **26**, 563-568.
- Birkedal-Hansen, H. (1993) Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res* **28**, 500-510.
- Blix, I. J., Hars, R., Preus, H. R. & Helgeland, K. (1992) Entrance of *A. actinomycetemcomitans* into HEP-2 cells in vitro. *J Periodontol* **63**, 723-728.
- Bonfil, J. J., Dillier, F. L., Mercier, P., Reviron, D., Foti, B., Sambuc, R., Brodeur, J. M. & Sedarat, C. (1999) A "case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol* **26**, 77-84.
- Bragd, L., Dahlen, G., Wikstrom, M. & Slots, J. (1987) The capability of *A. actinomycetemcomitans*, *B. gingivalis* and *B. intermedius* to indicate progressive periodontitis; a retrospective study. *J Clin Periodontol* **14**, 95-99.
- Breen, H. J., Rogers, P. A., Slaney, R. E., Lawless, H. C., Austin, J. S., Gillett, I. R. & Johnson, N. W. (1997) Option-4 algorithm for automated disc probe: reduction in the variance of site-specific relative attachment level measurements. *J Periodontol* **68**, 456-466.

- Breen, H. J., Rogers, P., Johnson, N. W. & Slaney, R. (1999a) Option-4 algorithm for Florida pocket depth probe: reduction in the variance of site-specific probeable crevice depth measurements. *J Clin Periodontol* **26**, 511-518.
- Breen, H. J., Rogers, P. A., Slaney, R. E., Gillett, I. R. & Johnson, N. W. (1999b) Option-4 algorithm for third generation disc probe: agreement of selected site-specific relative attachment level measurements and detection of longitudinal site-specific attachment level change. *J Periodontol* **70**, 159-170.
- Burmeister, J. A., Best, A. M., Palcanis, K. G., Caine, F. A. & Ranney, R. R. (1984) Localized juvenile periodontitis and generalized severe periodontitis: clinical findings. *J Clin Periodontol* **11**, 181-192.
- Caruso, F., Guida, L., Sanges, M. R., Iuorio, G., Ianniello, R., Galdiero, M. P. & Tufano, M. A. (1990) Funzionalità dei neutrofili e associazioni microbiche nella parodontite rapidamente progressiva e nella parodontite cronica dell'adulto. *Minerva Stomatol* **39**, 439-445.
- Caton, J. G., Ciancio, S. G., Blieden, T. M., et al. (2000) Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* **71**, 521-532.
- Celenligil, H., Kansu, E., Ruacan, S., Eratalay, K. & Caglayan, G. (1993) In situ characterization of gingival mononuclear cells in rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol* **64**, 120-127.
- Chaves, E. S., Jeffcoat, M. K., Ryerson, C. C. & Snyder, B. (2000) Persistent bacterial colonization of *P. gingivalis*, *P. intermedia*, and *A. actinomycetem-comitans* in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy. *J Clin Periodontol* **27**, 897-903.
- Christersson, L. A., Emrich, L. J., Dunford, R. G. & Genco, R. J. (1986) Analysis of data from clinical studies of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* **13**, 476-487.
- Christersson, L. A., Albin, B., Zambon, J. J., Wikesjo, U. M. & Genco, R. J. (1987) Tissue localization of *A. actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J Periodontol* **58**, 529-539.
- Clark, W. B., Magnusson, I., Namgung, Y. Y. & Yang, M. C. (1993) The strategy and advantage in use of an electronic probe for attachment measurement. *Adv Dent Res* **7**, 152-157.
- Collins, J. G., Offenbacher, S. & Arnold, R. R. (1993) Effects of a combination therapy to eliminate *P. gingivalis* in refractory periodontitis. *J Periodontol* **64**, 998-1007.

