

Effektivitätsvergleich von zwei Therapiemodifikationen mit einem BluLase Dioden-Laser und Photodynamischer Therapie (PDT) sowie einem BluLase Dioden-Laser bei der nicht chirurgischen Parodontaltherapie -eine mikrobiologische Studie-

Forschungsbericht der Molthera GmbH

Autor: Univ.-Prof. Dr. Wolf-D. Grimm

EFFEKTIVITÄTSVERGLEICH VON ZWEI THERAPIEMODIFIKATIONEN MIT EINEM BLULASE DIODEN-LASER UND PHOTODYNAMISCHER THERAPIE (PDT) SOWIE EINEM BLULASE DIODEN-LASER BEI DER NICHT CHIRURGISCHEN PARODONTALTHERAPIE	1
-EINE MIKROBIOLOGISCHE STUDIE-	1
INLEITUNG UND LITERATURÜBERBLICK	1
KLINISCHE STUDIEN ZUM ADJUVANTEN LASEREINSATZ IN DER MARGINALEN PARODONTITISTHERAPIE	4
<i>Nd: YAG-Laser:</i>	<i>6</i>
<i>Erbium YAG-Laser:.....</i>	<i>6</i>
<i>Dioden-Laser:.....</i>	<i>8</i>
GESCHICHTE UND DEFINITION DER PHOTODYNAMISCHEN THERAPIE.....	9
<i>Photosensibilisatoren.....</i>	<i>10</i>
<i>Wirkmechanismus der photodynamischen Therapie.....</i>	<i>11</i>

<i>Photosensibilisator und Nachweisfarbstoffe</i>	13
<i>Anwendungsgebiete der photodynamischen Therapie</i>	14
<i>Bakterielle Erkrankungen in der Zahnheilkunde und Problematik der bestehenden Therapieverfahren</i>	14
MIKROBIOLOGISCHE TECHNIKEN ZUR SUBGINGIVALEN BIOFILM-DIAGNOSTIK IN DER PARODONTOLOGIE	15
<i>Konventionelle und immunologische Verfahren</i>	17
<i>Molekularbiologische Nachweisverfahren</i>	18
<i>Charakteristika der mit „sehr hoch“ bezeichneten parodontalpathogenen Mikroorganismen</i>	23
ZIELSTELLUNG	27
<i>Eigene Vorarbeiten</i>	33
<i>Wissenschaftlich-technisches Risiko</i>	33
<i>Wirtschaftliches Risiko</i>	33
<i>Marktpotenzial, Marktumfeld, wirtschaftliche und wissenschaftliche Konkurrenzsituation</i>	34
MATERIALIEN UND METHODEN	36
PATIENTEN	36
VORBEHANDLUNG.....	36
STUDIENDESIGN	37
VERWENDETE FARBSTOFFKOMBINATION IN DER UNTERSUCHUNGSGRUPPE III, BLUELASE-PHOTODYNAMISCHE THERAPIE / NEWTRON®:.....	43
BEHANDLUNGSABLAUF.....	44
MIKROBIOLOGIE	44
STATISTISCHE AUSWERTUNG	45
<i>Mikrobiologische Endpunkte</i>	45
<i>Klinische Endpunkte:</i>	46
ERGEBNISSE	47
DEMOGRAPHISCHE DATEN	47
MIKROBIOLOGISCHE ENDPUNKTE.....	51
<i>Mikrobiologische Zusammensetzungen in den beiden Testgruppen</i>	51
<i>Varianzanalyse der Markerkeime in jeder Behandlungsgruppe über die Untersuchungszeiträume</i>	55
<i>Zusammenfassende Wertung der mikrobiologischen Endpunkte</i>	63
KLINISCHE ENDPUNKTE.....	64

<i>Eingangsuntersuchung („Baseline“)</i>	65
<i>Signifikante Veränderungen der klinischen Endpunkte zwischen den beiden Therapiegruppen</i>	68
<i>Veränderungen der klinischen Endpunkte über alle Zeiträume</i>	71
DISKUSSION	73
STUDY DESIGN.....	73
MIKROBIOLOGISCHES TESTVERFAHREN.....	74
EFFEKTIVITÄT EINER ADJUVANTEN LASERGESTÜTZTEN WURZELOBERFLÄCHENBEARBEITUNG IM VERGLEICH MIT DER PHOTODYNAMISCHEN THERAPIE	76
SCHLUSSFOLGERUNGEN	83
ZUSAMMENFASSUNG	85
LITERATUR	86

Einleitung und Literaturüberblick

Parodontale Erkrankungen stellen infektiöse Erkrankungen, bewiesen durch die bahnbrechenden Untersuchungen von Loe et al. (1986) und Page (1999), des Zahnhalteapparats dar, die durch eine Destruktion des Parodonts, inklusive des parodontalen Faserapparates, des Zements, des Alveolarknochens und der Gingiva gekennzeichnet sind (Abb.1).

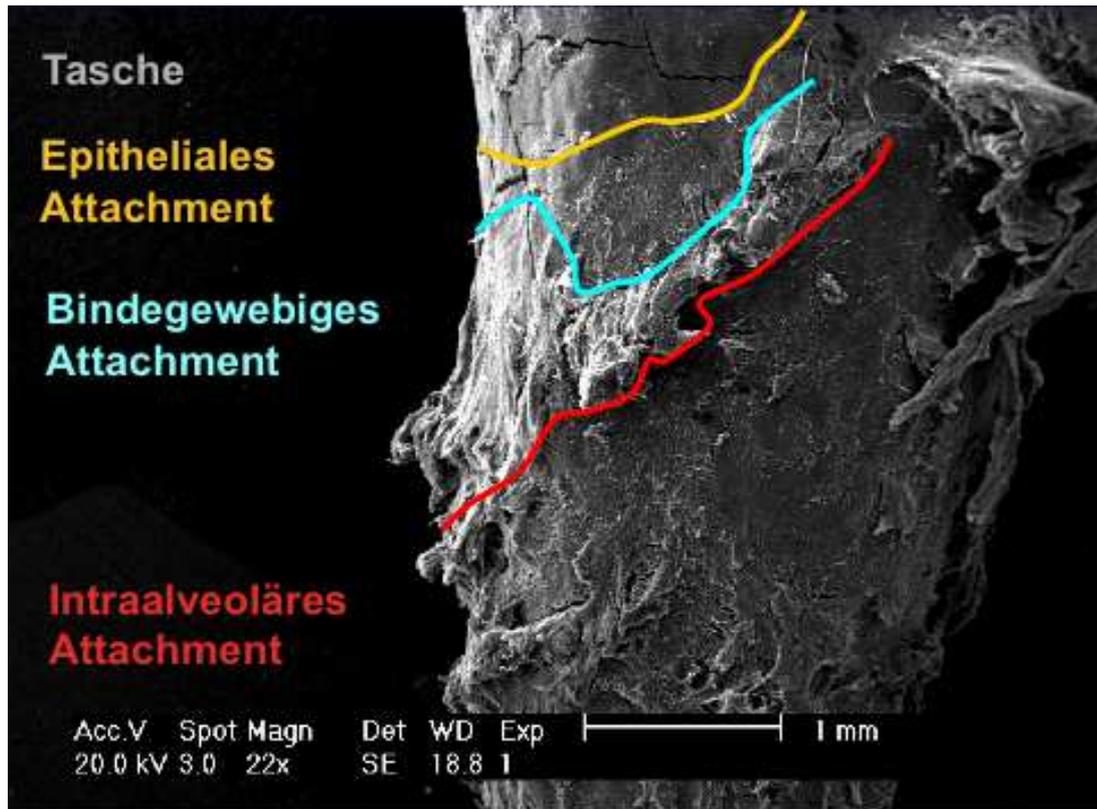


Abb. 1: REM-Darstellung der Wurzeloberfläche mit der Darstellung der Grenzlinien des epithelialen Attachments, des bindegewebigen Attachments und des intraalveolären Attachments (Gassmann und Grimm, 2006)

Die marginale Parodontitis ist eine opportunistische Infektion (Abb. 2), die durch ein überwiegend gramnegatives, anaerobes Keimspektrum hervorgerufen wird, das eine chronische Entzündung des Zahnhalteapparates verursacht (Socransky and Haffajee 1991).

Als Folge der persistierenden Entzündung ist der fortschreitende Verlust von parodontalem Gewebe und Attachment zu beobachten.

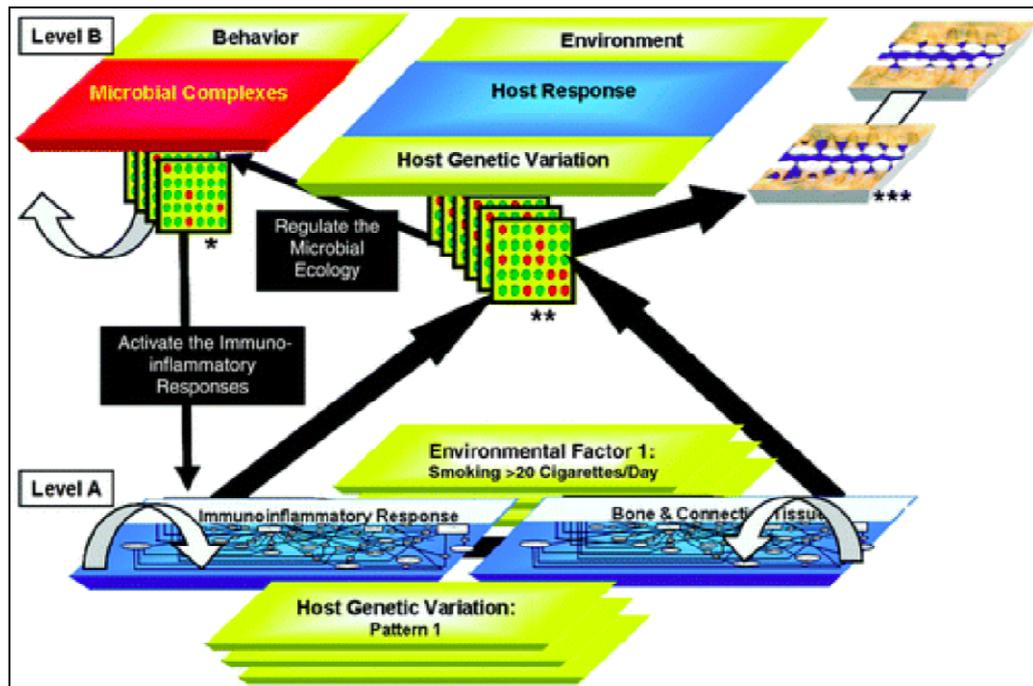


Abb. 2: Ätiopathogenese-Konzept der marginalen Parodontitis nach Kornman (2010)

Die Parodontitis ist in Übereinstimmung mit internationalen epidemiologischen Untersuchungen der Hauptgrund für den Zahnverlust nach dem 35. Lebensjahr.

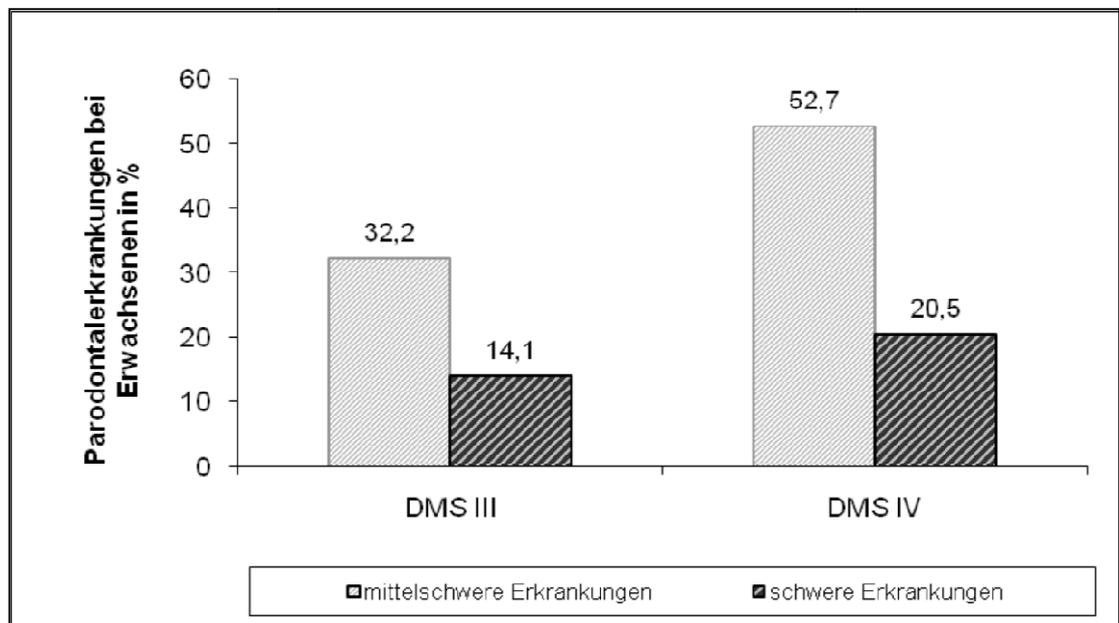


Abb. 3: Entwicklung der mittelschweren und schweren Parodontalerkrankungen bei 35 bis 44-jährigen Erwachsenen von 1997 bis 2007 in % (vgl. Dritte und Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III, IV) des Instituts der Deutschen Zahnärzte (IDZ) im Auftrag der Bundeszahnärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, November 2006).

Ausgehend von epidemiologischen Studien (Abb. 3) liegt die Prävalenz der chronischen marginalen Parodontitis der erwachsenen Bevölkerung über 35 Jahren in Deutschland bei ca. 40-45%, wobei ca. 53% dieser Altersgruppe an einer mittelschweren und ca. 21% an einer schweren Form der Parodontitis leiden. Aber auch bei 15-jährigen Jugendlichen konnten bereits mittelschwere (ca. 13%) sowie schwere (ca. 1%) Formen der Parodontitis beobachtet werden. Bei älteren Menschen (Senioren) weist fast jeder zweite entzündlich-destruktive Veränderungen (mittelschwer / schwer) des Zahnhalteapparates auf (DMS, 2006). Diese Untersuchungsergebnisse werden von epidemiologischen Erhebungen der American Academy of Periodontology bestätigt, die ca. 57% aller Zahnverluste der marginalen Parodontitis im Verhältnis zu anderen Ursachen zuweisen (AAP, 2005).

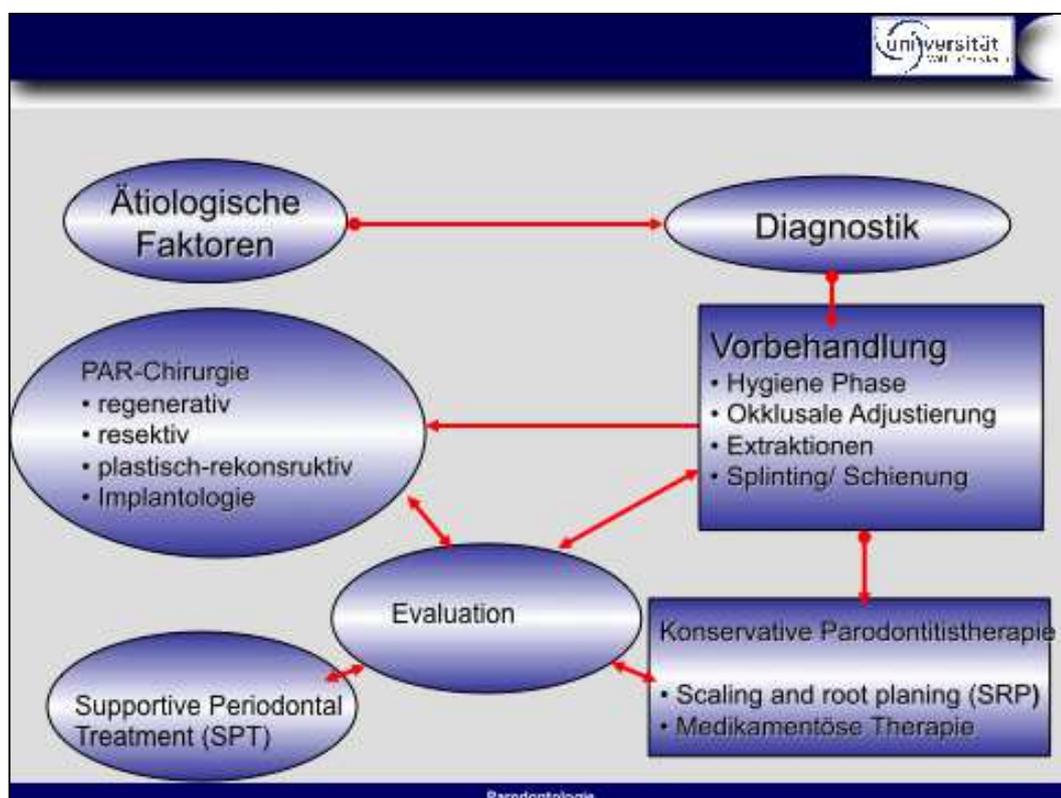


Abb. 4: Risikofaktoren-orientierte parodontologische Therapiestrategie (Grimm et al., 2008)

Die jährlichen Behandlungskosten beziffern sich in Deutschland auf ca. 500 Millionen Euro (Pretzl et al. 2009). Diese Zahlen beinhalten keine Therapiekosten für mit Parodontitis mittelbar und unmittelbar assoziierte Krankheitsbilder, wie Diabetes mellitus, Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sowie des Respirationstrakts. Daraus lässt sich ableiten, dass die chronisch marginale Parodontitis gesundheitspolitisch einen hohen Kostenfaktor für Krankenkassen und

andere Versicherungsträger darstellt. Innerhalb dieser Therapiekosten nimmt die antiinfektiöse konservative Parodontaltherapie den höchsten Anteil zur Behandlung der chronischen marginalen Parodontitis in Anspruch.

Durch eine kausale Therapie (Abb. 4) kann eine Progression der Erkrankung verhindert werden (Grimm 2008, 2011, Sastravaha et al. 2004). Daher ist die supra- und subgingivale Zahnstein- und Plaqueentfernung das primäre Ziel einer ursachenorientierten Parodontaltherapie, die auf eine Zerstörung des subgingivalen Biofilms sowie eine Minimierung der parodontopathogenen Keime abzielt (Grimm 1999, Westfelt 1996). Durch Scaling und Wurzelglättung können Konkremente, bakterielle Biofilme und Endotoxine effektiv von den Wurzeloberflächen entfernt werden. Instrumentierungsarten sind Hand- sowie Schall- beziehungsweise Ultraschallscaling (Drisko 1998, Oda et al. 2004, Sastravaha et al. 2005, Caruso et al. 2008).

Der Einsatz der maschinellen Scalingsysteme hat sich in Übereinstimmung mit den Untersuchungen auch deshalb etabliert, weil dadurch eine für das zahnärztliche Behandlungsteam leichtere, weniger ermüdende und effizientere Reinigung der Wurzeloberflächen ermöglicht wird (Drisko et al. 1995, Oda et al. 2004).

Klinische Studien zum adjuvanten Lasereinsatz in der marginalen Parodontitistherapie

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden Instrumente entwickelt, die den heute gebräuchlichen Handinstrumenten sehr ähnlich sind (Hohlfeld und Wachtel 1990). Sie gelten heute noch als Mittel der Wahl bei der Bearbeitung von Wurzeloberflächen (Stassinakis et al. 1995, Kocher, 1994). Dabei unterscheidet man zwischen *Scaling* und *Root Planing*. *Scaling* wird definiert als das Entfernen der supragingivalen, weichen und harten bakteriellen Beläge und aller subgingivaler Konkremente. Unter *Root Planing* versteht man das Entfernen des zytotoxisch kontaminierten Zements bzw. Dentins sowie eine Glättung der Wurzeloberfläche (Zappa et al. 1991, Kocher 1990).

Lange Zeit wurde außer der Taschenreinigung auch eine glatte Oberfläche der Zahnwurzel gefordert. Durch die bestmögliche Wurzelglättung sollte der Therapieerfolg sichergestellt werden. Es wurde angenommen, dass in Grübchen und Kerben der Wurzeloberfläche auch bakterielle Endotoxine zurückbleiben können. Durch die konsequente Glättung sollte die Rekolonisation verzögert oder sogar vollständig verhindert werden (Kocher 1990, 2001). In der Literatur bestehen heute kontroverse Meinungen darüber, wie weit bei der Wurzelreinigung neben der

Entfernung von Plaque, Zahnstein und Konkrementen auch endotoxinhaltiges oder infiziertes Zement zu entfernen bzw. die Wurzeloberfläche zu glätten sei (Vitkov 2002, 2005). Daly et al. (1982) wiesen in ihren Untersuchungen Bakterien im Zement und im Dentin nach. Auch andere Autoren bestätigten Endotoxine im Zement (Cobb, 2008, Cugini et al. 2000, Haffajee et al. 2003, 2008). Alle empfahlen das radikale Entfernen der befallenen Zementschichten. Unterstützt wurde diese Forderung nach konsequentem Abschaben der Wurzeloberfläche durch Untersuchungen von Schröder und Rateitschak-Plüss (1983), die auf der Wurzeloberfläche Resorptionslakunen von 30-80µm Tiefe fanden. Diese Lakunen enthielten Bakterien, die bei einer nur oberflächlichen Wurzelreinigung eine Reinfektion der Tasche auslösen könnten. Ergebnisse neuerer Studien zeigten, dass die Forderung nach einer sehr glatten Wurzeloberfläche für ein gutes Behandlungsergebnis nicht zwingend notwendig ist. Studien von Hughes und Smales (1986), Hughes et al. (1988) und Nakib et al. (1982) wiesen nach, dass Endotoxine nicht in das Wurzelzement eindringen, sondern oberflächlich dem Zement anhaften. Auch Moore et al. (1986) zeigten, dass nur kleine Mengen zytotoxischen Materials tief in die Wurzeloberfläche integriert und Endotoxine wie Lipopolysaccharide nur relativ locker auf der Zementoberfläche aufgelagert sind und abgespült werden können. Oberholzer et al. (1996) konnten im Vergleich von geglätteten und künstlich aufgerauten Oberflächen keinen Unterschied im klinischen Ergebnis in Bezug auf Attachmentgewinn und Sondierungstiefenverringerng erkennen. Die Gingivazellen konnten sich auch auf rauhen Wurzeloberflächen wieder anlagern, solange die Entzündungsfreiheit aufrecht erhalten wurde (Meyer 1986). Schon 1956 zeigte Waerhaug in einem Tierexperiment, dass die Anlagerung des Epithels nicht nur durch die Oberflächenstruktur bestimmt wird. Dabei wurden die Wurzeloberflächen mit groben Diamanten bearbeitet. Die histologischen Untersuchungen zeigten deutlich, dass die Wundheilung unabhängig von der Wurzeloberflächenmorphologie erfolgte (vgl. auch Kocher (2005). Dies wird auch unterstrichen durch neuere Untersuchungen an Implantaten. Blatt (2008) stellte in einer ultramorphologischen Untersuchung nach der Bearbeitung verschiedener Titanoberflächen mit Küretten, Nd:YAG-Laser und Ultraschallscaler fest, dass alle angewandten Instrumente, die Oberflächen der Ti- und der Ta-Abutments beschädigten, während dies bei den Nioboberflächen fast nur durch die Anwendung des Lasers auftrat. Somit sind Küretten und Ultraschallscaler bei moderatem Auflagedruck durchaus zur Reinigung von Abutments mit Nioboberflächen geeignet, verursachen auf Ti- und

Ta- Oberflächen jedoch so große Schäden, dass ihre Anwendung hier nicht empfohlen werden kann. Der Laser stellt für alle drei Oberflächen keine Therapiealternative dar.

Da die Reinigung der Wurzeloberflächen mit Küretten oft mühsam und zeitraubend ist, wurde in den vergangenen Jahren immer wieder nach Möglichkeiten gesucht, die klassischen Handinstrumente durch maschinell getriebene Geräte zu ersetzen (Yukna et al. 1997).

Verschiedene Lasersysteme, technisch unterschiedlich aufgebaut, mit verschiedenen Arbeitsweisen und unterschiedlichen Wellenlängen fanden Verwendung in der konservativen PAR-Therapie (Literatur-Übersichten siehe Aoki et al. 2004, Cobb 2006).

Nd: YAG-Laser:

Ein Nd:YAG-Laser (kurz für Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) ist ein Festkörperlaser, der als aktives Medium einen Neodym-dotierten YAG-Kristall verwendet und meist infrarote Strahlung mit der Wellenlänge 1064nm emittiert. Weitere Übergänge existieren bei 946nm, 1320nm und 1444nm. Es ist mit diesem Laser möglich, hohe Leistungen (bis zu 10kW in Serienlasern) zu erreichen. Es ist sowohl kontinuierlicher (CW, für engl. *continuous wave*), wie auch ein gepulster Betrieb möglich. Nd:YAG-Laser werden beispielsweise zur Inzision bei mukogingivalchirurgischen Eingriffen, z.B. bei der Frenulotomie und der Frenektomie, zur Vorbereitung des Transplantatbettes für das freie Schleimhauttransplantat sowie zur Exzision pathologischer Weichteilveränderungen eingesetzt. Weiterhin eignet sich der Nd:YAG-Laser auch gut für abtragende und modellierende Maßnahmen, wie z.B. der externen Gingivektomie, der Gingivoplastik, der Entfernung von Epuliden oder der Entepithelisierung des parodontalen Lappens.

Der Nd:YAG-Laser eignet sich wegen seiner Nebenwirkungen (Slot et al. 2009), der thermischen Überhitzung der Wurzeloberflächen nicht zu einer effektiven Entfernung der Konkremente von Wurzeloberflächen und sollte deshalb zur nicht chirurgischen Parodontistherapie nicht angewendet werden.

