

Antimikrobielle photothermische Therapie unter  
Verwendung von Indocyaningrün und Laserlicht bei  
Patienten mit chronischer Parodontitis

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Zahnmedizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kross, Konstantin  
aus Saporoshje, Ukraine

Gießen 2018

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und  
Kieferheilkunde,  
Poliklinik für Parodontologie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Direktor: Prof. Dr. Jörg Meyle

Gutachter: Prof. Dr. José Gonzales

Gutachter: Prof. Dr. Trinad Chakraborty

Tag der Disputation: 14. 06. 2018



# Inhaltsverzeichnis

<a href="#">Inhaltsverzeichnis</a> .....	3
<a href="#">1 Einleitung</a> .....	7
<a href="#">2 Wissenschaftliche Grundlagen</a> .....	10
<a href="#">2.1 Pathogenese der Parodontitis</a> .....	10
<a href="#">2.2 Antiinfektiöse Parodontaltherapie</a> .....	20
<a href="#">2.3 Systemische Antibiotika</a> .....	24
<a href="#">2.4 Antiseptika</a> .....	28
<a href="#">2.5 Photodynamische Therapie (PDT)</a> .....	31
<a href="#">3 Ziele der Studie</a> .....	46
<a href="#">4 Material und Methoden</a> .....	47
<a href="#">4.1 Studiendesign</a> .....	47
<a href="#">4.2 Studienprotokoll</a> .....	47
<a href="#">4.3 Studienverlauf</a> .....	50
<a href="#">4.4 Zielparameter und Einflussgrößen</a> .....	56
<a href="#">5 Datenerhebung und Messmethoden</a> .....	57
<a href="#">5.1 Erhebung der klinischen Parameter</a> .....	57
<a href="#">5.2 Papillenblutungsindex (PBI)</a> .....	58
<a href="#">5.3 Plaqueindex nach Quigley und Hein (OHI)</a> .....	59

5.4	<u>Entnahme der subgingivalen mikrobiologischen Proben</u> .....	59
5.5	<u>Quantitative Real-Time PCR</u> .....	60
5.6	<u>aPTT mit Diodenlaser und Indocyaningrün</u> .....	61
5.7	<u>Sicherheit, Risiken und unerwünschte Wirkungen oder Nebenwirkungen</u> .....	64
6	<u>Statistische Auswertung</u> .....	66
7	<u>Ergebnisse</u> .....	68
7.1	<u>Basisdaten</u> .....	68
7.2	<u>Unerwartete Ereignisse</u> .....	68
8	<u>Untersuchungsergebnisse</u> .....	69
8.1	<u>Klinische Parameter</u> .....	69
8.1.1	<u>Klinisches Attachmentlevel (CAL)</u> .....	70
8.1.2	<u>Sondierungstiefe (ST)</u> .....	72
8.1.3	<u>Sondierungsblutung (SB)</u> .....	75
8.1.4	<u>Papillenblutungsindex (PBI)</u> .....	78
8.1.5	<u>Plaquesindex (QHI)</u> .....	81
8.2	<u>Mikrobiologische Parameter</u> .....	83
8.2.1	<u>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</u> .....	84
8.2.2	<u>Porphyromonas gingivalis</u> .....	86
8.2.3	<u>Tannerella forsythia</u> .....	88
8.2.4	<u>Treponema denticola</u> .....	90
8.2.5	<u>Prevotella intermedia</u> .....	92

8.2.6	<a href="#">Peptostreptococcus micros</a>	94
8.2.7	<a href="#">Fusobacterium nucleatum</a>	96
8.2.8	<a href="#">Campylobacter rectus</a>	98
8.2.9	<a href="#">Eikenella corrodens</a>	100
8.2.10	<a href="#">Candida albicans</a>	102
8.2.11	<a href="#">Gesamtkeimzahl (TBL)</a>	104
9	<a href="#">Diskussion</a>	108
10	<a href="#">Schlussfolgerungen</a>	153
11	<a href="#">Zusammenfassung/Summary</a>	155
11.1	<a href="#">Zusammenfassung (deutsch)</a>	155
11.2	<a href="#">Summary (english)</a>	157
A.	<a href="#">Literaturverzeichnis</a>	159
B.	<a href="#">Abbildungsverzeichnis</a>	197
C.	<a href="#">Tabellenverzeichnis</a>	201
D.	<a href="#">Abkürzungsverzeichnis</a>	202
E.	<a href="#">Anhang</a>	205
E.1	<a href="#">Grafische Darstellung des Befundbogens der Florida Probe®</a>	205
E.2	<a href="#">Patientenaufklärungsbogen und Einwilligungserklärung</a>	206
E.3	<a href="#">A.R.C. Lasergerät FOX</a>	225
	<a href="#">Ehrenwörtliche Erklärung</a>	226

<a href="#">Danksagung</a> .....	228
----------------------------------	-----

# 1 Einleitung

Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung mit einer weltweit hohen Prävalenz. Sie ist durch die destruktiven Entzündungsprozesse im parodontalen Gewebe charakterisiert, die aus einer komplexen Störung in den Wechselwirkungen zwischen Mikroorganismen, bakteriellem Biofilm und Wirtszellen resultiert (Sonnenschein and Meyle, 2015).

Das Ziel der nichtchirurgischen Parodontaltherapie liegt in der Reduktion der Infektion, Beseitigung der Entzündung und Herstellung des Zustandes, der mit parodontaler Gesundheit kompatibel ist (Lang and Tonetti, 2003). Eine mechanische Beseitigung von supra- und subgingivalen Ablagerungen in Form von Biofilm und subgingivalem Zahnstein mittels Hand- und maschineller Instrumente ist unumgänglich (Teles et al., 2013). Scaling und Root Planing (SRP) ist ein wesentlicher Bestandteil der Parodontaltherapie. Die effektive Wirksamkeit dieser Therapie wurde mehrfach bewiesen (Van der Weijden and Timmerman, 2002, Suvan, 2005). Jedoch scheitert die alleinige subgingivale mechanische Reinigung in der vollständigen Beseitigung von subgingivalen Ablagerungen und von Mikroorganismen an schwer

zugänglichen Stellen (Drisko, 2014). In dieser Hinsicht bietet die Anwendung von adjuvanten lokal oder systemisch verabreichten Antibiotika Vorteile (Sgolastra et al., 2012, Matesanz-Perez et al., 2013, Harks et al., 2015). Jedoch ist die Gefahr der Entstehung von Nebenwirkungen und Bildung von bakteriellen Resistenzen bei der Einnahme von Antibiotika groß. Die antibakterielle photodynamische Therapie (aPDT) wurde als eine mögliche Alternative zu Antibiotikatherapie vorgeschlagen. Diese Behandlungsmethode wird zur photochemischen Dekontamination von Wurzel- und Implantatoberflächen als Zusatz zum SRP angewendet (Sgolastra et al., 2013a). Die aPDT beruht auf der Bindung fotoaktivierbarer Substanzen an der bakteriellen Membran und deren Aktivierung mit Licht geeigneter Wellenlänge. Die antimikrobielle photothermische Therapie (aPTT) ist eine innovative Behandlungsmethode, die auf einer gezielten ICG-induzierten Inaktivierung von Mikroorganismen beruht, ohne dass das umliegende Gewebe zerstört wird. Die Wechselwirkung zwischen dem grünen Sensibilisator und Diodenlaserlicht führt zur Entstehung von thermischen Wärmeeffekten. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der antimikrobiellen photothermischen Therapie (aPTT) mit Indocyaningrün

und Laserlicht auf die Behandlung der Parodontitis untersucht.

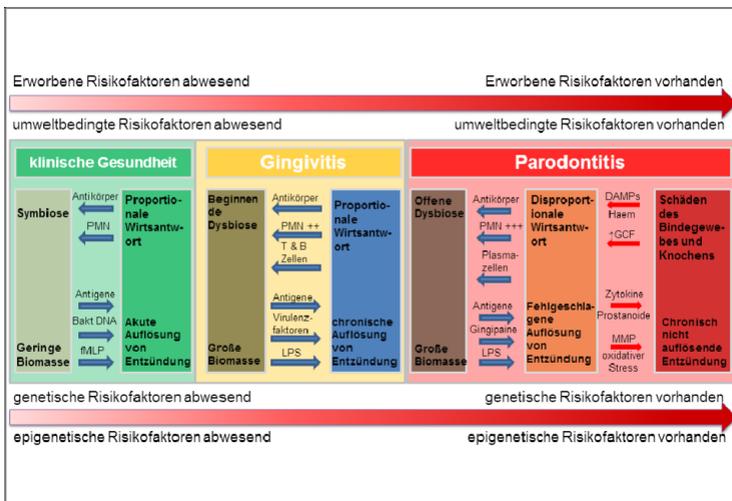
## 2 Wissenschaftliche Grundlagen

### 2.1 Pathogenese der Parodontitis

Bei der Parodontitis handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung mit weltweit hoher Prävalenz. Sie ist charakterisiert durch destruktive Entzündungsprozesse im parodontalen Gewebe, die aus einer komplexen Störung der Wechselwirkungen zwischen Mikroorganismen, bakteriellem Biofilm und Wirtszellen resultieren (Sonnenschein and Meyle, 2015). In der Pathogenese der Parodontitis spielen genetische Prädispositionen, Mundhygiene und das persönliche Verhalten wie Rauchen eine wichtige Rolle. Als Folge führt die Erkrankung zur Entstehung von parodontalen Taschen, Destruktion des Alveolarknochens, Attachmentverlust und damit letztlich zum Zahnverlust (Sonnenschein and Meyle, 2015). Das klassische Modell der Pathogenese der Parodontitis wurde von Page & Kornman entwickelt und beschrieben (Page and Kornman, 1997). Darin werden die wichtigsten wissenschaftlichen Erkenntnisse über die komplexen gegenseitigen Wechselwirkungen erläutert, die sowohl innerhalb des bakteriellen Biofilms als auch zwischen Plaque und Wirtsreaktion entstehen. Dennoch erforderten die neuesten Erkenntnisse auf den

Gebieten der Mikrobiologie und Immunologie die Erweiterung des aktuell noch relevanten klassischen Paradigmas. Das mikrobielle Ökosystem des Mundraums ist durch eine Vielzahl von bakteriellen und viralen Spezies besiedelt. Im gesunden Zustand herrscht zwischen den ansässigen Mikroorganismen eine symbiotische Beziehung (Abbildung 1). Außerdem existieren Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Bakterienarten und der entzündlichen Immunantwort des Wirts (Meyle and Chapple, 2015). Marsh *et al.* haben in den frühen 1990er-Jahren die ökologische Plaquehypothese entwickelt, um die damals verfügbaren Erkenntnisse über die Mikrobiologie und Pathogenese der parodontalen Erkrankung zu erklären (Marsh, 1994). Entsprechend dieser Hypothese selektiert die subgingivale Umgebung die spezifische mikrobielle Zusammensetzung und treibt wiederum den Übergang von Gesundheit zur Krankheit voran (Bartold and Van Dyke, 2013). Im Zustand der parodontalen Gesundheit bleibt die subgingivale Mikroflora stabil und befindet sich in einem dynamischen Gleichgewichtszustand oder mikrobieller Homöostase (Abbildung 2). In diesem Zusammenhang ist das angeborene Immunsystem in der Lage, die subgingivale Plaque zu kontrollieren. Die geringen Mengen an Sulkusflüssigkeit enthalten Gewebeabbauprodukte, die von der subgingivalen Mikroflora als Nahrung

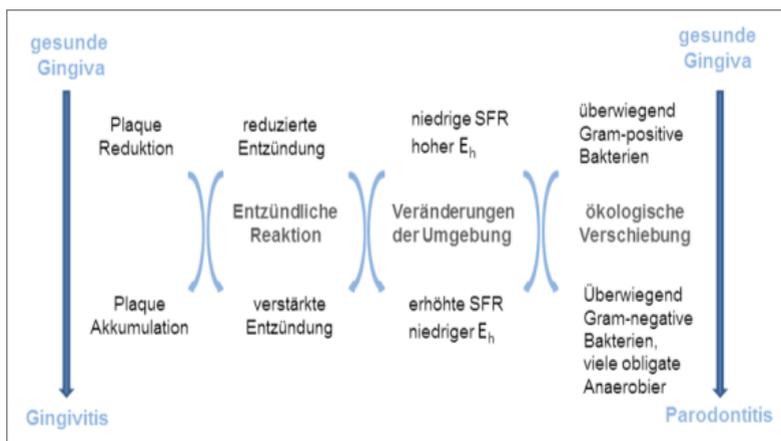
verwendet werden können. Die Fließrate der Sulkusflüssigkeit bleibt gering. Allerdings kann es durch übermäßige Plaque-Akkumulation unter bestimmten Voraussetzungen zu einer Überwältigung der Entzündungs- und Immunantwort des Wirts kommen. Die Plaque-unabhängigen Wirtsfaktoren (z. B. Immunstörungen, Veränderungen im Hormonhaushalt), systemischen Erkrankungen (z. B. Diabetes) oder Umweltfaktoren (z. B. Rauchen, Ernährung und Stress) spielen dabei eine besondere Rolle (Bartold and Van Dyke, 2013).



**Abbildung 1:** Das aktuelle Modell zur Wechselwirkung zwischen Bakterien und Wirtsorganismus in der Pathogenese der Parodontitis nach Meyle und Chapple (2015). PMN: neutrophyle Granulozyten; fMLP: N-Formylmethionyl-Leucyl-Phenylalanin; GCF: Sulkusflüssigkeit; MMP: Matrixmetalloproteinasen; LPS: Lipopolysaccharide; DAMP: damage-associated molecular patterns

Daraus resultieren eine gingivale Entzündung und die damit einhergehende Destruktion des parodontalen Ligaments und erhöhte Fließrate der Sulkusflüssigkeit, welche reich an Gewebeabbauprodukten und anderen bakteriellen Nährstoffen ist. Infolgedessen kommt es zu einer Verschiebung in der subgingivalen Plaquezusammensetzung zugunsten gramnegativer krankheitsassoziiierter Flora und resultiert in einer

offenen Parodontitis. Die unspezifische Anlagerung von Plaque und die daraus resultierende Entstehung von Gingivitis führen zu Umweltveränderungen im Sulkus, was wiederum das Wachstum gramnegativer und proteolytischer Bakterienarten begünstigt. Diese Veränderungen führen zu weiteren entzündlichen und immunvermittelten Gewebeeränderungen, Veränderungen der Umgebung und Gewebedestruktion, die ihren Höhepunkt in einer Vorherrschaft parodontalpathogener Keime und einem höheren Maß an Gewebeschäden findet. Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass die Entzündung die mikrobiellen Veränderungen im parodontalen Gewebe beeinflusst (Bartold and Van Dyke, 2013).

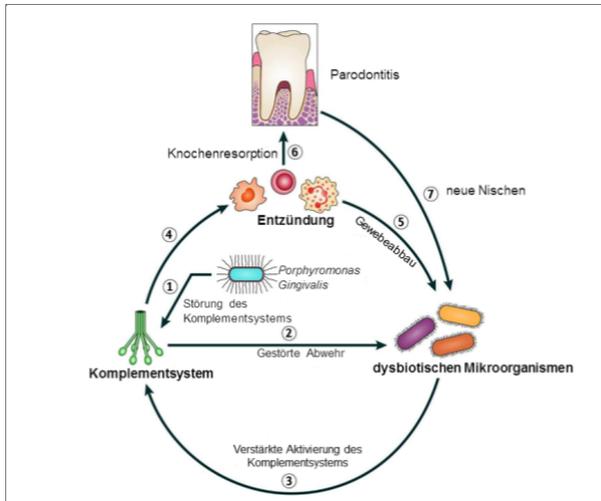


**Abbildung 2:** Ökologische Plaquehypothese basierend auf Marsh et al. (2011).  $E_h$ : Redoxpotenzial; SFR: Sulkusflüssigkeitsfließrate

Parodontitis stellt eine komplexe Erkrankung mit mehreren Ursachen dar. Dazu zählen sowohl die genetischen und epigenetischen Einflüsse als auch andere, die veränderlich sind, da sie sich auf Umwelteinflüsse, Verhaltensweisen und die individuelle Medikamentengabe des Patienten beziehen, wobei parodontale Läsionen etabliert oder die bestehenden verschlimmert werden. Zusätzlich gibt es lokale ortsspezifische Merkmale, wie zum Beispiel anatomische Faktoren, die die Entwicklung einer Läsion begünstigen können (Meyle and Chapple, 2015). Der Phänotyp der Parodontitis ist charakterisiert durch eine übertriebene, aber schlecht wirksame und nicht heilende Entzündung des parodontalen Gewebes, die zur Gewebeerstörung führt, anstelle einer gezielten, wirksamen und selbstbegrenzenden Immunantwort. Die Akkumulation des Biofilms und die Begünstigung der Umgebung in seinem Inneren für die Mikroorganismen, wie etwa *Fusobacterium nucleatum*, führen dazu, dass diese ihr Umfeld durch die Freisetzung chemischer Stoffe wahrnehmen und verändern können. Treten solche Bakterien verstärkt auf, können sie eine stärkere Wirtsantwort hervorrufen, was zur Entwicklung von Gingivitis führen kann. Als Folge verbessert sich die Versorgung mit bestimmten Nährstoffen, was wiederum die Verbreitung traditioneller Krankheitserreger wie *Porphyromonas gingivalis* begünstigt (Abbildung 3).

Dies wird als „beginnende Dysbiose“ bezeichnet (Abbildung 1), die je nach Anfälligkeit des Patienten entweder nicht über eine Gingivitis hinaus fortschreitet oder eine unangemessene und häufig übermäßige Immunantwort auslösen kann. Im letzteren Fall kommt es zur Freisetzung überschüssiger Cytokine, reaktiver Sauerstoffspezies und Matrixmetalloproteinasen (MMP), die ihre jeweiligen Antagonisten wie etwa Antioxidantien und Gewebeinhibitoren von MMP überwältigen, was begleitende parodontale Gewebeschäden zur Folge hat. Die Freisetzung von molekularen Peptiden ruft die Ausbreitung der Entzündungsreaktion und das anschließende Versagen des angeborenen Immunsystems hervor. Anschließend entsteht ein chronischer Entzündungszustand. Viren spielen anscheinend ebenfalls eine Rolle und sind in der Lage, entzündliche Immunzellen zu aktivieren sowie verschiedene Signalwege innerhalb dieser Zellen zu unterwandern, um so einen Zustand der „Dysregulation“ zu schaffen (Meyle and Chapple, 2015, Bartold and Van Dyke, 2013, Armitage, 2013). Der chronifizierte Entzündungszustand zeichnet sich durch Versuche zur Heilung (Angiogenese und Fibrose) aus, die zeitlich mit der Entzündung entstehen und so eine reiche Nährstoffumgebung für die Erhaltung der Dysbiose schaffen und somit auch für den pathogenen Biofilm. Plasmazellen und Neutrophile, die bei der Parodontitis

eine wichtige Rolle spielen, beherrschen die aktiven Läsionen. Auf der Stufe der fortschreitenden Parodontitis ist eine Intervention notwendig, um möglichst den gesamten Biofilm zu entfernen. Das begünstigt die Wiederherstellung des Gleichgewichtes zugunsten gesundheitsfördernder Mikroorganismen und letztendlich zu einer Verringerung der Entzündung; ein Prozess, dessen natürliche Aktivierung durch entzündungslösende Mechanismen fehlgeschlagen ist und der, wenn er aktiv ist, in der Lage zu sein scheint, die normale Gewebestruktur und -funktion wiederherstellen zu können. Das komplexe Zusammenspiel zwischen gesundheitsförderndem Biofilm und den verschiedenen Signalwegen, die die Wirtsreaktion vorantreiben, scheint ein ausgewogenes und gut reguliertes entzündliches Immunrepertoire wiederherzustellen (Meyle and Chapple, 2015, Armitage, 2013).



**Abbildung 3:** *Porphyromonas gingivalis*-induzierte Dysbiose und Parodontitis nach Hajishengallis et al (2012)

Die notwendige Biofilmmenge, die reduziert werden soll, um den symbiotischen Zustand wiederherzustellen, ist von Patient zu Patient verschieden. Im Vordergrund steht die Anfälligkeit des Individuums gegenüber Parodontitis. Während krankheitsresistenten Menschen ein niedriges oder gar kein Risiko für die Entwicklung der Parodontitis aufweisen, ist bei den Risikopatienten bereits eine geringe Menge an akkumuliertem Biofilm ausreichend, um den Schwellenwert für eine destruktive Wirtsantwort und Etablierung der Erkrankung zu überschreiten (Meyle and Chapple, 2015).

Das Wissen um die wichtigsten Faktoren, die dieses stabile Gleichgewicht erhalten, und um die Bedeutung und Rolle der oralen Kommensalen beim Schutz gegen die Entwicklung der Dysbiose ist begrenzt. Historisch wurde angenommen, bei Parodontitis handele es sich um eine beeinträchtigte und minderaktive Funktion der Wirtsantwort auf den oralen Biofilm, was der Biomasse sowohl eine quantitative als auch qualitative Entwicklung erlaube. Solche Änderungen betrafen die Zusammensetzung und die virulente Expression bestimmter Arten der Mundflora und waren die treibende Kraft hinter der Zerstörung der Symbiose (Meyle and Chapple, 2015). Neuere Studien, die die Wechselbeziehungen zwischen Wirt und Bakterien untersuchten, haben gezeigt, dass anscheinend nicht nur symbiotische Bakterien den Wirt durch Besetzung von Nischen schützen, sondern auch ein Umfeld schaffen, dass die Entwicklung gesunder parodontaler Gewebestrukturen und -funktion fördert. Diese Daten zeigen, dass die mit dem Wirt verbundenen polymikrobiellen Gemeinden wie diejenigen, die in der Mundhöhle zu finden sind, sich gemeinsam mit uns entwickelt haben und ein fester Bestandteil von uns geworden sind (Feres et al., 2015a, Meyle and Chapple, 2015).