- Darby, I. B., Hodge, P. J., Riggio, M. P. & Kinane, D. F. (2000) Microbial comparison of smoker and non-smoker adult and early-onset periodontitis patients by polymerase chain reaction. *J Clin Periodontol* **27**, 417-424.
- Darveau, R. P., Tanner, A. & Page, R. C. (1997) The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000* **14**, 12-32.
- Deinzer, R., Forster, P., Fuck, L., Herforth, A., Stiller Winkler, R. & Idel, H. (1999) Increase of crevicular interleukin-1 β under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *J Clin Periodontol* **26**, 1-8.
- Diehl, S. R., Wang, Y., Brooks, C. N., Burmeister, J. A., Califano, J. V., Wang, S. & Schenkein, H. A. (1999) Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol* **70**, 418-430.
- Duff, G. W. Molecular genetics of cytokines in chronic inflammatory disease: Cytokines in chronic inflammatory disease. In: Thompson, A. (ed): *The cytokine handbook*, 2.Edition, S.21-30. Academic Press Ltd., London.
- Dzink, J. L., Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (1988) The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* **15**, 316-323.
- Dzink, J. L., Gibbons, R. J., Childs, W. C. d. & Socransky, S. S. (1989) The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. *Oral Microbiol Immunol* **4**, 1-5.
- Ebersole, J. L., Taubman, M. A., Smith, D. J. & Frey, D. E. (1986) Human immune responses to oral microorganisms: patterns of systemic antibody levels to *Bacteroides* species. *Infect Immun* **51**, 507-513.
- Ehmke, B., Kress, W., Karch, H., Grimm, T., Klaiber, B. & Flemmig, T. F. (1999) Interleukin-1 haplotype and periodontal disease progression following therapy. *J Clin Periodontol* **26**, 810-813.
- Engebretson, S. P., Lamster, I. B., Herrera Abreu, M., Celenti, R. S., Timms, J. M., Chaudhary, A. G., di Giovine, F. S. & Kornman, K. S. (1999) The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* **70**, 567-573.
- Feres, M., Haffajee, A. D., Goncalves, C., Allard, K. A., Som, S., Smith, C., Goodson, J. M. & Socransky, S. S. (1999) Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (I). Effect on the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* **26**, 775-783.
- Fiehn, N. E. & Westergaard, J. (1990) Doxycycline-resistant bacteria in periodontally diseased individuals after systemic doxycycline therapy and in healthy individuals. *Oral Microbiol Immunol* **5**, 219-222.

- Fine, D. H. (1992) Incorporating new technologies in periodontal diagnosis into training programs and patient care: a critical assessment and a plan for the future. *J Periodontol* **63**, 383-393.
- Firatli, E., Kantarci, A., Cebeci, I., Tanyeri, H., Sonmez, G., Carin, M. & Tuncer, O. (1996) Association between HLA antigens and early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* **23**, 563-566.
- Flemmig, T. F., Milian, E., Karch, H. & Klaiber, B. (1998) Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *A. actinomycetemcomitans* and/or *P. gingivalis*. *J Clin Periodontol* **25**, 380-387.
- Frank, R. M. (1980) Bacterial penetration in the apical pocket wall of advanced human periodontitis. *J Periodontal Res* **15**, 563-573.
- Gabler, W. L. & Creamer, H. R. (1991) Suppression of human neutrophil functions by tetracyclines. *J Periodontal Res* **26**, 52-58.
- Galbraith, G. M., Hendley, T. M., Sanders, J. J., Palesch, Y. & Pandey, J. P. (1999) Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* **26**, 705-709.
- Genco, R. J. & Slots, J. (1984) Host responses in periodontal diseases. *J Dent Res* **63**, 441-451.
- Genco, R. J., Zambon, J. J. & Christersson, L. A. (1986) Use and interpretation of microbiological assays in periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol* **1**, 73-81.
- Genco, R. J., Allenspach-Petrzilka, G. E., Guggenheim, B., et al. (1992) Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* **63**, 338-355.
- Giedrys-Leeper, E., Selipsky, H. & Williams, B. L. (1985) Effects of short-term administration of metronidazole on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol* **12**, 797-814.
- Goene, R. J., Winkel, E. G., Abbas, F., Rodenburg, J. P., van Winkelhoff, A. J. & de Graaff, J. (1990) Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis. A report of four cases. *J Periodontol* **61**, 61-64.
- Golub, L. M., Ramamurthy, N., McNamara, T. F., et al. (1984) tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodontal Res* **19**, 651-655.
- Golub, L. M., Ramamurthy, N. S., McNamara, T. F., Greenwald, R. A. & Rifkin, B. R. (1991) tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* **2**, 297-321.