Erbium YAG-Laser:

Ein etablierter Laser in der Parodontalthherapie ist der Erb:YAG-Laser. Der Erbium YAG-Laser ist sowohl für die Bearbeitung von Hartgewebe als auch für die

Weichgewebebearbeitung geeignet und ist damit aufgrund der fehlenden thermischen Pulpabelastung für den Einsatz in der konservativen PAR-Therapie geeignet (Aoki et al., 2000, Cobb 2006, Schwarz et al., 2003). Dieses Laser-System besitzt eine feine, flexible Glasfaser, die effektiv in parodontale Taschen eingebracht werden kann. Die Erbiumwellenlänge ist als einzige in der Lage, Hartgewebe substantiell abzutragen. Die Wellenlänge des Er:YAG-Lasers (2,940 nm) stimmt mit der Hauptabsorption von Wasser überein, was zu einem thermo-mechanischen Ablationsvorgang führt. Dadurch ist mit dem Er:YAG-Laser eine effiziente Konkremententfernung ohne thermisch bedingte Nebenwirkungen an der Zahnhartsubstanz möglich. Bei geeigneten Parametereinstellungen werden zwar Konkreme ablatiert, die Dentinoberfläche aber weitgehend geschont (Schwarz et al. 2001, Folwaczny et al. 2001). Schwarz et al. (2001) zeigten dabei aber immer größer werdende kraterähnliche Wurzelzement-Defekte mit steigender Energie bei *in vitro* behandelten Oberflächen. Dagegen wiesen die *in vivo* bearbeiteten Wurzeloberflächen eine homogene Morphologie auf, die nicht mit steigender Energiedosis korrelierte. Histologische Ergebnisse von Sculean et al. (2004) und Folwaczny et al. (2000) zeigten, dass die Effektivität des Lasers bei der Entfernung subgingivaler Konkreme vergleichbar ist mit handinstrumentellen Wurzeloberflächenbearbeitungen. Allerdings sollte ein bestimmter Bestrahlungswinkel von 15-20 Grad zur Wurzeloberfläche eingehalten werden. Dies erweist sich als schwierig in Furkations- und Approximalbereichen. Dies verdeutlicht auch Eberhard et al. (2003), indem gezeigt wurde, dass mit dem Er:YAG-Laser eine schonendere Behandlung erzielt werden kann als mit konventionellen Handinstrumenten. Frentzen et al. (2002) fanden dagegen bei Erb:YAG Laserbehandlung gegenüber herkömmlichem Scaling einen erhöhten Zahnhartsubstanzabtrag, sowie eine deutlichere Anrauhung der behandelten Oberfläche. Bei einer *in vitro*-Vergleichsstudie von Aoki et al. (2000) zwischen Er:YAG-Laser- und Ultraschallscaling konnte bei beiden Verfahren eine gleiche Effizienz bei der Konkremententfernung festgestellt werden. Beim Erb:YAG- Laser waren jedoch etwas rauhere Oberflächen erkennbar und es konnten thermale und strukturelle Veränderungen der Wurzeloberfläche beobachtet werden. Im direkten Vergleich untersuchten Israel et al. (1997) die Auswirkung von CO₂-, Nd:YAG- und Erb:YAG-Laserbehandlung auf *in vitro*-Wurzeloberflächen. Hier konnte genauso wie bei Eberhard et al. (2003) eine schonende Arbeitsweise der Erb-YAG-Lasers bezüglich Anrauhung der Wurzeloberfläche und Freilegung kollagener Fasern demonstriert werden.

In wissenschaftlichen Studien von Gutknecht et al. (1997), Cobb et al. (1992), Lin et al. (1991) wurde die bakterizide Wirkung zahlreich bestätigt. Ando et al. (1996) zeigten in einer *in vitro* Arbeit die antibakterielle Wirkung des Erb:YAG- Lasers auf parodontalpathogene Bakterien. Im Vergleich zu nicht mit Laserbestrahlung behandelten Bakterien-Agarplatten zeigten jene, die bestrahlt wurden einen deutlicheren bakteriziden Effekt. Auch Folwaczny et al. (2003) untersuchten die antibakterielle Wirkung des Erb:YAG-Lasers in einer *in vitro*-Studie. In der bakteriologischen Auswertung konnte eine hohe bakterizide Wirkung des Erb:YAG-Lasers auf die untersuchten Keime nachgewiesen werden. Ishikawa et al. (2003) konnten ebenfalls einen hohen antibakteriellen Effekt bei der Behandlung mit dem Erb:YAG-Laser und eine Reduktion von Lipopolysachariden feststellen. Genauso demonstrierten Tomasi et al. (2006) bei der Parodontitisbehandlung zwischen Erb:YAG-Laser und Ultraschall eine bei beiden Therapieverfahren gleich reduzierte subgingivale Mikroflora.

Gold und Vilaridi (1994) zeigten, dass infiziertes Epithelgewebe durch Bestrahlung der Taschenwand abgetragen werden konnte. Einen bisher neuen interessanten Aspekt haben Crespi et al. (2006) in einer *in vitro*-Studie gezeigt. Das Ergebnis zeigte, dass an der mit Erb:YAG-Laser behandelten Oberfläche eine signifikant höhere Fibroblastenzellichte angesiedelt war als an den Oberflächen der anderen Untersuchungs-Gruppen. Einen ähnlichen Einfluss der Erb:YAG-Laserbestrahlung auf das Fibroblastenattachement konnten Schoop et al. (2001, 2002) feststellen. Am förderlichsten für das Fibroblastenattachement ist nach Feist et al. (2003) eine Behandlung bei 60 mJ und 10 Hz. Schwarz et al. (2003) konnten in einer weiterführenden Untersuchung zeigen, dass parodontal erkrankte Wurzeloberflächen nach Erb:YAG-Lasertherapie in Kulturen humaner PDL-Fibroblasten eine entscheidend höhere Biokompatibilität als nach handinstrumenteller oder Ultraschallreinigung aufwiesen. Die hohe Eindringtiefe birgt aber auch die Gefahr, das umliegende Gewebe zu stark zu schädigen. Es muss also sorgfältig mit Energie und Bestrahlung umgegangen werden.

Dioden-Laser:

In der Suche nach einer effizienteren und vor allem mehr atraumatischen Technik zur Bearbeitung der Wurzeloberflächen wurde der Einsatz von Dioden Lasersystemen als weitere Alternative für die Therapie der erkrankten Parodontien untersucht (Schwarz et al. 2008, Andersen et al. 2007, de Oliveira et al. 2009). Der

DioBluLaser besitzt mit einer Wellenlänge von 810 – 980nm ein ähnliches Absorptionsspektrum wie der Nd:YAG-Laser. Der Unterschied besteht in seiner geringeren Effizienz aufgrund seiner thermischen Wirkungsweise. Aufgrund dieses antibakteriellen Effekts der Laserstrahlung ist der DioBluLaser (810-980nm) sowohl bei der Parodontitis- als auch bei der Periimplantitistherapie eingesetzt und untersucht worden (Moritz et al. 1997, 1998; Bach et al. 2000). Der Dioden-Laser ist für den Einsatz am Weichgewebe geeignet und hat einen zusätzlichen bakteriziden Effekt, kann aber nicht die bakteriell infizierten Ablagerungen auf der Wurzeloberfläche entfernen (Moritz A. et al., 1997; Harris and Yessik 2004). Eine bakterizide Wirkung wurde von Moritz et al. (1997) bewiesen. Beim Einsatz des DioBluLasers (810nm) wurden aus histologischer Sicht keine signifikanten Beschädigungen im Bindegewebe, Pulpa oder Knochen festgestellt. Voraussetzung für solche Ergebnisse war auch hier die richtige Leistungseinstellung am Laser (Moritz et al. 1997). Auch die Wellenlänge von 980nm ergab einen zusätzlichen Effekt im Rahmen der konservativen Parodontitis-Therapie. Die antibakterielle Wirkung dieser Wellenlänge wurde bei Patienten mit aggressiven Parodontitiden bestätigt. Diese Wellenlänge führt zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Parameter (Kamma et al. 2003).

Von Bach et al. (2000) gibt es eine Fünf-Jahresstudie, welche den Einsatz eines DioBluLasers durch seinen zusätzlichen bakteriziden Effekt in der Periimplantitisbehandlung untermauert.

Geschichte und Definition der photodynamischen Therapie

Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts wurden erste Erkenntnisse über photodynamische Reaktionen gegenüber Prokaryonten und Eukaryonten gewonnen. Im Jahre 1900 legte der Medizinstudent Raab (77) den Grundstein für die wissenschaftliche Untersuchung photodynamischer Erscheinungen. Im Rahmen seiner Dissertation am pharmakologischen Institut der Königlichen Universität zu München konnte er zeigen, dass die Toxizität von Acridinhydrochlorid gegenüber Pantoffeltierchen (*Paramecium caudatum*) von der Lichtintensität abhängig war, mit welcher die Probenansätze belichtet wurden. Obwohl der genaue Wirkmechanismus damals noch unbekannt war, führten sein Doktorvater, v. Tappeiner und Jesionek im Jahr 1903 [98] erste Behandlungsversuche am Menschen mit Eosin als photoaktiver Substanz bei Hautkrebs, Tuberkulose und Syphilis durch. Später

konnten v. TAPPEINER und JODLBAUER [99] zeigen, dass die toxischen Effekte durch Bestrahlung nicht auf eine Wärmeentwicklung zurückzuführen waren, sondern auf sauerstoffabhängige Prozesse. Dafür formulierten sie im Jahr 1904 erstmals den Begriff „photodynamische Reaktion“. Unter Photodynamischer Therapie (PDT) versteht man die Beeinflussung von Zellen durch Licht unter Verwendung eines Photosensibilisators in Gegenwart von Sauerstoff. Die Rolle des Photosensibilisators besteht in der Übertragung der Lichtenergie auf Sauerstoff. Durch die Energiezufuhr wird der molekulare Sauerstoff zu toxischem Singulett-Sauerstoff angeregt. Diese Sauerstoff-Spezies oxidiert die unmittelbare Umgebung und induziert dadurch apoptotische bzw. nekrotische Prozesse, die ein Absterben der Zielzellen bewirken [Hsi et al. 1999, Puolakkainen, Schroder 1990).

Photosensibilisatoren

Porphyrine sind bereits seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt. Das Hämatoporphyrin, ein eisenfreier Hämoglobinabkömmling, wurde erstmalig durch Scherer (1841) bei Blutuntersuchungen entdeckt, allerdings erst 1871 durch Hoppe-Seyler als solches benannt. Hausmann am Physiologischen Institut der Hochschule für Bodenkultur in Wien übertrug seine Erfahrungen mit fluoreszierenden Blattfarbstoffen auf das Hämatoporphyrin. Durch experimentelle Untersuchungen im Jahr 1911 entdeckte Hausmann die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins in Kombination mit Licht, welches 1955 von Schwartz et al. als vielfältiges Gemisch therapeutisch wirksamer sowie unwirksamer Porphyrine identifiziert wurde. Der Farbstoff muss sich an den Bakterien anlagern oder von den Bakterien aufgenommen werden. Daraufhin synthetisierten Schwartz et al. ein Gemisch mit einem höheren Anteil an hydrophoben, oligomeren Porphyrinen, das sie als Hämatoporphyrinderivat (HpD) bezeichneten und das eine höhere Wirksamkeit und Tumorspezifität aufwies. Dies bestätigten Lipson et al. in den 60er Jahren und publizierten 1967 erstmals Daten über den Nutzen von HpD. So wurde HpD als ein geeignetes Mittel für den Nachweis und für die Behandlung von Krebs, v. a. im Halsbereich, in der Speiseröhre sowie im Mastdarm und anderen Regionen bezeichnet. In den 70er Jahren behandelten Dougherty et al. erstmals mittels photodynamischer Therapie Patienten mit Karzinomen verschiedener Lokalisationen (wie z.B. Brust, Darm und Prostata) und anderen Geschwulsten erfolgreich.

Seither hat eine Vielzahl klinischer Untersuchungen die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie mit Hämatoporphyrinderivat und weiterentwickelten

Präparaten wie dem Photofrin II oder dem Photosan-3 belegt (Dougherty et al. 1998, Feyh 1996, Wilson et al.1992). Das Oligomeregemisch Photofrin wurde 1995 für die klinische PDT bei verschiedenen onkologischen Indikationen wie z.B. der Behandlung von Blasen Tumoren, Tumoren in der Lunge oder im Kopf- und Halsbereich zugelassen (Dougherty et al. 1998). Photosan, im Gegensatz zu Photofrin ein angereichertes Oligomeregemisch ohne Monomere, ist seit 2002 in der Europäischen Union als Medizinprodukt für die photodynamische Therapie u.a. bei Basaliomen, Plattenepithelkarzinomen der Haut, der Mundhöhle oder des Larynx sowie bei Karzinomen des Ösophagus zugelassen (Seehof 2003).

Wirkmechanismus der photodynamischen Therapie

Bei der PDT wird zunächst ein nichttoxischer Photosensibilisator appliziert, der bei Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge im Organismus seine zytotoxische Wirkung entfaltet (Abb. 5). Durch die Lichteinwirkung geht der Photosensibilisator durch Aufnahme eines Photons von seinem Grundzustand (So) in den angeregten Singulettzustand S1 über. Die so aufgenommene Energie kann nun durch Übergang des angeregten Photosensibilisators vom Singulettzustand wieder in seinen Grundzustand entweder in Form von Wärme oder als Fluoreszenzstrahlung abgegeben werden, oder er geht nichtstrahlungsemitierend in den langlebigeren Triplettzustand T1 über [51]. Durch die höhere Stabilität dieses Triplettzustandes wird somit ein Energietransfer auf andere Moleküle wahrscheinlicher.

Von Bedeutung für die zytotoxische Wirkung der PDT sind die photooxidativen Reaktionen vom Typ I und II, bei denen das Vorhandensein von Sauerstoff notwendig ist sowie vom Typ III, der keinen Sauerstoff benötigt [85]. Bei der photooxidativen Reaktion vom Typ I kommt es zur Reduktion von Sauerstoff unter Bildung von Superoxidradikalen.

Hierbei sind als Ursache der Zellschädigung Redoxreaktionen und Radikalkettenreaktionen, die durch Elektronentransfer ausgelöst werden, anzusehen [37]. Bei der phototoxischen Reaktion vom Typ II findet ein Elektronentransfer vom Triplett-Zustand des PS auf Sauerstoff statt. Dies führt zur elektronischen Anregung vom Sauerstoff im Grundzustand ($O_2(3Sg^-)$, Triplett-Zustand) in den niedrigsten Singulett- $1Dg$ -Zustand. Dieser hochreaktive Singulett- $1Dg$ -Zustand wird auch als Singulett-Sauerstoff 1O_2 bezeichnet, der daraufhin mit dem Gewebe in seiner unmittelbaren Umgebung reagiert und Aminosäuren, Nukleinsäuren, ungesättigte Fette und Fettsäuren oxidiert [68]. Die Reaktion vom Typ III findet in hypoxischen bzw. anoxischen Arealen statt. Der angeregte

Photosensibilisator gibt Elektronen ab, die direkt mit Proteinen reagieren können und so deren Struktur und Funktion beeinflussen [51]. Typ I-, Typ II- und Typ III-Reaktionen laufen während der PDT nebeneinander ab, wobei das Verhältnis dieser Reaktionen zueinander stark vom Photosensibilisator, vom Gewebe, vom Redoxpotential zwischen PS und zu oxidierender Zielstruktur, vom Sauerstoffpartialdruck sowie von der Konzentration der photoaktiven Substanz im Gewebe abhängt [33, 60]. Vieles deutet jedoch bei der Verwendung von Porphyrinen darauf hin, dass die Produktion von Singulett-Sauerstoff im Rahmen der Typ II-Reaktion hauptverantwortlich für die Zytotoxizität der PDT ist [68].

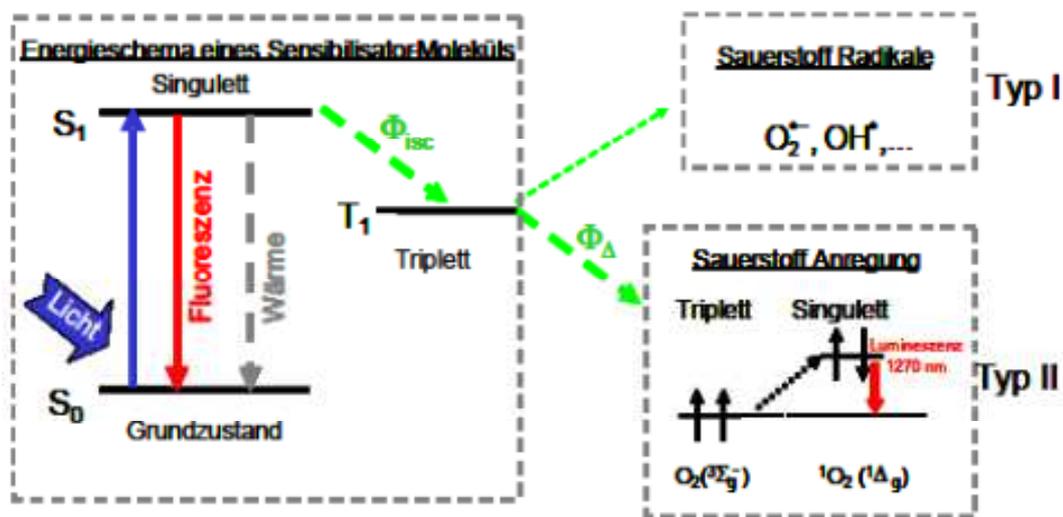


Abb. 5: Energieschema zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (Ernst, 2009)

Der erste Schritt bei allen photosensibilisierenden Reaktionen besteht in der Absorption von Licht durch einen Photosensibilisator. Dadurch gelangt dieser vom Grundzustand S_0 in einen angeregten Zustand, bei dem es sich meist um den S_1 -Zustand handelt. Dieser angeregte Singulett-Zustand ist jedoch sehr kurzlebig, wobei die Energie entweder als Wärme oder als Fluoreszenzlicht abgegeben wird. Zusätzlich ist vom S_1 -Zustand eine Relaxation über sog. Interkombination (Intersystem Crossing, ISC) in einen Triplet-Zustand möglich (FISC). Dabei handelt es sich im Allgemeinen um den T_1 -Zustand, der eine wesentlich längere Lebensdauer hat als der S_1 -Zustand. Die nun ablaufenden photochemischen Reaktionen lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Bei der sog. photodynamischen Reaktion vom Typ I handelt es sich um eine Reaktion zwischen einem angeregten Photosensibilisator im T_1 -Zustand und einem Substratmolekül, bei welcher ein Elektron oder ein Wasserstoffatom übertragen wird. Die Radikale, welche aus den

primären Typ I-Prozessen entstehen, können anschließend verschiedene Reaktionen eingehen. Typischerweise entstehen dabei z. B. das Superoxidanion (O_2^-) oder das Hydroxylradikal ($OH\cdot$). Bei der photodynamischen Reaktion vom Typ II ist die Anwesenheit von Sauerstoff zwingend erforderlich und es findet lediglich ein direkter Energieübertrag vom angeregten Photosensibilisatormolekül auf Sauerstoff statt. Dies führt zum einen zur Relaxation des Sensibilisators aus dem T1- in den S0-Zustand, zum anderen aber auch zur elektronischen Anregung von Sauerstoff im Grundzustand ($O_2(3Sg^-)$, Triplett-Zustand) in den niedrigsten Singulett-1Dg-Zustand. Dieser hochreaktive Singulett-1Dg-Zustand wird auch als Singulett-Sauerstoff (1O_2) bezeichnet. Dieser gibt nun hauptsächlich seine Energie durch Relaxation ab. Die entstehende Lumineszenzleistung bei 1270 nm wird als Nachweismethode für Singulett-Sauerstoff verwendet [58].

Aufgrund des eher lipophilen Charakters vieler Photosensibilisatoren lokalisieren diese vorwiegend in zellulären Membranen aus Lipid-Doppelschichten. Dadurch entstehen durch Bestrahlung oxidative Schäden an Fettsäuren der Lipid Doppelschicht oder der darin enthaltenen Proteine. Es entstehen Lipidhydroperoxide, denaturierte Proteine oder neue Protein-Protein-Vernetzungen, die ihrerseits eine weitere Schädigung der Zelle oder funktionelle Beeinträchtigungen verursachen können [33].

Photosensibilisator und Nachweisfarbstoffe

Porphyriene sind bereits seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt. Das Hämatoporphyrin, ein eisenfreier Hämoglobinabkömmling, wurde erstmalig durch SCHERER 1841 bei Blutuntersuchungen entdeckt, allerdings erst 1871 durch HOPPE-SEYLER als solches benannt. HAUSMANN am Physiologischen Institut der Hochschule für Bodenkultur in Wien übertrug seine Erfahrungen mit fluoreszierenden Blattfarbstoffen auf das Hämatoporphyrin. Durch experimentelle Untersuchungen im Jahr 1911 entdeckte HAUSMANN die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins in Kombination mit Licht, welches 1955 von SCHWARTZ et al. als vielfältiges Gemisch therapeutisch wirksamer sowie unwirksamer Porphyriene identifiziert wurde. Daraufhin synthetisierten SCHWARTZ et al. ein Gemisch mit einem höheren Anteil an hydrophoben, oligomeren Porphyrienen, das sie als Hämatoporphyrinderivat (HpD) bezeichneten und das eine höhere Wirksamkeit und Tumorspezifität aufwies. Dies

bestätigten LIPSON et al. in den 60er Jahren und publizierten 1967 erstmals Daten über den Nutzen von HpD. So wurde HpD als ein geeignetes Mittel für den Nachweis und für die Behandlung von Krebs, v. a. im Halsbereich, in der Speiseröhre sowie im Mastdarm und anderen Regionen bezeichnet. In den 70er Jahren behandelten DOUGHTERY et al. erstmals mittels photodynamischer Therapie Patienten mit Karzinomen verschiedener Lokalisationen (wie z.B. Brust, Darm und Prostata) und anderen Geschwulsten erfolgreich.

Seither hat eine Vielzahl klinischer Untersuchungen die Wirksamkeit der photodynamischen

Therapie mit Hämatoporphyrinderivat und weiterentwickelten Präparaten wie dem Photofrin II oder dem Photosan-3 belegt. Das Oligomeregemisch Photofrin wurde 1995 für die klinische PDT bei verschiedenen onkologischen Indikationen wie z.B. der Behandlung von Blasen Tumoren, Tumoren in der Lunge oder im Kopf- und Halsbereich zugelassen. Photosan, im Gegensatz zu Photofrin ein angereichertes Oligomeregemisch ohne Monomere, ist seit 2002 in der Europäischen Union als Medizinprodukt für die photodynamische Therapie u.a. bei Basaliomen, Plattenepithelkarzinomen der Haut, der Mundhöhle oder des Larynx sowie bei Karzinomen des Ösophagus zugelassen.

Anwendungsgebiete der photodynamischen Therapie

Die photodynamische Therapie an sich ist ein etabliertes Verfahren in der Dermatologie zur Behandlung von verschiedenen Tumoren, wie z.B. dem semimalignen oberflächlichen Basalzellkarzinom oder von Präkanzerosen wie der aktinischen Keratose [12]. Darüber hinaus wird das Indikationsspektrum der PDT auch auf nicht-onkologische Erkrankungen ausgeweitet [23, 54]. In diesem Zusammenhang stößt die Anwendung der PDT bei der Behandlung von infektiösen Erkrankungen auf zunehmendes Interesse [18, 43, 44, 47, 65,80, 86, 106].

Bakterielle Erkrankungen in der Zahnheilkunde und Problematik der bestehenden Therapieverfahren

In der Zahnheilkunde handelt es sich bei pathologischen Veränderungen der Hartgewebe, der Pulpa sowie des Zahnhalteapparates vorwiegend um bakteriell induzierte Erkrankungen. So werden bei der Entstehung von Karies u.a. *Streptococcus mutans* und *Laktobacillus sp.* als Leitkeime diskutiert [97]. Ziel einer effizienten Therapie ist hier die vollständige Entfernung aller relevanten Keime aus den Zahnhartsubstanzen durch mechanische Exkavation mittels Handinstrumenten

oder rotierenden Instrumenten. Jedoch kann eine ausreichende Reduktion aller Bakterien nicht gewährleistet und damit ein erneutes Auftreten von Sekundärkaries nicht immer vermieden werden. Oftmals ist auch eine Eröffnung der Pulpa mit anschließender endodontischer Behandlung nicht auszuschließen, da gerade in tieferen, pulpanahen Bereichen eine Unterscheidung zwischen infiziertem und nicht-infiziertem Dentin nur schwer möglich ist. Auch hier werden Misserfolge Keimen wie z.B. *Escherichia coli*, *Streptococcus intermedius*, *Enterococcus faecalis* und *Porphyromas gingivalis* zugrunde gelegt.

Als Leitkeime in der Parodontologie hingegen stehen *Actinobacillus actinomycetemcomitans* sowie *Porphyromonas gingivalis* im Vordergrund, siehe Abb. 5 +6 und Tab. 1. Oberstes Ziel einer geeigneten Therapie ist die effiziente Entfernung aller parodontopathogenen Keime aus der parodontalen Tasche, siehe Zielstellung des Projektes..

Mikrobiologische Techniken zur subgingivalen Biofilm-Diagnostik in der Parodontologie

Eine moderne mikrobiologische Diagnostik spielt in einem Risikofaktor-orientierten parodontalen Therapie-Konzept eine grosse Rolle (Grimm et al. 2008).

Dafür stehen eine Vielzahl von verschiedenen Diagnostikmethoden zur Verfügung, die alle Vor- und Nachteile beim Einsatz als patientenspezifische Untersuchungsmethoden haben (Slots 1986, Grimm et al. 2005, Loesche et al. 1992, Loomer, 2004). Eine kleine Gruppe anaerober Bakterien von der Gruppe um Socransky (1998) erstmalig umfassend klassifiziert, ist hochgradig assoziiert mit der chronischen marginalen Parodontitis (Abb. 6).

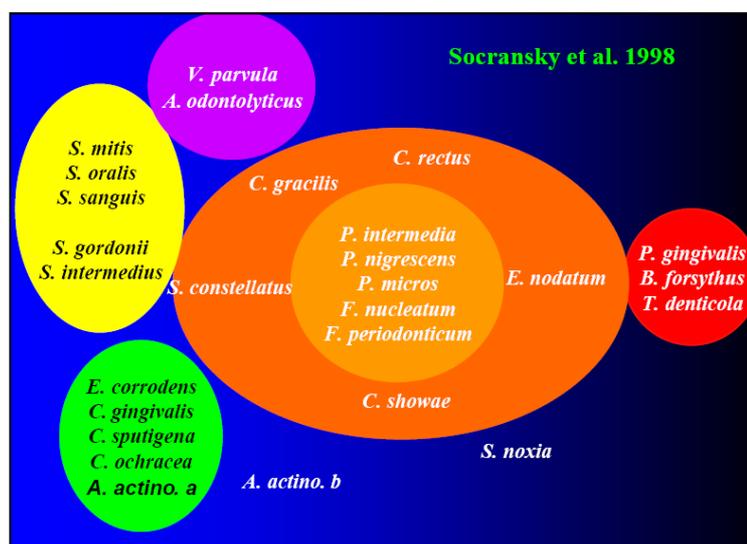


Abb. 6: Übersicht der parodontopathogenen Leitkeime nach Socransky et al. (1998)

Im Mittelpunkt der gegenwärtigen parodontologischen Forschung stehen dabei Keime der Bacteroidaceae Familie, die als besondere Merkmale Endotoxine (Lipopolysaccharid) und Ceramide produzieren. Besonders diese Bakterien-Familie ist deshalb in der Lage, die Exprimierung von proinflammatorischen (entzündungsfördernden) Mediatoren, z. B. Prostaglandine (vorrangig PGE₂) sowie Interleukine (vorrangig Il-1) und Tumornekrosefaktor α auszulösen.

Der subgingivale Biofilm wird durch einen spezifischen Aufbau charakterisiert. In seinem subgingivalen Biofilm-Modell (Abb. 7) sieht Kolenbrander (2002) diese Spezies als sogenannte „late colonizers“ an, die sich auf die den darunter liegenden Schichten der bakteriellen Akkumulation der Wurzeloberfläche in Form einer Ko-Aggregation aufbringen.

