

Aus der
Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Vergleich systemischer antibiotischer und lokaler antiseptischer Zusatzmedikation in
der Therapie der generalisierten Aggressiven Parodontitis**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Doğan Kaner
aus Freiburg im Breisgau

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. Jean-Pierre Bernimoulin
2. PD Dr. Gregor Petersilka
3. PD Dr. Christof Dörfer

Datum der Promotion: 17.8.2005

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	5
2.	Hintergrund	
2.1	Einteilung und Ätiopathogenese der Parodontitis	6
2.2	generalisierte Aggressive Parodontitis	10
2.3	systematische Parodontalbehandlung	15
2.3.1	systemische antibiotische Zusatzmedikation	18
2.3.2	lokale antimikrobielle Zusatzmedikation	25
2.4	Sulkusflüssigkeit und Calprotectin	33
3.	Ziele der Studie	35
4.	Material und Methode	
4.1	Studienpatienten	35
4.2	klinischer Ablauf	36
4.2.1	Vorbehandlung	36
4.2.2	klinische Parameter	37
4.2.3	Gewinnung der Sulkusflüssigkeit	37
4.2.4	Scaling/Root planing	38
4.2.5	Studienmedikation	38
4.2.6	Nachsorge	39
4.3	Analyse der Sulkusflüssigkeit	41
4.4	Datenverarbeitung und statistische Analyse.....	42
5.	Ergebnisse	
5.1	Patienten	43
5.2	Plaqueindex	45
5.3	mittlere Sondierungstiefe pro Patient	45
5.4	Anteile der Sondierungstiefenkategorien	47
5.5	mittlerer klinischer Attachmentlevel pro Patient	48
5.6	Unterscheidung nach ein- und mehrwurzeligen Zähnen	50
5.6.1	Sondierungstiefe	50
5.6.2	klinischer Attachmentverlust	53

5.7	Blutung und Pus	55
5.8	tiefe Referenzstellen	57
5.8.1	Sondierungstiefe	57
5.8.2	klinischer Attachmentverlust	59
5.8.3	Blutung	61
5.8.4	Sulkusflüssigkeit-Fließrate	62
5.8.5	Calprotectin	63
5.9	flache Referenzstellen	65
5.9.1	Sondierungstiefe.....	65
5.9.2	klinischer Attachmentverlust	66
5.9.3	Blutung	66
5.9.4	Sulkusflüssigkeit-Fließrate	67
5.9.5	Calprotectin	68
6.	Diskussion	
6.1	Patienten	70
6.2	Plaqueindex	74
6.3	Sondierungstiefe	75
6.4	klinischer Attachmentverlust	77
6.5	Blutung und Pus	79
6.6	Sulkusflüssigkeit-Fließrate und Calprotectin	86
7.	Schlussfolgerung	87
8.	Zusammenfassung	89
9.	Abstract	90
10.	Literaturverzeichnis	91
11.	Danksagung	108
12.	Lebenslauf	109
13.	Eidesstattliche Erklärung	110

1. Einleitung

Patienten mit der Diagnose „generalisierte Aggressive Parodontitis“ leiden unter einem von Bakterien verursachten, besonders schnellen und drastischen Abbau der Zahn tragenden Gewebe. Unbehandelt kann die Krankheit, begleitet von Symptomen wie Zahnfleischbluten, Eiterung und Abszessbildung zur Zahnlockerung und schließlich zum frühzeitigen Verlust der Zähne führen. Durch eine systematische Parodontalbehandlung mit zusätzlicher systemischer Verabreichung der Antibiotikakombination Amoxizillin/Metronidazol kann das Fortschreiten der Erkrankung in der Regel gestoppt und ein langfristig stabiler Zustand erreicht werden. Die Einnahme von Antibiotika birgt jedoch häufig Risiken und Probleme. Allergien und Nebenwirkungen können auftreten, unzureichende Compliance der Patienten kann das Behandlungsergebnis negativ beeinflussen. Neben der Umweltbelastung durch Antibiotika mehren sich Berichte über Schwierigkeiten mit multiresistenten Keimen, so dass allgemein die Verwendung von Antibiotika so weit wie möglich eingeschränkt werden sollte.

In der Behandlung der Chronischen Parodontitis kann mit einer lokal angewendeten antimikrobiellen Zusatzmedikation mit dem Antiseptikum Chlorhexidindigluconat in einem sogenannten Controlled-Delivery-Device (PerioChip) eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses erzielt werden. Untersuchungen über die Anwendung in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis liegen bisher nicht vor. In der vorliegenden Arbeit soll daher der Effekt dieser Zusatzmedikation in der Behandlung der generalisierten Aggressiven Parodontitis untersucht und hinsichtlich der Wirksamkeit mit der Standardtherapie Amoxizillin/Metronidazol verglichen werden. Neben klinischen Parametern wie der Sondierungstiefe, klinischem Attachmentverlust, der Sondierungsblutung und Pusaustritt nach Sondieren werden auch die Sulkusflüssigkeit-Fließrate und die Konzentration des Entzündungsmarkers Calprotectin in der Sulkusflüssigkeit tiefer und flacher Referenzstellen analysiert.

2. Hintergrund

2.1 Einteilung und Ätiopathogenese der Parodontitis

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

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

Tabelle 1 Einteilung der Parodontitiden (nach AAP, 1999)

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

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

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

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

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

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

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

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