## 2.2 Antiinfektiöse Parodontaltherapie

Die Unterweisung des Patienten in der sachgemäßen supragingivalen Plaquekontrolle ist der erste Schritt bei der Behandlung jeglicher Form der Parodontitis. Eine wirksame tägliche Mundhygiene stellt den wichtigsten Faktor für einen langfristigen Erfolg der antiinfektiösen Parodontaltherapie dar (Axelsson et al., 1991, Haffajee et al., 2008, Serino et al., 2001) und zeichnet sich durch positive Veränderung der klinischen Parameter aus, wie zum Beispiel die Verringerung der Sondierungstiefe und -blutung (Badersten et al., 1981, Badersten et al., 1984a, Shiloah et al., 1997, Loos et al., 1988). Mehrere Studien haben die negativen mikrobiologischen und klinischen Auswirkungen subgingivaler und anderweitig nicht optimaler Restaurationsränder bestätigt (Padbury et al., 2003), weshalb die Wichtigkeit der Beseitigung von plaquebegünstigenden Faktoren im Rahmen der initialen Parodontalbehandlung unumgänglich ist (Dentino et al., 2013). Scaling und Wurzelglätten (SRP) stellt nach wie vor den Goldstandard bei der mechanischen Therapie chronischer Parodontitis dar. Die Effektivität der Durchführung von SRP wurde in mehreren grundlegenden Studien belegt (Dentino et al., 2013). Es wurde eine Reihe systematischer Übersichtsarbeiten über die Wirksamkeit mechanischer nichtchirurgischer Behandlungsmethoden veröffentlicht

(Eberhard et al., 2008, Hallmon and Rees, 2003, Lang et al., 2008, Suvan, 2005, Tunkel et al., 2002, Van der Weijden and Timmerman, 2002, Marotti et al., 2013). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass SRP in Verbindung mit der richtigen supragingivalen Plaquekontrolle eine wirksame Behandlungsmethode zur Verringerung der Sondierungstiefe und Verbesserung des klinischen Attachmentlevels darstellt und dass kein großer Unterschied in der Wirksamkeit der Taschen-/Wurzelinstrumentierung zwischen Hand- oder maschinellen (Schall-/Ultraschall-)Instrumenten besteht (Marotti et al., 2013). In den behandelten Bereichen, die klinische Zeichen einer Heilung zeigen, werden signifikant kleinere Mengen an beweglichen Stäbchen und Spirochäten gemessen (Haffajee et al., 2007, Hinrichs et al., 1985, Renvert et al., 1990, Dentino et al., 2013). Es ist weitgehend anerkannt, dass die Qualität der mechanischen nichtchirurgischen Therapie von der Tiefe der parodontalen Tasche, der Wurzelanatomie, Instrumentierung und Erfahrung des Behandlers abhängt (Brayer et al., 1989, Buchanan and Robertson, 1987, Caffesse et al., 1986, Dragoo, 1992, Fleischer et al., 1989, Stambaugh et al., 1981, Dentino et al., 2013).

Für die Durchführung der nichtchirurgischen Parodontitistherapie stehen dem Behandler einige

Möglichkeiten zur Verfügung. Traditionell wird die antiinfektiöse Therapie in Form von Scaling und Wurzelglätten quadrantenweise in mehreren Sitzungen durchgeführt (Badersten et al., 1981, Badersten et al., 1984a, Marotti et al., 2013). Dennoch wurden in der Literatur verschiedene Behandlungsprotokolle als Alternativen zum herkömmlichen Vorgehen vorgeschlagen. Zum Beispiel hat die Arbeitsgruppe von Quirynen *et al.* (Quirynen et al., 1995) die vollständige Desinfektion des Mundraums innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden vorgeschlagen, um die Reinfektion der bereits behandelten Stellen durch unbehandelte Bereiche zu verhindern. Die Autoren legten nahe, dass es bei dem quadrantenweisen Vorgehen zur Reinfektion von bereits behandelten Stellen kommen kann. Die Translokation von pathogenen Keimen findet vor allem aus unbehandelten parodontalen Taschen und anderen oralen Nischen statt (wie bspw. Zunge, Schleimhäuten und Speichel) (Marotti et al., 2013). Auf Grundlage dieser Hypothese wurde ein so genanntes „Full-Mouth-Desinfection“-Behandlungsprotokoll vorgestellt. Demnach werden alle Taschen innerhalb von 24 Stunden in Kombination mit verschiedenen Formen der Anwendung von Chlorhexidin (CHX), wie etwa subgingivaler Irrigation, Mundspülung und Besprühen der Gaumenmandeln behandelt (Quirynen et al., 1995, Schar et al., 2013). Da der zusätzliche Nutzen des CHX

auf die Verbesserung der klinischen Parameter nach der FMD nicht gezeigt werden konnte (Badersten et al., 1984b), wurde vorgeschlagen, auf die Begleittherapie mit CHX zu verzichten. Dieses Protokoll ist als "Full-Mouth Scaling and Root Planing" (FMSRP) bekannt (Apatzidou and Kinane, 2004). Im Jahr 2008 wurden drei systematische Übersichtsarbeiten veröffentlicht, die die klinischen (Eberhard et al., 2008, Lang et al., 2008, Badersten et al., 1987b) und mikrobiologischen (Lang et al., 2008) Auswirkungen des FMSRP und konventionellen quadrantenweisen SRP auf die Behandlung der chronischen Parodontitis verglichen haben. In den Untersuchungen von Eberhard *et al.* und Farman *et al.* konnten keine eindeutige Unterschiede zwischen FMSRP und konventionellem SRP gefunden werden (Schar et al., 2013).

Heutzutage ist es weitgehend anerkannt, dass beide Behandlungsprotokolle Alternativen zum Standardvorgehen darstellen und die Entscheidung zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden sich in der Regel individuell je nach den Möglichkeiten des Behandlers und Wünschen des Patienten richtet (Schar et al., 2013).

Obwohl die SRP in den meisten Fällen für eine Verbesserung der klinischen Parameter sorgt, reicht es

häufig nicht aus, um das Bakterienprofil bei Parodontitis in ein mit parodontaler Gesundheit assoziiertes, also eines mit geringeren Mengen und Proportionen der pathogenen Keime und höheren Anteilen an gesunde Mikroflora, wie beispielsweise Actinomyces, zu verwandeln (Feres, 2008). Daher ist die langfristige Aufrechterhaltung der klinischen Ergebnisse der Therapie häufig, insbesondere in den fortgeschrittenen Fällen, bei Rauchern oder Risikopatienten, nicht möglich (Fritoli et al., 2015). Diese Individuen sprechen gewöhnlich schlechter auf mechanische Behandlungen an, entweder aufgrund der beeinträchtigten Wirtsreaktion im Fall der Raucher oder aufgrund des höheren Schweregrades der Erkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus (Emrich et al., 1991, Jimenez et al., 2012). Aus diesem Grund wurden andere Behandlungen wie die systemische Antibiotikagabe im Zusammenhang mit SRP mit dem Ziel vorgeschlagen, die Wirkung dieser Behandlung zu verstärken (Harks et al., 2016, Fritoli et al., 2015).

### 2.3 Systemische Antibiotika

Die mechanische Eliminierung des subgingivalen Biofilmes und Wurzelglättung im Rahmen der antiinfektiösen Parodontaltherapie reicht allein nicht aus, um eine vollständige Eliminierung der pathogenen

Mikroorganismen zu gewährleisten. Die Bakterien, die nicht in das Weichgewebe vorgedrungen sind, befinden sich zum Teil in den Bereichen, die außerhalb der Reichweite mechanischer Instrumente sind. *A. actinomycetemcomitans* ist ein häufig in der subgingivalen Mikroflora anzutreffender parodontopathogener Keim (Pihlstrom, 2014), der mechanischer Therapie besonders gut widerstehen kann (Mombelli et al., 1994, Mombelli et al., 2000, Renvert et al., 1990). In longitudinalen und retrospektiven klinischen Studien wurde die Korrelation zwischen der Persistenz von *A.a.* und Gewebedestruktion nachgewiesen. Wenn die Mikroorganismen in den parodontalen Taschen nicht mehr nachweisbar waren, waren die klinischen Parameter besser und stabiler (Bragd et al., 1987, Carlos et al., 1988, Chaves et al., 2000, Grossi et al., 1994, Haffajee and Socransky, 1994, Haffajee et al., 1991, Rams et al., 1996, Mombelli et al., 2011). In Anbetracht der Grenzen des Scalings und Wurzelglättens können Behandlungsprotokolle, die Antibiotikagabe (Antibiotika und Antiseptika) beinhalten, effizienter sein als die mechanische Reinigung allein. Orale Antibiotika sind die häufigste Methode zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (Mombelli et al., 2011). Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden die zusätzlichen Vorteile der Verwendung von systemischen Antibiotika auf die Behandlung von

parodontalen Erkrankungen in einer Vielzahl von klinischen Studien umfassend untersucht und demonstriert (Feres et al., 2015b, Guerrero et al., 2005, Haffajee et al., 2003). Außerdem haben zwei systematische Reviews den Nutzen systemisch verabreichter adjuvanter Antibiotika bewertet (Haffajee et al., 2003, Herrera et al., 2002, Mombelli et al., 2011). Die untersuchten Medikamente umfassten Amoxicillin (mit oder ohne Clavulansäure), Azithromycin, Clindamycin, Doxycyclin, Metronidazol, Spiramycin, Tetracyclin und bestimmte Kombinationen derselben (Harks et al., 2016). Herrera *et al.* (2002) untersuchten 25 kontrollierte klinische Studien mit einer Mindestdauer von sechs Monaten, in denen systemisch gesunde Probanden mit chronischen oder aggressiven Formen der Parodontitis, die mit oder ohne adjuvante systemische Antibiotika behandelt wurden. Generell wurden bei Patienten, die mit Antibiotika behandelt wurden, bessere Ergebnisse beobachtet als bei denen, die keine Antibiotika erhielten. Die Kombination von Amoxicillin und Metronidazol zeigt einen besonderen Vorteil bei der Veränderung des klinischen Attachmentlevels in den tiefen parodontalen Taschen (Mombelli et al., 2011). Haffajee *et al.* (2003) untersuchten 27 kontrollierte klinische Studien mit einer Follow-up-Periode von mehr als einem Monat, die die durchschnittliche Veränderung des Attachmentlevels als

primären Endpunkt verwendeten. Innerhalb der breiten Palette therapeutischer Protokolle war Metronidazol allein oder in Kombination mit Amoxicillin das am häufigsten verwendete Medikament. In allen Studien zeigten die Antibiotika-Gruppen signifikant größere Veränderungen des mittleren Attachmentlevels als die Kontrollgruppen. Studien, die eine detailliertere Analyse zuließen, wiesen darauf hin, dass Antibiotika die größte Wirkung in Bereichen mit tiefen Taschen hatten (Lindhe et al., 1983, Palmer et al., 1998, Palmer et al., 1996, Ramberg et al., 2001, Rooney et al., 2002, Winkel et al., 1999, Winkel et al., 2001, Mombelli et al., 2011). 23 neuere Artikel über 18 randomisierte klinische Studien bestätigen konsequent den spezifischen Nutzen des SRP mit adjuvanter Gabe von Amoxicillin und Metronidazol (Ehmke et al., 2003, Ehmke et al., 2005, Guerrero et al., 2005, Mombelli et al., 2005, Giannopoulou et al., 2006, Guerrero et al., 2007, Mombelli et al., 2002, Moeintaghavi et al., 2007, Armitage, 1999, Beikler, 2005, Machtei and Younis, 2008, Johnson et al., 2008, Cionca et al., 2009, Ribeiro Edel et al., 2009, Valenza et al., 2009, Lang, 1999, Mestnik et al., 2010, Yek et al., 2010, Berchier et al., 2010, Silva et al., 2011, Varela et al., 2011, Lang, 2015). Im Vergleich zu anderen Protokollen brachte die Kombination aus Amoxicillin und Metronidazol bessere klinische und mikrobiologische Ergebnisse. Allerdings

ist es wichtig zu betonen, dass es sich bei Antibiotika um biologisch aktive Substanzen handelt, die zu Nebenwirkungen führen können und deren unbedachter Einsatz möglicherweise die Anzahl antibiotikaresistenter Bakterienarten erhöhen kann (Feres, 2008, Harks et al., 2016, Fritoli et al., 2015). Um die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen zu begrenzen und die Risiken unerwünschter systemischer Nebenwirkungen für die Patienten zu minimieren, ist ein vorsichtiger und zurückhaltender Umgang mit Antibiotikagabe ratsam. Deswegen sollte Einsatz der Antibiotika als Zusatz zur nichtchirurgischen Parodontitistherapie auf die Patienten eingeschränkt sein, die an aggressiven, generalisierten schweren chronischen Parodontitis oder an Krankheitsprogression trotz ordnungsgemäßer mechanischer Therapie, leiden (Harks et al., 2015).

## 2.4 Antiseptika

Die apikalsten Bereiche der tiefen parodontalen Taschen, die eine hohe Belastung mit pathogenen Bakterien bergen, sind für die dünnsten KÜRretten unzugänglich (Socransky and Haffajee, 2005). Somit erschwert sich die Beseitigung der Mikroorganismen in den tiefen Sondierungsstellen und Furkationsbereichen (Darby et al., 2005, Doungudomdacha et al., 2001,

Haffajee et al., 2003). Die lokal aufgetragenen antimikrobiellen Mittel oder mikrobizide antimikrobielle Stoffe stellen eine wichtige Ergänzung zur alleinigen mechanischen Parodontaltherapie dar, weil sie in der Lage sind, in die schwer erreichbaren Bereiche vorzudringen und eine Wirkung zu erzeugen (Rams and Slots, 1996, Slots, 2012). Im Rahmen der Parodontitistherapie kommen antibakterielle Behandlungsstrategien zum Zug, die auf bakterienspezifischen und bakterienunspezifischen Medikamenten basieren. Die weltweite Zunahme an Antibiotikaresistenzen und der Wunsch nach Kostenersparnis haben ein Interesse an kostengünstigen, sicheren und stark bakteriziden und viruziden Antiseptika für die Parodontitistherapie geweckt. Antiseptika besitzen keine Wechselwirkungen mit den anderen Medikamenten, greifen mehrere Bestandteile der Infektionserreger an und beseitigen praktisch das Risiko einer bakteriellen Resistenzentwicklung (Slots, 2012). Besonders starke Effektivität zeigen Antiseptika bei der Behandlung von Infektionen, die selbst für hohe Konzentrationen von Antibiotika unempfindlich sein können (Roberts and Mullany, 2010). Das Risiko der Verursachung systemischer Schäden durch das Eindringen von antiseptischen Mitteln in das gingivale Gewebe ist praktisch nicht existent, da nur relativ geringe Mengen von Antiseptika subgingival

aufgebracht werden und der Inhalt der parodontalen Taschen stets durch Sulkusflüssigkeit ausgespült wird (Armitage et al., 2010). Dieser hohe Grad an Sicherheit ermöglicht den häufigen und breiten Einsatz von Antiseptika in der Parodontaltherapie. Povidon-Jod, verdünntes Natriumhypochlorit und Chlorhexidinguconat zeigen bereits wenige Minuten nach der Anwendung ein breites Spektrum an mikrobizider und viruzider Aktivität (Slots, 2002) und sind in Kombination mit subgingivalem SRP effektiver bei der Verringerung der parodontopathogener Keime (Rosling et al., 1986) und bei der Verbesserung des klinischen Attachmentlevels (Rams and Slots, 1996, Rosling et al., 1986, Rosling et al., 1983) und der Alveolarknochenmasse (Rosling et al., 1983) als die alleinige mechanische Therapie. Zu den bekannten Nachteilen der antimikrobiellen Stoffe gehören das Risiko der Entstehung von Überempfindlichkeiten gegenüber bestimmten Wirkstoffen, die zytotoxischen Wirkungen und die Unfähigkeit, Mikroorganismen innerhalb des gingivalen Gewebes zu eliminieren (Slots, 2012). In der Kontrolle von subgingivaler Plaque spielen Antiseptika ebenfalls eine wichtige Rolle. Die Hinweise auf eine signifikante oder klinisch relevante positive Wirkung dieser Verbindungen in der aktiven Phase der parodontalen Therapie oder UPT sind jedoch dünn gesät. Für die die Verwendung von

Chlorhexidindigluconat (CHX) in einer Konzentration von 0,12 % als Mundspülung während der Heilungsphase nach dem parodontalen Eingriff sind gute klinische Ergebnisse bekannt (Schar et al., 2013, Slots, 2012). Der Einsatz von CHX-haltigen Mundspülungen als Ergänzung zur gängigen quadrantweisen SRP bei der Behandlung chronischer Parodontitis wurde in zwei randomisierten klinischen Studien untersucht. Die zweimonatige adjuvante Anwendung von CHX zum SRP resultierte in einer deutlichen Reduktion der Sondierungstiefen und Gewinnen an klinischem Attachmentlevel im Vergleich zum alleinigen mechanischen Vorgehen. Darüber hinaus führte der kombinierte Einsatz zu größeren Reduktionen in den Verhältnissen der pathogenen Keime der roten und orangefarbenen Komplexe. Dank seiner hohen Substantivität bietet CHX, im Gegensatz zu den anderen Stoffen, deutliche Vorteile in Bezug auf die klinische Wirkung. Darüber hinaus ergibt sich die Wirkung von CHX aus der Veränderung der supragingivalen Plaque-Ökosysteme (Schar et al., 2013, Slots, 2013, Slots, 2012).

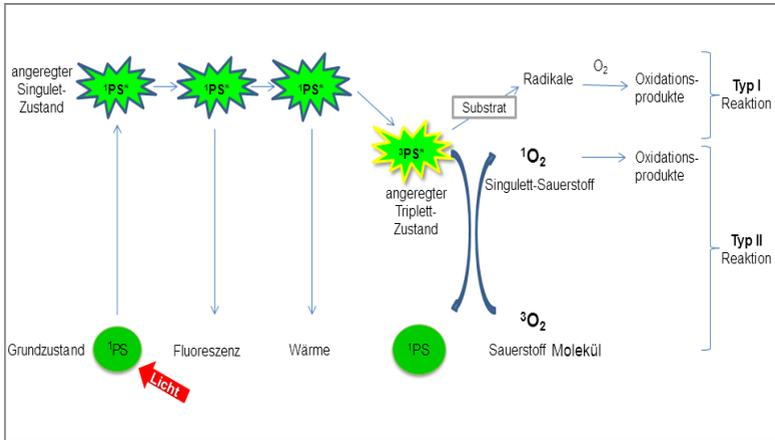
## 2.5 Photodynamische Therapie (PDT)

Die photodynamische Therapie (PDT) beruht auf der Aktivierung exogener Photosensitizer durch eine

Lichtquelle, um Zellschäden herbeizuführen. Dieser Mechanismus wurde erstmals in den neunziger Jahren beobachtet. Raab *et al.* (Pihlstrom and Ammons, 1997) beobachten, wie das durch Licht angeregte Acridin zu einer Eliminierung von einzelligen Organismen führte. Photosensitizer (PS) sind Farbstoffe aus Molekülen, die in der Lage sind, Lichtenergie zu absorbieren und diese in eine chemische Reaktion in Zellen und Geweben umzuwandeln, wenn sie Licht ausgesetzt werden (Passanezi *et al.*, 2015). Damit die gewünschte Wirkung der PDT zustande kommt, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Der Farbstoff muss eine minimale Toxizität aufweisen, und seine Farbe muss mit der Wellenlänge des Lichtes kompatibel sein. Außerdem muss eine hohe Absorption bei den Resonanzwellenlängen der effizienteren Laser aufweisen (Imrey *et al.*, 1994, Passanezi *et al.*, 2015). Bindet sich ein PS an eine Zelle, kann er in Gegenwart von Sauerstoff durch Licht geeigneter Wellenlänge aktiviert werden. Als Folge werden Sauerstoffmoleküle im Singulettzustand und freie Radikale erzeugt, die durch ihre zytotoxische Wirkung auf Plasmamembran und DNA Zellschäden hervorrufen (Ruhling *et al.*, 2010). Dieses Phänomen wird als letale Photosensitivierung bezeichnet (Wilson, 2004), und wenn es sich bei den Zielzellen um Bakterien handelt, wird die PDT als antimikrobielle photodynamische

Therapie (aPDT) bezeichnet (Takasaki et al., 2009, Passanezi et al., 2015).

Wird der Photosensitizer einem sichtbaren Licht ausgesetzt, führt dies zu seiner Aktivierung zum Singulettzustand. Dieses instabile Molekül kann entweder durch Energieverlust oder mittels eines physikalischen Prozesses wieder in den stabilen Zustand oder in einen langlebigeren Triplett-Zustand übergehen (Abbildung 4). In diesem Stadium kann das Molekül Redoxreaktionen mit umgebenden Molekülen eingehen (Reaktionstyp I) oder reaktive Sauerstoffspezies wie Peroxide, Superoxidionen, Hydroxylradikale und Singulett-Sauerstoff ( $1O_2^*$ ) erzeugen (Reaktionstyp II) (Garcez et al., 2010, Goulart et al., 2010b, Goulart et al., 2010a, Passanezi et al., 2015). Die reaktiven Sauerstoffspezies sind in der Lage, irreparablen Zellschäden zu erzeugen, indem sie die respiratorischen Ketten von den verschiedenen zellulären Komponenten (wie z. B. Proteinen, Organellen, Nukleinsäuren und Lipiden) verändern (Wainwright, 1998). Letztendlich kommt es zu einer erhöhten Membranpermeabilität und Zelltod (Fernandes et al., 2009, Giroldo et al., 2009, de Oliveira et al., 2007, Peloi et al., 2008, Passanezi et al., 2015).