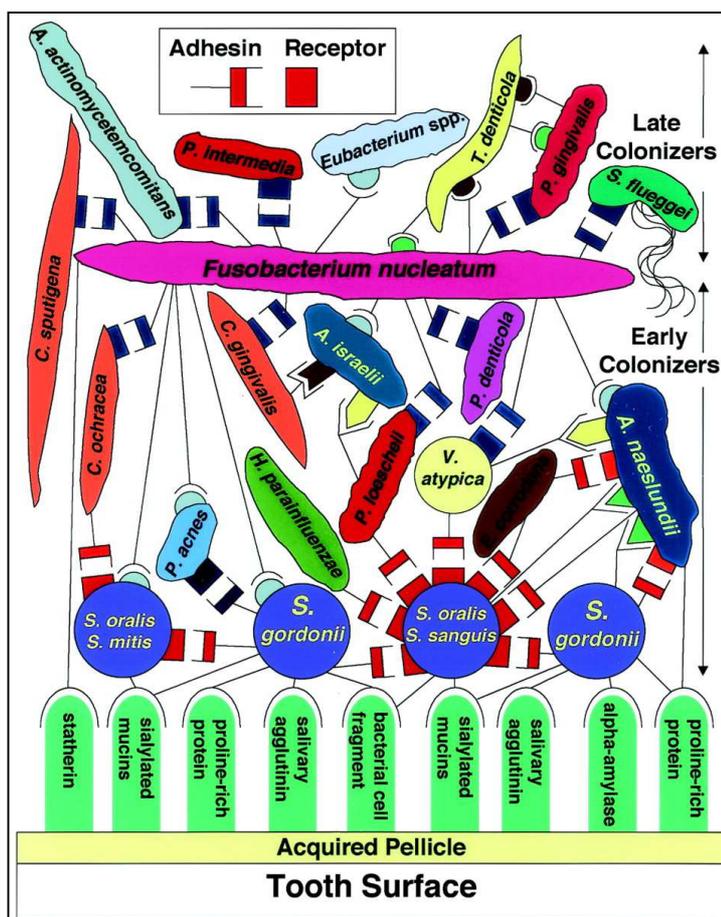


Abb. 7: Biofilm-Modell nach Kolenbrander (2002)

Dies läßt vermuten, daß die räumliche Anordnung der Spezies auf subgingivalen Oberflächen im Biofilm durch festgelegte Formen der vor allem durch die von der Kolenbrander-Gruppe untersuchten bakteriellen Ko-Adhäsion und Ko-Aggregation bestimmt wird. Dabei ändert sich die räumliche Organisation bei Beginn der Biofilmbildung entlang der Substratoberfläche und die Pionierkeime leisten offensichtlich den größten Beitrag zu dieser Gemeinschaft. Der Multispezies-Biofilm auf der Wurzeloberfläche zeigt, wie wichtig die Oberflächenmorphologie und die chemische Zusammensetzung der Wurzeloberflächen für die Kommunikation („Signaling“, „Quorum Sensing“) zwischen den genetisch verschiedenen Organismen innerhalb des subgingivalen Biofilms ist.

Dies wird durch Untersuchungen von Hannig (1999) und Mor et al. (1998) über den Einfluß von verschiedenen Substratoberflächen auf die Biofilmbildung bestätigt und unterstreicht die Wichtigkeit der subgingivalen Biofilmbildung auf die von uns untersuchte Effizienzbewertung verschiedener Therapiemodifikationen mit Laser-Systemen in der konservativen Parodontalbehandlung.

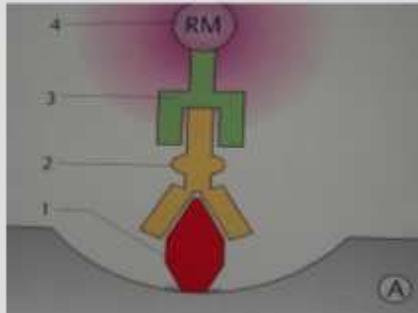
Konventionelle und immunologische Verfahren

Kulturverfahren gelten als Referenzmethode, da sie nicht auf einzelne Bakterienspezies gerichtet sind und damit den Nachweis einer großen Breite von Mikroorganismen ermöglichen. Sie erlauben als offenes System die Kultivierung und eine Resistenzbestimmung gegen Antibiotika (van Winkelhoff 2003). Bisher konnten allerdings nur ungefähr 50% der oralen Mikroflora mit Standardverfahren kultiviert werden (Haffajee et al. 1984, Grimm et al. 2005). Paster et al. 2001, Langendijk-Genevaux et al. 2001, Kumar et al. 2003).

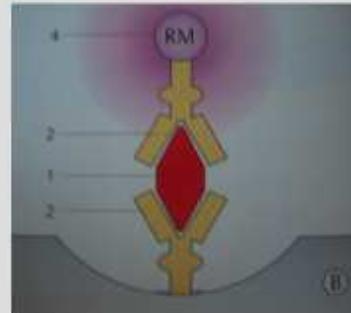
Immunologische Testverfahren:

Antikörper – Antigen Reaktionen

Enzym-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA)



Antibody capture



Antigene capture

(Rateitschak, 2004)

Abb. 8: Immunologische Testverfahren

Immunologische Testverfahren sind der Latex-Agglutinationstest, die Durchflusszytometrie, der „Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay“, ELISA-Test, und die direkte oder indirekte Immunfluoreszenz (Nonnenmacher et al. 2001). Der Latex-Agglutinationstest, für den in der zahnärztlichen Praxis Nachweis-Kits für *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* und *P. intermedia* zur Verfügung stehen besitzt allerdings nur eine schwache Sensitivität. Die Nutzung monoklonaler Antikörper, welche nur mit bekannten Serotypen interagieren, kann zu falsch negativen Ergebnissen führen (Abb. 8).

Molekularbiologische Nachweisverfahren

Vergleichende Untersuchungen von Kulturverfahren und PCR-Verfahren belegen bei subgingivalen Plaqueproben die Effizienz der molekularenbiologischen Methode (Sakamoto et al. 2001, Eick und Pfister 2002).

Polymerase-Kettenreaktion

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR, engl. Polymerase chain reaction) dient in der klinischen Mikrobiologie der Vervielfältigung bakterieller und viraler DNA (Abb. 9). Die Einführung der aus *Thermus aquaticus* isolierten hitzestabilen Taq-DNA-Polymerase hat das Verfahren aufgrund der wiederholten Einsetzbarkeit von Temperaturen bis 95°C deutlich vereinfacht und beschleunigt, außerdem kann

diese Polymerase auch DNA-Abschnitte von mehr als 400 Basenpaaren synthetisieren (Saiki et al. 1988).

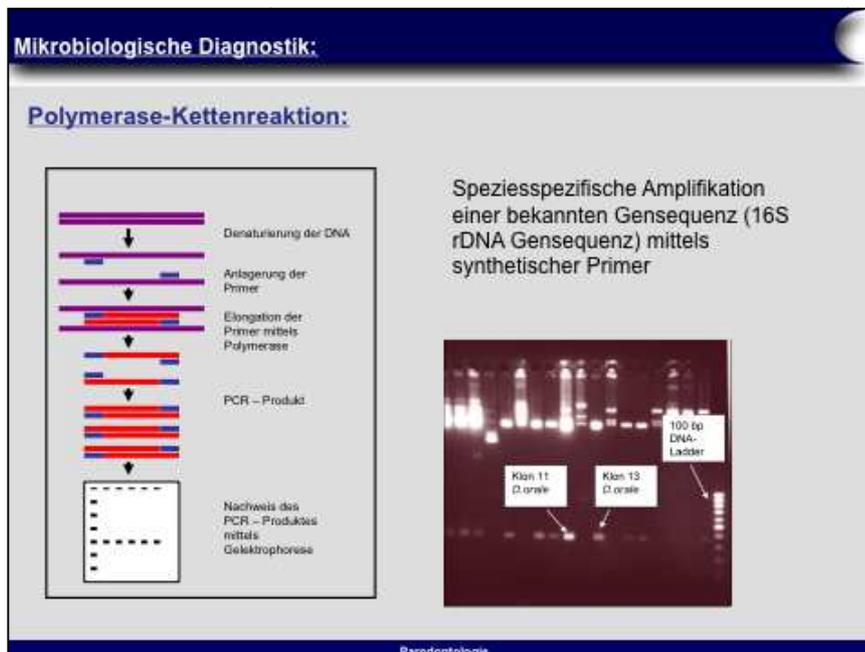


Abb. 9: Polymerase-Kettenreaktion

Die Temperaturen um 95°C werden für die DNA-Denaturierung benötigt, während die Anlagerung (engl. annealing) der Primer bei Temperaturen um 55°C stattfindet. Diese auf einen Genabschnitt gerichteten spezifischen Oligonukleotide bestehen aus ungefähr 18 bis 30 Nukleotiden und bereiten als Startsequenz für die Taq-Polymerase die eigentliche DNA-Synthese vor (Mülhardt 2002, Komiya et al. 2000). Die Taq-Polymerase synthetisiert die DNA nur in 5'-3'-Richtung bei 72°C (Ashimoto et al. 1996). 30 bis 35 Zyklen ergeben bereits eine ausreichende Menge an DNA, die mit DNA-Fluoreszenzfarbstoffen in einer Gelelektrophorese nachgewiesen werden kann (Saiki et al. 1988).

Für den Nachweis bakterieller Spezies dienen Gene, die einen hohen Grad an spezifischen und konservativen Basensequenzen besitzen. Bewährt hat sich hierbei die Analyse des 16S rRNA-Gens (Ashimoto et al. 1996). Die konventionelle PCR gestattet keine zuverlässige Quantifizierung der DNA in der Plateauphase, da die Zunahme von DNA-Amplifikat in den späten PCR-Zyklen einen vollständigen Wirkungsverlust der DNA-Polymerase verursacht. Allein anhand des qualitativen Nachweises von *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* oder *C. rectus* ist eine mikrobiologische Unterscheidung von chronischer und aggressiver Parodontitis nicht möglich (Mombelli et al. 2002, Liu et al. 2003).

Real-time PCR

Die Real-time PCR trifft neben der qualitativen auch eine quantitative Aussage (Abb. 10).

Mikrobiologische Diagnostik:

Prinzip der *real-time* PCR

- Amplifikation speziesspezifischer Sequenzen (16SrDNA Sequenzen) mittels Primer
- Hybridisierung einer spezifischen Sonde (Probe) an die ssDNA
- Detektion der Fluoreszenz
- Zyklus= Denaturierung/Annealing/ Elongation/Detektion

Parodontologie

Abb. 10: Prinzip der real-time PCR

Die Menge der vervielfältigten DNA wird im Gegensatz zur konventionellen PCR nicht erst in der Plateauphase, sondern bereits in der exponentiellen Phase bestimmt (Schna et al. 1995, Duggan et al. 1999). Dieses molekularbiologische Verfahren eignet sich zum schnellen Nachweis und zur Quantifizierung parodontopathogener Bakterien (Sakamoto et al. 2001). Dabei bedient sich auch die Real-time PCR – wie die konventionelle PCR – der Primer, Nukleotide und der Taq-Polymerase zur DNA-Amplifikation (Eisen und Brown 1999, Lyons et al. 2000). Zusätzlich benötigt das Verfahren bereits während der Synthese der Genabschnitte einen DNA-Fluoreszenzfarbstoff, dessen optisch messbare Intensität der Menge der vorhandenen DNA im jeweiligen Zyklus entspricht. Als vorteilhaft erweist sich bei der Real-time PCR die präzise und reproduzierbare Quantifizierung der Gesamtbakterienzahl.

Dies ermöglicht eine Interpretation der bakteriellen Belastung parodontaler Taschen (Abb.11) und lässt sich als klinisch aussagekräftiger Parameter bei einer Re-Evaluation erneut kontrollieren (Haffajee et al. 2009).

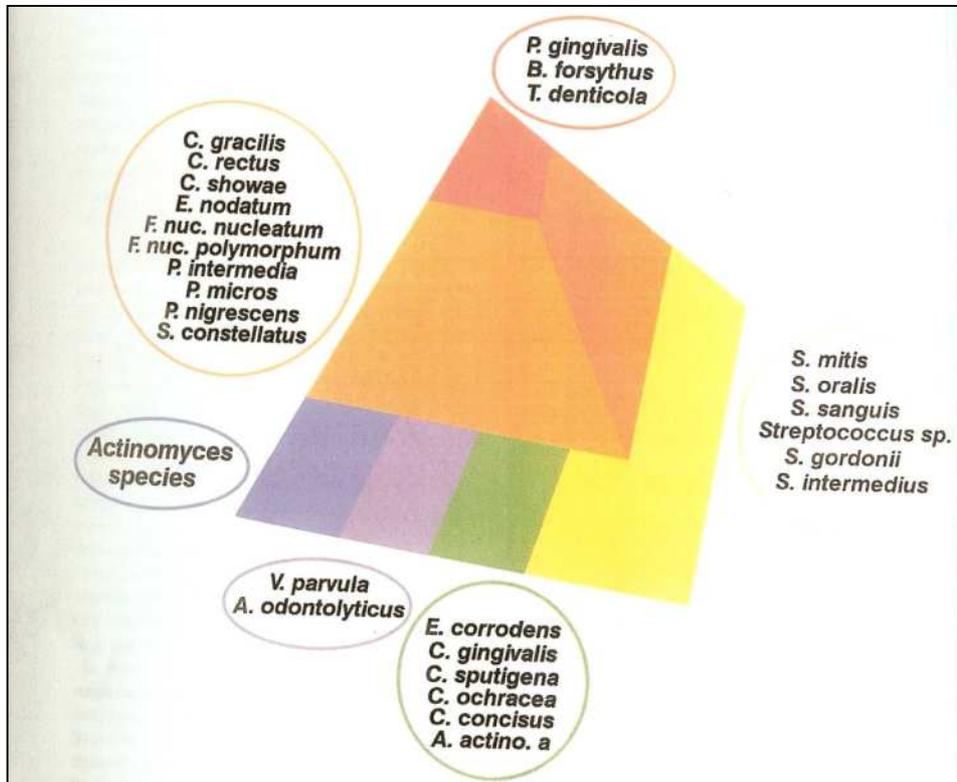


Abb. 11: Parodontitisassoziierte anaerobe Bakterien im subgingivalen Biofilm nach Socransky and Haffajee (2002)

Die Technik der Real-time PCR eignet sich zur Quantifizierung von Bakterienspezies durch ihre hohe Spezifität und Sensitivität (Pollack et al. 1999, Socransky und Haffajee 2005). Mit PCR-Verfahren gelingt auch der Nachweis nicht vitaler Bakterien (Hughes et al. 2000). So ergibt die Quantifizierung mit der Real-time PCR eine höhere Bakterienzahl im Vergleich mit Kulturverfahren (Sakamoto et al. 2001).

Mikroarrays

Inzwischen ergänzen Mikroarray-gestützte Verfahren die mikrobiologische PAR-Diagnostik, die allerdings (Vianna et al. 2005, Grimm et al. 2005), die die parallele Messung von mehreren (10-20) parodontalen Leitkeimen durchführen. Um dies mit einem vernünftigen Arbeitseinsatz zu bewerkstelligen werden DNS-Mikroarrays

verwendet. Mikroarrays (Abb. 12) sind auf einen festen Träger (Glas oder Kunststoff) aufgebrachte DNS-Proben.

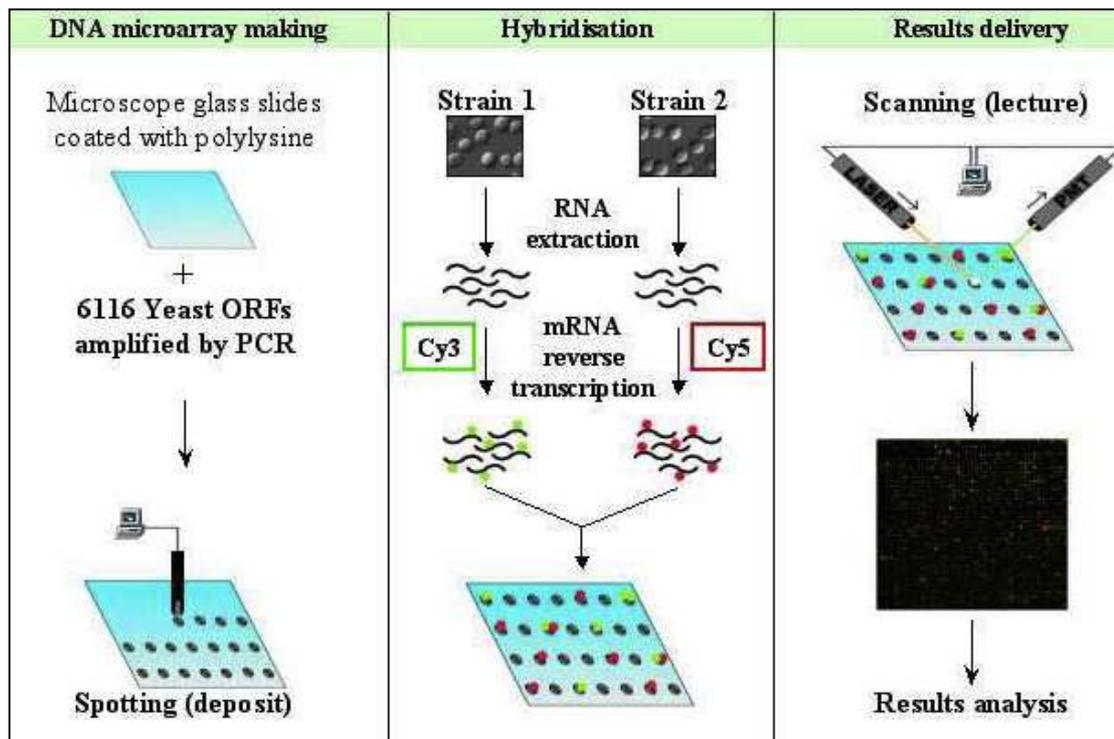


Abb. 12: Arbeitsprinzip eines Mikroarrays

Diese Proben auf dem festen Träger können zu Hybridisierung mit PCR-Fragmenten benutzt werden. Zur Diagnostik von Mikroorganismen bietet sich die oben beschriebene 16S rRNS an.

Es ist heute unbestritten, dass eine in Übereinstimmung mit den grundlegenden Untersuchungen von Slots et al. 1984 und Socransky et al. (1991, 1998) anaerobe Leitkeime (Abb. 13) maßgeblich an der Initiation und Fortleitung parodontaler Entzündungsprozesse beteiligt sind (Costerton, 1999).

Es handelt sich im Wesentlichen um gramnegative Arten wie *Aggregatibacter* (früher *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythensis* (T.f.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) *Treponema denticola* (T.d.) sowie *Prevotella intermedia* (P.i.).

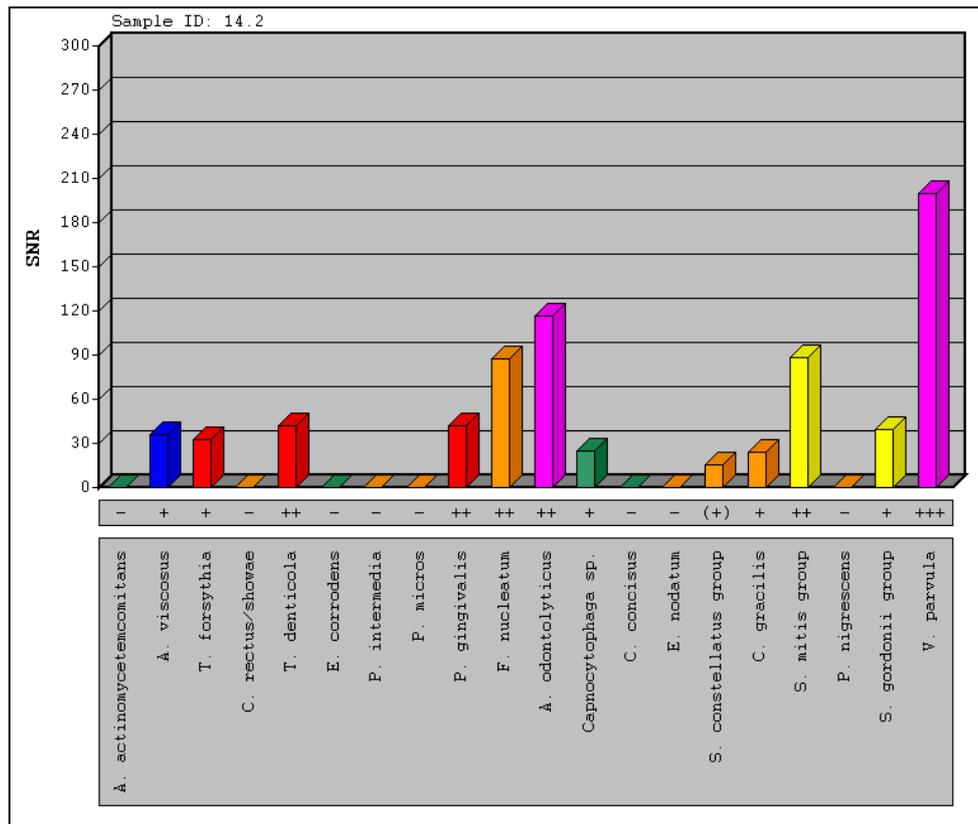


Abb. 13: Microarrays (DNA-Chips) Exemplarische Ergebnisse

Diese Bakterienarten sind ausgestattet mit einer Vielzahl von Pathogenitätsfaktoren (Phagozytose-Resistenz, Kollagenasen, Proteasen, Toxine), durch die der Abbau des parodontalen Stützgewebes und des Alveolarknochens bewirkt wird (Tab. 1).

Charakteristika der mit „ sehr hoch“ bezeichneten parodontalpathogenen Mikroorganismen

Aggregatibacter actinomycetemcomitans (ehemals *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) ist ein gramnegatives, fakultativ anaerobes Stäbchen. In der Ätiologie der Parodontitis spielt *A. actinomycetemcomitans* eine bedeutende Rolle, dieses Bakterium dringt in die epitheliale Barriere ein und kann sich somit in den Wirtszellen vermehren. *A. actinomycetemcomitans* (Aa) wird schon seit langem mit der LJP (Lokalisierte juvenile Parodontitis, nach neuester Klassifizierung der Parodontitis: Typ II – aggressive Parodontitis) in Verbindung gebracht. Bei etwa 30 bis 50% der an Parodontitis erkrankten Patienten kann *A. actinomycetemcomitans* nachgewiesen werden (Wu et al. 2007), bei an aggressiven Formen der Krankheit Erkrankten sogar in bis zu über 90% der Fälle (Zambon et al. 1983). Auch bei

Gesunden kann der Keim vorhanden sein. Dies trifft auf bis zu 36% der Gesunden zu (Zambon et al. 1985).

Tab. 1: Assoziation oraler Bakterien mit Parodontitiden (modifiziert nach Paster et al. 2001, Kumar et al. 2003)

Sehr hoch	Hoch	Mittel	Nicht ausreichend untersucht
<i>Aggregatibacter</i> (früher <i>Actinobacillus</i>) <i>actinomycetemcomitans</i> (A.a.),	<i>Prevotella intermedia</i> (P.i.)	<i>S. intermedius</i>	<i>Seimonas</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (P.g.)	<i>C. rectus</i>	<i>P. nigrescens</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.
<i>Tannerella forsythensis</i> (T.f.),	<i>E. nodatum</i>	<i>P. micros</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.
Nicht klassifizierte <i>T. denticola</i> , <i>F. nucleatum</i> <i>V. parvula</i>	<i>T. denticola</i>	<i>F. nucleatum</i> <i>E. corrodens</i>	<i>V. parvula</i> <i>L. uli</i>

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Vorhandensein des Keims und der Tiefe der parodontalen Tasche. Die Virulenzfaktoren des Erregers verursachen Entzündung, Einleiten von Gewebezzerstörung und die Inhibition der Gewebereparatur (Henderson et al. 2002). *A. actinomycetemcomitans* schüttet den Virulenzfaktor Leukotoxin aus, welcher auf die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten hemmend wirkt, und somit auch die Immunabwehr verschlechtert (Korostoff et al. 1998). Er ist nicht ausschließlich in Zahnfleischtaschen zu finden, sondern ebenfalls in Nischen der Wangenmukosa und am Zungenrücken (Slots et al. 1984, Rudney et al. 2005). Aa galt als ein schwieriger fakultativer Anaerobier und kann mit subgingivaler Reinigung und Wurzelglättung nicht sicher eliminiert werden (Abb. 14). In der Regel ist eine unterstützende antibiotische Therapie notwendig.

Tannerella forsythensis / Tf (vormals *B. forsythus* / Bf zeichnet sich durch eine hohe Aktivität seiner Proteasen aus. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen der Anwesenheit von *T. forsythensis* und Attachmentverlusten bei an Parodontitis

erkrankten Personen (Hamlet et al. 2004). Durch seine Fettsäuren ist der Keim mitverantwortlich für den bei Parodontitis auftretenden Mundgeruch, ebenso wie *T. denticola* (Persson et al. 1990). *Tannerella forsythensis* / Tf ist ein strikter Anaerobier und findet sich in aktiven Taschen in signifikant höherer Anzahl als in inaktiven Taschen. Es besteht eine enge Beziehung des gleichzeitigen Vorkommens von Tf und *T. denticola* in den Taschen. Tf kann mit subgingivale Reinigung / Wurzelglättung normalerweise entfernt werden.

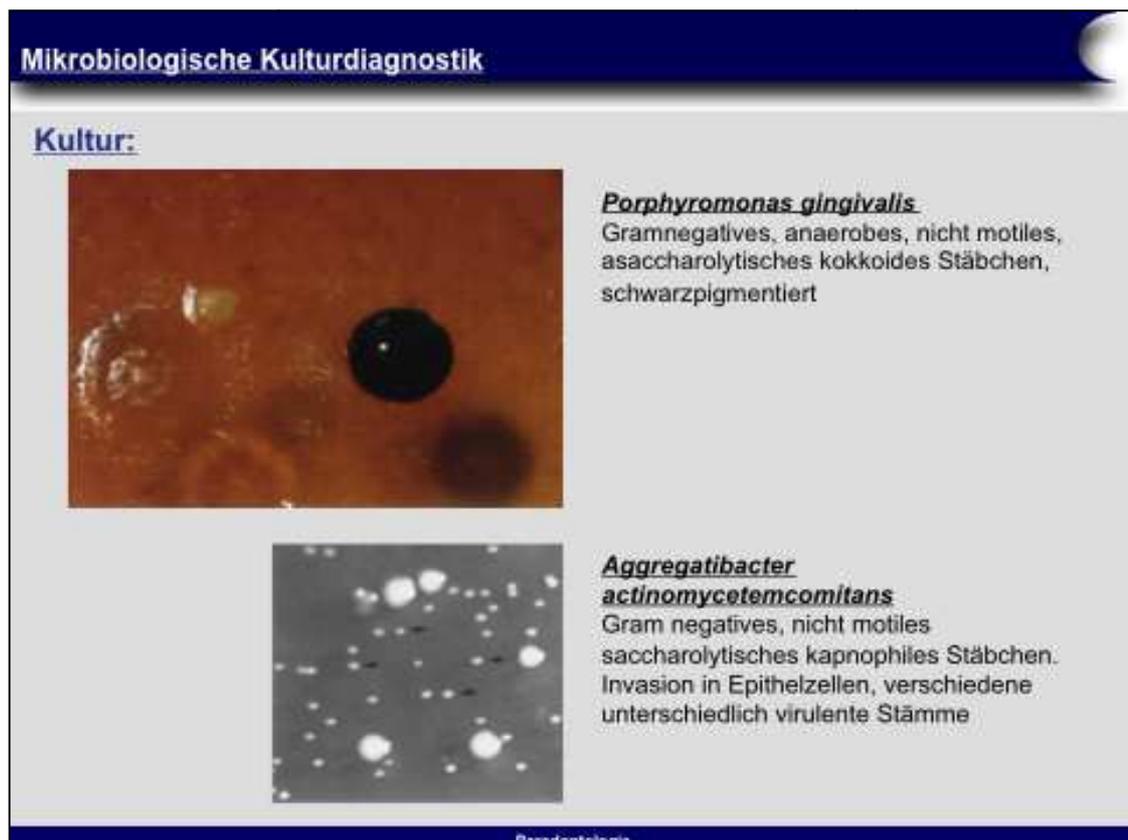


Abb. 14: Mikrobiologische Kulturen des *P. gingivalis* und des *A. actinomycetemcomitans*

P. gingivalis (Pg) ist ein strikter Anaerobier (Abb. 14) und in Fällen schwerer Parodontitis vorzufinden (Holt and Ebersole 2005). *Porphyromonas gingivalis* ist wie *A. actinomycetemcomitans* ein „Leitkeim“ der Parodontitis, da er hauptsächlich bei an Parodontitis Erkrankten nachgewiesen wird (Slots et al. 1980, van Winkelhoff et al. 2002), meist in Gemeinschaft mit *T. forsythensis* und mit steigender parodontaler Taschentiefe (Socransky et al. 1998, Williams et al. 1996), jedoch ausgesprochen selten bei Gesunden (Liu et al. 2003). Sein hauptsächlichster Effekt auf das Zahnfleisch ist der Abbau körpereigenen Kollagens (Potempa et al 2000) und der Abbau von Antikörpern (Holt et al. 1999). Das Vorkommen dieses Keims korreliert sowohl mit dem Alter (Nonnenmacher et al. 2001, Kasuga et al. 2000) und

der Mundhygiene (van Winkelhoff et al. 2002) des Patienten, als auch mit dem Schweregrad der Erkrankung (Wu et al. 2007). Pg kann mit subgingivaler Reinigung / Wurzelglättung normalerweise entfernt werden.