- Golub, L., McNamara, T., Ryan, M., Kohut, B., Blieden, T., Payonk, G., Sipos, T. & Baron, H. (2001) Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* **28**, 146-156.
- Gordon, J. M., Walker, C. B., Murphy, J. C., Goodson, J. M. & Socransky, S. S. (1981) tetracycline: levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part I. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. *J Periodontol* **52**, 609-612.
- Gordon, J. M. & Walker, C. B. (1993) Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. *J Periodontol* **64**, 760-771.
- Gore, E. A., Sanders, J. J., Pandey, J. P., Palesch, Y. & Galbraith, G. M. (1998) Interleukin-1 β +3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* **25**, 781-785.
- Green, L. W., Tryon, W. W., Marks, B. & Huryn, J. (1986) Periodontal disease as a function of life events stress. *J Human Stress* **12**, 32-36.
- Greenwald, R. A., Golub, L. M., Lavietes, B., Ramamurthy, N. S., Gruber, B., Laskin, R. S. & McNamara, T. F. (1987) tetracyclines inhibit human synovial collagenase in vivo and in vitro. *J Rheumatol* **14**, 28-32.
- Grossi, S. G., Zambon, J. J., Ho, A. W., Koch, G., Dunford, R. G., Machtei, E. E., Norderyd, O. M. & Genco, R. J. (1994) Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* **65**, 260-267.
- Grossi, S. G., Genco, R. J., Machtei, E. E., Ho, A. W., Koch, G., Dunford, R., Zambon, J. J. & Hausmann, E. (1995) Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* **66**, 23-29.
- Grossi, S. G., Dunford, R. G., Ho, A., Koch, G., Machtei, E. E. & Genco, R. J. (1996) Sources of error for periodontal probing measurements. *J Periodontal Res* **31**, 330-336.
- Gunsolley, J. C., Zambon, J. J., Mellott, C. A., Brooks, C. N. & Kaugars, C. C. (1994a) Maintenance therapy in young adults with severe generalized periodontitis. *J Periodontol* **65**, 274-279.
- Gunsolley, J. C., Zambon, J. J., Mellott, C. A., Brooks, C. N. & Kaugars, C. C. (1994b) Periodontal therapy in young adults with severe generalized periodontitis. *J Periodontol* **65**, 268-273.
- Gusberti, F. A., Syed, S. A. & Lang, N. P. (1988) Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. *J Clin Periodontol* **15**, 353-359.

- Haber, J., Wattles, J., Crowley, M., Mandell, R., Joshipura, K. & Kent, R. L. (1993) Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* **64**, 16-23.
- Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Smith, C. & Dibart, S. (1991) Microbial risk indicators for periodontal attachment loss. *J Periodontal Res* **26**, 293-296.
- Haffajee, A. D. & Socransky, S. S. (1994) Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* **5**, 78-111.
- Han, N. M., Xiao, X. R., Zhang, L. S., Ri, X. Q., Zhang, J. Z., Tong, Y. H., Yang, M. R. & Xiao, Z. R. (1991) Bacteriological study of juvenile periodontitis in China. *J Periodontal Res* **26**, 409-414.
- Haraszthy, V. I., Hariharan, G., Tinoco, E. M. B., Cortelli, J. R., Lally, E. T., Davis, E. & J.J., Z. (2000) Evidence for the role of highly leukotoxic *A. actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of localized juvenile and other forms of early-onset periodontitis. *J Periodontol* **71**, 912-922.
- Hart, T. C. (1994a) Genetic considerations of risk in human periodontal disease. *Curr Opin Periodontol* , 3-11.
- Hart, T. C., Shapira, L. & Van Dyke, T. E. (1994b) Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* **65**, 521-529.
- Helldén, L. B., Listgarten, M. A. & Lindhe, J. (1979) The effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* **6**, 222-230.
- Hillman, J. D. & Shivers, M. (1988) Interaction between wild-type, mutant and revertant forms of the bacterium *Streptococcus sanguis* and the bacterium *A.actinomycetemcomitans* in vitro and in the gnotobiotic rat. *Arch Oral Biol* **33**, 395-401.
- Hoffler, U., Niederau, W. & Pulverer, G. (1980) Susceptibility of *Bacterium actinomycetemcomitans* to 45 antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* **17**, 943-946.
- Ishihara, Y., Nishihara, T., Kuroyanagi, T., et al. (1997) Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontal Res* **32**, 524-529.
- Jenkins, W. M., MacFarlane, T. W., Gilmour, W. H., Ramsay, I. & MacKenzie, D. (1989) Systemic metronidazole in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* **16**, 443-450.
- Jousimies-Somer, H., Asikainen, S., Suomala, P. & Summanen, P. (1988) Activity of metronidazole and its hydroxy metabolite against clinical isolates of *A. actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol Immunol* **3**, 32-34.