**Abbildung 4:** Typ-I- und Typ-II-Reaktionen in der photodynamischen Therapie Modifiziert nach Sukos and Goodson (2011).  $^1\text{PS}$ : Photosensitizer;  $^1\text{PS}^*$ : Photosensitizer im angeregten Zustand;  $^3\text{PS}^*$ : Photosensitizer im Triplett-Zustand;  $^3\text{O}_2$ : Sauerstoff-Molekül;  $^1\text{O}_2$ : hochreaktiver Singulett-Sauerstoff

Die Wirkung verschiedener Photosensitizer wurde intensiv untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind zwiespältig. Zum Beispiel wurden für die Anwendung von aPDT mit verschiedenen PS positive Effekte auf die Eliminierung der Bakterien gezeigt. Methyleneblau (Chan and Lai, 2003, Dobson and Wilson, 1992, Wilson et al., 1993), Toluidinblau O (Bhatti et al., 2002, Ma et al., 2013, Dobson and Wilson, 1992, Matevski et al., 2003, Jian et al., 2015, Wilson et al., 1993, Osborn et al., 1992), Phthalocyanin

(Dobson and Wilson, 1992, Osborn et al., 1992, Magnusson et al., 1988), Hämatorporphyrin HCl (Dobson and Wilson, 1992), Hämatorporphyrinester (Dobson and Wilson, 1992) und ein Konjugat aus Poly-L-Lysin und dem Photosensitizer Chlorin e6 (Soukos et al., 1998) übten antibakterielle Wirkungen auf die Bakterien in planktonischen Kulturen und Biofilmen (Dobson and Wilson, 1992, Magnusson et al., 1988) aus. Dagegen sind die Ergebnisse anderer Untersuchungen kontrovers. Sie zeigen nur eine unvollständige Zerstörung oraler Pathogene in den Plaqueproben (Qin et al., 2008, Soukos et al., 2003), Biofilmen mit Reinbestand (Soukos et al., 2003, Soukos et al., 2000) und Biofilmen mit vielfältigen Beständen (Muller et al., 2007, O'Neill et al., 2002) unter Verwendung von Methylenblau (Muller et al., 2007, Soukos et al., 2000), Toluidinblau O (O'Neill et al., 2002, Qin et al., 2008) und Poly-L-Lysin/Photosensitizer Chlorin e6 (Soukos et al., 2003, Soukos and Goodson, 2011).

Die Verwendung von Licht mit einer definierten Wellenlänge, die genau mit der des Photosensitizers übereinstimmt (Jackson et al., 1999, de Souza et al., 2006, Zeina et al., 2001), wurde empfohlen. Die Auswahl des richtigen Photosensitizers ist Voraussetzung für den Behandlungserfolg der

photodynamischen Therapie. Die am besten untersuchten Photosensitizer sind Hämatoporphyrin-Derivate (620–650 nm), Phenothiazin (620–700 nm), Cyanin (600–805 nm), phytotherapeutische Mittel (550–700 nm), Phthalocyanine (660–700 nm), Xanthenderivate, Acridine, Chlorine und Merocyanine (Meisel and Kocher, 2005, de Oliveira et al., 2007, Plaetzer et al., 2009, Sigusch et al., 2005, Wainwright, 1998). Phenothiazinfarbstoffe haben intensive Absorption im Bereich von 620–660 nm und sind nützlich in der PDT, weil sie innerhalb des therapeutischen Rahmens nicht nur für das effiziente Einbringen von Licht ins Gewebe, sondern auch für die ausreichende Produktion von Singulett-Sauerstoff erforderlich sind (Passanezi et al., 2015). Innerhalb der Reihe der Phenothiazine sind Toluidinblau O und Methylenblau die am häufigsten verwendeten Photosensitizer. Studien haben gezeigt, dass Toluidinblau O gegen verschiedene Bakterien wirksam ist, einschließlich in der Mundhöhle gefundener Spezies (Jian et al., 2015). Es bestehen Wechselwirkungen zwischen Toluidinblau O und Lipopolysacchariden in der Zellmembran Gram-negativer Bakterien, selbst in Abwesenheit von Licht (Kuo et al., 2012). Wird es einer Wellenlänge von 630 nm ausgesetzt, erreicht es maximale Absorption und gute photodynamische Eigenschaften zum Abtöten verschiedener

Mikroorganismen *in vitro* (Zeina et al., 2001). Methyleneblau zeigt wiederum eine maximale Extinktion bei einer Wellenlänge von 660 nm (Chan and Lai, 2003, Passanezi et al., 2015).

Es gibt Anzeichen dafür, dass einige pathogene Keime nach der antiinfektiösen Therapie in den parodontalen Taschen verbleiben (Renvert et al., 1990, Takamatsu et al., 1999) und die bakterielle Rekolonisierung in der subgingivalen Umgebung bereits kurz nach dem SRP auftritt (Novaes et al., 2012, de Oliveira et al., 2011) und somit eine regelmäßige Nachsorge erforderlich macht. Die antimikrobielle photodynamische Therapie stellt möglicherweise eine Alternative zu den anderen adjuvanten Behandlungsmethoden bei Patienten mit Parodontitis dar (Fernandes et al., 2009, de Almeida et al., 2007, Braun et al., 2008, Garcez et al., 2010, Imrey et al., 1994, Meisel and Kocher, 2005, Passanezi et al., 2015). Die aPDT bietet im Vergleich zu den anderen Behandlungsmethoden wichtige Vorteile. Die Aktivierung des in parodontale Taschen eingebrachten PS erfolgt entweder transgingival oder über eine optische Faser, die direkt in der Tasche platziert wird. Dadurch wird der Farbstoff aktiviert, wodurch eine Beschädigung benachbarten Gewebes vermieden wird (Qin et al., 2008). Die Selektion der resistenten Bakterien wird dadurch verhindert, dass die Aktivierung

der photodynamischen Wirkung nur dann stattfindet, wenn ein PS einer Lichtquelle ausgesetzt wird (Maisch, 2007). Im Rahmen der UPT vermeidet sie die Entfernung zusätzlicher Wurzelsubstanz im Gegensatz zum mechanischen Vorgehen und damit Dentinhypersensibilität (Meisel and Kocher, 2005). Außerdem verringert sich die Behandlungsdauer, weil Anästhesie unnötig wird und die Eliminierung der Bakterien innerhalb einer sehr kurzen Zeitdauer (ca. 60 s) stattfindet, was dabei hilft, Beschädigungen der angrenzenden Gewebe zu vermeiden (Komerik et al., 2003, Passanezi et al., 2015).

Die bakterizide Wirkung der aPDT auf die parodontalen Bakterien wurde in einer Vielzahl von *In-vitro*-Studien (Dobson and Wilson, 1992, Wilson and Dobson, 1993, Wilson et al., 1993, Henry et al., 1996, Bhatti et al., 1998, Henry et al., 1995, Soukos et al., 1998, Bhatti et al., 2002, Chan and Lai, 2003, Soukos et al., 2003, Soukos et al., 2005, Qin et al., 2008) und *in vivo* (Pe et al., 1993, Komerik et al., 2002, Sigusch et al., 2005, Pfitzner et al., 2004, de Almeida et al., 2007, Luan et al., 2009, Qin et al., 2008, de Almeida et al., 2008, Fernandes et al., 2009) untersucht. Insgesamt zeigt die Auswertung der *In-vitro*-Studien die Effektivität der aPDT in Bezug auf bakterielle Elimination. Die Autoren berichten von einer signifikanten Reduzierung der

Viabilität von aeroben und anaeroben parodontalen Bakterien und einer effektiven bakteriziden Wirkung auf *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* und *S. sanguinis*. Eine Vielzahl von klinischen Studien hat die Wirksamkeit der aPDT im Rahmen der Parodontaltherapie untersucht (Yilmaz et al., 2002, Andersen et al., 2007, de Oliveira et al., 2007, Chondros et al., 2009, Braun et al., 2008, Christodoulides et al., 2008, de Oliveira et al., 2009, Al-Zahrani and Austah, 2011, Pinheiro et al., 2010, Polansky et al., 2009, Lulic et al., 2009, Ruhling et al., 2010, Sigusch et al., 2010, Segquier et al., 2010, Lui et al., 2011, Novaes et al., 2012, Theodoro et al., 2012, Balata et al., 2013, Bassir et al., 2013, Muller Campanile et al., 2015, Cappuyns et al., 2012, Giannopoulou et al., 2012, Noro Filho et al., 2012, Al-Ahmad et al., 2013, Berakdar et al., 2012, Dilsiz et al., 2013, Campos et al., 2013, Mongardini et al., 2014, Macedo Gde et al., 2014, Luchesi et al., 2013, Queiroz et al., 2015, Andrade et al., 2013, Franco et al., 2014, Arweiler et al., 2014, Pourabbas et al., 2014, Kolbe et al., 2014, Betsy et al., 2014, Petelin et al., 2015, Carvalho et al., 2015). Zusammenfassend lassen die Ergebnisse erkennen, dass bei Patienten mit chronischer Parodontitis der zusätzliche Einsatz der aPDT zum Scaling und Root Planing (SRP) nach drei und sechs Monaten zu einer eindeutigen Verringerung der Blutung

auf Sondieren und zu einer deutlichen Reduktion der Belastung durch parodontopathogene Bakterien führt. Bislang konnten nur wenige Studien eine Verbesserung der Sondierungstiefe und des klinischen Attachmentlevels bei kombinierter Anwendung der aPDT mit SRP nach drei und sechs Monaten nachweisen (Chondros et al., 2009, Christodoulides et al., 2008, Sigusch et al., 2010, Ge et al., 2011, Dilsiz et al., 2013, Campos et al., 2013). Derzeit liegt eine einzige klinische Studie zur Wirksamkeit der aPDT mit einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten vor (Lulic et al., 2009).

Trotz der Fülle an Daten über die Vorteile gibt es immer noch Uneinigkeiten über den tatsächlichen Nutzen der antimikrobiellen photodynamischen Therapie. Im Jahr 2010 sind zwei systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen erschienen, die die Daten aus Studien über Auswirkung der aPDT auf die klinischen Parameter zusammengefasst haben. Das Review von Azarpazhooh *et al.* (2010) untersuchte fünf Studien, die die Einschlusskriterien (randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich der PDT mit einem Placebo und keine Intervention oder SRP) erfüllen. Geringe Stichprobenumfänge, mäßiges bis hohes Risiko von Verzerrungen und klinische Heterogenitäten zwischen den Studien waren häufige Mängel, und die wichtigste

Schlussfolgerung war, dass die aPDT als eigenständige Behandlung oder als Ergänzung zum SRP keine statistisch signifikanten oder erheblichen klinischen Vorteile lieferte (Passanezi et al., 2015). Die Autoren empfahlen daher keine Routineanwendung der antimikrobiellen photodynamischen Therapie für die Parodontitistherapie. (Azarpazhoooh et al., 2010). In der Arbeit von Atieh *et al.* kamen die Autoren zum gegenteiligen Ergebnis (Atieh, 2010). Diese umfasste vier Studien, die den Einschlusskriterien (randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Scaling und Wurzelglättung mit aPDT mit alleinigem SRP) genügten, von denen drei der Arbeit von Azarpazhoooh *et al.* (2010) entsprachen. Die Ergebnisse wurden als Bestätigung der möglichen Verbesserungen durch den Einsatz der antimikrobiellen photodynamischen Therapie in Verbindung mit mechanischer Therapie in der Parodontalbehandlung angesehen, weil diese Kombination deutlich größere Gewinne an klinischen Attachmentlevel und Verringerungen der Sondierungstiefe hervorbrachte (Passanezi et al., 2015).

Die photothermische Therapie (PTT) ist eine neue minimalinvasive Behandlungsmethode, basierend auf der Verwendung von bestimmten Lichtquellen und photosensitiven Materialien, deren Aktivierung in lokalisierten photothermischen Effekten resultiert. Bei

der PTT wird die optische Energie in Wärme umgewandelt, wodurch lokale irreversible Zellschäden entstehen (Sanchez-Barcelo and Mediavilla, 2014). Diese Technik wurde teilweise von der photodynamischen Therapie abgeleitet. Bei beiden Behandlungsmethoden werden die applizierten photosensitiven Substanzen durch Licht bestimmter Wellenlängen aktiviert. Zwischen den Grundprinzipien von photothermischen und photodynamischen Therapien gibt es wichtige Unterschiede. Wie bereits erläutert, hängt die therapeutische Wirkung der PDT von der Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies, induziert durch die Bestrahlung von Photosensitizern, ab. Die PTT hat den Vorteil, dass es ein sauerstoffunabhängiger Prozess ist. Durch die Anregung photosensibler Substanzen (lichtabsorbierende Farbstoffe oder Nanomaterialien) wird Wärme erzeugt und freigesetzt, und diese Erhöhung der lokalen Temperatur bildet die Grundlage für ihre therapeutische Wirkung. Dies geschieht durch das Lösen der Zellmembran, Denaturierung der Proteine und Zellnekrose und Apoptose (Sanchez-Barcelo and Mediavilla, 2014). Der Wirkungsmechanismus ähnelt dem der photodynamischen Therapie. Durch die Absorption des Lichtes vom Photosensitizer gehen die Elektronen von ihrem Grundzustand in einen angeregten Zustand über. Durch die Abgabe der Elektronenenergie

kommt es zu einer Zunahme der kinetischen Energie, die eine lokale Überhitzung im Bereich des lichtabsorbierenden Gewebes oder der Zielzellen hervorruft (Welch, 1984, Jacques and Prahl, 1987, He and Bischof, 2003, Huang et al., 2008, Nikfarjam et al., 2005, Jin et al., 2013). Die Wahl eines geeigneten Photosensitizers im Rahmen der photothermischen Therapie ist entscheidend für die Effizienz der Behandlung. Für die Anwendung kommen natürliche Chromophore im Gewebe (Greenwald et al., 1981, Anderson and Parrish, 1983, Morelli et al., 1986, Chen et al., 1995a, Chen et al., 1995b) oder von extern zugefügten Farbstoffmoleküle, wie z. B. Indocyaningrün, in Frage (Urbanska et al., 2002, Sawa et al., 2004). Die Vorteile der Nutzung von exogenen Molekülen liegen in deren hoher Absorptionsrate und effizienter Licht-zu-Wärme Umwandlung, weswegen deutlich weniger Laserenergie eingesetzt werden muss (Jin et al., 2013). Indocyaningrün (ICG) wird als fluoreszierender Farbstoff in der aPTT verwendet und findet in der medizinischen Diagnostik *in vivo* breite Anwendung (Schneider et al., 2011, Nanashima et al., 2011, Krieger et al., 2011, Aoki et al., 2010, Woodard and Most, 2012, Balamurugan et al., 2011, Gajdzik-Gajdecka et al., 2012, Zimmermann et al., 2012, Sawa et al., 2004). Nach der intravenösen Injektion verbleibt ICG im Intravasalraum und wird anschließend über die

Leber eliminiert (Schneider et al., 2011, Nanashima et al., 2011). Indocyaningrün, das ursprünglich für klinische Fluoreszenz- und Perfusionsstudien zugelassen wurde, ist in der Lage, den größten Teil der absorbierten Lichtenergie in die Wärme umzuwandeln, enthält aber auch einen Anteil an photodynamische Aktivität (Holzer et al., 1998, Engel et al., 2008). Bis heute ist allerdings nicht geklärt, in welchem Umfang die hyperthermische und oxidative Wirkung für die letalen Zellschäden verantwortlich ist. Aufgrund der thermischen Wirkung wird ICG bereits in der photothermischen Therapie verwendet (Yuan et al., 2013, Wu et al., 2013, Cooper et al., 2001, Schoni et al., 2011, Kranz et al., 2015). Die antibakterielle Wirkung von ICG wurde in einer Reihe von Studien analysiert (Boehm and Ciancio, 2011, Topaloglu et al., 2013, Nagahara et al., 2013, Srikanth et al., 2015, Parker, 2013). Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Einfluss von Indocyaningrün und Phototherapie mit Diodenlaser auf die Reduzierung der Anzahl von pathogenen gramnegativen und grampositiven Bakterien. In einer *In-vitro*-Untersuchung wurde die Absorption von ICG durch verschiedene Stämme von Keimen wie *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a.*), *Escherichia coli* bzw. humaner gingivaler Epithelzelllinien mittels Spektroskopie in Abhängigkeit

von ICG-Konzentration und Expositionszeit bei 810 nm analysiert (Boehm and Ciancio, 2011). ICG wurde auf extrahierte restaurierte Zähne aufgetragen und nach einer Kochsalzspülung visuell analysiert. Die Ergebnisse zeigten eine schnellere und höhere Absorption von ICG durch *P.g.* und *A.a.* im Vergleich zur *E. coli* oder der HepG gingivalen Zelllinie (Boehm and Ciancio, 2011).

### 3 Ziele der Studie

Das Ziel der vorgelegten Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der antimikrobiellen photothermischen Therapie (aPTT) mit Indocyaningrün und Laserlicht auf die Behandlung der Parodontitis.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Wie groß sind die lokalen klinischen und mikrobiologischen Effekte der antimikrobiellen photothermischen Therapie (aPTT) mit Indocyaningrün und Laserlicht bei der Behandlung der Parodontitis?
2. Wie groß ist der Unterschied zwischen der aPTT mit Indocyaningrün und Laserlicht mit SRP im Vergleich zum SRP allein nach 12 Monaten?

Folgende Hypothese sollte im Rahmen dieser Untersuchung beantwortet werden: Die aPTT mit Indocyaningrün und Laserlicht zusammen mit SRP verbessert den klinischen Attachmentlevel (CAL) und reduziert die Anzahl der subgingivalen Mikroorganismen über einen Untersuchungszeitraum von 12 Monaten eindeutig.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine klinische, prospektive, randomisierte, explorative Studie im Split-Mouth-Design an Patienten mit einer chronischen Parodontitis. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den aktuellen ICH-GCP-Leitlinien und der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität genehmigt (Az.: 199/12).

### 4.2 Studienprotokoll

Vor Beginn der Untersuchung wurde ein umfassendes Studienprotokoll erstellt. Darin wurden anhand vergleichbarer internationaler Studien Thema und Ziel der Untersuchung festgestellt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie wurden definiert und der experimentelle Ablauf beschrieben. Weiterhin wurde der Hauptzielparameter definiert. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung des Instituts für medizinische Informatik Gießen, Arbeitsgruppe Statistik. Alle Probanden wurden im Rahmen des Aufklärungsgespräches über geplante Behandlungen,

Nutzen, möglichen Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärt. Nach den Vorgaben der Ethikkommission, wurde die Aufklärung in Form eines persönlichen Gespräches mithilfe eines Informationsblattes (s. Anhang) durchgeführt. Jeder Studienteilnehmer legte seine Einwilligung zu der Teilnahme an der Studie schriftlich nieder und konnte jederzeit ohne Angaben von Gründen seine Teilnahme beenden. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte ausschließlich aus den Patienten der Poliklinik für Parodontologie der Justus-Liebig-Universität Gießen anhand der im Folgendem beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien.

Folgende Einschlusskriterien wurden berücksichtigt:

- Alter der Patienten zwischen 35 und 75 Jahren
- Klinische und röntgenologische Zeichen einer chronischen Parodontitis
- Mindestens 12 Zähne vorhanden
- Mindestens 2 Zähne (1 einwurzeliger Zahn, 1 mehrwurzeliger Zahn) pro Quadrant mit Sondierungstiefen  $\geq 5$  mm mit Sondierungsblutung
- Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme in der Studie

- Einwilligung zur Übernahme der Kosten für 2 mikrobiologischen Tests (vor und nach Behandlung)
- Keine Antibiotika- und Medikamenteneinnahme innerhalb der Untersuchungszeit
- Keine Einnahme von Antibiotika innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studie

Beim Vorliegen der nachfolgend genannten Symptome/Erkrankungen wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen:

- starke Raucher (> 10 Zig/Tag)
- Patienten mit systemischen Erkrankungen mit Gerinnungsstörungen, Infektionskrankheiten oder Immundefekten
- Patienten mit chronischem Nierenversagen
- Schwangere Patientinnen
- Subgingivale mechanische und/oder medikamentöse Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studie
- Einnahme von Antibiotika innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studie

### 4.3 Studienverlauf

**Tabelle 1:** Darstellung des Studienverlaufs. Die erste Phase der Studie ist farblich in blau dargestellt. Rekr: Rekrutierung; Pro: Prophylaxesitzung; T1-4: subgingivale Therapien 1 bis 4; Ktr: Kontrollsituation; aPTT: antimikrobielle photothermische Therapie; SRP: *scaling and root planing*

Behandlungsphase	Erste Phase				Zweite Phase				
	Hygiene-phase		subgingivale Therapie		Unterstützende Therapie				
Termin	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Zeitpunkt/Tage		-21	-14	0	+14	+30	+90	+180	+360
Ablauf/Therapie	Rekr	Pro	T1	T2	T3	Ktr1	T4	T5	Ktr2
<b>Rekrutierung</b>									
Anamnese	X							X	X
Einschluss-/Ausschlusskriterien	X								
Studienunterlagen	X								
Einwilligungserklärung	X								
<b>Befunde</b>									
Plaqueindex (QHI)		X	X		X	X	X	X	X
Papillenblutungsindex (PBI)		X	X		X	X	X	X	X
spezieller PAR-Status		X			X		X	X	X
Mundfilmstatus		X							X
Intraorale Fotografien		X	X		X	X	X	X	X
<b>Behandlung</b>									
Mundhygieneinstruktion		X	X		X		X		X
Professionelle Zahnreinigung (PZR)		X						X	X
supragingivale Biofilmentfernung			X	X	X	X	X		

aPTT ohne SRP (2 Quadranten)			X	X					
SRP mit NaCl (2 Quadranten)			X	X					
aPTT mit SRP (2 Quadranten)					X		X	X	
SRP mit NaCl (2 Quadranten)					X		X	X	
<b>Mikrobiologische Proben</b>			X		X	X			X

Zu Beginn wurden die Patienten anhand von Einschlusskriterien ausgewählt und im Rahmen der Eingangsuntersuchung über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt. Dafür wurde ein vorgefertigter Aufklärungsbogen (siehe Anhang C.2) verwendet. Jeder Patient musste seiner Teilnahme an der Studie mit einer schriftlichen Einwilligung zustimmen. Es erfolgten eine Kontrolle der Anamnese und die Aufnahme in die Studie. An allen weiteren Zeitpunkten wurde ein intraoraler digitaler Fotostatus erhoben. Die Erfassung der klinischen Parameter an den bestimmten Zeitpunkten erfolgte mit einer computergesteuerten Parodontalsonde (FloridaProbe®) an jeweils sechs Stellen pro Zahn. Ein intraoraler Zahnfilmstatus wurde am Anfang und am Ende der klinischen Phase dieser Untersuchung (Sitzung 2 und 9) erhoben.