T. denticola (Td) ist eine kurze schraubenförmige, strikt anaerobe Spirochätenspezies, welche mit schwerer Parodontitis in Verbindung gebracht wird und ist sehr schwer zu kultivieren. *T. denticola* wurde in großer Anzahl in tiefen parodontalen Taschen nachgewiesen. Die Anzahl stieg mit dem Schweregrad der Erkrankung, was auf einen Zusammenhang des Schweregrads der Parodontitis mit dem Vorhandensein dieses Keims schließen lässt (Simonson et al. 1988).

Zielstellung

Die erfolgreiche Therapie der entzündlichen Parodontalerkrankungen stellt für den praktisch tätigen Kollegen eine große Herausforderung dar. Mechanische Therapiekonzepte werden manchmal mit adjuvanten antimikrobiellen Methoden kombiniert. Oft fehlen aber fundierte Strategien in der täglichen Praxis, auch weil die Wirksamkeit der verschiedensten Konzepte bisher nicht ausreichend gesichert ist. Es ist bekannt, dass unterschiedliche Antiseptika in der *in vitro*-Reinkultur relativ gut wirksam sind, dann allerdings oft in der Wirkung auf den Biofilm versagen. Dies gilt auch für das umfangreich untersuchte Antiseptikum Chlorhexidindigluconat (CHX). Chlorhexidin wurde im Jahr 1954 eingeführt und ist ein weit verbreitetes und das am meisten gebräuchliche Antiseptikum und Desinfektionsmittel [49]. Es handelt sich hierbei um ein synthetisch hergestelltes kationisches bis-Biguanid [49]. CHX wirkt antibakteriell und hemmt in den im klinischen Einsatz üblichen Konzentrationen von max. 0,2% die Plaquebildung. Es wirkt bakteriostatisch und bakterizid gegen grampositive Bakterien, in höheren Dosierungen auch bakterizid gegen gramnegative Bakterien. Es besitzt weiterhin eine hohe Substantivität. Durch die elektrostatische Bindung der kationischen Gruppen an die negativ geladenen Oberflächen von Zähnen, Gingiva, Mukosa sowie Plaque überdauert die Wirkung von CHX die Spülzeit und bildet ein „Reservoir“ [35].

Obwohl Chlorhexidin bis heute als sog. Goldstandard zur Mundhöhlenantiseptik und

Plaquehemmung eingesetzt wird, sind einige Risiken zu beachten. So wirkt Chlorhexidin unter anderem mutagen, besitzt eine neurotoxischen Potenz und kann bereits nach 14-tägiger Anwendung tierexperimentell reversible prämaligne Alterationen in der Mundhöhle induzieren [88]. Deshalb wird die Auffassung vertreten, dass eine Anwendung von Chlorhexidin in der Mundhöhle nicht länger als zwei Wochen erfolgen sollte [88].

Hinzu kommt die Möglichkeit allergischer und anaphylaktischer Reaktionen gegenüber Chlorhexidin [5]. Es wird von verschiedenen Überempfindlichkeiten berichtet, meist verzögerte Reaktionen wie Kontaktdermatitis oder Lichtempfindlichkeiten [49, 109]. Aber auch eine zunehmende Anzahl von Reaktionen vom Soforttyp wie Kontakturtikaria, beruflich bedingtes Asthma oder anaphylaktische Schocks sind dokumentiert [6, 30, 49, 69, 71, 73, 95, 101]. Seit dem Jahr 1983 ist das potenzielle Risiko anaphylaktischer Reaktionen hinsichtlich der Anwendung von Chlorhexidin wohlbekannt, vor allem bezogen auf die Applikation auf Schleimhäute. So wurde 1984 vom japanischen

Gesundheitsminister empfohlen, den Gebrauch von Chlorhexidin auf Schleimhäuten zu vermeiden [49]. Nur der Einsatz von 0,05%-igem CHX in der Wunddesinfektion bzw. auf intakter Haut scheint soweit sicher zu sein [49].

Lokale Nebenwirkungen wie Desquamation von Epithelzellen der Schleimhaut, Geschmacksirritationen sowie gelbbraune Verfärbungen von Zähnen, Füllungen und

Zunge sind zusätzliche limitierende Faktoren [49]. So kam eine klinische Doppelblindstudie mit zwei verschiedenen Testgruppen zu dem Ergebnis, dass das Spülen in der ersten Testgruppe mit 0,2%-igem CHX ohne Alkohol über eine Woche hinweg zu wesentlich mehr Irritationen der oralen Schleimhaut, zu einem stärkerem Gefühl des Brennens auf der Schleimhaut und zu veränderten Geschmacksempfindungen führte als das Spülen mit einem Placebo in der zweiten Gruppe [32]. Eine andere Doppelblindstudie mit zwei Testgruppen untersuchte die Nebenwirkungen und Patientenakzeptanz von Chlorhexidinspülungen hinsichtlich der Konzentrationen von 0,2% oder 0,1%. Bis auf die bessere Akzeptanz des Geschmacks von CHX 0,1% wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit geäußerter Nebenwirkungen festgestellt.

So wird in dieser Studie der Einsatz von 0,1%-igem Chlorhexidin empfohlen [38].

Auch wies eine Studie, deren Ziel die Untersuchung der Genotoxizität von Chlorhexidindigluconat im peripheren Rattenblut und in Zellen der oralen Mukosa war, eine signifikante Zunahme von primärer DNA-Schädigung in Leukozyten und oralen Mukosazellen nach, die zweimal täglich für acht Tage mit 0,12%-igem Chlorhexidindigluconat behandelt wurden [79]. MARIOTTI und RUMPF [62] zeigten, dass CHX für eine dosisabhängige Reduktion der zellulären Proliferation von humanen Gingivafibroblasten verantwortlich ist. Auch konnten sie demonstrieren, dass Konzentrationen von Chlorhexidin (1 μ M), die nur einen sehr geringen Einfluss auf die Proliferation haben, dennoch signifikant die Produktion sowohl von Kollagen-Proteinen (Reduktion um 65%) als auch von nicht-Kollagen Proteinen (Reduktion um 57%) der humanen Gingivafibroblasten reduzieren können. Das Fazit dieser Studie war, dass kommerziell erhältliche Konzentrationen von CHX, respektive 0,12% bzw. verdünnt mit einer Konzentration geringer als 0,00009%, Gingivafibroblasten toxisch belasten können und daher womöglich die Wundheilung negativ beeinflussen.

Des Weiteren wurde berichtet, dass Chlorhexidin in höchstem Maße zytotoxisch

gegenüber oralen humanen Fibroblasten sowie Fibroblasten der Haut *in vitro* ist, dass aber die verschiedenen Funktionen einer Zelle wie Proliferation und Proteinsynthese unterschiedlich beeinflusst werden, je nach Konzentration der verwendeten Lösung. So zeigte eine 0,002%-ige CHX-Lösung zwar minimale Zytotoxizität, unterdrückte die Zellteilung aber beinahe vollständig. Auch die Kollagen-Gel-Kontraktion als ein Modell für die Wundkontraktion wurde von allen verwendeten Konzentrationen (0,002%, 0,005%, 0,12%) vielseitig beeinflusst. Die Proteinsynthese z. B. wurde von 0,005%- und 0,12%-igem CHX um 30 bis 50% reduziert, von 0,002%-igem CHX hingegen nicht signifikant [75].

In einer anderen Studie wurde der *in vitro* Effekt niedriger CHX-Konzentrationen auf die Proliferation von primären humanen Gingivafibroblasten untersucht. Die Zellen wurden 24 Stunden lang bei 37°C Konzentrationen von 0,07 bis 40 µM (entspricht $3,5 \times 10^{-6}$ bis 0,002%) ausgesetzt. Bei Konzentrationen bis zu 5 µM (0,00025%) wurden keine signifikanten Effekte auf das Wachstum festgestellt. Hingegen bei Konzentrationen von 10 und 20 µM (0,0005 und 0,001%) wurde das Zellwachstum im Vergleich zu Kontrollzellen um 75% reduziert [20].

Die Auswirkung einer Behandlung von Wurzeloberflächen mit Chlorhexidin auf die Haftung humaner gingivaler Fibroblasten im Rahmen einer parodontalen Behandlung wurde in einer weiteren *in vitro* - Studie untersucht. Hier wurden impaktierte Weisheitszähne in vier Stücke geteilt, für drei Minuten mit 0,12%-igem CHX in Kontakt gebracht, mit destilliertem Wasser abgewaschen und anschließend mit humanen gingivalen Fibroblasten unter Verwendung gängiger Zellkulturverfahren inkubiert. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen gab es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl der anhaftenden Zellen. Der Kontakt der Wurzeloberflächen mit Chlorhexidin verhindert eine spätere Anhaftung der Fibroblasten, was eine Regeneration des Parodontiums zu verhindern mag. So rät diese Studie dazu, einen Kontakt von CHX mit Wurzeloberflächen durch physikalische Barrieren zu vermeiden [1].

CLINE und LAYMAN [15] hingegen fanden heraus, dass die Haftung parodontaler Ligamentzellen an der Wurzeloberfläche nach einer 15-minütigen Behandlung mit 0,12% CHX nicht wesentlich beeinflusst wird, zum anderen aber die Zellmorphologie bei Konzentrationen von 0,2 bis 2,0% stark verändert wird. So hatten die Zellen bei 0,2% ein rundliches Aussehen, bei 2% waren sie gequollen, das Zytoplasma schien aus der Zelle ausgetreten zu sein. Außerdem erzeugte eine direkte Exposition von humanen gingivalen Fibroblasten mit 0,01%-igem CHX (100

µg/ml) eine Reduktion von inkorporiertem ³H Thymidin, das als selektiver Marker für die DNA-Synthese verwendet wird, um 92%.

In einem weiteren Experiment wurden die zytotoxischen Effekte von Chlorhexidin, Wasserstoffperoxid und Natriumhypochlorid auf kultivierte humane Fibroblasten sowie basale Keratinozyten getestet. Konzentrationen, in denen diese Antiseptika für gewöhnlich eingesetzt werden, erzeugten alle eine Zellsterblichkeit von 100%. Dieses Ergebnis zeigte, dass sowohl Fibroblasten als auch Keratinozyten als Zellen, die maßgeblich an der

Wundheilung beteiligt sind, gleich empfindlich gegenüber diesen Antiseptika reagieren,

wobei Chlorhexidin noch das am wenigsten toxische Agens ist, Natriumhypochlorid das

am meisten toxische [100]. Auch DAMOUR et al. [16, 28] bestätigten einen zytotoxischen

Effekt u.a. von CHX bei therapeutischen Konzentrationen gegenüber humanen Fibroblasten

und Keratinozyten.

Außerdem scheint eine intensive Behandlung mit CHX-Gel, die kombiniert wird mit sorgfältigsten Mundhygienemaßnahmen, womöglich toxische Effekte an der Oberfläche

von Gingiva und Mukosa zu induzieren. So wurden 12 Patienten 2 Wochen lang je 10

Minuten am Tag ein gebräuchliches CHX-Gel auf die Schleimhaut des Unterkiefers appliziert. Auf einer Seite des Unterkiefers wurde zusätzlich effektive Mundhygiene betrieben. 8 Patienten entwickelten weißliche Flecken, die nach dem Ablösen ulzerierende

Areale hinterließen, aber nur dort, wo beides kombiniert wurde [2].

Für den Praktiker ist es teilweise schwer zu entscheiden, ob das mechanische Vorgehen alleine genügt, um die parodontale Entzündung ausreichend zu reduzieren, oder ob ein zusätzliches antimikrobielles Vorgehen notwendig wird. Inzwischen gilt als sicher, dass die bakteriellen Biofilme auf der Zahn- bzw. Wurzeloberfläche für das Unterhalten der parodontalen Entzündung verantwortlich sind [4, 14, 28,36, 38]. Meine Arbeitsgruppe konnte bereits nachweisen, dass ein „verstärktes Wurzelglätten“ zur Beseitigung der Biofilme im Rahmen der Mundgesamtbehandlung zu deutlich besseren Resultaten führt als die alleinige

Konkremententfernung. (Sastravaha et al. 2004, 2005, Kruse 2009, Grimm 2012, Grimm et al. 2012a, Grimm et al 2012b, Richter 2012, Vukovic 2012).

Bei einer schweren generalisierten Parodontitis kann diese dann adjuvant durch die Gabe entsprechender Antibiotika unterstützt werden [9, 10, 13, 31, 34]. Die Anwendung von antiseptischen oder antibiotischen Medikamenten kann allerdings auch mit Störungen der oralen Standortflora einhergehen. In diesem Zusammenhang ist besonders zu erwähnen, dass durch eine zu häufige Antibiotikagabe resistente Bakterienstämme erzeugt werden können [8, 23, 27, 29, 41]. Speziell auch aus diesem Grund ist es für den Zahnarzt wichtig, nach alternativen antimikrobiellen Konzepten zu suchen, um diese Nachteile möglichst umgehen zu können.

Für den antimikrobiellen Einsatz der Photodynamische Therapie, speziell der toxischen Effekte auf Bakterien, liegen bereits verschiedene *in vitro*-Studien vor [3, 12, 26, 37, 42]. Inzwischen sind einige Untersuchungen bekannt, in denen über die Effizienz der letalen Photosensibilisierung von Bakterien *in vitro* und *in vivo* berichtet wird [17, 40]. Es sind allerdings auch Literaturhinweise zu finden, die speziell für gramnegative Bakterienarten wegen der Zellwandstruktur von Resistenzerscheinungen gegenüber der PDT sprechen [2, 22]. Wilson [43] beobachtete schon 1993, dass mit einem Thiazin-Photosensitizer grampositive und gramnegative orale Bakterien unterdrückt werden können. Es gibt in den letzten Jahren auch Bemühungen, die Barrierefunktion der äußeren Zellwand durch membranaktive Substanzen zu beeinflussen [21].

Durch die Identifizierung effektiver Photosensitizer-Verbindungen, aber auch entsprechender Lichtquellen, scheint dem klinischen Einsatz der PDT in der Zahnheilkunde nichts mehr im Wege zu stehen. Die Arbeitsgruppe um Siegusch (Universität Jena) konnte im Rahmen von verschiedenen *in vitro*- und *in vivo*-Studien die Wirksamkeit der PDT bereits nachweisen [26, 33].

Die geschilderte Problematik vielseitiger Schädigungen und Irritationen des gesunden Gewebes durch den Einsatz von Antiseptika wie Chlorhexidin als Adjuvans zur mechanischen Therapie zeigt die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Therapiekonzepte in der unterstützenden Behandlung von Parodontitis und Karies. Als mögliches Verfahren ist die photodynamische Inaktivierung der Bakterien mit Hilfe eines Photosensibilisators nach Bestrahlung zu nennen.

Mit dem in der vorliegenden klinischen Studie getesteten BluLase-Verfahren wurde eine auf dem deutschen Markt befindliche und kommerziell erhältliche PDT-Variante zur Behandlung von entzündlichen Parodontalerkrankungen getestet. Es

stellte sich die Frage, welchen Einfluss die Anwendung der PDT nach konventioneller Therapie im Rahmen einer Mundgesamtbehandlung auf das klinische Langzeitergebnis bei Patienten mit entzündlichen Parodontalerkrankungen hat.

Es sind eine Reihe von publizierten Untersuchungen verfügbar, die die klinischen Ergebnisse einer nicht chirurgischen Parodontitistherapie unter Anwendung von verschiedenen Methoden zur Dekontamination der infizierten Wurzeloberflächen in Verbindung mit einem möglichst schonenden Vorgehen zum Erhalt der marginalen Weichgewebe vergleichen und unterschiedliche klinische und mikrobiologische Effektivitätsergebnisse vorlegen (Übersichten bei Aykol et al. 2010, De Micheli et al. 2010, Nonhoff et al. 2006, Sculean et al. 2004). Auf der Grundlage dieser Übersichtsarbeiten wurden adjuvante laser-gestützte Methoden zum manuellen und US-gestützten subgingivalen Scaling und zur Wurzelglättung in zwei Therapiegruppen zusammengestellt, die folgende Kriterien erfüllten:

- effektive Dekontamination der infizierten Wurzeloberflächen
- hohes Zeitmanagement bei der Therapiedurchführung
- weitgehende Schonung der parodontalen Weichgewebe durch einen minimal-invasiven Ansatz

Die vorliegende Untersuchung zur Effektivitätsbewertung der Photodynamischen PAR-Therapie (PDT) wurde als prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie mit zwei Vergleichsgruppen angelegt. Als Effektivitätskriterien (mikrobiologische und klinische Endpunkte) wurden die Veränderungen der Sondierungstiefen (STM), der gingivalen Rezession (GR), der Blutung auf Sondierung (BOP) sowie des Attachmentgewinn zu den Zeitpunkten nach 6 Wochen und drei Monaten und die Veränderung der subgingivalen Biofilmmzusammensetzung im Vergleich zu den *baseline*-Werten ausgewählt.

Die Zielstellung dieser Studie bestand darin, die klinischen und mikrobiologischen Ergebnisse während der konservativen Parodontitistherapie in einer Therapiegruppe I (BluLase-Laser zusammen mit der optimierten Farblösung als Photodynamische Therapie in Kombination mit dem Ultra Schall-System, Newtron[®]-Technologie) und in einer Therapiegruppe II (BluLase-810-Laser in Kombination mit dem Ultra Schall-System, Newtron[®]-Technologie) zu vergleichen.

Es wurden 30 Patienten, die im Ausgangsbefund eine chronische marginale Parodontitis aufwiesen behandelt und über einen Zeitraum von 3 Monaten nachuntersucht.

Vor Beginn, unmittelbar nach der klinischen Intervention (nur mikrobiologische Untersuchungen), nach 6 Wochen und drei Monaten wurden die klinischen und mikrobiologischen Parameter erhoben.

Für den mikrobiologischen Teil der Studie wurden an ausgewählten Untersuchungszähnen mit Papierspitzen in der jeweils definierten parodontalen Tasche Bakterienproben entnommen und mittels einer molekularbiologischen Methode verglichen.

Eigene Vorarbeiten

So wurde inzwischen bei der Anwendung der PDT im Rahmen maligner Erkrankungen auf eine größere Palette potenzieller Photosensitizer zurückgegriffen. Zu einigen dieser Substanzen liegen auch schon mikrobiologische Daten für parodontalpathogene Bakterien, u. a. auch unserer Arbeitsgruppe, vor.

Speziell die Entwicklung neuer Photosensitizer, aber auch die Optimierung der Lichtquellen mit adäquater Wellenlänge hat es möglich gemacht, dass der klinische Einsatz der PDT zur Behandlung der entzündlichen Parodontalerkrankungen zukünftig eine noch größere Rolle spielen wird.

Inzwischen befinden sich mehrere kommerziell erhältliche fotodynamisches Therapieverfahren (z.B. Firma Helbo, Aseptim-System, Fa. SciCan), PACT, Firma Cumdente) zur Behandlung von entzündlichen Parodontalerkrankungen auf dem deutschen Markt.

Wissenschaftlich-technisches Risiko

Das wissenschaftlich-technische Risiko der angestrebten Neuentwicklung für eine spätere Marktetablierung ist als gering einzuschätzen. Die Vorteile der PDT im Vergleich zu den konventionellen antimikrobiellen Strategien liegen in der schnellen antibakteriellen Wirksamkeit und in der Schonung der Mikroflora in den nicht behandelten Körperregionen. Durch den Einsatz von nur sehr niedriger Laserenergie wird das Zahnhart- und -weichgewebe geschont. Außerdem ist eine Resistenzbildung der Bakterien gegenüber dem Wirkmechanismus, der auf der Bildung von freien Radikalen besteht, eher unwahrscheinlich.

Wirtschaftliches Risiko

Die Entwicklung der potenziellen Nachfrage nach der Photodynamischen Therapie unterliegt verschiedenen Einflüssen. Bereits heute ist von einem Nachfrageanstieg in den nächsten 20 bis 30 Jahren aufgrund demographischer Einflüsse und

zunehmender Bekanntheit entsprechender Therapiemöglichkeiten auszugehen. Man kann davon ausgehen, dass jede weiterführende anti-bakterielle Maßnahme, wie der adjuvante Einsatz von Antiseptika, Antibiotika, aber auch der der Photodynamischen Therapie nur erfolgreich sein kann, wenn man diesen Grundsatz streng beachtet. Als Vorteile der PDT könnte sich langfristig herausstellen, dass durch die adjuvante Applikation dieses Verfahrens die Standortflora weniger negativ beeinflusst wird und möglicherweise die klassischen Nebenwirkungen, u. a. die Resistenzbildung durch Antibiotika, ausbleiben.

Der gegenwärtige Markt von Medizin-Produkten auf dem Gebiet der PDT ist in Europa geprägt von Helbo (HELBO, Walldorf, Deutschland). Grundlage dieses Verfahrens ist die antimikrobielle Wirkung einer blauen Photosensitizer-Lösung in Kombination mit dem Laserlicht. Das Gerätesystem basiert auf der Kombination des Soft-DioBluLasers HELBO[®]Theralite (Wellenlänge 660 nm), des photoaktivierbaren Farbstoffs HELBO[®]Blue Photosensitizer und dem Lichtleiter HELBO[®]3D Pocket Probe. Mit dieser Applikationsspitze kann das Laserlicht in den Gingivasulkus, aber auch in die parodontale Tasche gelangen. Die Leistungsdichte an der Oberfläche der HELBO[®]3D Pocket Probe beträgt ca. 60 mW/cm². Die PDT-Methodik kommt einmalig als Mundgesamtbehandlung an allen parodontalen Stellen in einer Sitzung zur Anwendung. Zunächst wird die Photosensitizer-Lösung mittels gebrauchsfertiger steriler Spritzen in alle sulkulären Bereiche und auf die Zunge appliziert. Nach einer Einwirkzeit von 1 min, während der sich der Photosensitizer an die Bakterienmembran anlagern soll, wird durch einmaliges Spülen des Mundes mit Wasser bzw. durch eine Spülung der Sulci mit 0,9%iger Kochsalzlösung durch den Zahnarzt der ungebundene Farbstoffanteil entfernt. Unmittelbar im Anschluss erfolgt die einminütige Bestrahlung jedes Zahnes, d.h. das Laserlicht wird mittels HELBO[®] 3D Pocket Probe am Sulkuseingang für jeweils ca. 10 s pro Stelle appliziert. Diese Behandlung wird als Mundgesamtbehandlung an allen Zähnen durchgeführt.

Marktpotenzial, Marktumfeld, wirtschaftliche und wissenschaftliche Konkurrenzsituation

Bezogen auf die Behandlung der chronischen marginalen Parodontitis mit höchstem klinischem Schweregrad bei Patienten über 35 Jahren ergibt sich ein voraussichtlicher Marktanteil der adjuvanten parodontalen Therapieverfahren einschliesslich der PDT von ca. 10-14%. Durch diese Therapieverfahren würden ca. 15-20% der jährlichen Behandlungskosten eingespart werden können. Generell

ist das gesundheitsökonomisches Einsparpotential noch höher anzusetzen, da wir davon ausgehen, dass adjuvante parodontale Therapieverfahren auch für die ätiopathogenetisch vergleichbare Krankheitsgruppe der Peri-Implantitiden einen wesentlich langfristigen Implantaterhalt zur Folge hätte.

Darüber hinaus belegen epidemiologische Studien (z.B.: National Health and Nutritional Survey der USA 2003, NHANES III) einen Zusammenhang zwischen der chronischen marginalen Parodontitis und einer erhöhten Prävalenz für Diabetes Mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Lungenerkrankungen. Die regenerative Therapie der chronischen marginalen Parodontitis hätte somit auch einen möglichen positiven Einfluss auf diese „sekundären“ Krankheitsbildern und die damit verbundenen Folgekosten.

Materialien und Methoden

Patienten

In die Studie wurden 30 Patienten, die die Einschlusskriterien nach der Vorbehandlung erfüllten, eingeschlossen. Die Deklaration von Helsinki (nach der Novellierung der 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989) bildet die Grundlage für die ethischen Erwägungen dieser klinischen Studie. Das Votum der Ethik-Kommission an der Universität Witten/Herdecke wurde eingeholt. Alle Teilnehmer erteilten nach erfolgreich durchgeführter Vorbehandlung und mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung.

Die teilnehmenden Patienten erfüllten die festgelegten Einschlusskriterien, die eine chronische marginale Parodontitis umfassten. Je Quadrant musste nach der Vorbehandlung noch mindestens ein Zahn mit Sondierungstiefen grösser oder gleich fünf Millimeter vorhanden sein (Nossek et al. 1979). Die letzte Parodontitisbehandlung musste mindestens zwölf Monate zurückliegen. Es durften keine Schwangerschaft bzw. systemischen Erkrankungen (wie HIV-Infektionen oder Diabetes mellitus), die das Ergebnis einer Parodontitistherapie hätten beeinflussen können, vorliegen. Darüber hinaus erfüllten Patienten, die das Parodont und den Verlauf der Parodontitis beeinflussende Medikamente einnehmen mussten oder in den sechs Monaten vor Studieneinschluss systemische Antibiotika eingenommen hatten, nicht die Einschlusskriterien. Alle Patienten mussten eine gute Mundhygiene aufweisen.

Vorbehandlung

Alle Patienten wurden nach der Eingangsuntersuchung in eine Vorbehandlung

eingebunden.



Abb. 15: Piezotome II

Die Patienten erhielten Mundhygieneinstruktionen und entsprechend ihrem Bedarf ein professionelles supragingivales Debridement. Die erste Phase der Vorbehandlung, erstreckte sich je nach Patient über einen Zeitraum von mindestens drei und maximal fünf Wochen (drei bis fünf Termine). Die Patienten sollten in dieser Zeit einen PI von etwa 1 aufweisen. Die Vorbehandlung umfasste ein supragingivales Scaling der Zahnoberflächen mit dem Newtron®-Geräteteil des Piezotome II (Abb. 15) unter Nutzung der Ansätze P2L, F00090, links und rechts gebogen (Abb. 16).