- Kamma, J. J., Nakou, M. & Manti, F. A. (1995) Predominant microflora of severe, moderate and minimal periodontal lesions in young adults with rapidly progressive periodontitis. *J Periodontal Res* **30**, 66-72.
- Kamma, J. J., Nakou, M. & Baehni, P. C. (1999) Clinical and microbiological characteristics of smokers with early-onset periodontitis. *J Periodontal Res* **34**, 25-33.
- Kamma, J. J., Nakou, M. & Mitis, F. J. (2000) The clinical and microbiological effects of systemic ornidazole in sites with and without subgingival debridement in early-onset periodontitis patients. *J Periodontol* **71**, 1862-1873.
- Katz, J., Goultschin, J., Benoliel, R. & Brautbar, C. (1987) Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. *J Periodontol* **58**, 607-610.
- Kleinfelder, J. W., Müller, R. F. & Lange, D. E. (1999a) Antibiotic susceptibility of putative periodontal pathogens in advanced periodontitis patients. *J Clin Periodontol* **26**, 347-351.
- Kleinfelder, J. W., Müller, R. F. & Lange, D. E. (1999b) Intraoral persistence of *A. actinomycetemcomitans* in periodontally healthy subjects following treatment of diseased family members. *J Clin Periodontol* **26**, 583-589.
- Klouda, P. T., Porter, S. R., Scully, C., Corbin, S. A., Bradley, B. A., Smith, R. & Davies, R. M. (1986) Association between HLA-A9 and rapidly progressive periodontitis. *Tissue Antigens* **28**, 146-149.
- Kornman, K. S. & Robertson, P. B. (1985) Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis. *J Periodontol* **56**, 443-446.
- Kornman, K. S., Newman, M. G., Flemmig, T., Alvarado, R. & Nachnami, S. (1989) Treatment of refractory periodontitis with metronidazole plus amoxicillin or augmentin. *J of Dent Res* **68**, 917, abstr.403.
- Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y., di Giovine, F. S., Newman, M. G., Pirk, F. W., Wilson, T. G., Jr., Higginbottom, F. L. & Duff, G. W. (1997) The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* **24**, 72-77.
- Kornman, K. S. & di Giovine, F. S. (1998) Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* **3**, 327-338.
- Kuru, B., Yilmaz, S., Noyan, U., Acar, O. & Kadir, T. (1999) Microbiological features and crevicular fluid aspartate aminotransferase enzyme activity in early onset periodontitis patients. *J Clin Periodontol* **26**, 19-25.

- Lacroix, J. M. & Mayrand, D. (1989) The effect of subminimal inhibitory concentrations of antimicrobial agents on three bacterial mixtures. *Oral Microbiol Immunol* **4**, 82-88.
- Lang, N. P., Nyman, S., Senn, C. & Joss, A. (1991) Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health. *J Clin Periodont* **18**, 257-261.
- Lange, D. E., Plagmann, H. C., Eenboom, A. & Promesberger, A. (1977) Klinische Bewertungsverfahren zur Objektivierung der Mundhygiene. *Dtsch Zahnarztl Z* **32**, 44-47.
- Lavine, W. S., Maderazo, E. G., Stolman, J., Ward, P. A., Cogen, R. B., Greenblatt, I. & Robertson, P. B. (1979) Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile and rapidly progressing periodontitis. *J Periodontal Res* **14**, 10-19.
- Listgarten, M. A. (1976) Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol* **47**, 1-18.
- Listgarten, M. A., Lindhe, J. & Hellden, L. (1978) Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological, and histological observations. *J Clin Periodontol* **5**, 246-271.
- Loe, H., Theilade, E. & Børglum-Jensen, S. (1965) Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* **36**, 177.
- Loe, H. (1967) The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol* **38**, 610-616.
- Loe, H., Anerud, A., Boysen, H. & Morrison, E. (1986) Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* **13**, 431-445.
- Loesche, W. J. (1976) Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sciences Rev* **9**, 65-107.
- Loesche, W. J., Syed, S. A., Morrison, E. C., Kerry, G. A., Higgins, T. & Stoll, J. (1983) Metronidazole in periodontitis. I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. *J Periodontol* **55**, 325-335.
- Loesche, W. J., Syed, S. A., Schmidt, E. & Morrison, E. C. (1985) Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J Periodontol* **56**, 447-456.
- Loesche, W. J., Schmidt, E., Smith, B. A., Morrison, E. C., Caffesse, R. & Hujoel, P. P. (1991) Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. *J Periodontol* **62**, 247-257.

- Long, J. C., Nance, W. E., Waring, P., Burmeister, J. A. & Ranney, R. R. (1987) Early-onset periodontitis: a comparison and evaluation of two proposed modes of inheritance. *Genet Epidemiol* **4**, 13-24.
- Magnusson, I., Clark, W. B., Low, S. B., Maruniak, J., Marks, R. G. & Walker, C. B. (1989) Effect of non-surgical periodontal therapy combined with adjunctive antibiotics in subjects with "refractory" periodontal disease. (I). Clinical results. *J Clin Periodontol* **16**, 647-653.
- Mandell, R. L., Tripodi, L. S., Savitt, E., Goodson, J. M. & Socransky, S. S. (1986) The effect of treatment on *A. actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* **57**, 94-99.
- Marazita, M. L., Burmeister, J. A., Gunsolley, J. C., Koertge, T. E., Lake, K. & Schenkein, H. A. (1994) Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol* **65**, 623-630.
- Marsh, P. D. & Bradshaw, D. J. (1995) Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol* **15**, 169-175.
- McCulloch, C. A., Birek, P., Overall, C., Aitken, S., Lee, W. & Kulkarni, G. (1990) Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* **17**, 616-622.
- McGuire, M. K. & Nunn, M. E. (1999) Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* **70**, 49-56.
- Melnick, M., Shields, E. D. & Bixler, D. (1976) Periodontosis: a phenotypic and genetic analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **42**, 32-41.
- Michalowicz, B. S., Aeppli, D., Virag, J. G., Klump, D. G., Hinrichs, J. E., Segal, N. L., Bouchard, T. J., Jr. & Pihlstrom, B. L. (1991) Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* **62**, 293-299.
- Micheelis, W. & Reich, E. *Dritte deutsche Mundgesundheits-Studie (DMS III)*. Köln: Dt. Ärzte-Verlag; 1999.
- Mombelli, A., Gmur, R., Gobbi, C. & Lang, N. P. (1994) *A. actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment. *J Periodontol* **65**, 820-826.
- Moore, W. E., Holdeman, L. V., Smibert, R. M., Hash, D. E., Burmeister, J. A. & Ranney, R. R. (1982) Bacteriology of severe periodontitis in young adult humans. *Infect Immun* **38**, 1137-1148.