Es begann die erste Phase der Studie (Tabelle 1, in blau dargestellt). Mindestens 14 Tage vor der ersten subgingivalen Therapie (T1) erfolgte die

Befundaufnahme aller klinischen Parameter: Sondierungstiefe (ST), Sondierungsblutung (SB), Gingivalrand (GR), klinisches Attachmentlevel (CAL), Furkationsbeteiligungen (FK). Papillenblutungsindex (PBI) und modifizierter Plaqueindex (QHI) (O'Leary et al. 1972, Saxer & Mühlemann 1975) wurden erhoben und eine intensive Motivation zur optimalen Mundhygiene (Pro) durchgeführt. Das Ziel der Prophylaxephase lag darin, einen Plaqueindex von  $< 30$  % und einen Papillenblutungsindex von  $< 10$  % zu erreichen. Anschließend folgte eine professionelle Zahnreinigung (PZR). Ein intraoraler Mundfilmstatus wurde erhoben. Sieben Tage nach der letzten Prophylaxe-Sitzung (Pro) erfolgte die erste subgingivale aPTT (T1). Ein intraoraler Fotostatus wurde erhoben. Nach der Mundhygienekontrolle (PLI, PBI) wurde der supragingivale Biofilm auf den Zähnen (ohne Reize an der Gingiva) entfernt. Anschließend wurde pro Quadrant 1 Zahn mit mindestens einer Stelle mit Sondierungstiefe  $\geq 5$  mm ausgewählt. Auf jeder Kieferhälfte wurden ein einwurzeliger und ein mehrwurzeliger Zahn ausgesucht (Testzähne).

Danach wurden von den Testzähnen subgingivale mikrobiologische Proben mit Papierspitzen entnommen und mit Hilfe eines kommerziellen Tests (Oro-Dentale Mikrobiologie, Kiel) das subgingivale Keimspektrum

(RT-PCR) ermittelt. Um die antimikrobielle und antiinflammatorische Wirkung der aPTT ohne subgingivale mechanische Therapie zu untersuchen, wurden zu den Zeitpunkten (T1 und T2) alle Zähne mit Sondierungstiefen  $\geq 5$  mm mit einer der folgenden Therapieformen behandelt (Tabelle 1, in blau dargestellt): aPTT ohne SRP mit subgingivaler Irrigation mit sterilem Kochsalz (NaCl) oder SRP mit subgingivaler Irrigation mit sterilem Kochsalz (NaCl). Jeweils zwei kontralaterale Quadranten (einmal im Oberkiefer und einmal im Unterkiefer) wurden mit einer der beiden Therapieformen behandelt. 14 Tage nach der ersten subgingivalen Therapie (T1) erfolgte eine zweite subgingivale Therapie (T2, Zeitpunkt 0). Es wurde erneut ein intraoraler Fotostatus erhoben und der supragingivale Biofilm auf den Zähnen entfernt. Anschließend wurden alle Zähne mit Sondierungstiefen  $\geq 4$  mm erneut mit der gleichen Therapieform wie bei der subgingivalen Therapie (T1) behandelt.

Zwei Wochen (+14) nach der zweiten subgingivalen Therapie (T2) wurde ein intraoraler Fotostatus erhoben. Danach wurden von den Testzähnen erneut mikrobiologische Proben entnommen. Die Mundhygieneindizes PLI und PBI wurden erfasst. Die Zähne wurden supragingival gereinigt. Danach wurde erneut ein spezieller PAR-Status erhoben. In der

zweiten Phase der Studie (Tabelle 1) erfolgte die Therapiezuweisung auf folgende Art und Weise: Die Zähne, die zum Zeitpunkt -14 Tage und 0 Tage (T1 und T2) mit der Therapieform „aPTT ohne SRP“ (subgingivale Irrigation mit sterilem Kochsalz) behandelt wurden, müssten zum Zeitpunkt +14 (T3) mit der Therapieform „aPTT mit SRP (subgingivale Irrigation mit sterilem Kochsalz)“ behandelt werden. Auf der kontralateralen Seite wurden die Zähne, die zum Zeitpunkt -14 Tage und 0 Tage (T1 und T2) mit der Therapieform „SRP mit subgingivaler Irrigation mit sterilem Kochsalz“ behandelt wurden, zum Zeitpunkt +14 (T3) mit derselben Therapieform behandelt.

1 Monat (+30) nach der zweiten subgingivalen Therapie (T2) wurden von den Testzähnen mikrobiologische Proben entnommen. Die Mundhygieneindizes PLI und PBI wurden erhoben und eine supragingivale Reinigung durchgeführt. Drei Monate (+90) nach der zweiten subgingivalen Therapie (T2) erfolgte eine dritte subgingivale Therapie (T3). Diese wurde ausschließlich an den Zähnen durchgeführt, die zu diesem Zeitpunkt noch deutliche Entzündungszeichen aufwiesen (ST  $\geq$  4 mm mit SB). Zuerst wurden die Mundhygieneindizes PLI und PBI erhoben und eine supragingivale Reinigung durchgeführt. Danach wurde erneut eine vollständige parodontologische Untersuchung

durchgeführt. Die Therapiezuweisung erfolgte auf dieselbe Art und Weise wie bei der dritten Therapie (T3).

Sechs Monate (+180) nach der zweiten subgingivalen Therapie (T2) erfolgte eine zweite PZR und eine fünfte subgingivale Therapie (T5). Diese wurde ausschließlich an den Zähnen durchgeführt, die zu diesem Zeitpunkt noch deutliche Entzündungszeichen aufwiesen (ST  $\geq$  4 mm mit SB). Waren zu diesem Zeitpunkt keine Restsondierungstiefen  $\geq$  4 mm mit SB vorhanden, wurde die fünfte subgingivale Therapie nicht mehr durchgeführt. Zuerst wurden die Mundhygieneindizes PLI und PBI erhoben und eine supragingivale Entfernung von Belägen durchgeführt. Danach wurde erneut eine vollständige PAR-Untersuchung erhoben. Die Therapiezuweisung erfolgte auf dieselbe Art und Weise wie bei der dritten und vierten Therapie (T3 und T4).

Zwölf Monate (+360) nach der zweiten subgingivalen Therapie (T2) erfolgte eine dritte PZR und die letzte Kontrolle des Behandlungserfolges. Es wurden von den Testzähnen erneut mikrobiologische Proben entnommen. Mit Ausnahme eines erneuten Zahnfilmstatus gab es bei dieser letzten Kontrolle keine Unterschiede im Untersuchungsablauf zur Kontrolle

nach 6 Monaten. Die klinische Phase der Studie war nach dieser Kontrolle abgeschlossen.

#### 4.4 Zielparameter und Einflussgrößen

Hauptzielparameter dieser Untersuchung war die Veränderung des klinischen Attachmentlevels (CAL) nach 12 Monaten. Als Nebenzielparameter wurden die Veränderungen der klinischen Parameter Sondierungstiefe (ST), Sondierungsblutung (SB), und Gingivalrand (GR) nach 3, 6 und 12 Monaten bewertet. Weiteres Nebenziel war die Veränderung der mikrobiologischen Parameter nach einem Jahr.

## 5 Datenerhebung und Messmethoden

### 5.1 Erhebung der klinischen Parameter

Die Erhebung der klinischen Parameter erfolgte mittels der computergesteuerten Sonde Florida Probe® (Florida Probe Corporation; Gainesville, Florida/USA). Dabei handelt es sich um eine elektronische Parodontalsonde mit einem konstanten Sondierungsdruck von 15 g und einer Messgenauigkeit der Sondierungstiefe von  $\pm 0,2$  mm (Abbildung 5) (Gibbs et al., 1988, Magnusson et al., 1988).



**Abbildung 5:** Parodontologische Befunderhebung mittels elektronischer Sonde Florida Probe®

Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit und geringer Messfehler eignet sich dieses Verfahren perfekt für die klinischen Studien. Die grafische Darstellung des Befundbogens (s. Anhang) beinhaltet aufgerundete bzw. abgerundete Angaben der Sondierungstiefen (ST) in Millimetern sowie folgende klinische Parameter: Sondierungsblutung (SB) und Pusaustritt, Gingiva-Rezession (GR), Furkationsbefall (FK) und Lockerung (Gibbs et al., 1988, Osborn et al., 1990). Im Rahmen dieser Untersuchung fand die Aufnahme der Sondierungstiefen jeweils an sechs Stellen pro Zahn statt.

## 5.2 Papillenblutungsindex (PBI)

Um die klinischen Entzündungszeichen der Gingiva zu beurteilen und im Verlauf der Untersuchung zu verfolgen, wurde der Papillenblutungsindex (PBI) verwendet. Die interdentalen Papillen wurden von der Basis zur Spitze mittels Parodontalsonde ausgestrichen. Das wurde im I. und III. Quadranten von oral und im II. und IV. Quadranten von vestibulär durchgeführt. Die Papillen zwischen den mittleren Incisivi wurden nicht ausgestrichen. Die Beurteilung der Blutungsintensität erfolgte nach Saxer und Mühlemann (1975) mittels Bewertungsgraden von Grad 0 bis 4.

### 5.3 Plaqueindex nach Quigley und Hein (QHI)

Mittels des modifizierten Plaqueindex (QHI) wurde die Verteilung der Plaque auf der Zahnoberfläche beurteilt. Zuerst wurden die Zähne mit Plaquerevelator (Mira-2-Ton®) angefärbt. Die Bewertung erfolgte durch die Modifizierung des Indexes an jeweils 4 Flächen pro Zahn (mesial, buccal, distal, oral) anhand der Kriterien nach Quigley und Hein (1962) mittels Bewertungsgraden von Grad 0 bis 5.

### 5.4 Entnahme der subgingivalen mikrobiologischen Proben

Bei allen Patienten erfolgte eine mikrobiologische Probenentnahme von den tiefsten Stellen der Testzähne zu den Zeitpunkten -14, +14, +30 und +360. Anhand des aktuellen PAR-Status und Zahnfilmstatus erfolgte die Auswahl der Teststellen an einwurzeligen und mehrwurzeligen Zähnen. Die mikrobiologischen Proben wurden immer von den gleichen Stellen genommen. Es folgte eine relative Trockenlegung der Entnahmestellen mit Watterollen. Die Zähne wurden mit kurzen Luftpüsterstößen von vestibulär und oral getrocknet. Danach wurde eine sterile Papierspitze in die jeweilige Tasche subgingival platziert und für 10 Sekunden

belassen (Abbildung 7). Anschließend wurden die Papierspitzen seitenweise folgendermaßen in den zwei Transportgefäßen gelagert: die Proben aus dem I. und IV. Quadranten in das erste und die Papierspitzen aus dem II. und III. Quadranten in das zweite Gefäß. Die Auswertung der entnommenen Proben erfolgte mit Hilfe eines kommerziellen Tests (quantitative real-time PCR) durch das externe Labor (Oro-Dentale Mikrobiologie, Kiel).



**Abbildung 6:** Sterile Papierspitze eingeführt in Sulcus gingivae zur Entnahme der mikrobiologischen Probe

## 5.5 Quantitative Real-Time PCR

Die quantitative real-time PCR ist ein Vervielfältigungsverfahren der Nukleinsäurefragmente, das zu den am häufigsten angewendeten Methoden in

der Molekularbiologie gehört (Lachnik et al., 2002). Es ermöglicht eine qualitative und quantitative DNA-Analyse sowie eine hochempfindliche Amplifikation der DNA. Sowohl die enzymatische PCR-Reaktion als auch die Detektion von PCR-Produkten finden im selben Reaktionsgefäß statt. Die Darstellung von Amplifikaten erfolgt in Echtzeit, wobei die Zunahme des Fluoreszenzsignals zu der steigenden PCR-Produktmenge proportional ist (Heid et al., 1996, Gibson et al., 1996). Im Rahmen dieser klinischen Studie wurde die Methode der quantitativen real-time PCR mit dem Light Cycler®480-System (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) durch das externe Labor (Oro-Dentale Mikrobiologie, Kiel) durchgeführt.

## 5.6 aPTT mit Diodenlaser und Indocyaningrün

Die antimikrobielle photothermische Therapie (aPTT) wurde im Rahmen dieser Untersuchung auf der Testseite an den folgenden Zeitpunkten durchgeführt: -14, 0, +14, +90, +180. Vor dem Beginn der Therapie wurde der in Pulverform vorliegende Farbstoff (Indocyaningrün) im destillierten Wasser gelöst und mit einer Applikationskanüle eingesaugt. Mit dieser wurde der Farbstoff in die parodontale Tasche abgegeben

(Abbildung 8). Blutungen während der Abgabe sollten vermieden werden. Sollte überschüssiger Farbstoff in den Mundraum gelangen, konnte dieser jederzeit abgesaugt werden.



**Abbildung 7:** Abgabe von Farbstoff mit Applikationskanüle in die parodontale Tasche

Nach der Applikation wurde mit der Laserbehandlung begonnen. Die aPTT mit ICG ist nur mit dem A.R.C. Lasergerät FOX zur Behandlung zugelassen (A.R.C. Laser GmbH, Bessemerstraße 14, 90411 Nürnberg). Hierbei wurde großflächig mit dem Parallelhandstück und einer Leistung von 100 bis 300 mW, je nach Bewegungsgeschwindigkeit des Handstückes über der parodontalen Tasche, für ca. 20–30 Sekunden von oral und vestibulär bestrahlt. Danach bewegte man das Handstück zum nächsten Zahn. Der Vorgang wurde

wiederholt, bis die Zähne, die angefärbt wurden, komplett bestrahlt waren (Abbildung 9).



**Abbildung 8:** Bestrahlung der Gingiva mit dem Parallelhandstück

Danach wurde das Handstück gegen die Faser getauscht und die sogenannte „Bulb Fiber“ zur weiteren Behandlung in den Taschen eingesetzt (Abbildung 10). Die vorgewählte Leistung blieb gleich. Mit der „Bulb Fiber“ wurde in der parodontalen Tasche für ca. 30 Sekunden der dort eingebrachte Farbstoff aktiviert. Zur Entfernung des Granulationsgewebes in der parodontalen Tasche wurde auf die 300 µm Bare-Fiber bei gleicher Leistungseinstellung gewechselt.



**Abbildung 9:** Bestrahlung der parodontalen Tasche mittels des Handstückes mit der „Bulb Fiber“-Faser

## 5.7 Sicherheit, Risiken und unerwünschte Wirkungen oder Nebenwirkungen

Die aPTT mit Laserlicht wurde nur durch geschulte und berechnigte Zahnärzte durchgeführt. Die Poliklinik für Parodontologie verfügt über die notwendigen technischen Voraussetzungen für den Betrieb eines Lasers Klasse IV. Auch wenn die Energie des verwendeten Lasers gering war, wurden alle erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen, um eine mögliche Schädigung der Augen und Haut des Patienten, des Behandlers und der Assistenz zu vermeiden.

ICG lag in Pulverform vor und wurde mit Aqua ad Injectabilia gelöst. Der Farbstoff wurde auch bei

Leberfunktionstests eingesetzt und wurde dabei intravenös in Dosierungen bis zu 20 mg/kg Körpergewicht injiziert (Schneider et al. 2011, Snyder & Spetzler 2011). Bei der intravenösen Anwendung wurden bislang keine toxischen Effekte beobachtet (Balaiya et al. 2011, Ishihara 2010, Germans et al. 2010, Engel et al. 2008, Gandorfer et al. 2008). Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sind aufgrund der lokalen Wirkung und der niedrigen Dosierung (max. 1 ml) keine Nebenwirkungen beobachtet worden oder zu erwarten. Die Einfärbung infektiösen Gewebes mit ICG ist gewollt und stellt keine Probleme dar. Die Einfärbung benachbarten Gewebes ist ohne Probleme verträglich. Das versehentliche Einfärben ist nach kurzer Zeit (max. 2 Stunden) nicht mehr sichtbar. Auch das versehentliche Verschlucken des Farbstoffes durch den Patienten ist ungefährlich, da ICG im Verdauungstrakt nicht resorbiert wird. Der Farbstoff wird in der Leber abgebaut und über Leber und Gallenwege ausgeschieden (Yam et al. 2003, Schuette et al. 2010, Alford et al. 2009). Die Häufigkeiten von milden, mittelgradigen und schweren Nebenwirkungen betragen lediglich 0,15 %, 0,2 % und 0,05 % (Yam et al. 2003, Schuette et al. 2010, Alford et al. 2009).

## 6 Statistische Auswertung

Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung der verschiedenen Therapieformen erfolgte nach dem Zufallsprinzip anhand einer Randomisierungsliste. Derjenige, der diese Liste erstellt hat, war an der Auswertung der Daten nicht beteiligt. Die Durchführung der Zuteilung erfolgte durch die Arbeitsgruppe Medizinische Statistik am Institut für Medizinische Informatik (Dr. R.-H. Bödeker).

Um die Bedingungen für die Verblindung zu erfüllen, erfolgte die Erhebung aller Studienparameter durch einen Behandler, der die aPTT nicht durchführen durfte und sonst an der Therapie nicht beteiligt wurde. Für die Mundhygienesitzungen konnten auch kalibrierte studienunabhängige Personen miteinbezogen werden.

Bei der vorliegenden Studie ging es nicht darum, zwischen zwei standardisierten Therapien die Effekte aufzuzeigen, sondern es ging darum, den Einfluss der aPTT mit Indocyaningrün und Laserlicht zu erforschen. Für diese Vorgehensweise liegen bisher keine Studien vor. Es wurde keine Fallzahlbestimmung durchgeführt. Es ist eine rein explorative Studie. Basierend auf der bisherige Evidenz aus der Literatur und Beratung in der Abteilung der medizinischen Statistik (Dr. R.-H.

Bödeker) wurde die Anzahl der Probanden auf 26 festgelegt.

Die explorative Datenauswertung wurde für 25 Probanden (ein Proband wurde aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen, s. 7.2.) durchgeführt. Die statistische Datenanalyse erfolgte mittels des Programms IBM SPSS Statistics 20. Zuerst wurden alle klinischen und mikrobiologischen Daten auf Normalverteilung geprüft (Kolmogorov-Smirnov-Test). Wenn es keinen Widerspruch zur Normalverteilung gab, wurden Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten und zwischen den Therapien anhand des t-Tests für paarige Stichproben untersucht. Wenn man nicht von einer Normalverteilung ausgehen konnte, wurde für die Untersuchung der nichtparametrische Wilcoxon-Test verwendet. Die Datenanalyse von mikrobiologischen Parametern erfolgte auf ähnliche Art und Weise. Bei Normalverteilung wurden Unterschiede zwischen den Sitzungen innerhalb der Gruppe und zwischen den Therapien anhand des t-Tests für paarige Stichproben untersucht. Bei Normalverteilung ausgehen konnte, wurde für die Untersuchung dieser Unterschiede der nichtparametrische Wilcoxon-Test verwendet.

## 7 Ergebnisse

### 7.1 Basisdaten

Es wurden insgesamt 26 Probanden für die Studie rekrutiert. Fünfundzwanzig Teilnehmer haben die Studie komplett vollendet. Die Studienpopulation bestand aus neun Männern und sechzehn Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug 55,4 Jahre.

### 7.2 Unerwartete Ereignisse

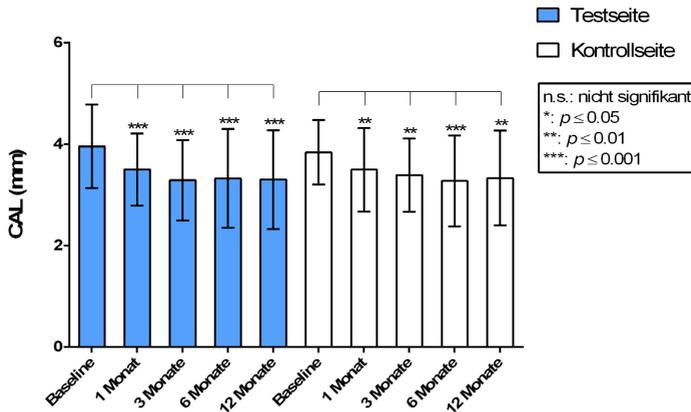
Ein Proband wurde vom Prüfleiter aus der Studie ausgeschlossen. Der Grund dafür war mangelnde Compliance seitens des Patienten. Der Betroffene hatte einige Untersuchungstermine nicht eingehalten, weswegen die zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen Sitzungen überschritten wurden. Die klinischen Daten dieses Probandes wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

## 8 Untersuchungsergebnisse

### 8.1 Klinische Parameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der klinischen Parameter dargestellt. Die Darstellung erfolgt auf folgende Art und Weise: zur besseren Lesbarkeit, wurden die Ergebnisse jedes klinischen Parameters an den Testzähnen und Kontrollzähnen gemeinsam in jeweiliger Grafik abgebildet. In den Abbildungen kann man den Verlauf der gemessenen Werte und die entsprechenden Signifikanzen der einzelnen Untersuchungen entnehmen. Die dargestellten Signifikanzwerte wurden an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gegenüber der Baseline ausgerechnet. In den dazugehörigen Tabellen werden die Mittelwerte mit den Standardabweichungen der einzelnen Sitzungen zusammengefasst. Ebenfalls sind die Unterschiede zwischen den Werten der Testzähne und der Kontrollzähnen dargestellt.

### 8.1.1 Klinisches Attachmentlevel (CAL)



**Abbildung 10:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen des CAL an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

Das mittlere klinische Attachmentlevel zu Beginn der Untersuchung lag an den Testzähnen bei 3,9 mm und ist nach 12 Monaten auf 3,3 mm gesunken. Der maximale gemessene Wert betrug 6,3 mm zur Baseline und 5,3 mm nach einem Jahr. Die Mittelwerte mit Standardabweichungen auf der Testseite zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die in Abbildung 10 dargestellte Reduktion des CAL nach 1, 3, 6 und 12 Monaten war im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant

( $p < 0,001$ ; t-Test). Zu Beginn der Studie betrug das mittlere klinische Attachmentlevel an den Kontrollzähnen 3,8 mm. Dieser Wert ist nach 12 Monaten auf 3,3 mm gesunken. Es wurden die größten Messwerte von 5,1 mm bei Baseline und 5,5 mm nach 12 Monaten gemessen.

In Tabelle 2 sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen auf der Kontrollseite dargestellt. Die in der Abbildung 12 dargestellten Verringerungen des Attachmentniveaus auf der Kontrollseite waren nach 1, 3, 6 und 12 Monaten statistisch eindeutig ( $p < 0,01$ ; t-Test).