Abb. 16: Ansätze P2L, F00090, links und rechts gebogen

Bei Notwendigkeit wurde noch ein Air-Polishing während der Vorbehandlung durchgeführt.

Studiendesign

Die Untersuchung wurde innerhalb einer klinisch-kontrollierten Studie mit drei Untersuchungsgruppen durchgeführt. In diesem Forschungsbericht werden die Untersuchungsgruppen II und III ausgewertet.

Es erfolgte nach dem Abschluss der Vorbehandlung die randomisierte Zuweisung der diagnostizierten Parodontitis –Fälle in die zwei Therapiegruppen:

- Therapiegruppe III: BlueLase-Laser Dioden-Lasersystem der Firma **Kryptronic Technologies, Optical and optomechanical components** mit optimierter Farblösung als Photodynamische Therapie / in kombinierter Anwendung mit dem „Satelec piezoelectric ultrasonic Kit mit 6 Paro-Spitzen (H1, H2L, H2R, H3, H4L und H4R) F00090/F00091 unter Nutzung des NEWTRON®-Geräteteiles im Piezotome II
- Therapiegruppe II: BlueLase-Laser Dioden-Lasersystem der Firma **Kryptronic Technologies, Optical and optomechanical components** / in kombinierter Anwendung mit dem „Satelec piezoelectric ultrasonic Kit mit 6 Paro-Spitzen (H1, H2L, H2R, H3, H4L und H4R) F00090/F00091 unter Nutzung des NEWTRON®-Geräteteiles im Piezotome II.

Die im Folgenden verwendete Kurzbezeichnung der beiden Untersuchungsgruppen lautet.

- Untersuchungs- / Therapiegruppe III: BlueLase-Photodynamische Therapie / Newtron®
- Untersuchungs- / Therapiegruppe II: BlueLase / Newtron®

Alle Untersuchungen wurden gemäß folgendem Untersuchungsprotokoll durchgeführt. Die Ergebnisse wurden computergestützt erfasst und dann in einem Standardformat patientenbezogen für alle Untersuchungszeiträume ausgedruckt.

Tab. 2: Zeitliche Übersicht

Zeitraum	Baseline (BL)	nach Intervention (naI)	der nach 6 Wochen (na6Wo)	nach 3 Monaten (na3Mo)
Klinische Untersuchung	x	-	x	x
Mikrobiologische Untersuchung	x	x	x	x
Therapie	x	-	-	-

Die Untersuchungen wurden wie folgt festgelegt: „Prä“ ist der Zeitpunkt der Voruntersuchung. Hier wurden die geeigneten Patienten

selektioniert und vorbehandelt. Der zeitliche Abstand zwischen Vor- und „Baseline“-Untersuchung hat mindestens zwei bis maximal sechs Wochen betragen. Baseline (BL) ist der Zeitpunkt 0 der Studie. Hier wurde die gruppenspezifische Therapie durchgeführt. Unmittelbar nach der Intervention (t2, na1), 6 Wochen (t3, na6Wo) und 3 Monate (t4, na3Mo) nach Baseline (t1) fanden die Nachuntersuchungen statt. Im Folgenden werden die Abkürzungen der einzelnen Untersuchungszeiträume (t1-t4) in dem Forschungsbericht benutzt.

Tabelle 2 zeigt eine zeitliche Übersicht der durchgeführten Maßnahmen. Die Untersuchungs-Gruppen im Einzelnen werden im Anschluß beschrieben.

Es wurde ein Ordner angelegt, indem aus Gründen der Anonymität jedem Patienten eine Zahl zugeordnet wurde. Darunter wurden dann jeweils alle Befundbögen der Studie und eine Kopie der Einverständniserklärung abgeheftet.

Die Untersuchungs- (Therapie-) Gruppe III - BlueLase-Photodynamische Therapie / Newtron® (n=15) erhielt ein einmaliges subgingivales Debridement an allen Zähnen.



Abb. 17: subgingivales Scaling und Polishing der Wurzeloberflächen mit den Satelec piezoelectric ultrasonic Kit mit 6 Paro-Spitzen (H1, H2L, H2R, H3, H4L und H4R) unter Nutzung des Newtron-Geräteteil des Piezotome II

Die Wurzeloberflächen wurden mit Handinstrumenten und mit dem Satelec piezoelectric ultrasonic Kit mit 6 Paro-Spitzen (H1, H2L, H2R, H3, H4L und H4R) unter Nutzung des Newtron®-Geräteteil des Piezotome II (Abb. 17) instrumentiert.

Als gruppenspezifische subgingivale Wurzeloberflächenbearbeitung wurde ein BluLase Dioden-Lasersystem der Firma Kryptonik Technologies, Optical and optomechanical components mit optimierter Farbstoffkonzentration als Photodynamische Therapie (Abb. 18) verwendet.



Abb. 18: BluLase-Dentallaser mit optimierter Farbstoffkonzentration als Photodynamische Therapie der Firma Kryptonik Technologies, Optical and optomechanical components, München

Dabei handelt es sich um einen diodengepumpten Festkörperlaser (Laserschutzklasse 4), der in der Lage ist, Licht mit einer Wellenlänge von 810 nm zu erzeugen, die mit dem Absorptionsmaximum der entsprechenden Photosensitizer übereinstimmen. Dieser Laser kann sowohl gepulst als auch gestrichen betrieben werden. In der hier vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung unserer Arbeitsgruppe wurde der gestrichene Modus verwendet. Die

maximal erzeugbare Laserleistung liegt bei $7W \pm 10\%$. Diese ist in Schrittweiten von 0,1W - 7W regulierbar, wobei sich die niedrigste mögliche Einstellung bei 0,05 W befindet.

Das Dioden-Fasersystem wird in parallelen Bahnen von koronal nach apikal in einem Winkel von 15 bis 20 Grad zur Wurzeloberfläche geführt im Leistungsspektrum 0,3W. Die Behandlung wurde mit einer Glasfaser (Glasfaserstärke von 400 μm) durchgeführt. (Abb. 19).

Tab. 3: Technische Daten des Lasers

TECHNISCHE DATEN

Laserquelle:	Diodenlaser, AlGaAs/InGaAsP
Wellenlänge:	810 nm
Ausgangsleistung:	0.1 bis 7 Watt, in Schritten zu 0.1 Watt
Pilotstrahl:	650 nm/1 mW, sichtbares Rot, regelbar
Betriebsmodi:	Dauerstrich (CW) oder Puls
Pulsbreite:	5 ms bis 30 Sekunden
Pulsintervall:	5 ms bis 10 Sekunden
Pulswiederholung:	bis 100 Hz
Strahlführung:	flexible Glasfaser
Faser Durchmesser:	400 & 200 Mikron Standard
Laserwarnung:	akustisch und visuell
Fehlermeldungen:	akustisch und visuell
Kühlung:	Luftgekühlt
Abmessungen (BxHxT):	13 cm x 19 cm x 18 cm
Gewicht:	1.5 kg
Stromversorgung:	110 - 230 V, 50/60 Hz



Abb. 19: Zubehör des BluLase

Die Untersuchungs- (Therapie-) Gruppe II – BluLase / Newtron® (n=15) erhielt ebenfalls wie die Untersuchungsgruppe III ein einmaliges subgingivales Debridement an allen Zähnen. Als gruppenspezifische subgingivale Wurzeloberflächenbearbeitung kam in der Untersuchungs- (Therapie-) Gruppe II ebenfalls ein BluLase-Dentallaser der Firma Krypton Technologies, Optical and optomechanical components, München, zum Einsatz.

Die Geräteeinstellungen erfolgten auch für diese Untersuchungsgruppe nach den Vorgaben des Herstellers. Die Behandlung wurde mit einer Glasfaser (Glasfaserstärke von 400 µm) durchgeführt. Die längenverstellbare Glasfaser wurde in parallelen Bahnen von koronal nach apikal in einem Winkel von 15 bis 20 Grad zur Wurzeloberfläche geführt im Leistungsspektrum 2,3 W.

Als Handinstrumente kamen in beiden Untersuchungsgruppen Küretten der After- und Mini-Five™-Ausführung der Firma Hu Friedy™ (Chicago, IL, USA) entsprechend ihrer Bestimmung zum Einsatz.

Die Verwendung des Newtron®-Geräteteiles des Piezotome II sowie des Erb:YAG-Lasers und des DioBluLasers folgte den Geräte-Protokollen der Hersteller.

Verwendete Farbstoffkombination in der Untersuchungsgruppe III, BlueLase-Photodynamische Therapie / Newtron®:

Toluidinblau O (TBO), wässrige Lösung in Aqua purificata, Konzentration 50mg/ltr (Abb. 20). Toluidinblau-O, ein Thiazin-Farbstoff mit antibakteriellen Eigenschaften, ist eine seit Jahrzehnten klinisch erprobte Substanz, deren Hauptindikation sowohl in der Behandlung der Methämoglobinämie als auch in der intravitralen Färbung von Magen- und Cervixkarzinomen bzw. in der Anfärbung präkanzeröser Läsionen im Rahmen der Diagnostik von Mundschleimhauttumoren liegt. TBO besitzt darüber hinaus aber auch eine photodynamische Potenz. So beobachteten Soukos et al. (1996) in einer Studie zur Untersuchung der photodynamischen Effekte von TB-O eine konzentrationsabhängige Dunkeltoxizität gegen orale Keratinozyten und Fibroblasten *in vitro*, aber sie entdeckten auch die Möglichkeit eines therapeutischen Fensters in der Behandlung parodontaler Erkrankungen. Folgt man dieser Untersuchung, so findet sich bei TB-O im Vergleich zu Photosan eine wesentlich höhere dunkeltoxische Wirkung. Andere klinische Untersuchungen zeigten, dass TB-O *in vivo* in einer 2000-mal höheren Konzentration ohne Nebenwirkungen in der Diagnose prämaligener oraler Läsionen appliziert werden konnte (Mashberg, 1983).

Nach Redman et. al (1992) besitzt TBO keine karzinogene Wirkung, Dunipace et al. (1992) entdeckten jedoch einen mutagenen Effekt. In einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass TBO einen signifikanten Anstieg an Chromosomenschäden induziert (Au und Hsu, 1979).



Abb. 20: BluLase PDT Fluid

Behandlungsablauf

Nach der erfolgreich abgeschlossenen Vorbehandlung erfolgte die Eingangsuntersuchung (Baseline, t1). 6 Wochen (t3) und drei Monate (t4) nach der letzten Behandlung wurden die Nachuntersuchungsbefunde erhoben. Neben dem aktuellen Zahnstatus (Fehlen oder Vorhandensein der Zähne) wurden an jedem Zahn die Sondierungstiefe (ST) vom Gingivarand bis zum sondierbaren Taschenfundus, die Gingivarezession (GR) von der Schmelzzementgrenze bis zum Gingivarand und der klinische Attachmentlevel (CAL) als kompositorischer (GR + ST) klinischer Endpunkt erhoben. Die Messungen von ST, CAL und GR wurden an vier Stellen pro Zahn vorgenommen (mesio-vestibulär, vestibulär, disto-vestibulär, oral). Die klinische Parametererfassung erfolgte mit einem Parodontometer der Firma Hu Friedy™ (CP 15 UNC) auf den Millimeter genau, halbe Millimeter wurden gerundet.

Mikrobiologie

Die bakteriologischen Untersuchungen (Grimm et al. 1990 und 2005) erfolgten vor der Basisuntersuchung (Abb. 21), unmittelbar nach der therapeutischen Intervention, 6 Wochen und 3 Monate nach konservativen Parodontaltherapie in den beiden Untersuchungsgruppen durch die selektive Detektion der parodontopathogenen Markerbakterien mittels Bindung von Gensonden (Hybridisierung). Die subgingivale Probeentnahme (Abb. 20) erfolgte mit sterilen Papierspitzen nach Slots (1986).

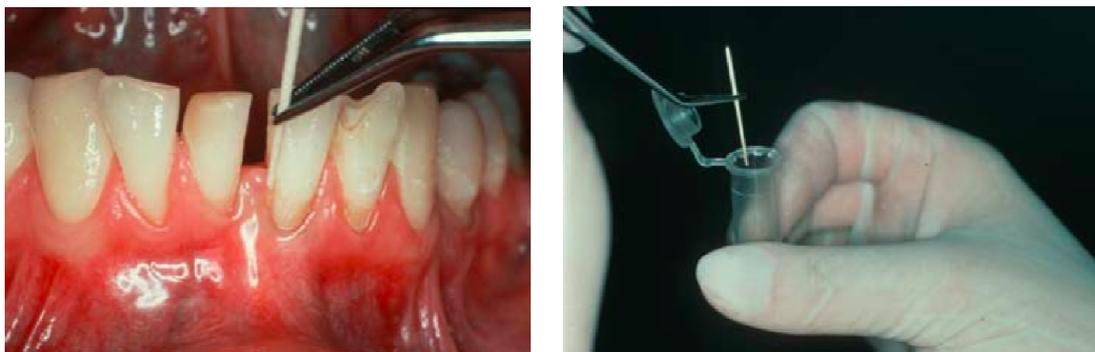


Abb. 21: Die subgingivale Probeentnahme erfolgte mit sterilen endodontischen Papierspitzen nach Slots (1986)

Vorab wurde das Parodontium mit der die tiefsten Tasche (5-6 mm oder tiefer) nach vorausgehender Trockenlegung ausgewählt (mikrobiologischer Untersuchungs-

zahn). Die Proben wurden immer vor Untersuchung der klinischen Parameter genommen. Der betreffende Zahn wurde mit dem Luftbläser getrocknet und eine Watterolle ins Vestibulum gelegt, um eine Kontamination durch Speichel zu verhindern. Die Papierspitze wurde bis zum Taschenfundus eingeführt, dort für 10 Sekunden belassen, danach ohne eine Blutung auszulösen entfernt und sofort in das für den Test vorgesehene Proberöhrchen gegeben. Die Auswertung erfolgte gepoolt für den untersuchten Patienten. Das Proberöhrchen enthält einen Puffer, der die Aminosäuren der Bakterien für die Transportzeit konserviert. Molekularbiologische Tests wie der in unseren Untersuchungen verwendete IAI PadoTest 4• 5[®] des Institutes für Angewandte Immunologie (IAI, Schweiz) benutzen als Sonden synthetische kleine DNAs komplementär zu den ribosomalen RNAs, um Bakterien (wie *A. actinomycetemcomitans* /Aa, *B. forsythus* /Bf, jetzt: *T. forsythensis* /Tf, *P. gingivalis* /Pg, *T. denticola* /Td) zu analysieren. Das Institut für Angewandte Immunologie (IAI, Schweiz) gibt eine Sensitivität des IAI PadoTest 4• 5[®] mit 10⁴ Bakterien an. So stellt diese Anzahl die untere Nachweisgrenze dieses Tests dar, unter welcher ein Nachweis von Bakterien-DNS nicht möglich ist. Deswegen bedeutet ein negatives Testergebnis nicht unbedingt ein Fehlen dieser Bakterien. Ribosomale RNA-Gene (Sonden) wurden zur Taxonomie und Identifikation von Bakterien eingesetzt.

Weiterhin stellt die Gesamtkeimzahl (Total Bacterial Load, TBL) einen guten Indikator für die parodontale Infektion dar

Statistische Auswertung

Den Endpunkt dieser Auswertung bildete der Vergleich von zwei Therapiemodifikationen der konservativen Parodontitistherapie bezogen auf die Sondierungstiefen der mikrobiologisch untersuchten Analyse Zähne sowie bezogen auf alle untersuchten Parodontien in den beiden Therapiegruppen.

Für die Tests der Parameter wurde das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Folgende Aufgabenstellungen bildeten die Grundlagen der statistischen Auswertung durchgeführt mit IBM[®] SPSS[®] Statistics 19, IBM Corporation, USA.

Mikrobiologische Endpunkte

Die Auswertung erfolgte wie für die klinischen Parameter (s.d.), es wurden zusätzlich zwei weitere Auswertungen durchgeführt (mit * markiert):

1. Auswertung zur Baseline-Messung (t1)
2. Auswertung zur Messung unmittelbar nach Intervention (t2)*
3. Auswertung zur Messung 6 Wochen nach Intervention (t3)
4. Auswertung zur Messung 3 Monate nach Intervention (t4)
5. Differenzvergleich der Messung unmittelbar nach Intervention zur Baseline-Messung (t2-t1)*
6. Differenzvergleich der Messung 6 Wochen nach Intervention zur Baseline-Messung (t3-t1)
7. Differenzvergleich der Messung 3 Monate nach Intervention zur Messung unmittelbar nach Intervention (t4-t1)

Klinische Endpunkte:

Nach Abschluss der Untersuchungen wurden die erhobenen klinischen Parameter deskriptiv ausgewertet. Hierbei wurden die Mittelwerte der Variablen klinischer Attachmentlevel (CAL), Bleeding on Probing (BOP), Sondierungstiefe (ST) und Gingivarezession (GR) ermittelt.

Es erfolgte eine deskriptive Statistik der stetigen Daten (metrische Erfassung) Attachmentlevel (CAL), Sondierungstiefe (ST) und Gingivarezession (GR) sowie des kategorialen Wert Bleeding on Probing (BOP) mittels der Kennwerte Median, Quartile, Minimum und Maximum unter Betrachtung von Boxplots. Als Signifikanztest für den Vergleich der stetigen Daten wurde eine analytische Statistik mittels Wilcoxon-Test (SPSS: Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt. Für kategoriale Daten wurden Häufigkeitstabellen oder Kreuztabellen mit Häufigkeiten erzeugt (deskriptive Statistik) erzeugt. Bei den kategorialen Größen erfolgte die analytische Statistik mittels des exakten Fisher-Tests für zwei binäre Größen oder des Chi-Quadrat-Tests bei der Untersuchung von mehr als zwei Gruppen.

Als sekundärer Endpunkt wurden die Differenzen der Analyseparameter über die Zeiträume der Studie t1 („Baseline“), t2 (mikrobiologische Erfassung unmittelbar nach der therapeutischen Intervention), t3 (nach 6 Wochen) und t4 (nach 3 Monaten) gewählt.

Ergebnisse

Demographische Daten

Alle während des Beobachtungszeitraumes von drei Monaten in die Untersuchung aufgenommenen Patienten (n=30) verblieben in der Studie; die Anzahl der untersuchten Parodontien änderte sich nicht.

Die Abb. 22 zeigt die Zeitetappen der Studie.

Klinische Phase	Untersuchungszeitpunkt	Durchgeführte Maßnahmen
Konservative PAR-Therapie	t1 = Baseline	UNTERSUCHUNGEN: STM, BOP, AL, GR, mikrobiologische Untersuchung
	↓	
Beide Therapiegruppen	t2 = unmittelbar nach der Therapieintervention	UNTERSUCHUNGEN: Mikrobiologische Untersuchung
Beobachtungsphase I	↓	angeleitete Mundhygiene über einen Zeitraum von 6 Wochen, einmalige supragingivale Weichbelags-Entfernung durch eine ZMF
	t3 = 6 Wochen nach Baseline	UNTERSUCHUNGEN: STM, BOP, AL, GR, mikrobiologische Untersuchung
Beobachtungsphase II	↓	angeleitete Mundhygiene über einen Zeitraum von 3 Monaten, keine weitere Weichbelags-entfernung
Abschluss der Studie	t4 = 3 Monate nach Baseline	UNTERSUCHUNGEN: STM, BOP, AL, GR, mikrobiologische Untersuchung

Abb. 22: Zeitetappen der Studie

Die Häufigkeitsverteilung der mikrobiologisch untersuchten Zähne ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung der mikrobiologisch untersuchten Zähne

Zahn					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	11	2	6,7	6,7	6,7
	12	1	3,3	3,3	10,0
	13	3	10,0	10,0	20,0

	14	1	3,3	3,3	23,3
	15	1	3,3	3,3	26,7
	16	2	6,7	6,7	33,3
	17	2	6,7	6,7	40,0
	23	1	3,3	3,3	43,3
	24	1	3,3	3,3	46,7
	26	5	16,7	16,7	63,3
	27	5	16,7	16,7	80,0
	33	1	3,3	3,3	83,3
	34	1	3,3	3,3	86,7
	35	1	3,3	3,3	90,0
	36	1	3,3	3,3	93,3
	44	1	3,3	3,3	96,7
	47	1	3,3	3,3	100,0
	Gesamt	30	100,0	100,0	

Die induktive Auswertung (Tab. 4) für die mikrobiologisch untersuchten Parodontien erfolgte über den Chi²-Test, die signifikanten p-Werte sind in der Tabelle gelb markiert.

Tab. 4: statistisch-induktive Auswertung für die untersuchten mikrobiologischen Analyse Zähne über den Chi²-Test

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	20,000 ^a	16	,220
Likelihood-Quotient	27,082	16	,041
Zusammenhang linear-mit-linear	4,429	1	,035
Anzahl der gültigen Fälle	30		

Die Verteilung der mikrobiologisch untersuchten Parodontien war in beiden Therapiegruppen gleich (Tab. 4).

Die Tabelle 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der untersuchten Parodontien in den beiden Therapiegruppen.

Tab. 5: Häufigkeitsverteilung aller untersuchten Parodontien

Therapiegruppe	Anzahl
----------------	--------

Therapiegruppe II	364
Therapiegruppe III	392
Gesamt-Studie	756

16 der rekrutierten Patienten (53,3%) waren weiblich und 14 waren männlich (46,7%), siehe Tabelle 6. Alle Patienten wurden gemäß dem Untersuchungsprotokoll (Abb. 21, Tab. 2) nachuntersucht.

Tab. 6: Häufigkeitsverteilung der rekrutierten Studienpatienten nach Geschlecht

Geschlecht			
		Häufigkeit	Prozent
Gültig	männlich	14	46,7
	weiblich	16	53,3
	Gesamt	30	100,0

Die Tabelle 7 zeigt die Stratifizierung der Therapiegruppen nach dem Geschlecht, die sich in den beiden Untersuchungsgruppen signifikant unterschied.

Tab. 7: Stratifizierung der Therapiegruppen nach dem Geschlecht

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,571 ^a	1	,003		
Kontinuitätskorrektur ^b	6,563	1	,010		
Likelihood-Quotient	9,046	1	,003		
Exakter Test nach Fisher				,009	,005

Die Tabelle 8 zeigt die Altersverteilung der untersuchten Patienten mit einem Bereich von 31 -77 Jahren, einem Median von 51,50 Jahren und einem Mittelwert von 51,14 Jahren in der Untersuchungsgruppe II sowie einem Median von 49,00 Jahren und einem Mittelwert von 52,53 Jahren in der Untersuchungsgruppe III. Die Perzentilen-Anteile von 25, 50 und 75 verweisen auf eine aus der Literatur bekannten Altersverteilung der Therapienotwendigkeit für eine konservative PAR-

Therapie mit der Verschiebung ins höhere Lebensalter, siehe auch Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III, IV) des Instituts der Deutschen Zahnärzte (IDZ).

Tab. 8: Altersverteilung der untersuchten Patienten

Alter			
Therapiegruppe II	N	Gültig	14
		Fehlend	1
	Mittelwert		51,14
	Median		51,50
	Standardabweichung		12,489
	Minimum		31
	Maximum		69
	Perzentile	25	42,00
		50	51,50
75		62,00	
Therapiegruppe III	N	Gültig	15
		Fehlend	0
	Mittelwert		52,53
	Median		49,00
	Standardabweichung		9,949
	Minimum		39
	Maximum		77
	Perzentile	25	46,00
		50	49,00
75		59,00	

Stratifiziert nach den Therapiegruppen ergibt sich für die Altersverteilung der untersuchten Patienten eine Gleichverteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen. Der Boxplot (Abb. 23) zeigt grafisch die Altersverteilung der in der Studie erfassten Patienten nach Therapiegruppen.

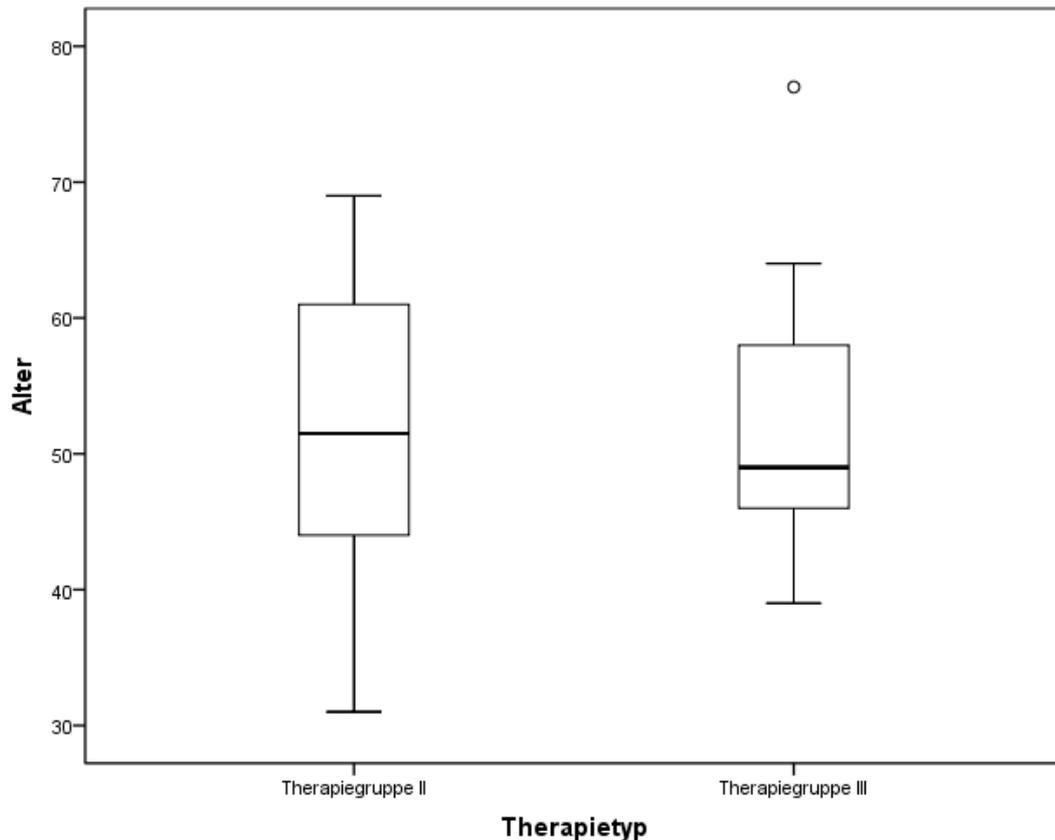


Abb. 23: Altersverteilung der in der Studie untersuchten Patienten nach Therapiegruppen

Mikrobiologische Endpunkte

Mikrobiologische Zusammensetzungen in den beiden Testgruppen

Für jeden Patienten wurde eine gepoolte Probe pro Untersuchungszeitraum erstellt. Der semiquantitativen Auswertung konnte eine absolute Anzahl der Keime zugeordnet werden (Grimm, 2005). Die Nachweisgrenze des Testverfahrens lag bei 10^4 Keimen. Insgesamt konnte durch den Test keine Serotypisierung von *A. actinomycetemcomitans* (a, b oder c) vorgenommen werden. Aus diesem Grund konnten keine qualitativen Aussagen zur Virulenz und einer zu erwartenden parodontalen Erkrankungswahrscheinlichkeit oder –aktivität bzw. eines zu erwartenden Attachmentverlustes auf Grund einer Prävalenz von *A. actinomycetemcomitans* getroffen werden.