- Moore, W. E., Moore, L. H., Ranney, R. R., Smibert, R. M., Burmeister, J. A. & Schenkein, H. A. (1991) The microflora of periodontal sites showing active destructive progression. *J Clin Periodontol* **18**, 729-739.
- Moore, W. E. & Moore, L. V. (1994) The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000* **5**, 66-77.
- Müller, H. P., Eickholz, P., Heinecke, A., Pohl, S., Muller, R. F. & Lange, D. E. (1995) Simultaneous isolation of *A. actinomycetemcomitans* from subgingival and extracrevicular locations of the mouth. *J Clin Periodontol* **22**, 413-419.
- Mullally, B. H., Dace, B., Shelburne, C. E., Wolff, L. F. & Coulter, W. A. (2000) Prevalence of periodontal pathogens in localized and generalized forms of early-onset periodontitis. *J Periodont Res* **35**, 232-241.
- Murray, P. A., Burstein, D. A. & Winkler, J. R. (1989) Antibodies to *B. gingivalis* in patients with treated and untreated periodontal disease. *J Periodontol* **60**, 96-103.
- Nakagawa, M., Kurihara, H., Nishimura, F., Isoshima, O., Arai, H., Sawada, K., Nagai, A. & Murayama, Y. (1996) Immunological, genetic, and microbiological study of family members manifesting early-onset periodontitis. *J Periodontol* **67**, 254-263.
- Nishimura, F., Nagai, A., Kurimoto, K., et al. (1990) A family study of a mother and daughter with increased susceptibility to early-onset periodontitis: microbiological, immunological, host defensive, and genetic analyses. *J Periodontol* **61**, 755-762.
- Osborn, J., Stoltenberg, J., Huso, B., Aeppli, D. & Pihlstrom, B. (1990) Comparison of measurement variability using a standard and constant force periodontal probe. *J Periodontol* **61**, 497-503.
- Osborn, J. B., Stoltenberg, J. L., Huso, B. A., Aeppli, D. M. & Pihlstrom, B. L. (1992) Comparison of measurement variability in subjects with moderate periodontitis using a conventional and constant force periodontal probe. *J Periodontol* **63**, 283-289.
- Page, R. C., Altman, L. C., Ebersole, J. L., Vandesteen, G. E., Dahlberg, W. H., Williams, B. L. & Osterberg, S. K. (1983) Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol* **54**, 197-209.
- Page, R. C., Sims, T. J., Geissler, F., Altman, L. C. & Baab, D. A. (1984) Abnormal leukocyte motility in patients with early-onset periodontitis. *J Periodontal Res* **19**, 591-594.
- Page, R. C., Beatty, P. & Waldrop, T. C. (1987) Molecular basis for the functional abnormality in neutrophils from patients with generalized prepubertal periodontitis. *J Periodontal Res* **22**, 182-183.
- Page, R. C. & Schroeder, H. E. Structure and pathogenesis. In: Schluger, S., Youdelis, R., Page, R.C., Johnson, R.. (ed.): Periodontal Diseases. Basic

phenomena, clinical management, and occlusal and restorative interrelationships. Philadelphia, London: Lea&Febiger, 1990, S.183.