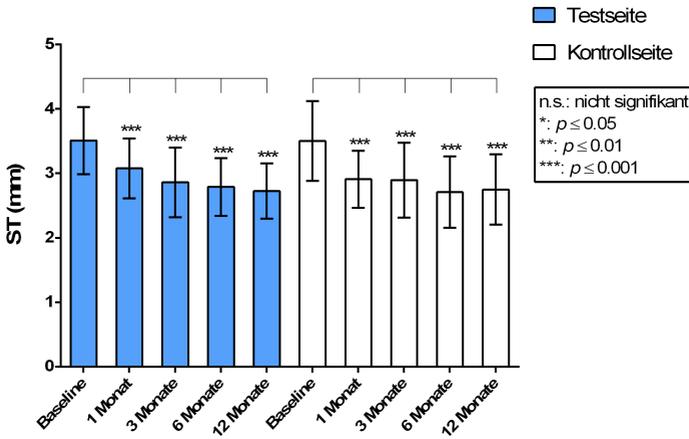
**Tabelle 2:** Tabellarische Darstellung von Mittelwerten, Standardabweichungen und  $p$ -Werten des klinischen Attachmentniveaus an den Test- und Kontrollzähnen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

	<b>MW (mm) + SD</b>				
	<b>Baseline</b>	<b>1 Monat</b>	<b>3 Monate</b>	<b>6 Monate</b>	<b>12 Monate</b>
<b>Testseite</b>	3,9 ± 0,82	3,5 ± 0,71	3,2 ± 0,79	3,3 ± 0,97	3,3 ± 0,97
<b>Kontrollseite</b>	3,8 ± 0,63	3,4 ± 0,82	3,3 ± 0,72	3,2 ± 0,89	3,3 ± 0,93

<b><i>p</i>-Wert Test/Kontr.</b>		<i>p</i> =0,491	<i>p</i> =0,139	<i>p</i> =0,615	<i>p</i> =0,226
--------------------------------------	--	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die *p*-Werte des Intergruppenvergleiches sind in Tabelle 2 dargestellt. Zwischen den beiden Therapien wurden bei den einzelnen Untersuchungszeitpunkten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt ( $p > 0,05$ ; t-Test).

### 8.1.2 Sondierungstiefe (ST)



**Abbildung 11:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen der ST an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

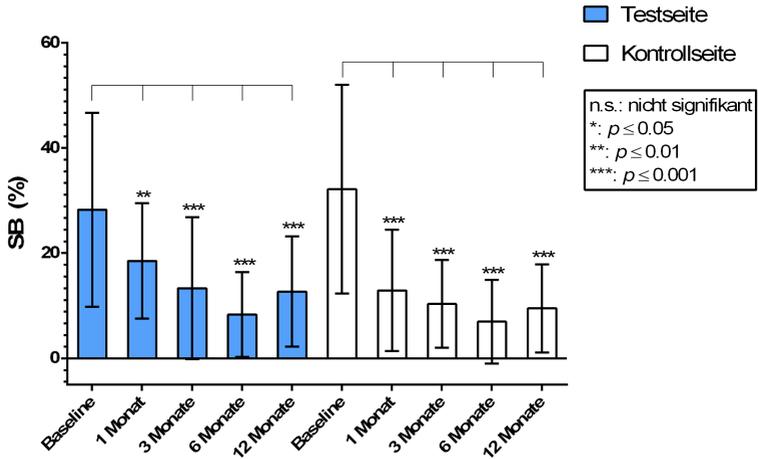
Zu Beginn der Untersuchung wurde auf der Testseite der Mittelwert der ST von 3,5 mm gemessen. Dieser Wert war nach 12 Monaten auf 2,7 mm reduziert. Die tiefsten Taschen bei der Baseline-Untersuchung und nach einem Jahr betragen 4,5 mm bzw. 3,5 mm. Die Mittelwerte und Standardabweichungen an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Im Gesamtverlauf der Studie wurde eine deutliche Verringerung der ST bei den Testzähnen beobachtet. Die Reduktion der Sondierungstiefen an den Testzähnen war nach 1, 3, 6 und 12 Monaten im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ; t-Test). Zu Beginn der Untersuchung wurde an den Kontrollzähnen eine mittlere Sondierungstiefe von 3,5 mm gemessen. Nach einem Jahr betrug dieser Wert 2,7 mm. Die tiefsten Messwerte an der Baseline und nach 12 Monaten betragen 4,7 mm bzw. 3,6 mm. Die Mittelwerte und Standardabweichungen an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten sind in Tabelle 3 dargestellt. Auf der Kontrollseite wurde nach 1, 3, 6 und 12 Monaten eine statistisch signifikante Verringerung der ST im Vergleich zur Baseline festgestellt ( $p < 0,001$ ; t-Test).

**Tabelle 3:** Tabellarische Darstellung von Mittelwerten, Standardabweichungen und *p*-Werten der Sondierungstiefen an den Test- und Kontrollzähnen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

	MW (mm) + SD				
	Baseline	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate
<b>Testseite</b>	3,5 ± 0,52	3,0 ± 0,46	2,8 ± 0,53	2,7 ± 0,44	2,7 ± 0,42
<b>Kontrollseite</b>	3,5 ± 0,61	2,9 ± 0,44	2,8 ± 0,58	2,7 ± 0,55	2,7 ± 0,54
<b><i>p</i>-Wert Test/Kontr.</b>		<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,722	<i>p</i> =0,455	<i>p</i> =0,708

Die Differenzen der ST wurden an den Test- und Kontrollzähnen miteinander verglichen. Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die *p*-Werte des Intergruppenvergleiches sind in Tabelle 3 dargestellt. Zwischen Test und Kontroll wurden bei den einzelnen Untersuchungszeitpunkten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt ( $p > 0,05$ ; t-Test).

### 8.1.3 Sondierungsblutung (SB)



**Abbildung 12:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der SB an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

Die Änderung der Sondierungsblutung (SB) im Studienverlauf an den Test- und Kontrollzähnen ist in der Abbildung 12 dargestellt. Zu Beginn der Untersuchung wurde ein Mittelwert von 28,3 % festgestellt. Dieser Wert ist im Verlauf der Studie auf 12,7 % zum Zeitpunkt nach 12 Monaten gesunken. Die höchsten Blutungswerte betragen 62,5 % bei der Baseline-Messung bzw. 37,5 % nach einem Jahr. Die Mittelwerte mit Standardabweichungen an den

Testzähnen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten sind in der Tabelle 4 zusammengefasst. Generell zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der SB zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (nach 1, 3, 6 und 12 Monaten) im Vergleich zur Baseline ( $p < 0,05$ ; t-Test).

Zu Beginn der Studie wurde an den Kontrollzähnen ein Mittelwert der Sondierungsblutung von 32,2 % gemessen. Dieser Wert ist nach 12 Monaten auf 9,4 % gesunken. Bei der Baseline-Messung betrug der höchste Blutungswert 68,7 %. Nach einem Jahr wurde ein Maximum der SB von 29,2 % festgestellt. Im Verlauf der Untersuchung wurde eine statistisch eindeutige Verbesserung der Sondierungsblutung an den einzelnen Untersuchungsterminen im Vergleich zur Baseline beobachtet ( $p < 0,001$ ; t-Test).

**Tabelle 4:** Tabellarische Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen und *p*-Werte der Sondierungsblutung (SB) der Test- und Kontrollzähnen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

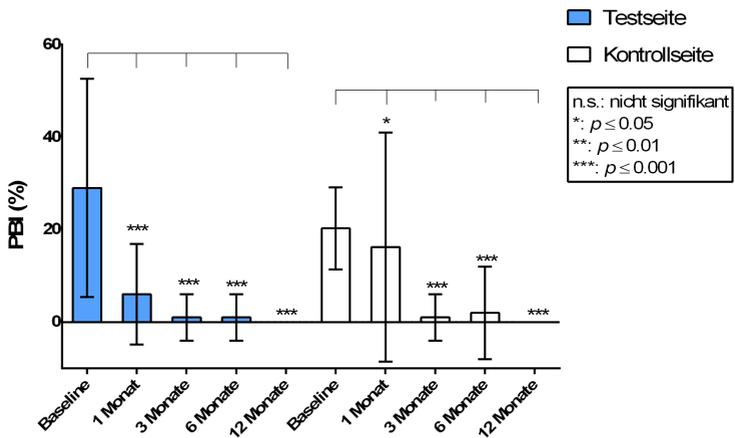
	MW (%) + SD				
	Baseline	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate
<b>Testseite</b>	28,2±18,45	18,4±10,96	13,3±13,49	8,33±8,07	12,6±10,47
<b>Kon-trollseite</b>	32,1±19,84	12,9±11,5	10,32±8,34	6,95±7,95	9,49±8,37
<b><i>p</i>-Wert Test/Ko ntr.</b>		<i>p</i> = 0,013	<i>p</i> = 0,033	<i>p</i> = 0,176	<i>p</i> = 0,069

Die Zusammenfassung der Mittelwerte, Standardabweichungen und *p*-Werte der Sondierungsblutung an den Test- und Kontrollzähnen sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Die Unterschiede zwischen Test- und Kontrollseite nach 6 und 12 Monaten waren statistisch nicht signifikant (*p* > 0,05; t-Test). Dagegen ergab der Intergruppenvergleich nach einem und drei Monaten

einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ; t-Test).

#### 8.1.4 Papillenblutungsindex (PBI)



**Abbildung 13:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Papillenblutungsindex (PBI) an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

In Abbildung 13 ist die Veränderung des PBI während des gesamten Studienverlaufs dargestellt. Bei der Baseline-Untersuchung wurde ein Mittelwert des Papillenblutungsindex von 29 % an den Testzähnen gemessen. Im Verlauf der Therapie wurde dieser Wert deutlich reduziert und betrug nach 12 Monaten 0 %. Die

maximalen Werte betragen an der Baseline und nach einem Jahr 75 % bzw. 0 %. Die Mittelwerte und Standardabweichungen bei den einzelnen Untersuchungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Im Verlauf der Studie zeigte sich generell eine deutliche Verringerung des PBI. Zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (nach 1, 3, 6 und 12 Monaten) wurde eine statistisch eindeutige Verringerung des Parameters festgestellt ( $p < 0,001$ ; t-Test).

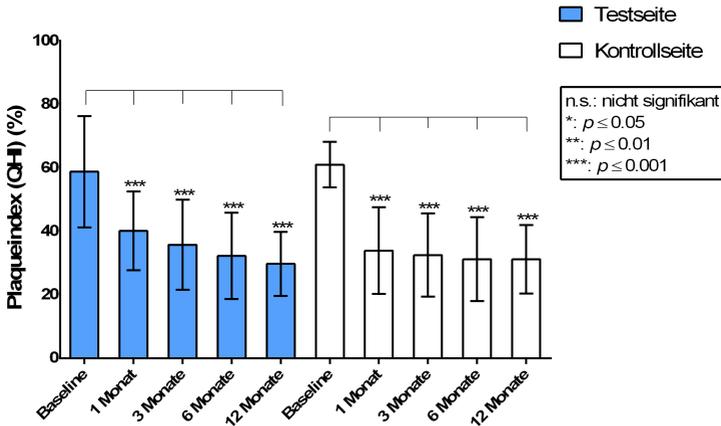
Zu Beginn der Studie wurde an den Kontrollzähnen ein Median von 25 % gemessen. Dieser Wert konnte im Verlauf der Therapie deutlich reduziert werden. Nach 12 Monaten betrug der PBI 0 %. Die größten Messwerte betragen 75 % zur Baseline und 0 % nach einem Jahr. Es zeigte sich eine deutliche Verringerung des PBI nach 3, 6 und 12 Monaten im Vergleich zur Baseline. Diese Unterschiede waren jeweils statistisch eindeutig ( $p < 0,001$ ; t-Test). Dagegen bestand zwischen der Baseline und dem Zeitpunkt nach einem Monat ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ; t-Test).

**Tabelle 5:** Tabellarische Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen und *p*-Werte des Papillenblutungsindex der Test- und Kontrollzähnen:  
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

	MW (%) + SD				
	Baseline	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate
<b>Testseite</b>	29,0±23,58	6,0±10,89	1,0±5,00	1,0±5,00	0,0±0,00
<b>Kontrollseite</b>	20,2±21,44	16,2±24,77	1,0±5,00	2,0±10,00	0,0±0,00
<b><i>p</i>-Wert Test/Kontr.</b>		<i>p</i> =0,035	<i>p</i> =0,055	<i>p</i> =0,044	<i>p</i> =0,067

In Tabelle 5 sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und *p*-Werte des Papillenblutungsindex an den Testzähnen und Kontrollzähnen zusammengefasst. Die Unterschiede zwischen beiden Therapieseiten waren zu den Untersuchungszeitpunkten nach 1 und 6 Monaten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; t-Test). Dagegen wurden nach 3 und 12 Monaten keine statistisch eindeutigen Unterschiede festgestellt ( $p > 0,05$ ; t-Test).

### 8.1.5 Plaqueindex (QHI)



**Abbildung 14:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Plaqueindex (QHI) an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

Abbildung 14 zeigt den Verlauf des QHI an den Test- und Kontrollzähnen. Zu Beginn der Untersuchung wurde an den Testzähnen ein Mittelwert von 58,7 % gemessen. Dieser Wert konnte im Verlauf der Studie nach einem Jahr auf 29,7 % reduziert werden. Der höchste Messwert betrug 81,2 % zu Beginn und 56,2 % zum Ende der Studie. Die Mittelwerte und Standardabweichungen bei den einzelnen Untersuchungszeitpunkten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Es zeigte sich eine deutliche

Verringerung des QHI, die im Vergleich zur Baseline an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (1, 3, 6 und 12 Monate) einen signifikanten Unterschied ergab ( $p < 0,001$ ; t-Test). Zu Beginn der Untersuchung wurde an den Kontrollzähnen ein Mittelwert des QHI in Höhe von 61 % gemessen. Dieser Wert reduzierte sich nach 12 Monaten auf 31,2 %. Die höchsten gemessenen Werte waren 93,7 % zur Baseline und 50 % nach einem Jahr. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in der Tabelle 6 dargestellt. Im Verlauf der Studie zeigte sich auf der Kontrollseite eine statistisch signifikante Verringerung des PLI nach 1, 3, 6 und 12 Monaten im Vergleich zur Baseline ( $p < 0,001$ ; t-Test).

**Tabelle 6:** Tabellarische Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen und  $p$ -Werte des Plaqueindex (QHI) an den Test- und Kontrollzähnen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

	MW (%) + SD				
	Baseline	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate
<b>Testseite</b>	58,7±17,49	40,1±12,37	35,7±14,15	32,2±13,58	29,7±10,09
<b>Kontrollseite</b>	61,0±17,42	33,9±13,62	32,5±13,13	31,2±13,21	31,2±10,82

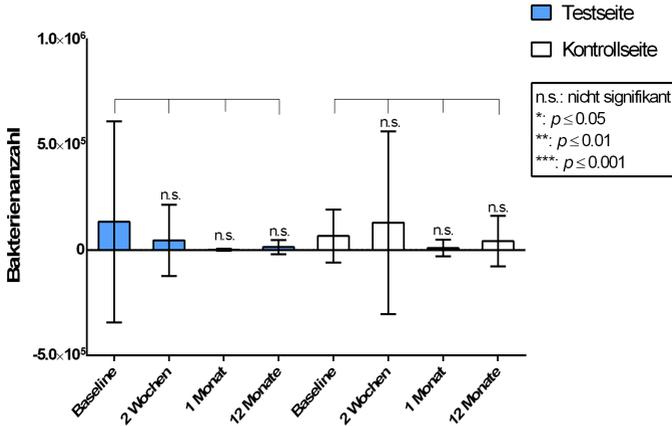
<b><i>p</i>-Wert Test/Ko ntr.</b>		<i>p</i> =0,925	<i>p</i> =0,141	<i>p</i> =0,141	<i>p</i> =0,815
---	--	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Die Zusammenfassung der Mittelwerte, Standardabweichungen und *p*-Werte des Plaqueindex an den Test- und Kontrollzähnen sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei den einzelnen Untersuchungssitzungen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Seiten ( $p > 0,05$ ; t-Test).

## 8.2 Mikrobiologische Parameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der mikrobiologischen Daten erläutert. Die Darstellung erfolgt in grafischer Form mit entsprechenden Beschreibungen in Textform. Die Ergebnisse der Testzähne und der Kontrollzähne sind zur besseren Lesbarkeit gemeinsam in jeweiliger Grafik dargestellt. Die Signifikanzwerte wurden an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gegenüber der Baseline ausgerechnet. In der Tabelle 7 sind die *p*-Werte der mikrobiologischen Parameter an den Test- und Kontrollzähnen sowie der Unterschieden zwischen beiden Therapien.

## 8.2.1 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*



**Abbildung 15:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

In Abbildung 15 ist die Veränderung der Keimzahl von *A.a.* zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Zu Beginn der Untersuchung lag die durchschnittliche Keimzahl von *A.a.* an den Testzähnen bei  $133754,8 \pm 477676,5$ . Diese reduzierten sich durchschnittlich auf  $45783,2 \pm 169360,7$  nach 2 Wochen, auf  $1812,8 \pm 5185,5$  nach 1 Monat und auf  $13762,5 \pm 34097,1$  nach 12 Monaten.

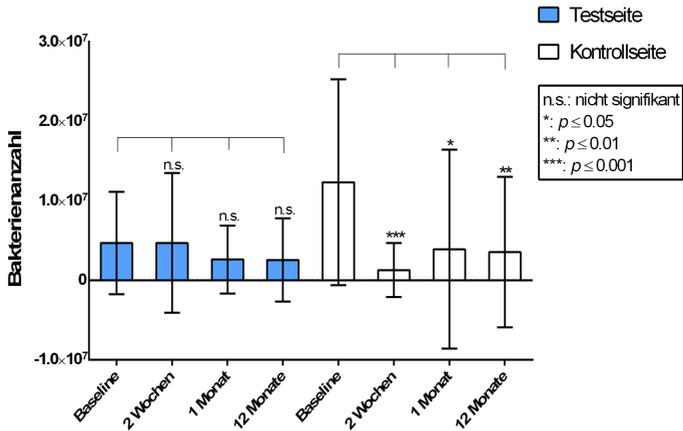
Zum Zeitpunkt der Baseline lag der Mittelwert der Keimzahlen von *A.a.* an den Kontrollzähnen bei

66497,6 ± 305548,4. Folgende durchschnittlichen Werte wurden zu den späteren Zeitpunkten gemessen: 129992,0 ± 434380,9 nach 2 Wochen; 9502,22 ± 39409,4 nach 1 Monat und 42940 ± 120094,4 nach 12 Monaten.

Die Verringerung der Bakterienanzahl war an jeder einzelnen Sitzung im Vergleich zur Baseline nicht signifikant.

Zwischen den Test- und Kontrollzähnen gab es an allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

## 8.2.2 Porphyromonas gingivalis



**Abbildung 16:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *P. gingivalis* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

Der Verlauf der Keimzahlen von *P.g.* über den gesamten Untersuchungszeitraum an den Test- und Kontrollzähnen ist in Abbildung 16 gezeigt. Zu Beginn der Untersuchung lag der Mittelwert der Anzahl von *P.g.* an den Testzähnen bei  $4685401,6 \pm 6454509,4$ . Dieser Wert wurde im Rahmen der Studie reduziert und betrug  $4699300,0 \pm 8777441,5$  nach 2 Wochen;  $2619361,6 \pm 4272472,7$  nach 1 Monat und  $2546940,8 \pm 5.246143,6$  nach 12 Monaten. Die Verringerung der Bakterienanzahl war für die Testzähnen an jeder

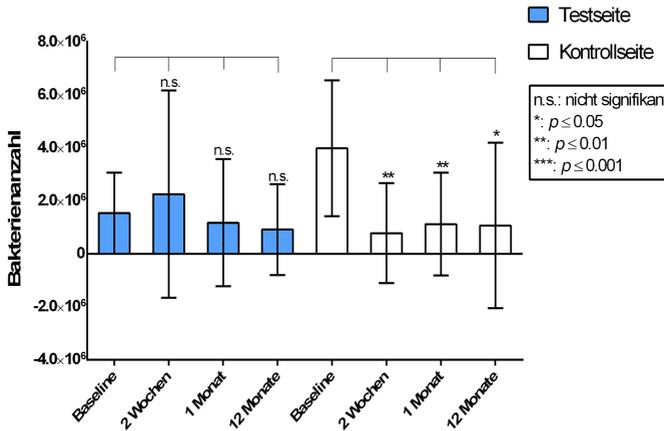
einzelnen Sitzung im Vergleich zur Baseline nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zu Beginn der Untersuchung lag der Mittelwert an den Kontrollzähnen bei  $12327920 \pm 31361116,1$ . Dieser Wert wurde im Verlauf der Studie reduziert und betrug  $1276171,3 \pm 3387301,0$  nach 2 Wochen;  $3909112,00 \pm 12523413,4$  nach 1 Monat und  $3536867,2 \pm 9475977,9$  nach 12 Monaten.

Die Verringerung der Bakterienanzahl war signifikant für die Kontrollzähne an jeder einzelnen Sitzung im Vergleich zur Baseline. Die einzelnen  $p$ -Werte können der Tabelle 7 entnommen werden.

Zwischen den Test- und Kontrollzähnen gab es an allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

### 8.2.3 Tannerella forsythia



**Abbildung 17:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *T. forsythia* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

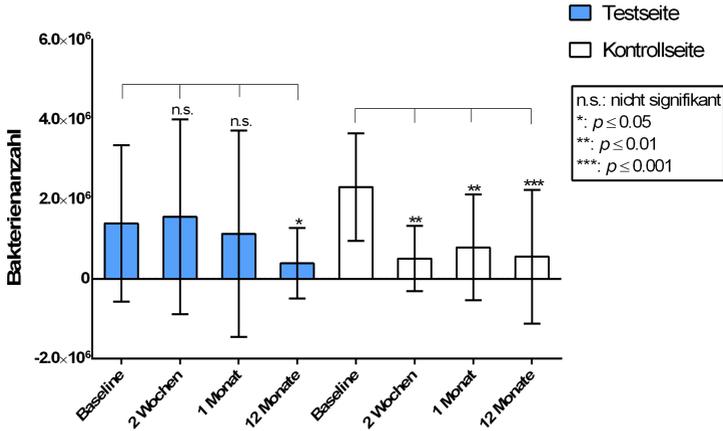
Die Veränderung der bakteriellen Anzahl von *T.f.* über den gesamten Beobachtungszeitraum an den Test- und Kontrollzähnen ist in Abbildung 17 dargestellt. Zu Beginn der Studie wurde an den Testzähnen eine mittlere Keimzahl von *T.f.* von  $1531010,1 \pm 1527914,6$  gemessen. Dieser Wert wurde im Verlauf der Studie reduziert und betrug  $2251777,1 \pm 3913334,3$  nach 2 Wochen;  $1174204,80 \pm 2399867,5$  nach 1 Monat;  $914981,1 \pm 1717240,4$  nach 12 Monaten. Die Verringerung der Bakterienanzahl war für die

Testzähnen an jeder einzelnen Sitzung im Vergleich zur Baseline nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zu Beginn der Untersuchung wurde an den Kontrollzähnen ein Mittelwert von  $3981099,2 \pm 6202561$  gemessen. Dieser Wert wurde im Verlauf der Studie reduziert und betrug  $778897,28 \pm 1887071,0$  nach 2 Wochen;  $1119134,0 \pm 1942990,6$  nach 1 Monat;  $1068727,3 \pm 3120103,2$  nach 12 Monaten. Die Verringerung der Bakterienanzahl war signifikant für die Kontrollzähne an jeder einzelnen Sitzung im Vergleich zur Baseline. Die einzelnen  $p$ -Werte können der Tabelle 7 entnommen werden.