Für die kategorialen Daten der mikrobiologischen Untersuchungen wurden Häufigkeitstabellen oder Kreuztabellen mit Häufigkeiten erzeugt (deskriptive Statistik). Die induktive Auswertung erfolgt über den exakten Test nach Fisher (für 2x2-Tabellen) und über den Chi²-Test für mehr als 2 kategoriale Ausprägungen. Für

die stetigen Daten der mikrobiologischen Untersuchungen wurden Mediane, Quartile und der Mittelwert für die deskriptive Statistik erzeugt. Als grafische Unterstützung wurden Boxplots erzeugt. Die induktive Auswertung erfolgte über den Wilcoxon-Test (auch für die Differenzen zwischen zwei Zeiträumen). Die statistisch signifikanten p-Werte sind gelb markiert.

Untersucht wurden die Ergebnisse für die vier parodontalen Markerkeime *A.actinomycetemcomitans* (Aa), *T. forsythensis* (Tf), *P.gingivalis* (Pg), *T.denticola* (Td) und zusätzlich für die Gesamtzahl der Markerkeime (TBL); die Angabe erfolgte jeweils in $\times 10^6$ Erreger pro bakterieller Untersuchung. Die mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tab. 9: Einfluss der Therapiemodifikationen auf die Bakterienprävalenz in beiden Therapiegruppen über die Untersuchungszeiträume

Spezies x 10 ⁶	baseline	Nach Intervention	Nach 6 Wochen	Nach 3 Monaten
Therapiegruppe II				
Aa	0,005102	0,068602	0	0,034616
Pg	0,871974	0,199741	0,404578	0,264812
Tf	0,695797	0,216715	0,385092	0,262929
Td	1,223329	0,249021	0,075582	0,166030
TBL	56,456556	26,045342	15,230856	24,322438
Therapiegruppe III				
Aa	0,000000	0,032034	0,093140	0,007528
Pg	0,636044	0,436263	1,606603	0,554140
Tf	0,244762	0,362513	2,700951	0,578045
Td	0,399802	0,517858	0,533810	0,456556
TBL	31,984061	22,603919	34,604879	31,365569

6 Wochen nach der Behandlung zeigte sich die Konzentration des Keimes *A.actinomycetemcomitans* (Aa) in der Therapiegruppe II auf 0 reduziert und erreichte drei Monate postoperativ wieder fast die Ausgangswerte (0,03). In der Therapiegruppe III konnte nach 3 Monaten eine fast vollständige Elimination von Aa

dargestellt werden, die bei p-Werten von $>0,05$ tendentiell signifikant war. Die drei anderen Spezies einschließlich der TBL (Pg, Tdf, Td, TBL) erreichten baseline jeweils Konzentrationen von $0,87, 0,70, 1,22, 56,46 \times 10^6$ in der Therapiegruppe II. Die entsprechenden Werte der Therapiegruppe III betrug $0,87, 0,69, 1,22, 56,46 \times 10^6$. Die mikrobiologische Situation drei Monate nach der Behandlung zeigte in beiden Therapiegruppen eine Besiedelung für alle vier Keime auf geringerem Niveau als im Ausgangsbefund. Die Keime *P. gingivalis* und *T. forsythensis* waren zudem auf nochmals niedrigerem Niveau als bei der Messung unmittelbar nach der Intervention anzutreffen. Lediglich *A. actinomycetemcomitans* zeigte eine ansatzweise Rekolonisation nach der totalen Elimination zum Zeitpunkt nach 6 Wochen (*na6Wo*) in der Therapiegruppe II mit einem Anstieg auf $0,03 \times 10^6$. *Porphyromonas gingivalis* wies eine Reduktion auf $0,26 \times 10^6$ in der Therapiegruppe II und damit eine mittlere Elimination von 84% im Vergleich zum Ausgangsbefund auf. Dieselbe Tendenz war auch in der Therapiegruppe III nachweisbar (von $0,63 \times 10^6$ auf $0,55 \times 10^6$). Der Keim *T. forsythensis* wies eine Reduktion auf $0,26 \times 10^6$ in der Therapiegruppe II auf, eine mittlere Reduktion von 59% zum Ausgangsbefund. In der Therapiegruppe III war ein geringfügiger Anstieg von Tf auf $0,58 \times 10^6$ erkennbar. Tf wies *baseline* – nach Pg – in beiden Therapiegruppen die zweithöchste Konzentration von $0,70/0,24 \times 10^6$ auf. Nach der Intervention und nach 6 Wochen postoperativ reduzierte sich die Tf-Konzentration auf $0,39 \times 10^6$ in der Therapiegruppe II, während sich die Tf-Konzentration in der Therapiegruppe III zu diesem Zeitpunkt auf $2,70 \times 10^6$ erhöhte. In beiden Therapiegruppen reduzierten sich im dritten postoperativen Monat die Tf-Werte auf $0,26 \times 10^6$ bzw. $0,58 \times 10^6$ im Vergleich zu der Ausgangssituation signifikant. Die Konzentration von Td zeigte eine ähnliche Veränderung; sie reduzierte sich unmittelbar nach der Therapieintervention von $1,22 \times 10^6$ bzw. $0,40 \times 10^6$ (*baseline*, Therapiegruppe II bzw. Therapiegruppe III) auf $0,24 \times 10^6$ (*post interventionem*) in der Therapiegruppe II bei einer gleichzeitigen leichten Erhöhung auf $0,51 \times 10^6$ in der Therapiegruppe III zu diesem Zeitpunkt. Die nachhaltige Reduzierung von Td war dann aber in beiden Therapiegruppen im dritten postoperativen Monat im Vergleich mit dem Ausgangsbefund feststellbar ($0,16/0,45 \times 10^6$). Auch in den Werten des TBL spiegelt sich der positive Einfluss beider Therapiemodifikationen in einer Reduzierung der bakteriellen Belastung über alle Zeiträume der Untersuchung wider (von $56,46/31,98$ nach $24,32/31,37 \times 10^6$) wider.

Der Einfluss der unterschiedlichen Therapiemodifikationen auf die Bakterienprävalenz, gegliedert nach statistischer Signifikanz, ist aus der Tabelle 10 ersichtlich.

An den mikrobiologischen Untersuchungszähnen unterschieden sich folgende mikrobiologischen Parameter statistisch signifikant zwischen den beiden Therapiemodifikationen:

- *A.actinomycetemcomitans* wurde statistisch tendentiell signifikant weniger bei der Therapiegruppe III im Vergleich zu der Therapie-Gruppe II zum Untersuchungszeitpunkt *na3Mo* gefunden ($p > 0,05$; Wilcoxon),
- *T.forsythus* wurde statistisch signifikant weniger bei der Therapiegruppe II im Vergleich zu der Therapie-Gruppe III zum Untersuchungszeitpunkt *na3Mo* gefunden ($p < 0,007$; Wilcoxon),
- Für *T.denticola* wurden ebenfalls signifikant niedrigere Werte bei der Therapie-Gruppe II im Vergleich zu der Therapie-Gruppe III zum Untersuchungszeitpunkt *na3Mo* ermittelt ($p < 0,0013$; Wilcoxon),
- bei der Gesamtanzahl der Marker-Keime (TBL) waren zum Untersuchungszeitpunkt (*na3Mo*) statistisch signifikant niedrigere Werte bei der Therapiegruppe III im Vergleich zur Therapiegruppe II zu verzeichnen ($p < 0,05$; Wilcoxon).

Tab. 10: Einfluss der unterschiedlichen Therapiemodifikationen auf die Bakterienprävalenz, gegliedert nach statistischer Signifikanz, signifikante Differenzen sind gelb markiert

Signifikanz der Differenz	t2-t1	t3-t1	t4-t1
Therapiegruppe II			
Aa			
p-Wert	1.000	,500	0.125
Pg			
p-Wert	0,039	0.227	1.000
Tf			
p-Wert	0.180	0.180	0.388
Td			
p-Wert	0.039	0.092	0.581
TBL			

p-Wert	0,118	0,035	0,118
Therapiegruppe III			
Aa			
p-Wert	0,063	0,125	0,250
Pg			
p-Wert	0,180	0,774	0,754
Tf			
p-Wert	0,375	0,70	0,754
Td			
p-Wert	0,388	1,000	0,388
TBL			
p-Wert	0,013	0,302	0,607

Die übrigen gemessenen Werte der einzelnen Bakterienarten in den Therapie-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant von einander.

Tab. 11: Gesamtzahl für jede Spezies in den insgesamt 120 untersuchten Parodontaltaschen über alle Zeiträume in beiden Therapie-Gruppen

Gesamt	Alle Zeiträume
Aa	0,019574636
Pg	0,517726213
Tf	0,369413755
Td	0,323362521
TBL	24,36457957

Die absoluten Veränderungen der Markerkeime innerhalb der beiden Gruppen sind aus der Tab. 11 ersichtlich.

Varianzanalyse der Markerkeime in jeder Behandlungsgruppe über die Untersuchungszeiträume

Untersucht wurden die Mittelwerte für alle Keime und für die „Total Bacterial Load“
- als Differenzbetrachtung der Messungen unmittelbar nach der Intervention (t2) zur Baseline-Messung (t1)

- als Differenzbetrachtung der Messungen 6 Wochen (t3) nach der

Mikrobiologischer Parameter Aa - Differenz t2-t1

Therapiegruppe II	N	Gültig	15
		Fehlend	0

Intervention zur Baseline-Messung (t1)

- als Differenzbetrachtung der Messungen 3 Monate (t4) nach der Intervention zur Baseline-Messung (t1)

***A.actinomycescomitans* (Aa)**

Die Differenzbetrachtung (Tab. 12) der Keimreduktion von *A.actinomycescomitans*

(Aa) zwischen den Zeitpunkten t2-t1 ($\times 10^6$) zeigte für die Therapiegruppe III einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Therapiegruppe II (Tab. 13).

Tab. 12: Differenzbetrachtung der Keimreduktion von *A.actinomycescomitans* (Aa) zwischen den Zeitpunkten t2-t1 ($\times 10^6$)

	Mittelwert		,0635
	Median		,0000
	Standardabweichung		,26746
	Minimum		-,05
	Maximum		1,03
	Perzentile	25	,0000
		50	,0000
		75	,0000
Therapiegruppe III	N	<u>Gültig</u>	15
		Fehlend	0
	Mittelwert		,0320
	Median		,0000
	Standardabweichung		,05930
	Minimum		,00
	Maximum		,20
	Perzentile	25	,0000
		50	,0000
		75	,0794

Tab. 13: Signifikanztest für die Differenz t2-t1 zwischen den Therapiegruppen für Aa

Statistik für Test^b

	Mikrobiologischer Parameter Aa - Differenz t2-t1
Mann-Whitney-U	75,000
Wilcoxon-W	195,000
Z	-1,998
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,046
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,126 ^a

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Therapietyp

Nach drei Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Reduzierung von Aa in der Therapiegruppe III mit einer völligen Elimination dieses Keimes im Vergleich mit der Therapiegruppe II (Tab. 14).

Tab. 14: Signifikanztest für die Differenz t4-t1 zwischen den Therapiegruppen für Aa

Statistik für Test^b

	Mikrobiologischer Parameter Aa - Differenz t4-t1
Mann-Whitney-U	92,000
Wilcoxon-W	212,000
Z	-1,013
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,311
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,412 ^a

- a. Nicht für Bindungen korrigiert.
- b. Gruppenvariable: Therapietyp

Der Boxplot (Abb. 24) zeigt diesen statistisch signifikanten Unterschied in der Reduzierung von Aa in der Therapiegruppe III mit einer völligen Elimination dieses Keimes im Vergleich mit der Therapiegruppe II.

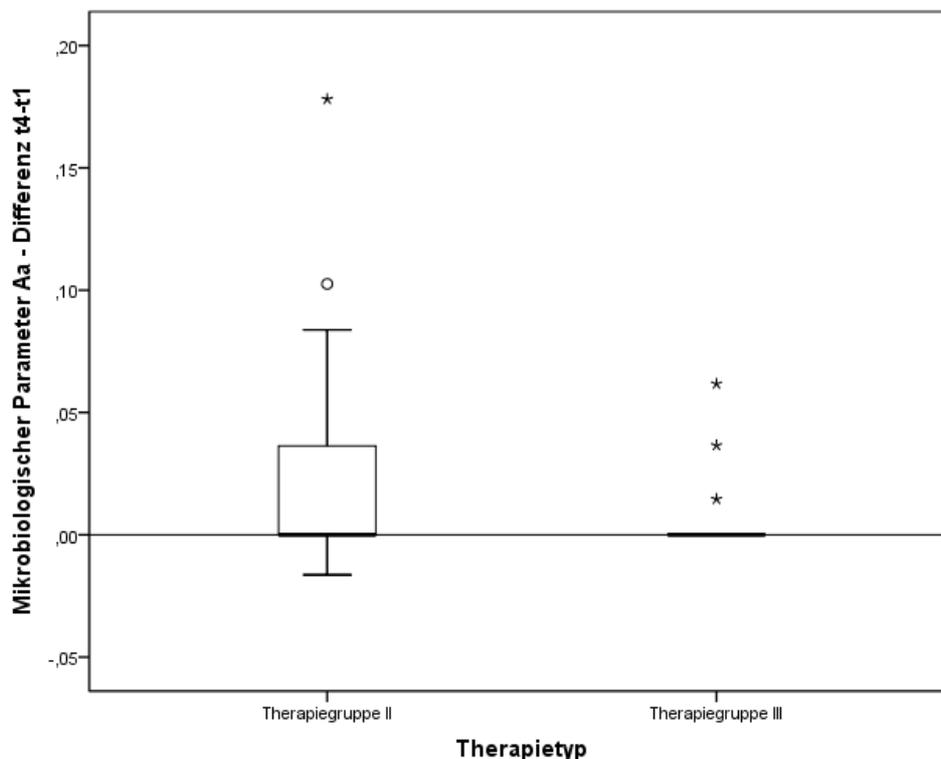


Abb. 24: statistisch signifikanter Unterschied in der Reduzierung von Aa in der Therapiegruppe III mit einer völligen Elimination dieses Keimes im Vergleich mit der Therapiegruppe II nach drei Monaten

Diese Tendenz zur Elimination des Keimes Aa in der Therapiegruppe III durch den Einsatz der photodynamischen Therapie zeigt sich auch schon durch den Vergleich der Ergebnisse innerhalb dieser Untersuchungsgruppe zum Zeitpunkt (t3-t1), Abb. 25.

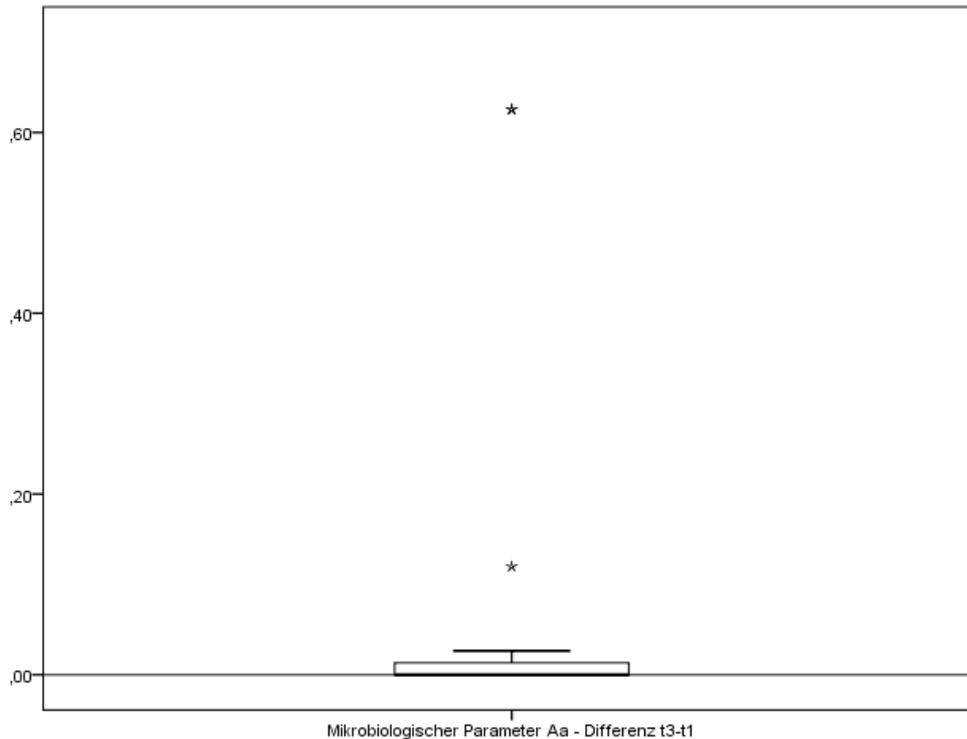


Abb. 25: Vergleich der Ergebnisse innerhalb dieser Untersuchungsgruppe zum Zeitpunkt (t3-t1) mit der Tendenz zur Elimination des Keimes Aa durch die photodynamische Therapie (PDT)

Porphyromonas gingivalis (Pg)

Die Reduktion der Konzentration von Pg war in beiden Behandlungsgruppen für alle untersuchten Zeiträume nachweisbar (beispielhaft dargestellt für t4-t1, Tabellen 16 + 17).

Tab. 15: Konzentration von Pg für den Zeitraum t4-t1, beispielhaft dargestellt

Mikrobiologischer Parameter Pg - Differenz t4-t1				
Therapiegruppe II	N	Gültig	15	
		Fehlend	0	
		Mittelwert	-,6072	
		Median	,0000	
		Standardabweichung	1,20307	
		Minimum	-3,33	
		Maximum	,69	
		Perzentile	25	-1,7801
			50	,0000
		75	,2415	
Therapiegruppe III	N	Gültig	15	
		Fehlend	0	
		Mittelwert	-,0819	

Median		,0000
Standardabweichung		1,47227
Minimum		-3,20
Maximum		2,63
Perzentile	25	-,7582
	50	,0000
	75	,3613

Statistisch signifikant war dieser Unterschied zugunsten der Therapiegruppe III, d.h. die photodynamische Therapie war vergleichsweise erfolgreicher in der Reduzierung des Pg als der DioBluLaser allein (Tab. 16).

Tab. 17: Signifikanztest für die Differenz t4-t1 zwischen den Therapiegruppen für Pg

Statistik für Test ^b	
	Mikrobiologischer Parameter Pg - Differenz t3-t1
Mann-Whitney-U	74,000
Wilcoxon-W	194,000
Z	-1,607
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,108
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,116 ^a

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Therapietyp

Diese Tendenz zur besseren Reduzierung des Keimes Pg durch die photodynamische Therapie im Vergleich zur alleinigen Anwendung des DioBluLasers zeigt auch der folgende Boxplot (Abb. 26). Die Messungen zur Reduzierung des Keimes Pg zum Zeitpunkt t4-t1, also im Vergleich zum Keimbefall vor der Therapie unterstreicht den nachhaltigen Effekt der PDT auf die Keimreduktion eines der wichtigsten Leitkeime für eine parodontale Infektion im subgingivalen Biofilm.

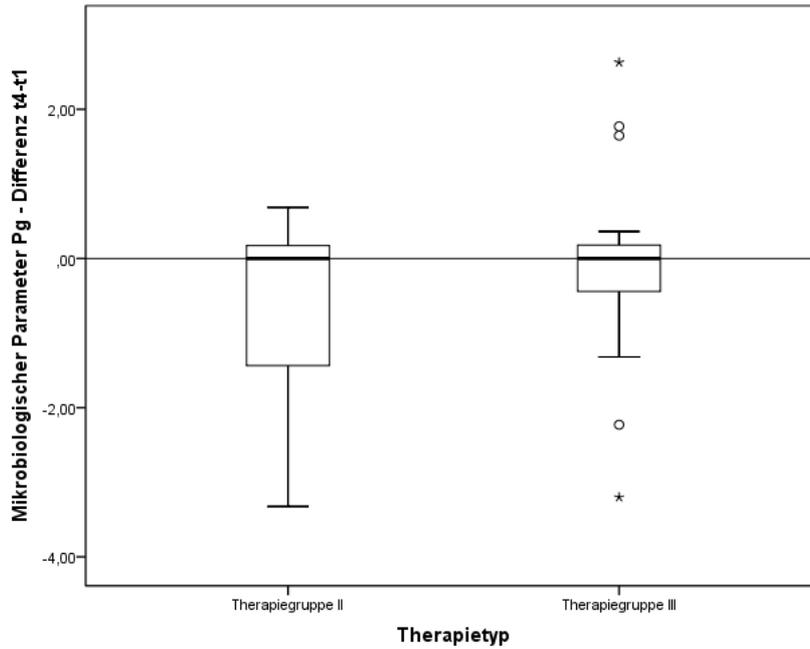


Abb. 26: Tendenz zur besseren Reduzierung des Keimes Pg durch die photodynamische Therapie im Vergleich zur alleinigen Anwendung des BluLase Diodenlasers

Die Nachhaltigkeit zur besseren Reduzierung des Keimes Pg durch die photodynamische Therapie im Vergleich zur alleinigen Anwendung des DioBluLasers zeigt auch der statistische signifikante Unterschied zur Keimreduktion im Vergleich der Untersuchungszeiträume innerhalb der Therapie-Gruppe PDT wie im folgenden Boxplot (Abb. 27) sowie in Tabelle 18 dargestellt .

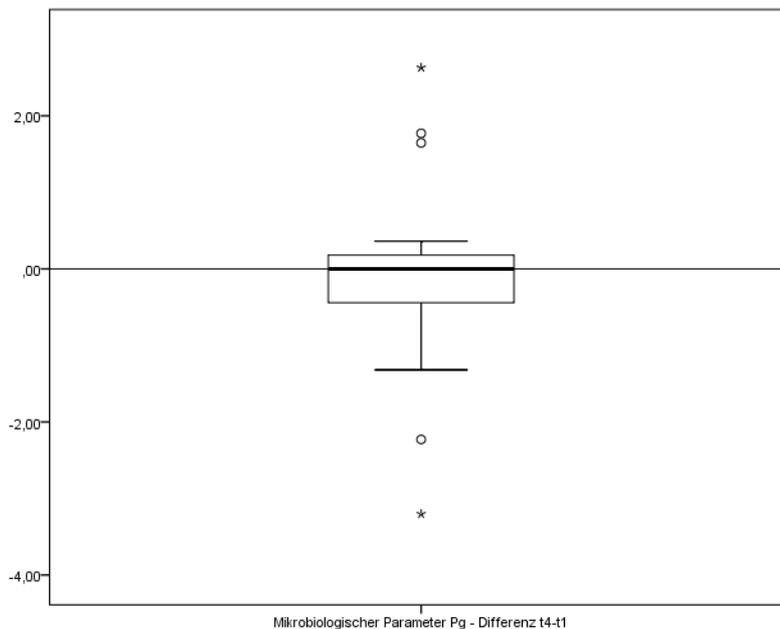


Abb. 27: Nachhaltige und statisch signifikante Reduzierung des Keimes Pg durch die photodynamische Therapie im Vergleich der Zeitetappen der Untersuchungen innerhalb der Therapiegruppe III

Tab. 18: Signifikanztest für die Differenz der Keimreduktion innerhalb der Therapiegruppe III über die Untersuchungs-Zeitpunkte für Pg

Statistik für Test^b

	Mikrobiologischer Parameter Pg - Zeitpunkt nach 3 Monaten - Mikrobiologischer Parameter Pg - Zeitpunkt baseline
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,754 ^a

a. Verwendete Binomialverteilung.

b. Vorzeichentest

***T. forsythensis* (Tf), *T. denticola* (Td), Gesamtzahl der Markerkeime (TBL)**

Die Veränderungen der Bakterienkonzentrationen für *T. forsythensis* (Tf), *T. denticola* (Td) und die Gesamtzahl der Markerkeime (TBL) nach der Therapie für alle Untersuchungszeiträume werden aus der Tabelle 19 ersichtlich.

Tab. 19: Differenzbetrachtung der Mittelwerte der skalierten Konzentrationen von Tf, Td sowie der gesamten Bakterienzahl zwischen den verschiedenen Zeitpunkten (baseline, nach Intervention, nach 6 Wochen, nach 3 Monaten) in jeder Behandlungsgruppe

Behandlungsgruppe	Baseline-Nach Intervention	Baseline- Nach 6 Wochen	Baseline- Nach 3 Monaten
<i>Tannerella forsythensis</i> (x 10 ⁶)			
Therapiegruppe II	-,4791	-,3107	-,4329
Therapiegruppe III	,1178	2,4562	,3333
<i>Treponema denticola</i> (x 10 ⁶)			
Therapiegruppe II	-,9743	-1,1477	-1,0573
Therapiegruppe III	,1181	,1340	,0568
Gesamte Keimzahl (x 10 ⁶)			
Therapiegruppe II	-22,7657	-33,5802	-24,4886
Therapiegruppe III	-9,3801	2,6208	-,6185

Über alle Untersuchungszeiträume zeigten die Differenzanalysen einen leichten, meist statistisch signifikanten Unterschied, zwischen den Therapiegruppen (beispielhafte Ergebnisdarstellung für Tf zu t4-t1, Tab. 20) zugunsten der Therapiegruppe II. Dies ist erklärbar aus der höheren Energiedichte von 2,3Watt, die in der Untersuchungsgruppe II eingesetzt wurde und offenbar für die hier betrachteten Keimgruppen wirksamer ist als die Verwendung der PDT.

Demgegenüber steht die vergleichsweise geringere Einwirkung der PDT auf die TBL. Da in der TBL auch saprophytische Keime mit erfasst werden schafft die PDT offensichtlich eine geringere ökologische Nische für die Entwicklung von parodontalen Pathogenen im subgingivalen Biofilm als die Dioden-Laseranwendung (siehe auch „Zusammenfassende Wertung der mikrobiologischen Endpunkte“).

Tab. 20: Signifikanztest für die Differenz t4-t1 zwischen den Therapiegruppen, beispielhafte Ergebnisdarstellung für Tf

Statistik für Test^b

	Mikrobiologischer Parameter Tf - Differenz t4-t1
Mann-Whitney-U	66,500
Wilcoxon-W	186,500
Z	-1,926
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,054
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,056 ^a

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Therapietyp

Zusammenfassende Wertung der mikrobiologischen Endpunkte

Die Ergebnisse der vorliegenden mikrobiologischen Vergleichs-Studie zeigten vor allem eine signifikante Wirkung der Therapiegruppe III auf die Reduktion der parodontopathogenen Keime in den ersten 6 Wochen nach Behandlung mit einer nachhaltigen Keimreduktion nach 3 Monaten. In der Behandlungsgruppe II konnte dieses mikrobiologische Behandlungsergebnis nicht erreicht werden. Unmittelbar nach der therapeutischen Intervention (t 2) waren die Therapiegruppe III und die Therapiegruppe II bei p-Werten von > 0,05 vergleichbar. 6 Wochen nach der therapeutischen Intervention verbesserte sich das Ergebnis ebenfalls in beiden Therapiegruppen bei p-Werten von > 0,05. Nach 3 Monaten erreichte die Therapiegruppe III vor allem durch die vollständige Elimination von Aa bei einem p-Wert von < 0,05 einen Vorteil im Vergleich mit der Therapiegruppe II. Die weiterführende explorative Datenanalyse für alle anderen mikrobiologischen Endpunkte über alle Untersuchungszeiträume zeigte in der Differenzanalyse einen leichten, meist statistisch signifikanten Unterschied, zwischen den Therapiegruppen (beispielhafte Ergebnisdarstellung für Tf zu t4-t1, Tab. 20) zugunsten der Therapiegruppe II. Die in der Therapiegruppe II eingesetzte höhere Energiedichte

von 2,3Watt ist offenbar für die hier betrachteten Keimgruppen wirksamer ist als die Verwendung der PDT. Demgegenüber steht die vergleichsweise geringere Einwirkung der PDT auf die TBL. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass die PDT damit offenbar geringere ökologischen Nischen für Entwicklung dieser parodontalen Keime im subgingivalen Biofilm schafft. Diese Tendenz war signifikant über alle betrachteten Untersuchungszeiträume zwischen den beiden Therapiegruppen bei p-Werten $<0,05$. Insgesamt zeigte die PDT eine nachhaltigere Einwirkung, d.h. Reduzierung der parodontalen Keime im subgingivalen Biofilm als die alleinige Anwendung des DioBluLasers, beispielhaft dargestellt an der signifikanten Keimreduktion von Tf in der Untersuchungsgruppe III über die Untersuchungszeiträume (Abb. 28, Tab. 20).