- Page, R. C. (1991) The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res* **26**, 230-242.
- Page, R. C. & Kornman, K. S. (1997) The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* **14**, 9-11.
- Palmer, R. M., Watts, T. L. & Wilson, R. F. (1996) A double-blind trial of tetracycline in the management of early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* **23**, 670-674.
- Palmer, R. M., Matthews, J. P. & Wilson, R. F. (1999) Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* **26**, 158-163.
- Parkhill, J. M., Hennig, B. J. W., Chapple, I. L. C., Heasman, P. A. & Taylor, J. J. (2000a) Interleukin-1 gene polymorphism and early-onset periodontitis. *J Dent Res* **79**, abstr 3011.
- Parkhill, J. M., Hennig, B. J. W., Chapple, I. L. C., Heasman, P. A. & Taylor, J. J. (2000b) Association of interleukin-1 gene polymorphism with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* **27**, 682-689.
- Pascale, D., Gordon, J., Lamster, I., Mann, P., Seiger, M. & Arndt, W. (1986) Concentration of doxycycline in human gingival fluid. *J Clin Periodontol* **13**, 841-844.
- Pavicic, M. J., van Winkelhoff, A. J. & de Graaff, J. (1991) Synergistic effects between amoxicillin, metronidazole, and the hydroxymetabolite of metronidazole against *A. actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother* **35**, 961-966.
- Pavicic, M. J., van Winkelhoff, A. J. & de Graaff, J. (1992) In vitro susceptibilities of *A. actinomycetemcomitans* to a number of antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* **36**, 2634-2638.
- Pavicic, M. J., van Winkelhoff, A. J., Douque, N. H., Steures, R. W. & de Graaff, J. (1994) Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *A. actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *J Clin Periodontol* **21**, 107-112.
- Petit, M. D., van Steenberghe, T. J., Scholte, L. M., van der Velden, U. & de Graaff, J. (1993) Epidemiology and transmission of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* among children and their family members. A report of 4 surveys. *J Clin Periodontol* **20**, 641-650.
- Preber, H., Linder, L. & Bergstrom, J. (1995) Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* **22**, 946-952.

- Pociot, F., Molvig, J., Wogensen, L., Worsaae, H. & Nerup, J. (1992) A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 β gene correlates with IL-1 β secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* **22**, 396-402.
- Rateitschak, K. H., Rateitschak, E. M. & Wolf, H. F. (1988) Parodontologie (4). Rasch fortschreitende Parodontitis. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* **98**, 51-56.
- Rawlinson, A., Dalati, M. H. N., Rahman, S., Walsh, T. F. & Fairclough, A. L. (2000) Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* **27**, 738-743.
- Renvert, S., Wikstrom, M., Dahlen, G., Slots, J. & Egelberg, J. (1990a) Effect of root debridement on the elimination of *A. actinomycetemcomitans* and *B.gingivalis* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol* **17**, 345-350.
- Renvert, S., Wikstrom, M., Dahlen, G., Slots, J. & Egelberg, J. (1990b) On the inability of root debridement and periodontal surgery to eliminate *A. actinomycetemcomitans* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol* **17**, 351-355.
- Rifkin, B. R., Vernillo, A. T., Golub, L.M. (1993) Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: A potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically-modified analogs. *J Periodontol* **64**, 819-827.
- Rosenberg, E. S., Torosian, J. P., Hammond, B. F. & Cutler, S. A. (1993) Routine anaerobic bacterial culture and systemic antibiotic usage in the treatment of adult periodontitis: a 6-year longitudinal study. *Int J Periodontics Restorative Dent* **13**, 213-243.
- Saarela, M., von Troil Linden, B., Torkko, H., Stucki, A. M., Alaluusua, S., Jousimies Somer, H. & Asikainen, S. (1993) Transmission of oral bacterial species between spouses. *Oral Microbiol Immunol* **8**, 349-354.
- Saglie, F. R., Carranza, F. A., Jr. & Newman, M. G. (1985) The presence of bacteria within the oral epithelium in periodontal disease. I. A scanning and transmission electron microscopic study. *J Periodontol* **56**, 618-624.
- Saglie, R., Newman, M. G., Carranza, F. A., Jr. & Pattison, G. L. (1982) Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in humans. *J Periodontol* **53**, 217-222.
- Sakellari, D., Goodson, J. M., Kolokotronis, A. & Konstantinidis, A. (2000) Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol* **27**, 53-60.
- Salonen, J. I. (1994) Proliferative potential of the attached cells of human junctional epithelium. *J Periodontal Res* **29**, 41-45.