Zwischen den Test- und Kontrollzähnen gab es signifikanten Unterschied nur an dem Zeitpunkt nach 2 Wochen (Tab. 7). An allen anderen Zeitpunkten wurden die Unterschiede nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

## 8.2.4 Treponema denticola



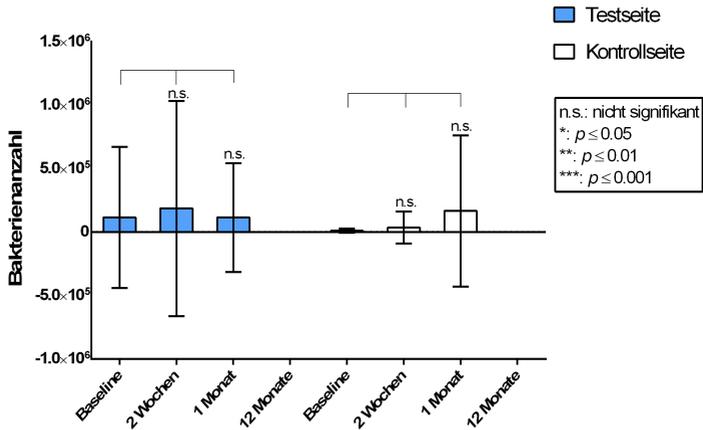
**Abbildung 18:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *T. denticola* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

In Abbildung 18 ist die Veränderung der Keimzahlen von *T.d.* an den Test- und Kontrollzähnen über den Beobachtungszeitraum dargestellt. Zum Zeitpunkt der Baseline wurde an den Testzähnen eine durchschnittliche Bakterienmenge von  $1390537,6 \pm 1962243,1$  gemessen. Im Verlauf der Therapie wurde dieser Wert reduziert und betrug  $1559470,40 \pm 2446904,0$  nach 2 Wochen;  $1133892,80 \pm 2590262,7$  nach 1 Monat;  $393419,2 \pm 882602,5$  nach 12 Monaten. Die Verringerung der Keimzahlen von *T.d.* war nur zum

Zeitpunkt nach 12 Monaten signifikant ( $p < 0,05$ ; t-Test; Tab. 7). An den Kontrollzähnen wurde am Anfang der Untersuchung eine durchschnittliche Bakterienanzahl von *T.d.* von  $2306769,6 \pm 3271412,6$  gemessen. Diese reduzierte sich jeweils statistisch signifikant auf  $511657,6 \pm 818656,64$  nach 2 Wochen; auf  $789976,0 \pm 1328021,9$  nach 1 Monat; auf  $556970,24 \pm 1681466,0$  nach 12 Monaten. Die Verringerung der bakteriellen Anzahl war zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Der Unterschied zwischen den Test- und Kontrollzähnen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

## 8.2.5 Prevotella intermedia



**Abbildung 19:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *P. intermedia* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

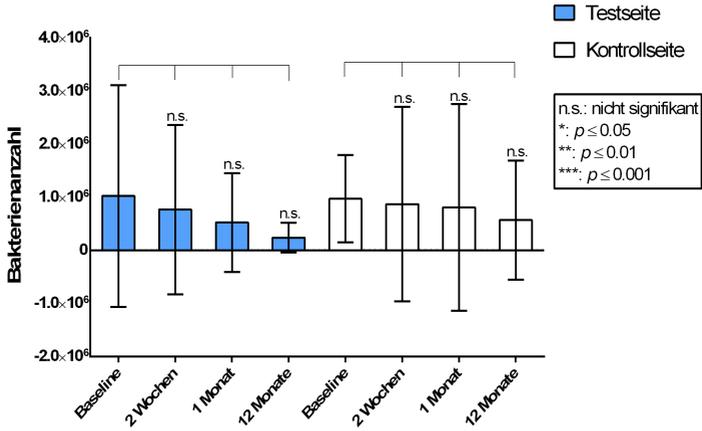
In Abbildung 19 ist der Verlauf der Keimzahlen von *P. i.* im gesamten Untersuchungszeitraum an den Test- und den Kontrollzähnen dargestellt. Zu Beginn der Studie wurde ein Mittelwert der Keimzahlen von  $115273,6 \pm 556121,9$  gemessen. Dieser Wert konnten im Rahmen der Studie reduziert werden und betrug:  $185200,0 \pm 847312,1$  nach 2 Wochen;  $114151,3 \pm 428243,8$  nach 1 Monat. Nach 12 Monaten konnte aus Mangel an Daten keine statistische Auswertung durchgeführt werden. An allen Zeitpunkten war die Veränderung der

Bakterienzahl im Vergleich zur Baseline statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

An den Kontrollzähnen war die Auswertung zwischen der ersten und letzten Untersuchung mangels Daten zum Zeitpunkt nach 12 Monaten nicht möglich. Es erfolgte die Auswertung der Daten zwischen der Baseline und dem Zeitpunkt nach 1 Monat. Zu Beginn der Studie wurde eine durchschnittliche Menge der Keime von  $10699,2 \pm 40918,2$  gemessen. Im Rahmen der Therapie konnte dieser Wert verringert werden und betrug:  $35016,9 \pm 126776,6$  nach 2 Wochen;  $166741,1 \pm 595811,1$  nach 1 Monat. An allen Zeitpunkten war die Veränderung der Bakterienzahl im Vergleich zur Baseline statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zwischen den beiden Therapien gab es an allen Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

## 8.2.6 Peptostreptococcus micros



**Abbildung 20:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *P. micros* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

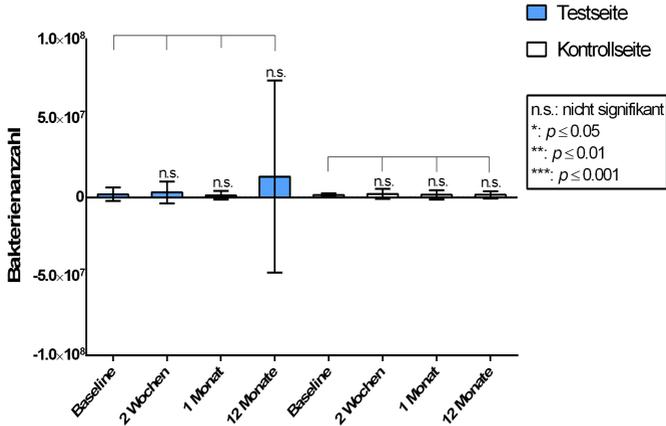
In Abbildung 20 ist der Verlauf der Keimzahlen von *P.m.* über den gesamten Untersuchungszeitraum an den Test- und Kontrollzähnen dargestellt. Die mittlere Bakterienanzahl betrug auf der Testseite am Anfang der Untersuchung  $1022310,5 \pm 2087960,3$ . Im Verlauf der Studie konnte dieser Wert reduziert werden und betrug:

$765517,3 \pm 1594326,3$  nach 2 Wochen;  $521985,6 \pm 928195,6$  nach 1 Monat;  $236878,8 \pm 280092,3$  nach 12 Monaten. Diese Verringerung war dennoch statistisch nicht eindeutig ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zu Beginn der Untersuchung betrug der Durchschnitt der Bakterienzahl an den Kontrollzähnen von *P.m.*  $971347,5 \pm 1994715,2$ . Dieser Wert wurde im Verlauf der Studie reduziert auf:  $867758,7 \pm 1831488,2$  nach 2 Wochen;  $806769,6 \pm 1945222,7$  nach 1 Monat;  $570.886 \pm 1121053,6$  nach 12 Monaten. Die Verringerung der Bakterienanzahl von *P.m.* war an allen Zeitpunkten gegenüber Baseline statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zwischen Test- und Kontrollzähnen gab es an allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

## 8.2.7 Fusobacterium nucleatum



**Abbildung 21:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *F. nucleatum* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

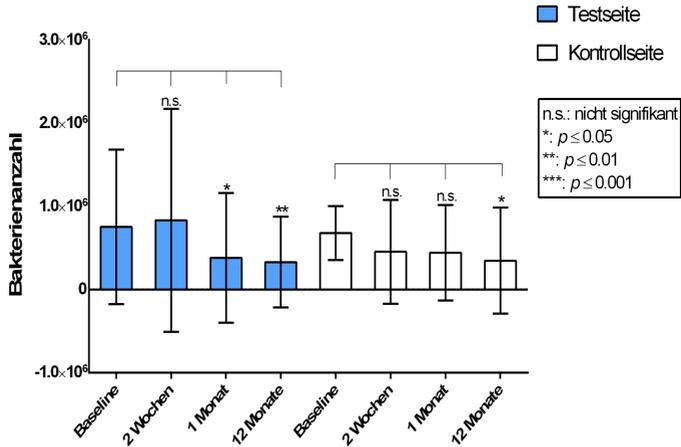
Der Verlauf der Keimzahlen von *F.n.* an den Test- und Kontrollzähnen über den gesamten Untersuchungszeitraum ist in Abbildung 21 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Baseline wurde an den Testzähnen ein Durchschnitt der Keimzahlen von *F.n.* in Höhe von  $2023213,1 \pm 4173298,5$  festgestellt. Dieser Wert wurde reduziert auf:  $3187014,4 \pm 6872711,5$  nach 2 Wochen;  $1337036,8 \pm 2745329,1$  nach 1 Monat;  $13135,584 \pm 60791947,9$  nach 12 Monaten. Die Veränderung der bakteriellen Anzahl war an allen Zeitpunkten gegenüber

Baseline statistisch nicht eindeutig ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

An den Kontrollzähnen wurde zu Beginn der Untersuchung ein Durchschnitt der Keimzahlen von  $F.n$  in Höhe von  $1574027,2 \pm 2292909,2$  gemessen. Dieser Wert betrug:  $2183891,0 \pm 3219623,6$  nach 2 Wochen;  $1593044,1 \pm 2866105,1$  nach 1 Monat;  $1619916,8 \pm 2370965,2$  nach 12 Monaten. Die Veränderung war an den Kontrollzähnen an allen Zeitpunkten gegenüber Baseline nicht eindeutig ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zwischen Test- und Kontrollzähnen gab es an allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

## 8.2.8 Campylobacter rectus



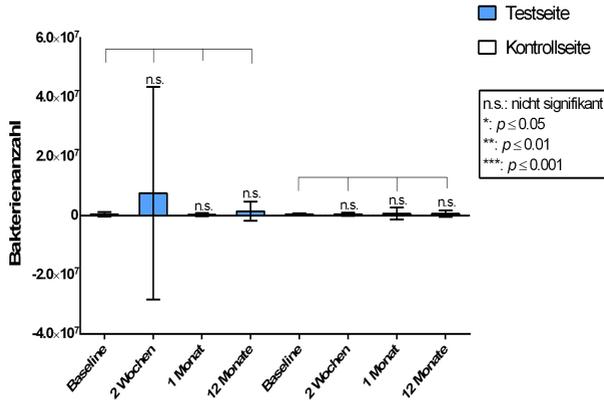
**Abbildung 22:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *C. rectus* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

In Abbildung 22 ist der Gesamtverlauf der Bakterienanzahl von *C.r.* dargestellt. Zum Zeitpunkt der Baseline wurden auf den Testzähnen ein Durchschnitt der Keimzahlen von *C.r.* in Höhe von  $752782,4 \pm 930698,8$  gemessen. Dieser Wert wurde reduziert auf:  $832752,4 \pm 1340793,9$  nach 2 Wochen;  $379930,88 \pm 779755,7$  nach 1 Monat;  $329861,6 \pm 544652,7$  nach 12 Monaten. Die Veränderung war nur an den Zeitpunkten nach 1 Monat und 12 Monate gegenüber Baseline statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

An den Kontrollzähnen wurde ein Durchschnitt der Keimzahlen von *C.r.* in Höhe von  $679118,4 \pm 782774,5$  zur Baseline;  $679118,4 \pm 782774,5$  nach 2 Wochen;  $453256,0 \pm 623198,0$  nach 1 Monat;  $345808 \pm 637859,7$  nach 12 Monaten. Die Verringerung der Keimzahlen von *Campylobacter rectus* war nach 12 Monaten gegenüber Baseline eindeutig ( $p < 0,05$ ; t-Test; Tab. 7). Dennoch war die Verringerung nach 2 Wochen und nach 1 Monat gegenüber Baseline nicht eindeutig ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zwischen Test- und Kontrollzähnen gab es an allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

## 8.2.9 Eikenella corrodens



**Abbildung 23:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *E. corrodens* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

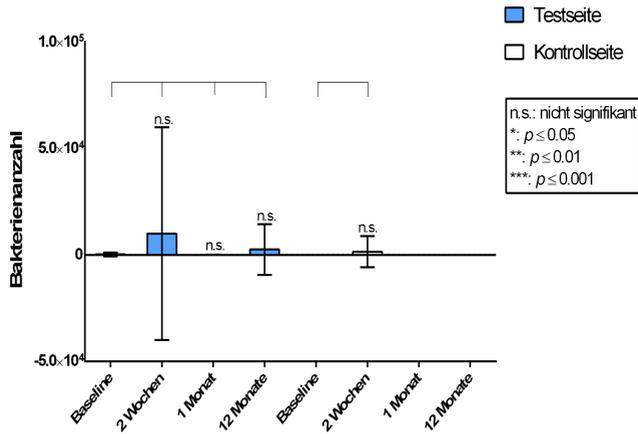
In Abbildung 23 ist der Gesamtverlauf der Bakterienanzahl von *E.c.* dargestellt.

Zu Beginn der Untersuchung betrug der Durchschnitt der Keimzahlen von *E.c.* an den Testzähnen  $442523,5 \pm 739358,4$ . Zu den weiteren Zeitpunkten betrug dieser Wert:  $442523,5 \pm 739358,4$  nach 2 Wochen;  $7514388,8 \pm 35940951,5$  nach 1 Monat und  $1442000,4 \pm 3248574,3$  nach 12 Monaten. Die Veränderungen waren an allen Zeitpunkten gegenüber Baseline nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Der Durchschnitt der Keimzahlen von *E.c.* an den Kontrollzähnen betrug:  $441566,4 \pm 704919,4$  an der Baseline;  $441566,4 \pm 704919,4$  nach 2 Wochen;  $478913,6 \pm 558708,0$  nach 1 Monat;  $644865,2 \pm 1070451,8$  nach 12 Monaten. Die Veränderungen waren an allen Zeitpunkten gegenüber Baseline nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zwischen Test- und Kontrollzähnen gab es an allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

## 8.2.10 *Candida albicans*



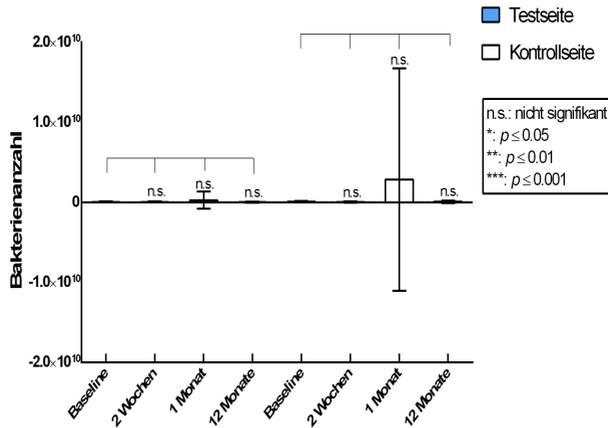
**Abbildung 24:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *Candida albicans* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

In Abbildung 24 ist der Gesamtverlauf der Bakterienanzahl von *Candida albicans* dargestellt. Zu Beginn der Untersuchung betrug der Durchschnitt der Keimzahlen von *E.c.* an den Testzähnen  $255,2 \pm 903,4$ . Zu den weiteren Zeitpunkten betrug dieser Wert:  $10010,6 \pm 49997,8$  nach 2 Wochen;  $11,3 \pm 56,5$  nach 1 Monat;  $2527,8 \pm 11990,3$  nach 12 Monaten. Die Veränderung der Keimzahlen von *Candida albicans* an den Testzähnen war zwischen Baseline und weiteren Zeitpunkten nicht eindeutig ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Die Veränderung der Keimzahlen von *Candida albicans* an den Kontrollzähnen konnte aufgrund des Datenmangels lediglich zwischen Baseline und Zeitpunkt nach 2 Wochen beurteilt werden. Die Veränderung war nicht eindeutig ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zwischen Test- und Kontrollzähnen gab es an den Zeitpunkten nach 2 Wochen und nach 1 Monat keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

## 8.2.11 Gesamtkeimzahl (TBL)



**Abbildung 25:** Grafische Darstellung der Gesamtkeimzahl an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

In Abbildung 25 ist der Gesamtverlauf der Gesamtbakterienanzahl (TBL) dargestellt. Zum Zeitpunkt der Baseline wurde an den Testzähnen ein durchschnittlicher Wert von  $43347120 \pm 57163419,6$  gemessen. Zu den weiteren Zeitpunkten betrug dieser Wert:  $53953056,0 \pm 60853926,6$  nach 2 Wochen;  $26236312,0 \pm 1080446526,8$  nach 1 Monat;  $25475520 \pm 67102590,2$  nach 12 Monaten. Die Verringerungen der Gesamtzahl der Bakterien an den Testzähnen an

allen Zeitpunkten gegenüber Baseline waren nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zum Zeitpunkt der Baseline wurde an den Kontrollzähnen ein durchschnittlicher Wert von  $85089627,2 \pm 143951767,6$  gemessen. Zu den weiteren Zeitpunkten betrug dieser Wert:  $45584320,0 \pm 80066280,8$  nach 2 Wochen;  $2846110320,0 \pm 13907579477,9$  nach 1 Monat;  $65452320,0 \pm 162246116,8$  nach 12 Monaten.

Die Verringerung der Gesamtzahl der Bakterien an den Kontrollzähnen zwischen Baseline und weiteren Zeitpunkten war nicht eindeutig ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

Zwischen Test- und Kontrollzähnen gab es an allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ; t-Test; Tab. 7).

**Tabelle 7:** Tabellarische Darstellung der *p*-Werte der mikrobiologischen Parametern an den Test- und Kontrollzähnen sowie der Unterschiede zwischen beiden Therapien. n.s.: nicht signifikant; \*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*:  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,001$

Bakterien		<i>p</i> - Werte		
		Baseline – 2 Wochen	Baseline – 1 Monat	Baseline - 12 Monate
<i>A.a.</i>	Test	0,779 <sup>n.s.</sup>	0,063 <sup>n.s.</sup>	0,176 <sup>n.s.</sup>
	Kontroll	0,499 <sup>n.s.</sup>	0,176 <sup>n.s.</sup>	0,866 <sup>n.s.</sup>
	<i>p</i> -Wert	0,515 <sup>n.s.</sup>	0,123 <sup>n.s.</sup>	0,161 <sup>n.s.</sup>
<i>P.g.</i>	Test	0,605 <sup>n.s.</sup>	0,101 <sup>n.s.</sup>	0,140 <sup>n.s.</sup>
	Kontroll	0,000 <sup>***</sup>	0,046 <sup>*</sup>	0,004 <sup>**</sup>
	<i>p</i> -Wert	0,013 <sup>*</sup>	0,458 <sup>n.s.</sup>	0,563 <sup>n.s.</sup>
<i>T.f.</i>	Test	0,797 <sup>n.s.</sup>	0,201 <sup>n.s.</sup>	0,179 <sup>n.s.</sup>
	Kontroll	0,004 <sup>**</sup>	0,015 <sup>**</sup>	0,033 <sup>*</sup>
	<i>p</i> -Wert	0,004 <sup>**</sup>	0,427 <sup>n.s.</sup>	0,111 <sup>n.s.</sup>
<i>T.d.</i>	Test	0,639 <sup>n.s.</sup>	0,092 <sup>n.s.</sup>	0,025 <sup>*</sup>
	Kontroll	0,006 <sup>**</sup>	0,006 <sup>**</sup>	0,000 <sup>***</sup>
	<i>p</i> -Wert	0,016 <sup>**</sup>	0,390 <sup>n.s.</sup>	0,408 <sup>n.s.</sup>
<i>P.i.</i>	Test	0,310 <sup>n.s.</sup>	0,674 <sup>n.s.</sup>	Auswertung nicht möglich
	Kontroll	0,345 <sup>n.s.</sup>	0,091 <sup>n.s.</sup>	
	<i>p</i> -Wert	0,499 <sup>n.s.</sup>	0,047 <sup>*</sup>	
<i>P.m.</i>	Test	0,313 <sup>n.s.</sup>	0,397 <sup>n.s.</sup>	0,059 <sup>n.s.</sup>
	Kontroll	0,412 <sup>n.s.</sup>	0,313 <sup>n.s.</sup>	0,074 <sup>n.s.</sup>
	<i>p</i> -Wert	0,677 <sup>n.s.</sup>	0,313 <sup>n.s.</sup>	0,412 <sup>n.s.</sup>
<i>F.n.</i>	Test	0,326 <sup>n.s.</sup>	0,276 <sup>n.s.</sup>	0,757 <sup>n.s.</sup>

	Kontroll	0,696 <sup>n.s.</sup>	0,946 <sup>n.s.</sup>	0,798 <sup>n.s.</sup>
	<i>p</i> -Wert	0,798 <sup>n.s.</sup>	0,527 <sup>n.s.</sup>	0,925 <sup>n.s.</sup>
<b><i>C.r.</i></b>	Test	0,909 <sup>n.s.</sup>	0,046*	0,004**
	Kontroll	0,211 <sup>n.s.</sup>	0,072 <sup>n.s.</sup>	0,038**
	<i>p</i> -Wert	0,276 <sup>n.s.</sup>	0,778 <sup>n.s.</sup>	0,698 <sup>n.s.</sup>
<b><i>E.c.</i></b>	Test	0,798 <sup>n.s.</sup>	0,300 <sup>n.s.</sup>	0,476 <sup>n.s.</sup>
	Kontroll	0,353 <sup>n.s.</sup>	0,819 <sup>n.s.</sup>	0,627 <sup>n.s.</sup>
	<i>p</i> -Wert	0,946 <sup>n.s.</sup>	0,840 <sup>n.s.</sup>	0,778 <sup>n.s.</sup>
<b>Candida albicans</b>	Test	1,00 <sup>n.s.</sup>	0,285 <sup>n.s.</sup>	0,715 <sup>n.s.</sup>
	Kontroll	0,109 <sup>n.s.</sup>	1,00 <sup>n.s.</sup>	Auswertung nicht möglich
	<i>p</i> -Wert	0,345 <sup>n.s.</sup>	0,285 <sup>n.s.</sup>	Auswertung nicht möglich
<b>TBL</b>	Test	0,106 <sup>n.s.</sup>	0,667 <sup>n.s.</sup>	0,143 <sup>n.s.</sup>
	Kontroll	0,074 <sup>n.s.</sup>	0,778 <sup>n.s.</sup>	0,128 <sup>n.s.</sup>
	<i>p</i> -Wert	0,004**	0,904 <sup>n.s.</sup>	0,989 <sup>n.s.</sup>

## 9 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden explorativen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie im Split-mouth-Design war es, die Wirkung der antimikrobiellen photothermischen Therapie (aPTT) mit Indocyaningrün (ICG) und Laserlicht bei Patienten mit Parodontitis zu untersuchen. Die Ergebnisse unserer Arbeit deuten auf einen potenziellen Nutzen der alleinigen antimikrobiellen photothermischen Therapie bei der Behandlung von Parodontitis. Als adjuvante Behandlungsmethode zum Scaling und Wurzelglättung, bot die aPTT keine deutlichen Vorteile gegenüber der Goldstandardtherapie. Dennoch war der Einfluss beider Behandlungsmethoden auf die Veränderung der klinischen und der mikrobiologischen Parameter zu bestimmten Zeitpunkten vergleichbar.