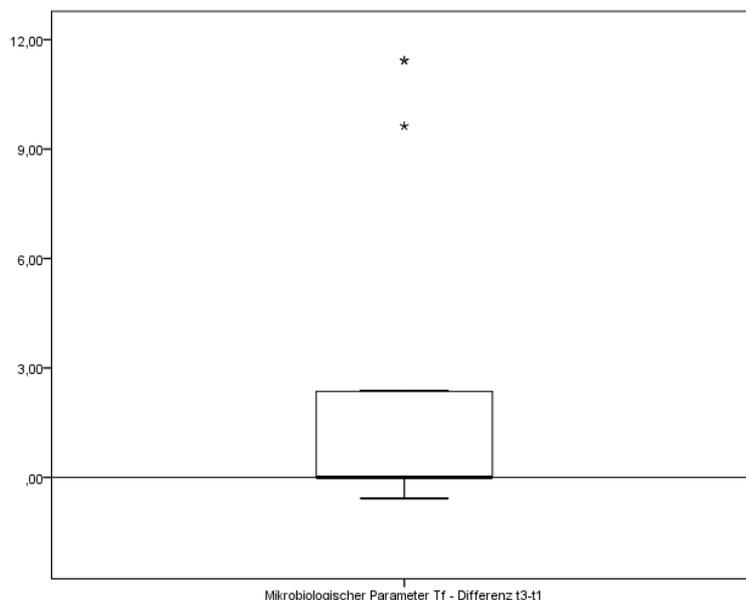


Abb. 28: Messung von Tf 6 Wochen nach PDT-Behandlung im Vergleich zur Baseline-Messung

Klinische Endpunkte

Die klinischen Endpunkte Sondierungstiefe (STM), klinisches Attachmentniveau (CAL), gingivale Rezession (GR) und Blutung auf Sondierung (BOP) wurden zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten, Baseline, nach 6 Wochen und nach 3 Monaten untersucht.

Die Auswertung der klinischen Endpunkte erfolgte stratifiziert nach den Therapiegruppen

- für die kategoriale Größe Blutung auf Sondierung (BOP) mit Fisher- oder Chi²-Test

und

- für die stetigen Größen Sondierungstiefen (STM), klinisches Attachmentniveau (CAL) und gingivale Rezession (GR) mit dem Wilcoxon-Test.

Für jeden klinischen Endpunkt-Parameter wurden folgende Auswertungen durchgeführt:

1. Auswertung zur Baseline-Messung (t1)
2. Auswertung zur Messung 6 Wochen nach Intervention (t3)
3. Auswertung zur Messung 3 Monate nach Intervention (t4)
4. Differenzvergleich der Messung 6 Wochen nach Intervention zur Baseline-Messung (t3-t1)
5. Differenzvergleich der Messung 3 Monate nach Intervention zur Messung unmittelbar nach Intervention (t4-t1)

Die Datendarstellung erfolgte für alle klinischen Endpunkte über alle Zeitphasen jeweils für den mikrobiologischen Untersuchungszahn und für alle untersuchten Parodontien.

Eingangsuntersuchung („Baseline“)

Zum Zeitraum „Baseline“ wurden 120 Taschen mit STM zwischen 5 und 8 mm mikrobiologisch und klinisch sowie 756 Parodontien in beiden Therapiegruppen klinisch untersucht (Tab. 21).

Dabei erfolgte in jeweils 60 Taschen die klinische und mikrobiologische Datenerhebung für die beiden Therapiegruppen mit den jeweiligen Modifikationen der konservativen Parodontaltherapie für die Verwendung der PDT (Therapiegruppe III) und für den Einsatz des BluLase allein (Therapiegruppe II) über alle Zeiträume der Studie. Die Tabelle 22 zeigt beispielhaft die Mittelwerte für den klinischen Endpunkt „Sondierungstiefenmessung, STM“. In alle folgenden Tabellen sind neben den klinischen Werten der mikrobiologischen Untersuchungszähne die Untersuchungsergebnisse über alle untersuchten Parodontien eingefügt.

Tab. 21: Zum Zeitraum „Baseline“ wurden 120 Taschen mit STM zwischen 5 und 8 mm an den ausgewählten Testparodontien mikrobiologisch und klinisch sowie 756 Parodontien in beiden Therapiegruppen klinisch untersucht

Klinische Parameter STM - Zeitpunkt baseline, mikrobiologischer Untersuchungszahn				Klinische Parameter STM - Zeitpunkt baseline, alle Patienten		
Therapiegruppe II	N	Gültig	15	N	Gültig	15
		Fehlend	0		Fehlend	0
	Mittelwert		6,33	Mittelwert		4,29
	Median		6,00	Median		4,21

	Minimum		5	Minimum		3,20
	Maximum		8	Maximum		5,57
	Perzentile	25	6,00	Perzentile	25	3,92
		50	6,00		50	4,21
		75	7,00		75	4,61
	Therapiegruppe III	N	Gültig	15	N	Gültig
Fehlend			0	Fehlend		0
Mittelwert		5,67	Mittelwert		4,14	
Median		5,00	Median		3,79	
Minimum			Minimum			
Maximum			Maximum			
Perzentile		25	5,00	Perzentile	25	3,69
		50	5,00		50	3,79
		75	7,00		75	4,52
p-Wert		0.116			0.325	

Der Vergleich der erhobenen STM-Werte und der CAL-Werte in den zwei Behandlungsgruppen wies bei der Eingangsuntersuchung weder für den mikrobiologischen Untersuchungszahn noch für alle untersuchten Parodontien (mit Ausnahme des STM-Wertes an allen Parodontien) keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (Tab. 22).

Tab. 22: Mittelwerte der STM- und CAL-Werte für alle erfassten Parodontien und für den mikrobiologischen Untersuchungszahn zum Zeitraum „Baseline“

Therapiegruppen	STM (mm)		CAL (mm)	
	Untersuchungszahn	alle STM	Untersuchungszahn	alle CAL
Therapiegruppe II	6,33	4,29	8,53	6,45
Therapiegruppe III	5,67	4,13	8,00	5,50
p-Wert	0.116	0.325	0.250	0.126

Im Boxplot (Abb. 29) sind die STM-Werte für die beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt „Baseline“ dargestellt.

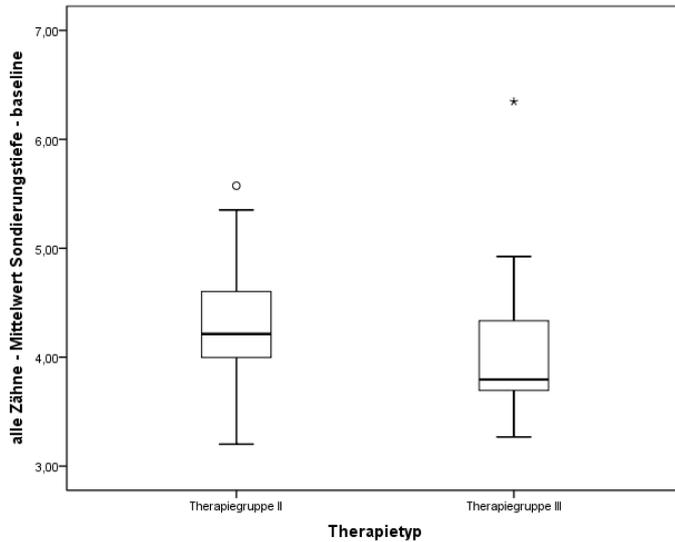


Abb. 29: STM- Werte für die beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt „Baseline“

Auch die weiteren klinischen Endpunkte „gingivale Rezession (GR)“ und „Blutung auf Sondierung (BOP)“ wiesen in den zwei Behandlungsgruppen bei der Eingangsuntersuchung keinen statistisch signifikanten Unterschied zueinander auf.

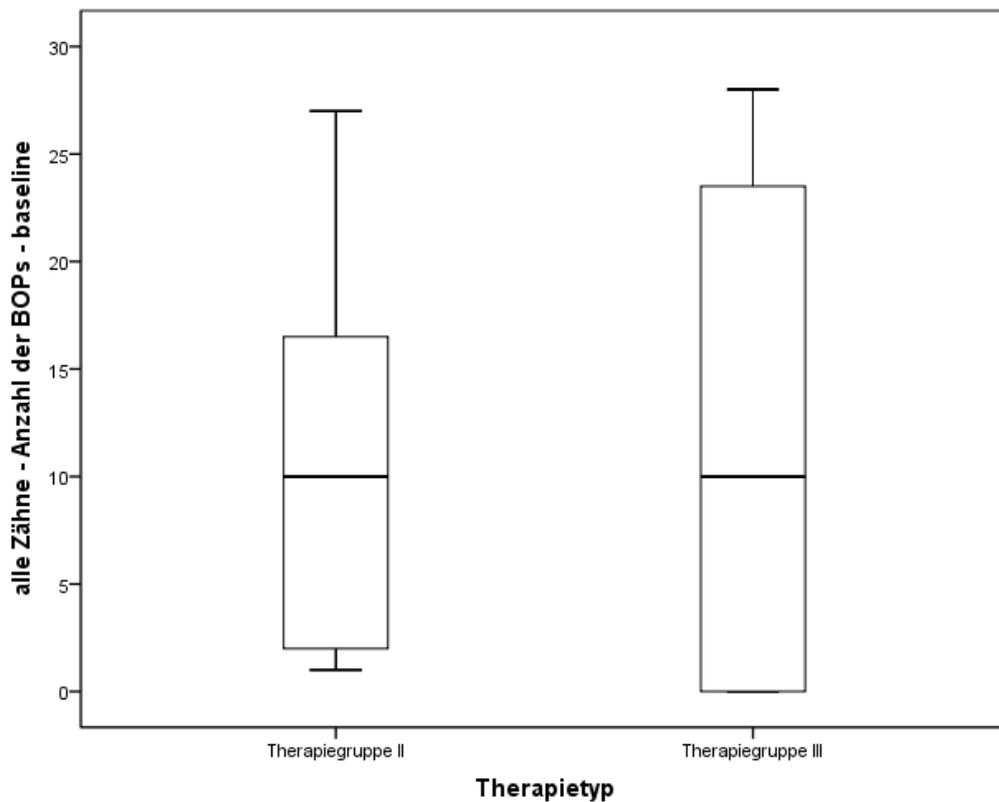


Abb. 30: BOP-Werte für die beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt „Baseline“ an allen untersuchten Parodontien

Der Boxplot (Abb. 30) zeigt die BOP-Werte für die beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt „Baseline“ an allen Parodontien.

Im Weiteren werden die signifikanten Veränderungen der klinischen Endpunkte zwischen den beiden Therapiegruppen dargestellt.

Signifikante Veränderungen der klinischen Endpunkte zwischen den beiden Therapiegruppen

Während des Untersuchungszeitraums t4 verringerte sich die ST in der Therapiegruppe III statistisch signifikant ($p < 0.050$) stärker als in der Therapiegruppe II bei nahezu gleichen CAL-, BOP- und GR-Veränderungen in den beiden Therapiegruppen (Tab. 23) sowohl für den mikrobiologischen Untersuchungszahn als auch für alle untersuchten Parodontien.

Tab. 23: Vergleich der klinischen Endpunkte in den Therapiegruppen II und III über alle Untersuchungszeiträume (dargestellt sind die signifikante Unterschiede)

	Zeitpunkt				Vergleich		
	Baseline (t1)	Direkt nach Behandlung (t2)	6 Wochen nach Behandlung (t3)	3 Monate nach Behandlung (t4)	t2 zu t1	t3 zu t1	t4 zu t1
Sondierungstiefenmessung	--	n.a.	--	--	n.a.	--	--
Gingivarezession	$p = 0,033$	n.a.	$p = 0,037$	$p = 0,041$	n.a.	--	--
Attachmentlevel	--	n.a.	$p = 0,037$	$p = 0,026$	n.a.	--	--
Bleeding on Probing	--	n.a.	--	$p = 0,046$	n.a.	--	--
Furkationsbefall	--	n.a.	--	--	n.a.	--	--
Lockerungserscheinungen	$p = 0,045$	n.a.	$p = 0,015$	$p = 0,033$	n.a.	--	--
Mikrob. Parameter Aa	--	--	--	--	--	--	--
Mikrob. Parameter Pg	--	--	--	--	--	--	--
Mikrob. Parameter Tf	$p = 0,029$	--	--	--	$p = 0,033$	$p = 0,008$	--
Mikrob. Parameter Td	--	--	--	--	--	$p = 0,02$	--

Der						9	
Box	Mikrob. Parameter TBL	--	--	$p < 0,001$	--	--	$p < 0,001$
plot							--

(Abb. 31) zeigt die statistisch signifikant stärkere STM-Reduzierung an allen Parodontien zum Zeitpunkt t4 in der Therapiegruppe III. Die GR-Werte erhöhten sich zum Zeitraum t4 in beiden Therapiegruppen im Vergleich zum Zeitraum t3, während sich die BOP-Werte verringerten (Tab. 24).

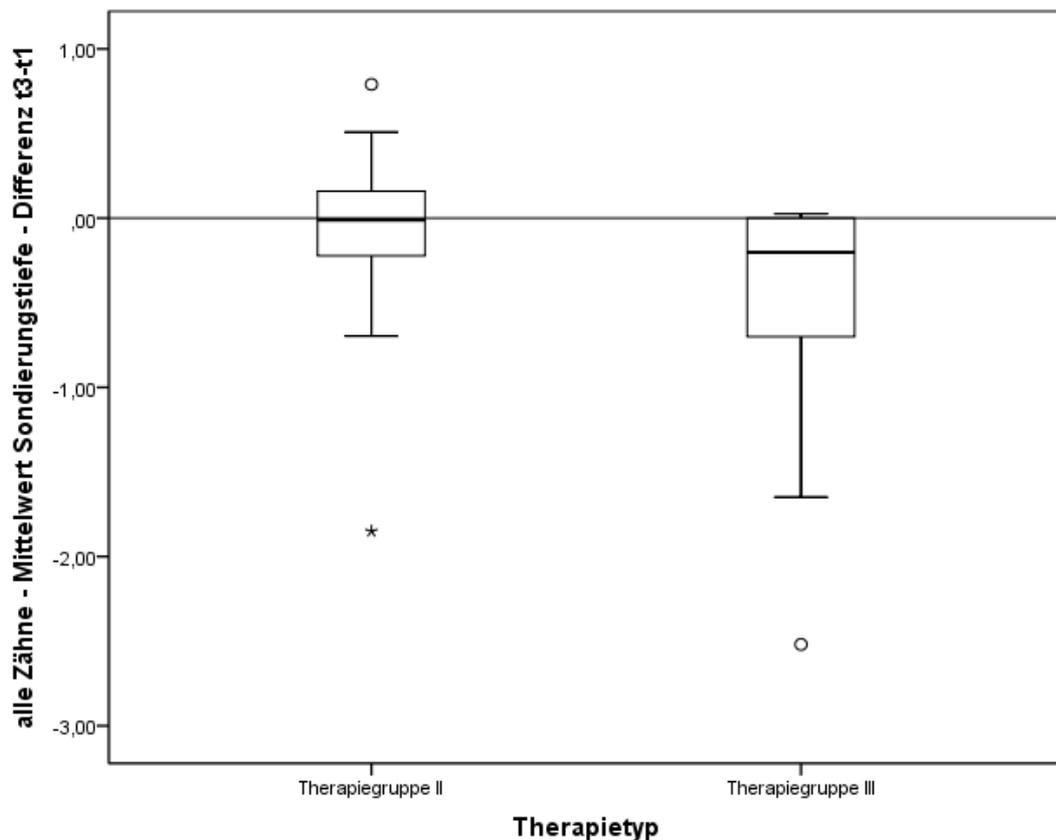


Abb.: 31: STM-Werte der beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt t4 an allen Parodontien

Beide Parameterveränderungen sind als ausgeprägte Entzündungsreduktion durch die Therapieinterventionen zu werten, die mit einer Straffung der der gingivalen Gewebeanteile einhergehen und sich als weitere Zunahme der Gingivarezession gegenüber den vorherigen Untersuchungszeiträumen manifestieren.

Tab. 24: Vergleich der Mittelwerte der klinischen Endpunkte für alle erfassten Parodontien über alle Untersuchungszeiträume

	Therapiegruppe II			Therapiegruppe III		
	t2 zu t1	t3 zu t1	t4 zu t1	t2 zu t1	t3 zu t1	t4 zu t1
Sondierungstiefenmessung	n.a.	--	--	n.a.	--	--
Gingivarezession	n.a.	--	--	n.a.	--	--
Attachmentlevel	n.a.	--	--	n.a.	--	--
Bleeding on Probing	n.a.	--	--	n.a.	--	--
Furkationsbefall	n.a.	--	--	n.a.	--	--
Lockerungserscheinungen	n.a.	--	--	n.a.	--	--
Mikrob. Parameter Aa	--	--	--	--	--	--
Mikrob. Parameter Pg	p = 0,039	--	--	--	--	--
Mikrob. Parameter Tf	--	--	--	--	--	--
Mikrob. Parameter Td	p = 0,039	--	--	--	--	--
Mikrob. Parameter TBL	--	p = 0,035	--	p = 0,013	--	--

Die Differenzbetrachtung zum Zeitpunkt „t4“ zeigt in beiden Therapiegruppen eine Verbesserung der klinischen Endpunkte (GR- und BOP-Werte nicht dargestellt) gegenüber den „Baseline“-Messungen ohne statistisch signifikante Unterschiede (Tab. 25).

Tab. 25: Differenz der STM- und CAL-Messungen in beiden Therapiegruppen (t4-t1)

<u>alle Zähne-STM (mm)</u>	Median	(Q1 – Q3)	–	Mittelwert	Minimum	Maximum
Therapiegruppe II	0,09	(-0,53 – 0,02)	–	-0,28	-2,13	1,12
Therapiegruppe III	-0,34	(-0,54 –	–	-0,13	-1,85	0,79

	0,00)
p-Wert	0,436
alle Zähne-AL	Median (Q1 – Q3) Mittelwert Minimum Maximum
Therapiegruppe II	0,06 (-0,78 – 0,23) -0,19 -2,50 2,37
Therapiegruppe III	0,00 (-0,35-0,35) 0,10 -2,57 1,73
p-Wert	0,587

Die Signifikanzuntersuchungen für die Differenz zwischen den Zeiträumen t4-t1 für BOP und GR bestätigen die gleichlaufende Entwicklung der klinischen Endpunkte für beide Therapiegruppen (Tab. 26) an allen Parodontien.

Tab. 26: Differenzbefunde zwischen den Zeiträumen t4-t1 für BOP/GR in beiden Therapiegruppen

alle Zähne-BOP (%)	Median (Q1 – Q3) Mittelwert Minimum Maximum
Therapiegruppe II	1,00 (-15,00 – 1,00) -4,73 -27,00 16,00
Therapiegruppe III	0,00 (-7,00 – 3,00) -0,67 -16,00 3,00
p-Wert	0.389
alle Zähne-GR (mm)	Median (Q1 – Q3) Mittelwert Minimum Maximum
Therapiegruppe II	0,06 (-0,44 – 0,57) 0,28 -1,38 1,06
Therapiegruppe III	0,00 (-0,35-0,35) 0,47 -0,67 1,24
p-Wert	0.653

Veränderungen der klinischen Endpunkte über alle Zeiträume

In beiden Behandlungsgruppen verbesserten sich das BOP, die STM und der CAL (verglichen zum Ausgangsbefund) nach 6 Wochen und nach drei Monaten; dabei bestanden

zwischen den beiden Therapie-Gruppen, mit Ausnahme der besseren STM-Werte für die Zeitpunkte „6wo“ und „3mo“, sowie des besseren BOP-Wertes nach „6wo“ und des besseren CAL-Wertes nach „3mo“ in der Therapiegruppe III keine Unterschiede, d.h. beide Therapiemodifikationen der konservativen PAR-Therapie waren in der Verbesserung aller klinischen Endpunkte gleichermaßen erfolgreich (Tab. 27).

Tab. 27: p-Werte der STM-, CAL-, BOP- und GR-Werte zur base line-Untersuchung, 6 Wochen und 3 Monate nach therapeutischer Intervention für alle erfassten Parodontien und für den mikrobiologischen Untersuchungszahn, statistisch signifikante Differenzen zwischen den Therapiegruppen sind gelb markiert

Therapiegruppen	STM (mm)		CAL (mm)	
	Untersuchungszahn	alle STM	Untersuchungszahn	alle CAL
Signifikanzprüfung				
Baseline	0.116	0.210	0.250	0.290
6 Wochen	0.001	0.285	0.250	0.233
3 Monate	0.050	0.015	0.624	0.037
Therapiegruppen	BOP (%)		GR (mm)	
	Untersuchungszahn	alle BOP	Untersuchungszahn	alle GR
Baseline	0.483	0.539	0.436	0.067
6 Wochen	0.017	0.744	0.250	0.126
3 Monate	0.330	0.370	0.744	0.174

Bei keinem der Teilnehmer traten postoperative Wundheilungsstörungen wie Infektionen oder Abszesse auf.

Diskussion

Study Design

Das in dieser Studie verwendete *full mouth*-Design in Verbindung mit einem ausgewählten mikrobiologischen Analyse Zahn (ausgewählt nach dem Schweregrad der parodontalen Entzündung) wird in der Literatur zum Teil kritisch diskutiert (Hujoel and Loesche 1990). Hinzu kommt, dass die Teststärke statistischer Tests bei hohen Sondierungstiefen überproportional sinkt (Hujoel et al. 1995). Dagegen konnten Nossek et al. (1979) zeigen, dass ein „partial recording“ in der parodontologischen Diagnostik eine hohe Aussagekraft für den gesamten Patientenfall besitzt. In Anlehnung an diese Studienergebnisse (Nossek et al. 1979; Grimm et al. 1990) kann man davon ausgehen, dass die anhand der Einschlusskriterien in die Untersuchung einbezogenen mikrobiologischen Studienzähne für den gesamten Patienten repräsentativ sind. Aus diesen Gründen bezieht sich die Hauptaussage dieser Studie auf Stellen mit Sondierungstiefen von 4–6 mm. Der festzustellende klinisch relevante Unterschied des gewählten primären klinischen Endpunktes (ST-Messungen) wurde deshalb auf 0,5 mm (Hujoel et al. 1995) festgelegt.

Durch die gewählten Einschlusskriterien wurde eine gleichmässige Verteilung des Patientenalters, des Patientengeschlechts, der mittleren Sondierungstiefen und des Zahntyps für den mikrobiologischen Analyse-Zahn auf beide Behandlungsgruppen sichergestellt (siehe auch Tab. 4-8).

Die eng gefassten Einschlusskriterien und die kalkulierte Teststärke von 80%, um einen Unterschied von 0,5 mm zwischen den beiden untersuchten Therapiemodifikationen feststellen zu können, machten die Anzahl von 30 Patienten erforderlich. Aufgrund der daraus abgeleiteten attachment-basierten Betrachtung und aufgrund des aus statistischer Sicht longitudinalen Charakters dieser mikrobiologischen und klinischen Vergleichs-Studie wurde zur Auswertung ein verallgemeinertes lineares Modell verwendet (siehe Kapitel „Statistische Auswertung“ mit der Beschreibung der mikrobiologischen und klinischen Endpunkte), das die Daten der mikrobiologischen Untersuchungszähne im Vergleich mit der Gesamtzahl der untersuchten Parodontien beim selben Patienten berücksichtigt und damit gut zur Analyse von *Full-mouth-Designs* geeignet (Zeger und Liang 1986) ist.

Mikrobiologisches Testverfahren

Für diese Studie wurden 30 Patienten mit der Diagnose einer chronischen Parodontitis mit einem initialen oder mittleren Schweregrades subgingivale Biofilmproben entnommen. Diese wurden mittels eines molekularbiologischer Verfahren, dem IAI PadoTest 4•5[®] des Institutes für Angewandte Immunologie (IAI, Schweiz) auf das Vorhandensein von *A. actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis*, *T. forsythensis* und *T. denticola* sowie auf die Gesamtkeimzahl (Total Bacterial Load, TBL) untersucht. Die Gesamtkeimzahl (Total Bacterial Load, TBL) stellt einen guten Indikator für die parodontale Infektion dar.