- Savitt, E. D. & Kent, R. L. (1991) Distribution of *A. actinomycetemcomitans* and *P. gingivalis* by subject age. *J Periodontol* **62**, 490-494.
- Saxen, L. & Asikainen, S. (1993) Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* **20**, 166-171.
- Saxen, L. & Murtomaa, H. (1985) Age-related expression of juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* **12**, 21-26.
- Schenker, B. J. Immunosuppression: an ethiopathogenic mechanism. In: Guggenheim, B (ed.): *Periodontology today*. Basel: Karger, 1988, 178.
- Schroeder, H. E. *Orale Strukturbiologie*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 1987, 241-258.
- Schroeder, H. E. *Pathobiologie oraler Strukturen: Zähne, Pulpa, Parodont*. Basel: Karger, 1991
- Shah, H. N. & Gharbia, S. E. (1989) Ecological events in subgingival dental plaque with reference to *Bacteroides* and *Fusobacterium* species. *Infection* **17**, 264-268.
- Shapira, L., Eizenberg, S., Sela, M. N., Soskolne, A. & Brautbar, H. (1994a) HLA A9 and B15 are associated with the generalized form, but not the localized form, of early-onset periodontal diseases. *J Periodontol* **65**, 219-223.
- Shapira, L., Gordon, B., Warbington, M. & Van Dyke, T. E. (1994b) Priming effect of *P. gingivalis* lipopolysaccharide on superoxide production by neutrophils from healthy and rapidly progressive periodontitis subjects. *J Periodontol* **65**, 129-133.
- Shapira, L., Takashiba, S., Amar, S. & Van Dyke, T. E. (1994c) *P. gingivalis* lipopolysaccharide stimulation of human monocytes: dependence on serum and CD14 receptor. *Oral Microbiol Immunol* **9**, 112-117.
- Shapira, L., Schlesinger, M. & Bimstein, E. (1997) Possible autosomal-dominant inheritance of prepubertal periodontitis in an extended kindred. *J Clin Periodontol* **24**, 388-393.
- Sigusch, B., Beier, M., Klinger, G, Pfister, W. & Glockmann, E. (2001) A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol* **72**, 275-283.
- Slots, J. & Rosling, B. G. (1983) Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol* **10**, 465-486.
- Slots, J. & Genco, R. J. (1984) Black-pigmented *Bacteroides* species, *Capnocytophaga* species, and *A. actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. *J Dent Res* **63**, 412-421.

- Slots, J., Bragd, L., Wikstrom, M. & Dahlen, G. (1986) The occurrence of *A.actinomycescomitans*, *B. gingivalis* and *B. intermedius* in destructive periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol* **13**, 570-577.
- Slots, J. & Rams, T. E. (1990) Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* **17**, 479-493.
- Socransky, S. S. (1977) Microbiology of periodontal disease - present status and future considerations. *J Periodontol* **48**, 497-504.
- Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (1992) The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* **63**, 322-331.
- Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (1993) Effect of therapy on periodontal infections. *J Periodontol* **64**, 754-759.
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Goodson, J. M. & Lindhe, J. (1984) New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* **11**, 21-32.
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C. & Kent, R. L., Jr. (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* **25**, 134-144.
- Sokransky, S., Haffajee, A., Smith, C. & Duff, G. (2000) Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* **27**, 810-818.
- Soder, P. O., Frithiof, L. & Soder, B. (1990a) Spirochaetes and granulocytes at sites involved in periodontal disease. *Arch Oral Biol* **35 Suppl**, 197s-200s.
- Soder, P. O., Frithiof, L., Wikner, S., Wouters, F., Engstrom, P. E., Rubin, B., Nedlich, U. & Soder, B. (1990b) The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J Periodontol* **61**, 281-288.
- Stashenko, P., Fujiyoshi, P., Obernesser, M. S., Prostack, L., Haffajee, A. D. & Socransky, S. S. (1991) Levels of interleukin-1 β in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* **18**, 548-554.
- Suzuki, J. B., Risom, L., Falkler, W. A., Jr., Collison, C. & Bowers, G. (1985) Effect of periodontal therapy on spontaneous lymphocyte response and neutrophil chemotaxis in localized and generalized juvenile periodontitis patients. *J Clin Periodontol* **12**, 124-134.
- Suzuki, J. B. (1988) Diagnosis and classification of the periodontal diseases. *Dent Clin North Am* **32**, 195-216.
- Terranova, V. P., Franzetti, L. C., Hic, S., DiFlorio, R. M., Lyall, R. M., Wikesjo, U. M., Baker, P. J., Christersson, L. A. & Genco, R. J. (1986) A biochemical

approach to periodontal regeneration: tetracycline treatment of dentin promotes fibroblast adhesion and growth. *J Periodontal Res* **21**, 330-337.