Die Verbesserung des klinischen Attachmentlevels (CAL), der Sondierungstiefen (ST), der Sondierungsblutungen (SB) und des Plaqueindex (QHI) war im Verlauf der Studie auf beiden Therapieseiten eindeutig. Beide Behandlungsmethoden führten zu CAL-Gewinn und Reduktion der ST nach 1, 3, 6 und 12 Monaten im Vergleich zur Baseline. Jedoch wurde nach dem SRP gegenüber der Testseite eine signifikant

stärkere Abnahme der Sondierungsblutung nach einem und drei Monaten festgestellt. Im Gegensatz dazu reduzierte sich dieser Parameter nach 6 und 12 Monaten auf beiden Therapieseiten statistisch signifikant. Die Wirkung von aPTT auf die Reduktion des Papillenblutungsindex war im Vergleich zum SRP nach einem und sechs Monaten eindeutig stärker. Dagegen wurde diese Veränderung nach drei und zwölf Monaten auf beiden Seiten signifikant, ohne eindeutige Unterschiede zwischen beiden Behandlungsmethoden. In dieser Untersuchung wurden keine signifikanten Unterschiede im Plaqueindex zwischen beiden Therapien gefunden.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie nachgewiesen, dass der klinische Einsatz der antimikrobiellen photothermischen Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Bakterienanzahl von *T. denticola* nach 12 Monaten und von *C. rectus* nach 1 und 12 Monaten führte (Tab. 7). Dagegen zeigte sich auf der Kontrollseite im Gegensatz zu der aPTT eine signifikante Verringerung der Bakterienzahlen folgender Bakterien: *P. gingivalis*, *T. forsythia* und *T. Denticola* an allen Untersuchungszeitpunkten sowie *C. rectus* nach 12 Monaten. Es zeichnete sich eine signifikant stärkere Reduktion der Bakterienanzahl von *P.g.*, *T.f.*, *T.d.* nach 1 Monat und von *C.r.* nach 12

Monaten an den Kontrollzähnen im Vergleich zu den Testzähnen ab (Tab. 7).

Aktuell liegen zur klinischen Anwendung der antimikrobiellen photothermischen Therapie (aPTT) für die Behandlung der Parodontitis keine Studien vor. Dagegen ist in der Literatur eine Vielzahl von klinischen Untersuchungen vorhanden, welche die Wirkung der antimikrobiellen photodynamischen Therapie bei Patienten mit parodontalen Erkrankungen analysiert haben. In den meisten wissenschaftlichen Studien wird die aPDT in Kombination mit Scaling und Wurzelglätten der konventionellen mechanischen Behandlungsmethode gegenübergestellt. Die Mehrheit der vorliegenden Untersuchungen ist auf eine Dauer von wenigen Tagen bis zu drei oder sechs Monaten ausgelegt. Nur in wenigen Fällen handelte es sich um Langzeitergebnisse von bis zu einem Jahr. Nach unserem Wissen ist die vorliegende klinische Studie die erste, die antimikrobiellen PTT mit Indocyaningrün mit Laserlicht bei Parodontitispatienten über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht hat.

Versucht man, die vorliegende Studie mit den anderen zu vergleichen, so stellt man fest, dass bereits in den Wirkungsmechanismen beider Therapiemethoden (aPTT und aPDT) grundlegende Unterschiede

vorliegen. Im Gegensatz zu der aPDT basiert die therapeutische Wirkung der aPTT nicht auf der Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies, sondern auf der lokalen Erzeugung und Freisetzung von Wärme infolge der Lichtaktivierung von photosensibler Substanz. Die Umwandlung der optischen Energie in Wärme resultiert in lokaler irreversibler Schädigung der Zielzellen. Dies geschieht durch das Lösen der Zellmembran und Denaturierung der Proteine (Sanchez-Barcelo and Mediavilla, 2014). Die Unterschiede in den Wirkungsmechanismen haben einen direkten Einfluss auf die therapeutische Wirkung dieser Behandlungsmethoden und somit auf die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studien. Darüber hinaus werden bei der aPDT und aPTT jeweils verschiedene photosensitive Mittel und Lasereinstellungen verwendet. Die zu erzielende Wirkung beider Therapien wird nur dann erreicht, wenn ein geeigneter Photosensitizer (PS) mit der Lichtwellenlänge kompatibel ist. Diese Kombinationen haben einen wesentlichen Einfluss auf die klinischen und mikrobiologischen Ergebnisse der Therapie (Gibbs et al., 1988, Schwarz et al., 2008, Cobb, 2006). In den meisten Studien wurde Phenothiazinchloride (Braun et al., 2008, Chondros et al., 2009, Lulic et al., 2009, de Oliveira et al., 2007, Cappuyns et al., 2012) und deren Derivate, wie z. B. Methylenblau (Christodoulides et

al., 2008, Yilmaz et al., 2002), verwendet (Campos et al., 2013). Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie das wasserlösliche Indocyaningrün (ICG) als Photosensitizer in der antimikrobiellen photothermischen Therapie eingesetzt. ICG ist in der Lage, das absorbierte NIR-Licht in Wärme umzuwandeln. Aufgrund der starken Wärmentwicklung bei der Lichtaktivierung wird ICG in der PTT verwendet (Kranz et al., 2015). Der wasserlösliche Tri-Carbocyanin-Farbstoff besitzt eine hohe Affinität zum nahen Infrarotbereich bei einer Wellenlänge von 810 nm. Im Gegensatz zu den anderen Farbstoffen hat ICG durch die hohe Absorption des Lichtes im NIR-Bereich eine erhöhte Eindringtiefe. Es wurde bereits gezeigt, dass dieser Farbstoff annehmbare Eigenschaften für den Einsatz als PS besitzt (Sawa et al., 2004, Fox and Wood, 1960, Baumler et al., 1999). Gomes *et al.* stellten fest, dass die Zellen nach Inkubation mit ICG durch Bildung freier Radikale lichtgeschädigt wurden (Gomes et al., 2006). Nagahara *et al.* (Nagahara et al., 2013) beobachteten eine signifikante Verringerung von *P. gingivalis* und einen Temperaturanstieg von 4,25 °C innerhalb einer Minute nach Inkubation mit ICG-beladenen Nanokügelchen mit einem 805 nm Diodenlaser. Fekrazad *et al.* verglichen die Wirksamkeit der PTT mit Indocyaningrün und PDT mit Toluidinblau O oder Radachlorin gegenüber einer

Standardsuspension von *Streptococcus mutans* und beobachteten eine signifikante Verringerung von *S. mutans* nach der Behandlung bei beiden Ansätzen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Fekrazad et al., 2013). Sie zeigten zum ersten Mal, dass die Wirksamkeit der Photoeliminierungstherapie mit EmunDo® mindestens genauso wirksam wie die der beiden anderen Farbstoffe war, gemessen am Rückgang der *S.-mutans*-Kolonien (Fekrazad et al., 2013, Fekrazad et al., 2015). Boehm *et al.* beobachteten eine ausreichende antibakterielle Wirkung auf parodontopathogene Bakterien, wenn ICG in einer Konzentration von 10 mM mit NIR-Laserlicht bestrahlt wurde (Boehm and Ciancio, 2011, Fekrazad et al., 2015). Zu der klinischen Anwendung von Indocyaningrün in der Parodontitistherapie liegen zurzeit keine Untersuchungen vor.

Einige Arten von Photosensitizern können mit Laser in Verbindung gebracht werden, aber bei jedem einzelnen steht die Anwendbarkeit in Abhängigkeit zur Absorption des Lichts und der Wellenlänge. Die meisten Photosensitizer werden durch Licht zwischen 630 und 700 nm aktiviert, entsprechend einer Eindringtiefe von 0,5 cm (bei 630 nm) bis 1,5 cm (bei ca. 700 nm). Folgende Hauptphotosensitizer sind in der Literatur zu finden: Hämatoporphyrin-Derivate (620–

650 nm), Phenothiazine wie Toluidinblau und Methylenblau (620–700 nm), Cyaninfarbstoffe (600–805 nm), phytotherapeutische Mittel (550–700 nm) und Hytalocyanine (660–700 nm) (Meisel and Kocher, 2005, Pinheiro et al., 2010, Sigusch et al., 2005, Gursoy et al., 2013). Derzeit sind Diodenlaser, die deutlich billiger und tragbarer sind als Metaldampf- oder abgestimmte Farbstofflaser, die bevorzugte Lichtquelle (Jerjes et al., 2007). Die Wahl des Photosensitizers ist in der Zahnheilkunde stark abhängig von der verwendeten Lichtquelle. Die derzeit hauptsächlich in der photodynamischen Therapie verwendeten Lichtquellen spezifischer Wellenlängen sind Helium-Neon-Laser (633 nm), Gallium-Aluminium-Arsenid-Diodenlaser (630–690, 830 oder 906 nm) und Argon-Laser (488–514 nm). Die Wellenlängen dieser Quellen reichen von sichtbarem Licht bis zum Blau der Argonlaser oder vom Rot der Helium-Neon- und Gallium-Aluminium-Arsenid-Laser zum Infrarotbereich einiger Diodenlaser. Hochenergetische Laserbestrahlung zur Aktivierung photoaktiver Farbstoffe kommt nicht zum Einsatz, da bereits eine relativ niedriger Exposition eine hohe bakterizide Wirkung erzeugt (Takasaki et al., 2009, Gursoy et al., 2013). Zusammenfassend lassen sich aus den bereits veröffentlichten Arbeiten zur aPDT in der Parodontitistherapie die folgenden angewendeten Wellenlängen feststellen: 685/690 nm (Yilmaz et al.,

2002, de Oliveira et al., 2007), 660/670 nm (Braun et al., 2008, Chondros et al., 2009, Christodoulides et al., 2008, Lulic et al., 2009, Andersen et al., 2007, Cappuyns et al., 2012), 635 nm (Ruhling et al., 2010). Folgende Ausgangsleistungen wurden verwendet: 150 mW (Andersen et al., 2007), 100 mW (Braun et al., 2008, Ruhling et al., 2010), 75 mW (Christodoulides et al., 2008), 60 mW (de Oliveira et al., 2007), 40 mW (Cappuyns et al., 2012) und 30 mW (Yilmaz et al., 2002) (Campos et al., 2013). Im Rahmen der vorliegenden klinischen Studie wurde die aPTT mit Laserlicht einer Wellenlänge von 810 nm verwendet. Zu den klinischen Effekten dieser Kombination von Indocyaningrün und Laserlicht liegen bisher keine Untersuchungen vor.

Darüber hinaus unterscheiden sich die meisten veröffentlichten Studien über die klinische Wirkung der aPDT bei Patienten mit Parodontitis in der Methodik. Die Unterschiede in den verwendeten Arten und Konzentrationen von Photosensitizern sowie Lasertypen und deren Konfigurationen wurden bereits oben erwähnt. Abgesehen davon werden unterschiedliche Diagnosen, Studiendesigns und Anwendungsprotokolle von aPDT festgestellt. Diese wichtigen Details können die klinischen Effekte der aPDT beeinflussen und einen direkten Vergleich zwischen den Studien beeinträchtigt.

Trotz der großen Menge an veröffentlichten Untersuchungen über die aPDT bei Patienten mit Parodontitis ist eine kongruente Analyse der Daten aus den diversen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen schwer möglich. Auch die Bewertung der vorliegenden klinischen Studien ergibt ein sehr ungleichartiges Bild, wobei über die Wirksamkeit der aPDT als Alternative oder Adjuvants zur nichtchirurgischen Parodontaltherapie widersprüchliche Ergebnisse vorliegen. Der Mangel an Evidenz und die Heterogenität der vorliegenden Resultate über die klinische Anwendung von aPDT erschweren die evidenzbasierte Bewertung dieser Therapie. Zur Beurteilung der klinischen Auswirkung der antimikrobiellen photodynamischen Therapie in der nichtchirurgischen Parodontitisbehandlung (sogenannte anti-infektiöse Parodontaltherapie) wurden vier systemische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen veröffentlicht (Azarpazhooh et al., 2010, Atieh, 2010, Sgolastra et al., 2013a, Sgolastra et al., 2013b). Fast alle davon enthielten Studien, die die aPDT als Zusatz zum herkömmlichen mechanischen Vorgehen untersuchten. Die neueste Metaanalyse von Sgolastra *et al.* mit insgesamt 360 Patienten in 14 Studien zeigte mittlere Differenzen von 0,19 mm bei der Verringerung der Taschentiefe und 0,37 mm Gewinn am klinischen Attachment zugunsten der aPDT in Verbindung mit

Scaling und Wurzelglättung im Vergleich zum alleinigen SRP nach 3 Monaten (Sgolastra et al., 2013b). Nach 6 Monaten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Diese klinischen Verbesserungen, obwohl statistisch signifikant, besitzen keine ausreichende klinische Wirksamkeit (Mizutani et al., 2016). Außerdem wurde in zwei Studien keine zusätzliche Wirkung bei der Reduktion der Sondierungstiefe und der Zunahme am CAL nach der Verwendung der aPDT zusätzlich zum SRP gefunden (Christodoulides et al., 2008, Polansky et al., 2009). Zusammenfassend scheint die adjuvante antimikrobielle photodynamische Therapie in Verbindung mit SRP bei Patienten mit chronischer Parodontitis während der initialen Therapiephase und in der UPT bei der Verringerung der Bakterienzahlen von Parodontopathogenen sowie bei der Verbesserung des klinischen Attachmentlevels und der Sondierungstiefe kurzfristige positive Auswirkungen zu haben. Dennoch lässt sich bei der Mehrheit dieser Untersuchungen erkennen, dass die Anzahl der eingeschlossenen Studien gering und die Heterogenität zwischen ihnen hoch ist. Das hat wiederum einen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Ein aussagekräftiger Vergleich zwischen den vielen klinischen Studien über die aPDT in der Parodontitistherapie ist schwer. Auf der einen Seite gibt

es wesentliche Unterschiede in Studiendesigns, Behandlungsprotokollen, Studiendauer und Schwere der parodontalen Erkrankungen. Auf der anderen Seite reicht die Dauer der Studien von wenigen Wochen bis zu maximal 3 oder 6 Monaten, sehr selten über ein Jahr.

Es liegen einige Untersuchungen vor, die die klinische Wirkung der aPDT sowohl in Form einer Monotherapie als auch einer adjuvanten Therapie zur Scaling und Wurzelglättung analysiert haben. Die alleinige aPDT wurde in einigen Studien im Rahmen der UPT mit alleinigem SRP verglichen. Cappuyns *et al.* haben das alleinige SRP, Dioden-Softlaser-Therapie sowie aPDT miteinander verglichen (Cappuyns et al., 2012). Alle drei Behandlungen führten zu einer deutlichen Reduktion der Resttaschen ohne statistische Signifikanz zwischen den Gruppen. Außerdem zeigten die Gruppen mit der aPDT und Scaling und deutlich stärkere antimikrobielle Wirkung auf bestimmte pathogene Keime, verglichen mit der Dioden-Softlaser-Therapie-Gruppe. Rühling *et al.* haben auch ähnliche klinische Effekte bei der Verringerung der ST mit der antimikrobiellen photodynamischen Therapie erzielt, verglichen mit der herkömmlichen Therapie bei den Patienten in der Nachsorgephase (Ruhling et al., 2010). Nach 3 Monaten zeigten klinische und mikrobiologische Untersuchungen, dass die alleinige

PDT im Zuge der unterstützenden Therapiephase der herkömmlichen subgingivalen Therapie mit Ultraschall nicht überlegen war. De Oliveira *et al.* haben bei 10 Patienten mit aggressiver Parodontitis die alleinige PDT gegen das alleinige SRP verglichen (de Oliveira *et al.*, 2007). Es wurden für die Test- und Therapieseiten deutliche Verbesserungen der klinischen Ergebnisse (CAL, ST, SB) gemeldet. Die Autoren berichteten, dass die alleinige PDT ähnliche Ergebnisse liefert wie die herkömmliche mechanische Therapie. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit denen von Cappuyns *et al.*, Rühling *et al.* und de Oliveira *et al.* Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde in der ersten Phase der Therapie eine alleinige aPTT dem alleinigen SRP auf der Kontrollseite gegenübergestellt. Eine zweifache Anwendung der PTT führte zu ähnlichen klinischen Effekten wie das SRP alleine. Nach einem Monat kam es auf beiden Seiten zu ähnlichen signifikanten Reduzierungen der ST und CAL-Gewinn. Die Anzahl der Sondierungsblutungen reduzierte sich signifikant stärker nach dem SRP als auf der Testseite. Trotz der ähnlichen Schlussfolgerungen dieser Studien bestehen zwischen ihnen wichtige Unterschiede, die eine Auswirkung auf die klinischen Ergebnisse haben könnten. Unter anderem ist zu erwähnen, dass in diesen Untersuchungen verschiedene Wellenlängen der Lichtquellen und Photosensitizer

benutzt wurden. Genaueres wurde dazu bereits in Abschnitten weiter oben erwähnt. Im Gegensatz zu den Studien von Cappuyns *et al.* und Rühling *et al.* erfolgten in unserer Studie und in der von Oliveira *et al.* die Behandlungen während der initialen Therapiephase. Natürlich liegen zwischen diesen beiden Behandlungsphasen Unterschiede in der klinischen Heilung vor. Es ist zu erwarten, dass bereits vorbehandelte parodontale Taschen ein geringeres Heilungspotenzial haben. Dagegen wurden sowohl in der vorliegenden Studie als auch in denen von Cappuyns *et al.* und Rühling *et al.* ausschließlich Patienten mit chronischer Parodontitis untersucht. Die Wirkung der aPDT auf die Behandlung der aggressiven Parodontitis wurde in einer Reihe von Studien untersucht. Die Ergebnisse zeigen günstigere Wirkung auf die Reduzierung von subgingivalen pathogenen Mikroorganismen. Für die Effektive klinische Wirkung bei diesen Patienten ist eine adjuvante aPDT zum SRP empfehlenswert, da man mit beiden Behandlungsmethoden ein breiteres Bakterienspektrum eliminieren kann (Passanezi et al., 2015). In der Studie von de Oliveira *et al.* wurden lediglich die klinischen Parameter untersucht. Dagegen zeigte sich in der vorliegenden Arbeit nach der alleinigen aPTT eine günstige Wirkung auf bestimmte parodontopathogene Keime. Darüber hinaus haben Rühling *et al.* im

Gegensatz zu allen anderen Untersuchungen die subgingivale Therapie mittels Ultraschallinstrumenten durchgeführt. Wie bereits erwähnt, zeigen die Studien über die mechanische nichtchirurgische Therapie mit hand- und maschinellen Instrumenten in Bezug auf die Verbesserung der klinischen Parameter ähnliche Effekte.