Als „Goldstandard“ wird aktuell das mikrobiologische Verfahren, der kulturelle Nachweis, angesehen. Bei der Kultivierung ist die Art des Transportes der Proben von Relevanz, da die parodontalpathogenen Keime Anaerobier sind und mittels Kultur ausschließlich Lebendkeime nachgewiesen werden können. Zudem können mittels Kultivierung Antibiotogramme erstellt werden, die Aufschluss über Resistenzen einzelner Erreger geben. Nachteile sind die hohen Kosten und der für den kulturellen Nachweis erforderliche Zeitaufwand. Daher verwendeten wir ein auf DNA-Isolierung basierendes molekularbiologischer Verfahren, IAI PadoTest 4•5[®]. Die einfache Durchführung, der geringe Zeitaufwand und die Möglichkeit, auch nicht vitale Keime nachzuweisen, sind Vorteile dieses Verfahrens. In einigen Studien (Kettner 2010, van Gelder et al. 1990) zeigte sich allerdings, dass mit molekularbiologischen Verfahren mehr Erreger in den Plaqueproben nachgewiesen werden können als mittels Kultivierung. Des Weiteren können mittels DNA-Amplifizierung geringere Ausgangsmengen der Keime detektiert werden (van Hal et al. 2000). Dies entsprach den Zielstellungen unserer Studie, Differenzierungen zwischen zwei lasergestützten Therapiemethoden auch bei initialen und mittleren Schweregraden einer marginalen Parodontitis durchführen zu können. Unter Nutzung einer DNA-Amplifikation können auch abgestorbene als pathogenetisch wirksame Keime nachgewiesen werden. Die untere Nachweisgrenze des von uns verwendeten Tests lag bei 10^4 Bakterien, unter welcher ein Nachweis von Bakterien-DNS nicht mehr möglich ist. Deswegen bedeutet ein negatives Testergebnis nicht unbedingt ein Fehlen dieser Bakterien. Die gewählte Sensitivität ist als vollständig ausreichend zur Differenzierung der Therapieeffektivität der beiden von uns untersuchten Therapiemodifikationen zu bewerten. Grundsätzlich besteht dadurch auch die Möglichkeit des semi-quantitativen Nachweises parodontalpathogener Erreger sowie die Möglichkeit, eine Verlaufskontrolle der bakteriellen Belastung über die Untersuchungszeiträume der Analyse, wie in dieser

Studie angestrebt, durchzuführen. Die Übereinstimmung unserer molekularbiologischen Untersuchungsergebnisse mit dem „Goldstandard“ der Kulturuntersuchung ist von Kettner (2010) in einer methodischen Vergleichsstudie mit einem berechneten Kappa-Koeffizient von $\kappa = 0,82-0,32$ für mikrobiologische Untersuchungsmethoden mit einer DNA-Amplifikation sowohl für den *P. gingivalis*, als auch für *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* und *T. denticola* nachgewiesen. Ähnliche Übereinstimmungen liegen auch bei Eick und Pfister (2002) vor. Die Übereinstimmungen des IAI PadoTest 4• 5[®] mit der Kultivierung sind von dem Institut für Angewandte Immunologie (IAI, Schweiz) mit 70% für den *A. actinomycetemcomitans*, mit 76% für den *P. gingivalis*, mit 62% für *P. intermedia* und mit 80% für *T. forsythensis* angegeben. Allerdings verweisen Eick und Pfister (2002) auf eine etwas schlechtere Übereinstimmung des angewandten Diagnostikverfahrens in Bezug auf die Quantität. Dies wird aber ausgeglichen durch die hohe Sensitivität, die der IAI PadoTest 4• 5[®] für die in unserer Studie untersuchten Keime (86,36%-100%) besitzt. Für alle Keime außer *A. actinomycetemcomitans* zeigte der IAI PadoTest 4• 5[®] eine Sensitivität von über 90%. Für *T. denticola* ist die Sensitivität des IAI PadoTest 4• 5[®] 94,06% und die Spezifität 78,50%. Damit weist der IAI PadoTest 4• 5[®] für alle zu detektierenden Keime höhere positiv prädiktive Werte auf als eine PCR-Methode (Matthews, 2010). Demnach ist bei dem Nachweis eines Keims durch den IAI PadoTest 4• 5[®] die Wahrscheinlichkeit höher (57,14% als niedrigster Wert für *P. i.* und 87,50% für *T. f.*), dass ein positives Testergebnis auch auf dem Vorhandensein des jeweiligen Erregers basiert. Angesichts dieser Vorteile des IAI PadoTest 4• 5[®] in Form der schnelleren und vereinfachten Durchführung und der Möglichkeit abgestorbene Keime nachzuweisen, bietet sich dieses Verfahren für die Durchführung von vergleichenden Therapiestudien besonders bei langen Transportwegen und vergleichsweise langen studienbedingten Sammelzeiten der mikrobiologischen Untersuchungsproben an, obwohl die auf DNA-Detektion basierenden Verfahren nur die Detektion der gesuchten Targets erlauben. Andere Keime als die gesuchten können nicht nachgewiesen werden. Eine Untersuchung auf Resistenz gegenüber Antibiotika ist mit diesen Verfahren ebenfalls nicht möglich. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie kann die Verwendung des IAI PadoTest 4• 5[®] für den qualitativen und quantitativen Nachweis der Erreger in der hier vorliegenden Vergleichsstudie als richtig angesehen werden, da dieses Verfahren im Vergleich zu der Kultivierung zeitsparend und kostengünstig war.

Die Verwendung des von Kettner (2010) in seiner methodischen Vergleichsstudie berechneten Kappa-Koeffizienten bleibt einer späteren „*power-analyse*“ unserer Daten vorbehalten, die nicht Bestandteil dieses Promotionsprojektes ist.

Effektivität einer adjuvanten lasergestützten Wurzeloberflächenbearbeitung im Vergleich mit der photodynamischen Therapie

Die in der vorliegenden mikrobiologischen Studie an ein- und mehrwurzeligen Zähnen durchgeführte konservative PAR-Therapie (Therapie-Gruppe II - Dioden-Laser / Newtron[®] sowie Therapie-Gruppe III – Photodynamische Therapie mit Dioden-Laser und aktiven Farbstoff/ Newtron[®] einschließlich eines manuellen Scaling und Root Planing in beiden Therapiegruppen erlaubte einen direkten Vergleich beider Behandlungsgruppen hinsichtlich ihrer Fähigkeit, den subgingivalen Biofilm zu beeinflussen.

Zur Bestimmung der Effektivität wurde der nach Behandlung auf den Wurzeloberflächen verbleibende Anteil an subgingivalen Biofilm mikrobiologisch bestimmt. Die hierzu durchgeführte DNA-Analyse der untersuchten bakteriellen Species zeigte, dass eine vollständige Entfernung der Auflagerungen weder durch die Therapiegruppe II mit der Dioden-Lasermethode noch durch die Therapiegruppe III mit der Photodynamischen Therapie/Dioden-Lasermethode zu erreichen ist. Es muss davon ausgegangen werden, dass Teile der Wurzeloberfläche auch nach intensiver Bearbeitung residuale Konkremente aufweisen. Ergebnisse früherer Studien zur Effektivität von verschiedenen Lasermethoden zur Konkrementelimination auf Wurzeloberflächen bestätigen diese Ergebnisse. Dabei verwiesen die zitierten Studien-Ergebnisse auf einen signifikanten Effektivitätsvorteil der Photodynamischen Therapie mit dem aktiven Farbstoff gegenüber dem Dioden-Laser, der sich in unseren Ergebnissen ebenfalls nachweisen liess.

Ziel einer photodynamischen Behandlung einer Erkrankung der Mundhöhle wie z.B. Parodontitis muss aber das Vorhandensein eines therapeutischen Fensters sein, d.h. dass nur die assoziierten Bakterien abgetötet werden, ohne dem gesunden umliegenden Gewebe zu schaden. Das von uns verwendete DioBluLaser-System ist ein Therapiesystem zur Durchführung der antimikrobiellen Photodynamischen Therapie (aPDT) in der Mundhöhle bei Parodontitis, Periimplantitis und Wurzelkanalbehandlungen. Die von uns verwendete Farblösung des Photosensibilisators Toluidinblau O (TBO), wässrige Lösung in Aqua purificata, Konzentration 50mg/ltr wird in die Zahnfleisch- und Knochentasche appliziert, haftet

dort an der Zellwand von Bakterien an und färbt diese. Danach kommt es durch die Belichtung mit einem Diodenlaser (810 nm, 0,3W) zur Bildung von aktivem Sauerstoff und zur dadurch bedingten Zerstörung der Bakterien. Damit scheint auch eine Anwendung dieses Systems in schwer zugänglichen Bereichen sinnvoll. Über langfristige Ergebnisse über die von uns untersuchten 3 Monate der mikrobiologischen Effekte und einen evtl. Verzicht auf antibiotisch wirksame Substanzen liegen derzeit noch keine klinischen Studien vor.

Untersuchungen anderer Forschungsgruppen gibt es aber zur unterstützenden Anwendung der aPDT. In einer Studie hierzu wurde eine Gruppe von 20 Patienten mit chronischer Parodontitis einer konventionellen Therapie mittels mechanischer Kürettage unterzogen. Patienten in der Testgruppe wurden in 2 Quadranten zusätzlich mit einer antimikrobiellen photodynamischen Therapie behandelt. Die Werte für Sondierungstiefe, Attachment und BOP (Bleeding on probing) sind 3 Monate danach in beiden Gruppen signifikant zurückgegangen, jedoch in der Gruppe mit zusätzlicher aPDT wesentlich stärker (Braun et al. 2007).

In einer anderen Studie wurden 10 Patienten mit aggressiver Parodontitis entweder konventionell durch mechanisches Scaling und Root Planing oder mit einer aPDT behandelt (de Oliveira et al. 2007). In beiden Gruppen verlief die postoperative Wundheilung komplikationslos, was darauf hindeutet, dass die aPDT ohne Schwierigkeiten wie Abszessbildung oder Infektion toleriert wird. In beiden Gruppen kam es 3 Monate nach der Behandlung zu signifikant reduzierten Werten für die Sondierungstiefe und zu einem signifikanten Gewinn an Attachment, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch dieses Ergebnis können wir durch unsere Untersuchungen bestätigen.

Da manuelles Arbeiten zudem oftmals an schwer zugänglichen Stellen stattfindet und in einigen Fällen auch Bakterien wie z.B. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* trotz manueller Kürettage und Reinigung in der Tasche verbleiben, stellt das von uns untersuchte PDT-System in diesen Fällen eine unterstützende, zeitsparende und für den Behandler einfach anzuwendende Alternative mit hoher Effizienz dar. In Tierversuchen mit Ratten und Hunden wurde zudem nach histologischen Untersuchungen des Gewebes gezeigt, dass es nach einer aPDT zu keinen Nebenwirkungen wie Ulzerationen oder Entzündungen des benachbarten Gewebes kommt. Der Vorteil von einer aPDT liegt aber vor allem in der lokalisierten und nicht-invasiven Anwendbarkeit, außerdem ist eine Ausbildung

von Resistenzen unwahrscheinlich, da die Aktivität gegen Bakterien durch reaktive Spezies wie Hydroxylradikale zustande kommt.

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es, den DioBluLaser (810nm) in Bezug auf die klinische Effektivität (Epithelentfernung als subgingivale Kürettage sowie die Dekontamination der Wurzeloberflächen) zu untersuchen und mit einer Therapiemodifikation unter Einbeziehung einer photodynamischen Therapie zu vergleichen. Der Dioden-Laser wurde in unserer Studie im kontinuierlichen Modus mit einheitlicher Leistungseinstellungen verwendet, wobei die Glasfaserstärke 360µm betrug (Leistungsdichte: $1.96-3.93 \times 10^5 \text{ W/cm}^2$). Jede Wurzeloberfläche wurde auf jeder Seite für 15 sec. bearbeitet. Diese Behandlungszeit hat sich anhand unserer klinischen Erfahrung als effizient erwiesen. Im Vergleich mit den in einer *in vitro*-Studie (Henze 2004) präsentierten histologischen Ergebnisse zeigen unsere klinischen Ergebnisse, daß die Behandlung des parodontalen Weichgewebes mit dem DioBluLaser (810nm) offensichtlich zu einer vollständigen Entfernung des inneren Saumepithels in der Tasche führt. Es ist von klinischer Bedeutung, daß der Dioden-Laser ein charakteristisch leichtes Handling im Vergleich zur Weichgewebeskürettage mit konventionellen Methoden hat. Um das Risiko von Kollateralschäden im angrenzenden gesunden Bindegewebe zu minimieren, muss die Leistungseinstellung der Lasereinheit relativ gering sein. Der zusätzliche antiinflammatorische Effekt des Diodenlasers, der sich in unserer Studie vor allem durch die Reduzierung der Sondierungstiefe zum Zeitpunkt t3 in der Therapiegruppe II zeigte hat offensichtlich weiterhin einen Vorteil in Bezug auf die Regeneration des zerstörten parodontalen Gewebes. Damit wird gleichzeitig offensichtlich neues Knochenwachstum stimuliert. Unsere Therapieergebnisse zeigen, dass diese prinzipiellen Vorteile des Dioden-Lasersystems auch während der photodynamischen Therapie erhalten bleiben.

Bei der Bearbeitung der Wurzeloberfläche im Sinne einer geschlossenen Laserkürettage ist die subgingivale Wurzeloberfläche für den Behandler nicht einsehbar. Er ist über das starre Laserhandstück auf seine Taktilität angewiesen, vorhandene Konkrementen zu orten und zu ertasten. Dabei kann es beim Abtrag des subgingivalen Biofilms vorkommen, dass Partikel oder Blut an der Faserspitze anhaften und die Therapieeffektivität beeinflussen. Dies trifft auch auf den Dioden-Laser zu, weil hier kein Konkrement-Abtrag durchgeführt wird, sondern nur eine Beeinflussung der bakteriellen Kontamination zu erwarten ist. In diesen Fällen müsste durch Entnahme der Faserspitze aus der Tasche überprüft werden, ob die Energieanbindung im vollen Umfang noch gewährleistet ist. Dies ist aber unter

klinischen Bedingungen nicht durchführbar. Zudem ergeben sich durch die individuellen anatomischen Verhältnisse am Patienten Einschränkungen, die einen direkten Ergebnisvergleich mit *in vitro*-Versuchen nicht zulassen. Über den schmalen Zugang zur subgingivalen Wurzeloberfläche via parodontaler Tasche wird die Beweglichkeit des Lichtleiters am Zahn und dessen Anstellwinkel zur Oberfläche deutlich limitiert. Mitunter war in unseren Untersuchungen nur ein tangenciales Abfahren der Wurzel-Oberflächen unter einem Anstellwinkel von weniger als 20 Grad möglich. Zudem setzten Nachbarzähne und Approximalkontakte an der zu bearbeitenden Seite deutliche räumliche Grenzen, so dass eine vollständige Erreichbarkeit aller Abschnitte der Wurzeloberfläche nicht immer gewährleistet ist. An besonders schwer zugänglichen Wurzelabschnitten, wie Furkationen und Einziehungen, kommen diese Einschränkungen besonders zum Tragen.

In weiteren Studien sollte geklärt werden, ob die Energieeinwirkung der Laser-Therapie-Systeme Strukturveränderungen im Zement oder im Dentin hervorrufen. Ob Laser-Therapie-Systeme mit Oberflächenerkennungs-Systemen (Folwaczny et al. 2002) unter Nutzung der Fluoreszenzeigenschaften der Zahnhartsubstanz die Therapie-Effektivität erhöhen, ist mit unserem study-Design nicht beurteilbar.

Die Tabelle 28 zeigt die gegenwärtig in der Literatur zu findende Therapieeffektivität von Laser-Systemen als adjuvante Therapieform für die konservative Parodontitis-Therapie.

Tab. 28: Therapieeffektivität von Laser-Systemen als adjuvante Therapieform für die konservative Parodontitis-Therapie*

Laser	Comparison groups	No. of studies	Reduction in periodontal pathogens	Reduced pocket depth	Increased attachment level
CO ₂	Laser vs ultrasonic	1	None in either group	n.s.	n.s.
Diode	Laser vs. SRP + laser vs. SRP + placebo	1	SRP ± laser only	SRP + laser > laser or SRP alone	SRP + laser > laser or SRP alone

	H ₂ O ₂ + laser vs. H ₂ O ₂ + laser + SRP	1	n.s.	n.s.	n.s.
Er:YAG	Laser vs. Laser ultrasonic +	1	n.r.	n.s.	n.s.
	Laser vs. ultrasonic	5	n.r.	n.s.	n.s.
	Laser vs. SRP	2	Significant (no difference between groups)	n.s.	n.s.
Nd:YAG	Laser vs. sham lase	1	n.r.	Laser > sham	Laser > sham
	Laser vs. ultrasonic	1	None	n.s.	n.r.
	Laser vs. SRP	2	None	SRP > laser (1) No difference (1)	n.s
	Laser + SRP/ultrasonic vs. SRP/ultrasonic	4	None (1) n.s. (2) n.r. (1)	n.s. (2) n.r. (2)	n.s. (2) n.r. (2)

* Adapted from Slot et al. 2009 and Schwarz et al. 2008 Note: n.r. = reported or insufficient data reported, n.s. no significant difference between groups, SRP and root planing

In unseren weiteren klinischen Studienergebnissen, besonders bei den CAL-Werten, zeigte sich für beide in unserer Studie untersuchten adjuvanten Laser-Methoden ein typischer Kurvenverlauf über den Untersuchungs-Zeitraum. Relativ hohe ST- und CAL-Werte zu Beginn der Studie, die 6 Wochen nach erfolgter Behandlung sowohl mit dem Dioden-Laser als auch mit dem Photodynamischen Laser deutliche Verbesserungen zeigen. Mit unserem Study-Design konnten wir allerdings nicht zeigen, ob diese Behandlungsergebnisse nach 6 Monaten immer noch konstant gut sind. Mahl (2008) stellte aber nach 6 Monaten ohne Laser-Behandlung eine deutliche Tendenz der Verschlechterung fest. Im Gegensatz dazu zeigt Schwarz et al. (2003) in seiner Studie, dass die klinischen Parameter in

seinen Behandlungsgruppen über einen Zeitraum von 12 Monaten erhalten werden können. Die mittlere Sondierungstiefe verkleinerte sich in der Lasergruppe von 5,2 mm \pm 0,8 mm zu Beginn auf 3,2 mm \pm 0,8 mm nach zwölf Monaten ($P \leq 0,001$) und in der Vergleichsgruppe von 5,0 mm \pm 0,7 mm zu Beginn auf 3,3 mm \pm 0,7 mm nach zwölf Monaten ($P \leq 0,001$). Der mittlere Attachmentverlust verringerte sich in der Testgruppe von 6,9 mm \pm 1,0 mm zu Beginn auf 5,3 mm \pm 1,0 mm nach zwölf Monaten ($P \leq 0,05$) und in der Vergleichsgruppe von 6,6 mm \pm 1,1 mm zu Beginn auf 5,0 mm \pm 0,7 mm nach zwölf Monaten ($P \leq 0,05$). Die Unterschiede in beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant ($P \geq 0,05$).

Die in unserer Studie nachgewiesenen Verbesserungen der STM und des CAL mit adjuvanten Laser-Methoden im Rahmen einer konservativen PAR-Therapie bei suffizienter Mundhygiene stehen im Einklang mit bereits veröffentlichten Untersuchungen (Boretti et al. 1995, Schwarz et al. 2000, Kocher et al. 2001, Schwarz et al. 2001, Schwarz et al. 2003, Sculean et al. 2004). Die klinischen Veränderungen der genannten Studien sind mit den in der vorliegenden Untersuchung durch den Photodynamischen Laser (PDT) und den Dioden-Laser erreichten Resultaten vergleichbar. Diskrepanzen zu den einzelnen Studien sind jedoch beim Vergleich der absoluten Werte des Gewinns an klinischem Attachment und der Abnahme der Sondierungstiefe feststellbar. Eine Erklärung hierfür könnten die unterschiedlichen initialen mittleren Sondierungstiefen in den verschiedenen Studien sein. Bei der Betrachtung unserer Daten kann festgestellt werden, dass erwartungsgemäss in beiden Behandlungsgruppen Taschen mit initial höheren Sondierungstiefen den höchsten Gewinn an klinischem Attachment und die grösste Reduktion der Sondierungstiefen aufwiesen. Insofern entsprechen die vorliegenden Ergebnisse den Resultaten früherer Studien. Diese zeigten ebenfalls, dass Stellen mit initial höheren Sondierungstiefen die grösste postoperative Reduktion der Sondierungstiefe und den stärksten Attachmentgewinn aufweisen (Kaldahl et al. 1996).

Der in unserer Studie verwendete Photodynamische Laser (PDT) zeigte in einigen Untersuchungszeiträumen eine statistisch nicht signifikante Überlegenheit sowohl für einige mikrobiologische als auch für einige klinische Endpunkte. Diese geringfügig besseren Ergebnisse der Therapiegruppe III mit dem Photodynamischen Laser (PDT) bezüglich der Reduktion der ST und des Gewinns an CAL könnten daher auch das Resultat der Verlängerung der Rekolonisationszeiten sein, die durch die Farbstoffeinwirkung hervorgerufen werden (Sbordone et al. 1990).

Die in unserer Studie verwendeten Photodynamischen Laser (PDT)- und Dioden Laser –Systeme vermeiden offensichtlich eine Überinstrumentierung der Wurzeloberflächen. Demzufolge vermögen beide Systeme eine biokompatiblere Wurzeloberfläche zu hinterlassen. Hierdurch scheint eine bessere parodontale Regeneration möglich. Damit können die statistisch signifikanten Übereinstimmungen bezüglich der bakteriologischen Dekontamination zwischen den beiden in unseren Untersuchungen verwendeten Laser-Systemen erklärt werden.

Aus der Sicht der von uns verwandten Laser-Methoden zeigten beide Therapiegruppen eine unauffällige postoperative Heilung. Daraus kann auf eine klinisch gute Verträglichkeit der beiden Behandlungsmethoden unter Verwendung der laser-gestützten Therapiekomponenten geschlossen werden.

Schlussfolgerungen

Im Rahmen der vorliegenden mikrobiologischen und klinischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass es durch die Anwendung des photodynamischen Laser-Therapie-Systems bei Patienten mit parodontaler Entzündung zu einer statistisch nicht signifikanten Reduktion der klinischen Entzündungszeichen kommt. Der mikrobiologische Untersuchungsteil zeigt, dass mittels Laser-Therapie-Systemen auch eine signifikante Suppression der untersuchten parodontalpathogenen Spezies gelingt und damit eine klinisch wirksame Dekontamination der Wurzeloberflächen erreicht werden konnte. Besonders bemerkenswert ist, dass es erstmalig gelang, eine vollständige Hemmung des besonders aggressiven Parodontalkeimes *A. actinomycetemcomitans* (Aa), zu zeigen. Bisher war weder beim Einsatz von Ultraschall-Methoden noch bei der Verwendung aggressiver Laser-Methoden wie dem ErbYAG-Laser oder dem NdYAG-Laser dieser Nachweis gelungen.

Dieser positive antimikrobielle Effekt war in unserer Vergleichsstudie verbunden mit einer statistisch nicht signifikanten Reduktion der mittleren Sondierungstiefe am mikrobiologischen Untersuchungszahn zum Zeitraum t3 und t4 sowie einer Verbesserung des Attachment-Niveaus über den gesamten Beobachtungszeitraum von 3 Monaten in beiden Untersuchungsgruppen. Diese mittlere Sondierungstiefenreduktion ist in dem vorliegenden Beobachtungszeitraum auf den Rückgang des entzündlichen Ödems und damit auf eine Reduktion der parodontalen Taschen zurück zuführen und führt einerseits zu einen echten Attachmentgewinn bei gleichzeitiger geringfügiger Zunahme der Gingivarezession wie dies in den Abschlussergebnissen nach 3 Monaten in beiden Therapiegruppen zum Ausdruck kommt. Die Reduktion der untersuchten anaeroben Biofilmbakterien über alle Untersuchungszeiträume nach der konservativen PAR-Therapie unter Verwendung von adjuvanten Laser-Therapie-Systemen steht damit in einem engen Zusammenhang mit den deutlich reduzierten Entzündungszeichen (antiinflammatorischer Effekt).

Zusammenfassend konnten die in der vorliegenden Studie ermittelten Daten zeigen, dass sowohl mit dem Photodynamischen Lasersystem (PDT) als auch mit dem Dioden-Laser-System eine Reduzierung subgingivaler Konkremente sowie die Beeinflussung der bakteriellen Zusammensetzung des subgingivalen Biofilms unter klinischen Bedingungen möglich war. Im Vergleich zeigte das adjuvante Dioden-Lasersystem jedoch eine geringfügig geringere Effektivität als das adjuvante Photodynamische Lasersystem (PDT) über alle Untersuchungszeiträume. Die

adjuvante Laserbehandlung ist auf jeden Fall mit manuellen und US-Methoden des Konkrementabtrages zu kombinieren, um glattere Wurzeloberflächen zu erzeugen, die für eine parodontale Heilung notwendig sind. Adjuvante Laser-Therapie-Systeme bewirken offensichtlich eine Effektivitätsverbesserung für die konservative Parodontaltherapie, als Konsequenz aus den in dieser Studie gewonnenen Ergebnissen ist die alleinige Anwendung des Lasers derzeit jedoch nicht empfehlenswert.

Alle unsere klinischen und mikrobiologischen Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer methodisch kompositorischen konservativen PAR-Therapie, um die Vorteile aller methodischen Komponenten zur Elimination des subgingivalen Biofilmes ohne Traumatisierung der marginalen Weichgewebe im Sinne einer ursachenorientierten Therapie zu erreichen.

Zusammenfassung

Die marginale Parodontitis ist eine opportunistische Infektion, die durch ein überwiegend gramnegatives, anaerobes Keimspektrum hervorgerufen wird, das eine chronische Entzündung des Zahnhalteapparates verursacht. Als Folge der persistierenden Entzündung ist der fortschreitende Verlust von parodontalem Gewebe und Attachment zu beobachten. Durch eine kausale Therapie kann eine Progression der Erkrankung verhindert werden. Die Verringerung des subgingivalen Biofilms ist der wichtigste Bestandteil der Parodontitistherapie. Auf der Grundlage von aktuellen Literatur-Übersichtsarbeiten wurden zwei adjuvante laser-gestützte Therapie-Methoden als Ergänzung zum manuellen und Ultraschall-gestützten subgingivalen Scaling und zur Wurzelglättung in zwei Therapiegruppen zusammengestellt. Als Arbeitshypothese diente die Annahme, dass beide Therapiegruppen eine hohe Effektivität als kausale Therapie der marginalen Parodontitis aufweisen. In einer randomisierten, klinisch und mikrobiologisch kontrollierten Studie sollte die Effektivität einer nicht-chirurgischen Parodontitis-Therapie mittels zweier adjuvanter Laser-Therapien untersucht werden. Die Zielstellung dieser Studie bestand darin, die klinischen und mikrobiologischen Ergebnisse während der konservativen Parodontitistherapie in einer Therapiegruppe III (Photodynamischer Laser, PDT, in Kombination mit dem Ultra Schall-System, Newtron[®]-Technologie) und in einer Therapiegruppe II (DioBluLaser in Kombination mit dem Ultra Schall-System, Newtron[®]-Technologie) zu vergleichen.

30 Patienten mit chronischer Parodontitis wurden in zwei Gruppen randomisiert aufgeteilt. Für die Tests der Parameter wurde das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Beide Untersuchungsgruppen unterschieden sich nicht im Alter, im Geschlecht sowie in der Verteilung der mikrobiologischen Untersuchungszähne.

Bei allen Patienten wurde die subgingivale Depuration mit Handinstrumenten sowie mit der Ultraschall-Technologie Newtron[®] durchgeführt. Die klinischen Parameter (Sondierungstiefe, ST, Attachmentlevel AL, gingivale Rezession GR und Blutung nach Sondieren BOP) wurden vor, 6 Wochen und 3 Monate nach Behandlung erhoben. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythensis* (T.f.) *Treponema denticola* (T.d.) und die vollständige Bakterienbelastung (TBL) wurden vor der Behandlung sowie direkt nach der Intervention, 6 Wochen und 3 Monate nach der Therapie bestimmt. 3 Monate nach durchgeführter Therapie waren alle klinische Parameter (ST, AL, GR

und BOP) in beiden Therapiegruppen signifikant verringert. Zwischen den Gruppen waren keine Unterschiede nachweisbar. Die Bakterienzahl wurde durch beide Behandlungsmethoden effektiv supprimiert, im den späteren Untersuchungszeiträumen kam es jedoch zu einer Rekolonisation, ohne dass die Ausgangswerte wieder erreicht wurden. 3 Monate nach der Behandlung bestanden keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

Aus den Ergebnissen der vorgestellten Studie lässt sich schlussfolgern, dass die klinischen Ergebnisse der adjuvanten Laser-Therapie eine hohe Therapieeffektivität gewährleisten. Die bakterielle Belastung konnte mit beiden Methoden signifikant verringert werden.

Schlüsselwörter: Parodontitistherapie, randomisierte klinische Studie, instrumentelles Scaling, ultraschall-gestütztes Root Planing, Photodynamische Therapie (PDT), Dioden-Laser, parodontalpathogene Bakterien, Signifikanzuntersuchungen

Literatur

Beim Verfasser