- Theilade, E. (1986) The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* **13**, 905-911.
- Tolo, K. & Schenck, K. (1985) Activity of serum immunoglobulins G, A, and M to six anaerobic, oral bacteria in diagnosis of periodontitis. *J Periodontal Res* **20**, 113-121.
- Tsai, C. C., Ho, Y. P. & Chen, C. C. (1995) Levels of interleukin-1 β and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol* **66**, 852-859.
- Van der Velden, U., Abbas, F., Van Steenberghe, T. J., De Zoete, O. J., Hesse, M., De Ruyter, C., De Laat, V. H. & De Graaff, J. (1989) Prevalence of periodontal breakdown in adolescents and presence of *A. actinomycetem-comitans* in subjects with attachment loss. *J Periodontol* **60**, 604-610.
- Van Dyke, T. E., Horoszewicz, H. U., Cianciola, L. J. & Genco, R. J. (1980) Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis. *Infect Immun* **27**, 124-132.
- van Steenberghe, T. J., Van der Velden, U., Abbas, F. & de Graaff, J. (1991) Microflora and bacterial DNA restriction enzyme analysis in young adults with periodontitis. *J Periodontol* **62**, 235-241.
- van Steenberghe, T. J., van der Velden, U., Abbas, F. & de Graaff, J. (1993) Microbiological and clinical monitoring of non-localized juvenile periodontitis in young adults: a report of 11 cases. *J Periodontol* **64**, 40-47.
- van Winkelhoff, A. J., Rodenburg, J. P., Goene, R. J., Abbas, F., Winkel, E. G. & de Graaff, J. (1989) Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of *A.actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* **16**, 128-131.
- van Winkelhoff, A. J., Tjihof, C. J. & de Graaff, J. (1992) Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *A. actinomycetem-comitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* **63**, 52-57.
- Winkelhoff van, A. J., Pavicic, M. J. A. M. P. & Graaff de, J. *Antibiotics in periodontal therapy*. In: Lang, N.P., Karring, T. (ed.): Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology. London: Quintessence; 1994:258.
- Vincent, J. W., Suzuki, J. B., Falkler, W. A., Jr. & Cornett, W. C. (1985) Reaction of human sera from juvenile periodontitis, rapidly progressive periodontitis, and adult periodontitis patients with selected periodontopathogens. *J Periodontol* **56**, 464-469.
- Walker, C. B. (1996) The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol 2000* **10**, 79-88.

- Westergaard, J., Frandsen, A. & Slots, J. (1978) Ultrastructure of the subgingival microflora in juvenile periodontitis. *Scand J Dent Res* **86**, 421-429.
- White, D. & Mayrand, D. (1981) Association of oral Bacteroides with gingivitis and adult periodontitis. *J Periodontal Res* **16**, 259-265.
- Wilson, M. E., Zambon, J. J., Suzuki, J. B. & Genco, R. J. (1985) Generalized juvenile periodontitis, defective neutrophil chemotaxis and *B. gingivalis* in a 13-year-old female. A case report. *J Periodontol* **56**, 457-463.
- Winkel, E. G., van Winkelhoff, A. J. & van der Velden, U. (1998) Additional clinical and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol* **25**, 857-864.
- Winkel, E. G., van Winkelhoff, A. J., Barendregt, D. S., van der Weijden, G. A., Timmerman, M. F. & van der Velden, U. (1999) Clinical and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis. A randomised double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* **26**, 461-468.
- Yano-Higuchi, K., Takamatsu, N., He, T., Umeda, M. & Ishikawa, I. (2000) Prevalence of *B. forsythus*, *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in subgingival microflora of Japanese patients with adult and rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* **27**, 597-602.
- Yavuzylmaz, E., Yamalik, N., Bulut, S., Ozen, S., Ersoy, F. & Saatci, U. (1995) The gingival crevicular fluid interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α levels in patients with rapidly progressive periodontitis. *Aust Dent J* **40**, 46-49.
- Zambon, J. J. (1985) *A. actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J Clin Periodontol* **12**, 1-20.
- Zambon, J. J., Slots, J. & Genco, R. J. (1983) Serology of oral *A. actinomycetemcomitans* and serotype distribution in human periodontal disease. *Infect Immun* **41**, 19-27.

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. J.-P. Bernimoulin möchte ich für die Überlassung des Themas und die Aufnahme ins Graduiertenkolleg, in dessen Rahmen ich diese Studie durchführen konnte, herzlich danken. Des Weiteren möchte ich für sein stetes Interesse am Fortschreiten dieser Arbeit und seine Unterstützung der Studie vor der Ethikkommission danken.

In diesem Zusammenhang sei der Ethikkommission der HU Berlin für die Genehmigung dieser Studie gedankt.

Mein Dank gilt auch Dr. P. Purucker, Dr. S. Hägewaldt, Dr. Th. Dietrich, Dr. B. Riep und Dr. A. Friedmann, die sich bei den Diskussionen über das Design der Studie wertvoll eingebracht haben und mitgeholfen haben Patienten zu rekrutieren.

Frau Dr. Küchler vom Institut für Biometrie gilt ebenso mein Dank für die ausführliche Erläuterung statistischer Fragen.

Weiterhin möchte ich allen Kollegen und Freunden danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Der Firma Hain Diagnostika GmbH, Nehren, sei gedankt für die Durchführung der IL-1-Tests und dem Labor der Wybert GmbH elmex Forschung, Lörrach, für die Durchführung der Meridol[®] DNS-Tests.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß die vorliegende Dissertation von mir selbst ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Claudia Christan