Darüber hinaus liegen zwischen den bereits publizierten Studien Unterschiede in der Verwendung einzelner oder wiederholter Anwendungen der antimikrobiellen photodynamischen Therapie vor. Meistens wurde die aPDT als Zusatz zum mechanischen Vorgehen eingesetzt. Dieser Einsatz fand in den meisten Fällen nur einmalig statt. In einer aktuellen klinischen Studie stellten Alwaeli *et al.* fest, dass eine einmalige adjuvante aPDT zum Scaling und Wurzelglätten im Vergleich zum alleinigen SRP bei den Patienten mit Parodontitis zu langfristigen Verbesserungen der klinischen Parameter führt (Alwaeli et al., 2015). Nach 3, 6 und 12 Monaten wurden eine signifikant stärkere Verringerung der ST und der SB sowie ein Gewinn am CAL beobachtet. Die Ergebnisse von Alwaeli *et al.* stehen im Einklang mit denen bisheriger Kurzzeit-Studien, wie zum Beispiel die 3-Monats-Ergebnisse der Studie von Braun *et al.* und von Campos *et al.* (Braun et al., 2008, Campos et al., 2013). Die alleinige adjuvante

aPDT zum SRP im Rahmen der Initialtherapie führte zu einer höheren Reduzierung der Sondierungstiefe, einem höheren CAL-Gewinn und der Verringerung der Anzahl von Blutungsstellen. Campos *et al.* stellten fest, dass die adjuvante einmalige aPDT zusätzlich zu der mechanischen Therapie bei Resttaschen in einwurzeligen Zähnen zusätzliche klinische Vorteile gegenüber dem SRP bietet und als eine Alternative zur Behandlung von persistierenden parodontalen Taschen angewendet werden kann. Andersen *et al.* untersuchten den Einfluss einer kombinierten aPDT mit SRP und des alleinigen SRP auf klinische Parameter nach 12 Wochen (Andersen et al., 2007). Die Autoren stellten fest, dass es für die adjuvante antimikrobielle photodynamische Therapie eine höhere Verbesserung der Sondierungstiefe und des CAL zustande kam. In der Studie von Theodoro *et al.* wurde berichtet, dass die adjuvante Anwendung von aPDT zum Scaling und Wurzelglätten bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Parodontitis verglichen mit dem alleinigen SRP nicht zu einer signifikanten Verringerung der klinischen Parameter (CAL, ST) führte (Theodoro et al., 2012). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien beobachtet. Christodoulides *et al.* konnten den zusätzlichen Nutzen einer adjuvanten Anwendung von aPDT zum SRP nicht feststellen (Christodoulides et al., 2008). Nach 3 und 6 Monaten zeigte sich eine statistisch

signifikante Reduktion der ST und ein Gewinn an klinischem Attachment in der Testgruppe, die mit den Werten auf der Kontrollseite statistisch vergleichbar waren. Pourabbas *et al.* haben in einer klinischen Untersuchung die Veränderungen von klinischen Parametern nach einer einmaligen Anwendung der photodynamischen Therapie zusammen mit Scaling und Wurzelglättung bei Patienten mit einer moderaten bis schweren Form der Parodontitis analysiert (Pourabbas *et al.*, 2014). Die Ergebnisse dieser Studie haben keine zusätzlichen Vorteile der aPDT gegenüber dem alleinigen subgingivalen SRP festgestellt. Beide Therapien zeigten nach 3 Monaten einen signifikanten mittleren Gewinn an CAL sowie eine signifikante Reduzierung der Taschentiefen. Zwischen den beiden Therapiemethoden gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. In einer Studie von Balata *et al.* wurde die Verwendung von Ultraschalinstrumenten in Kombination mit einer einmaligen aPDT untersucht (Balata *et al.*, 2013). Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung der ST und CAL sowie SB für beide Therapiegruppen. Zwischen den Behandlungsmethoden wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Diese Resultate sind ähnlich zu denen von Yilmaz *et al.* (2002). Es wurden kurzfristige Ergebnisse auf klinische und mikrobiologische Parameter durch die Behandlung mit Softlaser in Kombination mit

Methylenblau untersucht. Der Einsatz der Lasertherapie in Kombination mit SRP bei einer kleinen Anzahl der Probanden (10 Patienten) resultierte in einer signifikanten Reduktion der ST und Sondierungsblutung. Nach drei Wochen zeigte sich eine signifikante Reduktion der ST nach der SRP und Laser sowie für die mechanische Therapie alleine. Allerdings wurde die Verbesserung der ST und SB nur in den Gruppen festgestellt, in denen die subgingivale mechanische Therapie angewendet wurde (SRP+ PDT und SRP alleine). In einer anderen Untersuchung von Polansky *et al.* wurde für das subgingivale Ultraschall-Scaling in Kombination mit einer einmaligen photodynamischen Therapie nach 3 Monaten kein zusätzlicher Effekt auf die klinischen und mikrobiologischen Parameter beobachtet (Polansky *et al.*, 2009). Für die Test- und die Kontrollgruppen wurden signifikante Verbesserungen aller klinischen Parameter festgestellt, wobei es zwischen den Therapiemethoden keine signifikanten Unterschiede gab.

Die Ergebnisse der Studien von Theodoro *et al.*, Christodoulides *et al.*, Pourabbas *et al.*, Balata *et al.*, Yilmaz *et al.* und Polansky *et al.* stehen im Einklang mit denen aus der vorliegenden Untersuchung. Die einmalige Anwendung der aPDT als Zusatz zur

mechanischen Therapie bot in diesen Studien keine zusätzlichen klinischen Vorteile gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen. In allen diesen Arbeiten wurden Patienten mit chronischer Parodontitis behandelt. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie erfolgte die subgingivale mechanische Therapie bei Balata *et al.* und Polansky *et al.* ausschließlich mittels maschineller Instrumente. Entsprechend unserem Studiendesign wurde lediglich in der Arbeit von Pourabbas *et al.* die antiinfektiöse Therapie mit den Handinstrumenten durchgeführt. In den meisten oben genannten Untersuchungen wurde eine Kombination aus dem Diodenlaser und einem Phenothiazinchlorid-Photosensitizer angewendet. In Bezug auf die Reduzierung der Sondierungsblutung bot in der vorliegenden Studie die aPTT keine Vorteile. Gegenüber der aPTT wurde auf der Kontrollseite eine signifikant stärkere Verringerung dieses Parameters festgestellt. Das widerspricht den Ergebnissen der oben genannten Studien, die nach 3 Monaten sowohl für die zusätzliche aPDT als auch für die mechanische Therapie eine ähnliche Reduzierung der SB beobachteten.

Darüber hinaus stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit den Ergebnissen von Alwaeli *et al.*, Braun *et al.*, Campos *et al.* und Andersen *et al.* nicht überein. In diesen Studien wurde für die

adjuvante aPDT eine deutlich stärkere Wirkung auf die Verbesserung der klinischen Parameter festgestellt. Alwaeli *et al.*, Braun *et al.* und Campos *et al.* haben bei Patienten mit chronischer Parodontitis gleiche Lasereinstellungen und Behandlungsprotokolle unter Verwendung von Phenothiazinchlorid untersucht. Während in der vorliegenden Studie die mechanische Therapie nur mit Handinstrumenten durchgeführt wurde, haben Alwaeli *et al.* und Campos *et al.* eine Kombination aus Hand- und maschinellen Instrumenten benutzt. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung haben Campos *et al.* die Behandlung an den Residualtaschen der einwurzeligen Zähne durchgeführt. Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse der diskutierten klinischen Studien könnte darin liegen, dass in den Untersuchungen die Zuordnung der Behandlungsmethoden sich nicht am Zahntyp orientiert hat. Es wurden meistens nur wenige Test- und Kontrollzähne ausgesucht, die sich meistens auf die einwurzeligen Zähne beschränkten, wie in der Arbeit von Campos *et al.* Dennoch können die zahn- und taschenbezogenen Faktoren die Heilungsprozesse nach der Parodontaltherapie maßgeblich beeinflussen. Die parodontalen Taschen assoziiert mit Furkationen und mehrwurzeligen Zähnen sprechen schlechter auf die konventionelle subgingivale Therapie an als die einwurzeligen (Pihlstrom *et al.*, 1984, Del Peloso

Ribeiro et al., 2007). In unserer Studie wurden auf beiden Therapieseiten alle Zähne mit der jeweiligen Therapie behandelt, jedoch jeweils zwei (sowohl ein- als auch mehrwurzelige Zähne) wurden als Testzähne bzw. Kontrollzähne analysiert. Dennoch wurden in der vorliegenden Studie ähnliche klinische Effekte nach der aPTT beobachtet. Im Gegensatz zu unserer Arbeit erfolgte die Behandlung in den Studien von Campos *et al.* und Theodoro *et al.* im Rahmen der unterstützenden Therapiephase. Dagegen wurden in der vorliegenden Untersuchung und der von Braun *et al.*, Alwaeli *et al.*, Pourabbas *et al.* und Christodoulides *et al.* initiale Behandlungen durchgeführt. Die Unterschiede der Ergebnisse zwischen Initialtherapie und UPT wurden bereits diskutiert.

Eine wiederholte Anwendung der aPDT in Verbindung mit der herkömmlichen Behandlungsmethode wurde in mehreren Studien untersucht. Lulic *et al.* (Lulic et al., 2009) haben bei den Patienten mit Resttaschen im Rahmen der unterstützenden Parodontaltherapie die kombinierte Anwendung von aPDT zum SRP untersucht. Der wiederholte Einsatz von Lasertherapie innerhalb von zwei Wochen konnte in der Testgruppe keine zusätzliche Verbesserung der klinischen Parameter nach 3 Monaten und später zeigen. Lediglich nach 6 Monaten wurden ein statistisch signifikant

höherer Gewinn an mittleren CAL und eine Reduktion von mittleren ST im Vergleich zu den Kontrollgruppen festgestellt. Laut Autoren wäre eine plausible Erklärung für den zusätzlichen Effekt von aPDT, dass sich eine Tendenz zur Verbesserung von klinischen Effekten zeigt, wenn die Lasertherapie mehrfach angewendet wird. Möglicherweise sind diese Effekte auf die Verhinderung einer bakteriellen Rekolonisierung infolge einer wiederholten Applikation von Laser zurückzuführen. Im Rahmen dieser Studie wurde die aPDT fünfmal innerhalb von zwei Wochen durchgeführt. In einer der wenigen Langzeitstudien haben Berakdar *et al.* bei insgesamt 22 Patienten mit chronischer Parodontitis die Anwendung von aPDT in Kombination mit SRP untersucht (Berakdar et al., 2012). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine signifikante Reduktion der ST und CAL-Gewinn nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Die Kombinationstherapie resultierte in einer größeren Reduktion dieser Parameter. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit denen von Lulic *et al.* (2009)(Lulic et al., 2009). Der Einsatz von aPTT erfolgte im Verlauf der Untersuchung fünffach, aber mit längeren Zeitabschnitten zwischen den einzelnen Therapiesitzungen. Folglich zeigten die Ergebnisse der Therapieseite einen signifikanten Gewinn des klinischen Attachments und eine Reduktion

der Sondierungstiefe, die im Vergleich zur Kontrollseite an allen Untersuchungszeitpunkten statistisch nicht unterschiedlich waren. Außerdem weichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie von den Ergebnissen von Alwaeli *et al.* (2015) ab. Zwischen der vorliegenden Studie und der von Alwaeli *et al.* liegen grundsätzliche Unterschiede in den Studiendesigns und in der verwendeten Kombination von Photosensitizer und Diodenlaser. Während die Anwendung von PTT in unserer Untersuchung an mehreren Sitzungen erfolgte, wurde in der oben genannten Studie von Alwaeli *et al.* ein einmaliger adjuvanter Einsatz von aPDT zur mechanischen Standardtherapie durchgeführt. Darüber hinaus wurden in unserer Studie Indocyaningrün als Farbstoff und ein 810-nm-Diodenlaser mit einer Ausgangsleistung von 8 W angewendet. Dagegen wurde in der anderen Untersuchung ein Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 660 nm und einer Ausgangsleistung von 100 mW in Kombination mit einem Phenothiazinchlorid-Photosensitizer benutzt. Während in der vorliegenden Untersuchung die aPTT an den Parodontitispatienten in Rahmen der Initialtherapie angewendet wurde, erfolgte die Behandlung in der Studie von Lulic *et al.* und Campos *et al.* im Rahmen der UPT bzw. an den Resttaschen. Die Studie von Petelin *et al.* gehört zu den wenigen veröffentlichten Langzeitstudien über die klinische Wirkung der aPDT

(Petelin et al., 2015). In dieser Untersuchung wurde die Wirkung vom subgingivalen SRP mittels Ultraschallinstrumenten in Kombination mit einer wiederholten Anwendung der aPDT nach 12 Monaten untersucht. Eine dreimalige Applikation von antimikrobieller photodynamischer Therapie innerhalb von einer Woche zusätzlich zum Ultraschall-Scaling konnte keinen zusätzlichen Nutzen auf die Reduktion der ST und den Gewinn an CAL zeigen. Die Verbesserung des CAL und der ST ist in allen drei Therapiegruppen nach 3 Monaten aufgetreten. Im Verlauf der UPT zeigte sich weiterhin eine kontinuierliche Verbesserung aller klinischen Parameter in allen Gruppen (Petelin et al., 2015). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stehen im Einklang mit denen von Petelin *et al.* und Polansky *et al.* Die Anwendung der adjuvanten aPTT zum SRP in unserem Versuch konnte keinen zusätzlichen Nutzen dieser Therapie im Vergleich zum alleinigen SRP in Bezug auf die Verbesserung des CAL und der ST zeigen. Im Gegensatz zu den o. g. Studien erfolgte die mechanische Therapie in unserer Arbeit mittels Handinstrumenten.

Im Rahmen der Parodontaltherapie ist SRP mit Handinstrumenten das am häufigsten verwendete Verfahren. Die klinischen und mikrobiologischen Effekte dieser Behandlungsmethode sind bekannt und

wurden umfangreich beschrieben (Van der Weijden and Timmerman, 2002, Loos et al., 1987). In den Studien von Petelin *et al.* und Polansky *et al.* erfolgte die mechanische Bearbeitung der Wurzeloberflächen mittels Ultraschallinstrumenten. Alle Untersuchungen zeigten ähnliche Effekte auf den Gewinn von CAL und die Reduktion der ST. Dennoch sind die klinischen Wirkungen nicht alleine auf die mechanische Therapie zurückzuführen. Die subgingivale mechanische Therapie mit maschinellen und Handinstrumenten resultierte in den grundlegenden Studien in einem vergleichbaren Attachmentgewinn und Taschentiefenreduktion (Loos et al., 1988, Badersten et al., 1981, Boretti et al., 1995). Obwohl Chondros *et al.* (2009) keine signifikanten Unterschiede bei den Veränderungen der ST und des CAL zwischen beiden Gruppen nach 6 Monaten finden konnten, wurde in der Gruppe mit aPDT + SRP eine größere Verringerung der Sondierungsblutung (SB) festgestellt (Mizutani et al., 2016). Auch in der Studie von Braun *et al.* konnten die Autoren in der Initialtherapie der chronischen Parodontitis eine höhere Reduktion der Sondierungstiefe, CAL-Gewinn sowie eine Reduzierung der SB in der Testgruppe (aPDT + SRP) im Vergleich zu der alleinigen mechanischen Therapie zeigen (Braun et al., 2008). Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit den klinischen Ergebnissen aus der vorliegenden

Studie. Allerdings haben die Autoren in dieser Untersuchung in der Testgruppe eine deutlich stärkere Reduktion des Blutungsindex im Gegensatz zu der Kontrollgruppe festgestellt. Dies ist mit unseren Ergebnissen nicht vergleichbar. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich daran, dass in den oben genannten Untersuchungen im Gegensatz zu unserer Studie ein anderer Photosensitizer sowie unterschiedliche Wellenlängen und Leistungen des Lasers angewendet wurden. Diese Einstellungen haben einen direkten Einfluss auf die Effektivität der aPDT. In der vorliegenden Studie wurde ein wasserlöslicher Tri-Carbocyanin-Farbstoff (Indocyaningrün) mit hoher Affinität zum nahen Infrarotbereich angewendet. Dessen bakterizide Wirkung nach Bestrahlung mit Licht im nahen Infrarotbereich auf parodontale Keime wurde bereits beobachtet. Nagahara *et al.* stellten fest, dass die Anwendung von mit ICG belasteten Nanokügelchen, die zusätzlich mit Chitosan beschichtet wurden, zu einer Verringerung von *P. gingivalis* um zwei log<sub>10</sub>-Stufen führte (Nagahara et al., 2013). Boehm *et al.* beobachteten die antibakterielle Wirkung von ICG auf die parodontopathogenen Bakterien, wenn es in einer Konzentration von 10 mM mit NIR-Licht bestrahlt wurde. Kranz *et al.* haben in einer *In-vitro*-Studie festgestellt, dass die zusätzliche Anwendung von Trolox<sup>TM</sup> die antibakterielle Wirkung von ICG auf die

wichtigsten parodontalen Pathogene verstärkte (Kranz et al., 2015). Außerdem wurden unterschiedliche Studiendesigns ausgesucht, wobei in unserem Fall ein Split-mouth- und nicht das Parallel-Verfahren gewählt wurde. Chondros *et al.* haben die Auswirkung der adjuvanten Anwendung von PDT zum SRP bei Patienten in der unterstützenden Therapiephase untersucht. Auch in dieser Untersuchung wurden keine zusätzlichen Effekte der photodynamischen Therapie auf die klinischen und mikrobiologischen Parameter beobachtet. Dennoch war die Verbesserung der Sondierungsblutungen nach 3 und 6 Monaten in der Testgruppe deutlich besser als in der SRP-Gruppe. Eine mögliche Erklärung dafür könnte darin liegen, dass die PDT mit Softlaser einen positiven Einfluss auf mit Geweberegeneration assoziierte Prozesse ausübt, wie z. B. die Beschleunigung der Entzündungsreaktion, die Reduktion der Wundgröße, die Heilungszeit und die Kollagensynthese (Woodruff et al., 2004, Chondros et al., 2009). Im Gegensatz dazu wurde in unserer Studie nach einem und drei Monaten eine deutlich stärkere Reduktion der SB für die Kontrollseite festgestellt. Generell zeigen die Ergebnisse der meisten klinischen Studien über die Anwendung von antimikrobieller photodynamischer Therapie eine deutliche Wirkung auf die Sondierungsblutung. Doch während in einigen Studien der zusätzliche Effekt von aPDT auf die

Reduzierung der SB bestätigt wird, zeigen andere Autoren mit dem konventionellen SRP vergleichbare Resultate. In der vorliegenden Studie wurde auf der Test- und Kontrollseite gegenüber der Baseline jeweils eine signifikante Reduktion der SB nach 1, 3, 6, und 12 Monaten festgestellt. Allerdings wurde für das alleinige SRP nach einem und drei Monaten eine statistisch signifikant höhere Verringerung der Blutung auf Sondieren im Vergleich zur Testseite beobachtet. Die Reduzierung der SB war nach 6 und 12 Monaten auf beiden Therapieseiten gleich.

In vielen Studien konnte eine adjuvante photodynamische Therapie im Vergleich zum konventionellen SRP keine zusätzliche Wirkung auf die Reduzierung der Blutung auf Sondieren erreichen (Pourabbas et al., 2014, Balata et al., 2013, Theodoro et al., 2012, Giannopoulou et al., 2012). Die Analyse der Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigt, dass die SB sowohl in den Therapie- als auch in den Kontrollgruppen nach 1, 3 und 6 Monaten signifikant stärker verringert wurde als nach dem SRP. In der Studie von Theodoro *et al.* betrug die mittlere SB in der Testgruppe 93,9 % zur Baseline; 57,6 % nach 3 Monaten und 45,5 % nach 6 Monaten. Auch bei den Rauchern wurde über ähnliche Resultate berichtet. Queiroz *et al.* haben den Effekt einer adjuvanten

photodynamischen Therapie zum SRP bei Rauchern untersucht (Queiroz et al., 2015). Es stellte sich heraus, dass sich die Reduktion der SB in beiden Gruppen nach einem und drei Monaten nicht unterschied.

Für die Behandlung von Residualtaschen wurde für beide Therapiemethoden eine signifikante Abnahme der Anzahl von SB-positiven Stellen nach 3 und 6 Monaten beobachtet (Kolbe et al., 2014, Campos et al., 2013, Cappuyns et al., 2012). In der Studie von Campos *et al.* reduzierte sich die mittlere SB von 100 % vor Beginn der Therapie (aPDT + SRP) auf 20,22 % nach 3 Monaten. Ähnliche Verbesserungen wurden in den Daten von Theodoro *et al.* beobachtet. Zu Beginn der Arbeit betrug die mittlere SB in der Testgruppe 61,58 %. Im Verlauf der Therapie reduzierte sich dieser Wert im Durchschnitt auf 40,67 % nach 3 Monaten und auf 36,73 % nach 6 Monaten. Die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studie waren im Einklang mit diesen Daten. Gegenüber dem Ausgangswert (28,2 %) betrug die mittlere SB 8,33 % nach 6 Monaten und 12,6 % nach 12 Monaten. Zu diesen Zeitpunkten bestanden zwischen den Therapieseiten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse der o. g. Untersuchungen unterscheiden sich von denen, die die Vorteile der adjuvanten aPDT auf die Verringerung der Sondierungsblutung festgestellt haben. Auch in der

Arbeit von Chondros *et al.* wurde die adjuvante Anwendung von aPDT in einer signifikant stärkeren Verbesserung der SB nach 3 und 6 Monaten festgestellt (Chondros *et al.*, 2009). Die mittlere Sondierungsblutung reduzierte sich von  $69 \pm 26$  % auf  $17 \pm 19$  % nach 3 Monaten und  $19 \pm 22$  % nach 6 Monaten (Chondros *et al.*, 2009). In der Studie von Petelin *et al.* reduzierte sich die mittlere SB nach 3 Monaten in der PDT-Gruppe und nach 12 Monaten in der Test- und Kontrollgruppe statistisch signifikant (Petelin *et al.*, 2015). Zum Zeitpunkt nach einem Jahr wurde für die aPDT eine deutlich höhere Verringerung der Blutung auf Sondieren festgestellt als für SRP alleine (Petelin *et al.*, 2015). Interessanterweise korrelierte in dieser Studie die Verbesserung der Sondierungsblutung mit der Menge an *T. forsythia* und *T. denticola*. Zwischen dem Vorhandensein dieser Keime und dem Auftreten einer Blutung auf Sondieren bestehen Zusammenhänge. Es wurde gezeigt, dass *T.f.* in aktiven Läsionen in einer deutlich höheren Anzahl vorliegt (Dzink *et al.*, 1988). Die Keimmenge und die SB reduzierten sich gleich nach der Durchführung von subgingivalen SRP (Cugini *et al.*, 2000) *Treponema denticola* wurde häufiger in Plaqueproben der parodontal erkrankten als der gesunden Patienten nachgewiesen (Riviere *et al.*, 1992). Dieser Zusammenhang wurde auch im Rahmen unserer Studie

beobachtet. Die Durchführung der alleinigen subgingivalen mechanischen Therapie führte nach einem und drei Monaten zu einer statistisch signifikant höheren Reduktion der Blutung auf Sondieren wie auf der Testseite. Die mikrobiologische Analyse zeigte für diese Zeitpunkte eine deutlich stärkere Verringerung der Anzahl von T.f und T.d auf der Kontrollseite. Zusätzlich war die Menge an *Porphyromonas gingivalis* und *Campylobacter rectus* deutlich geringer als auf der Testseite. Auch andere Autoren haben in den klinischen Untersuchungen über ähnlichen Ergebnisse berichtet (Alwaeli et al., 2015, Lui et al., 2011, Lulic et al., 2009). In der Studie von Lui *et al.* wurden für die adjuvante PDT mit Low-Level-Lasertherapie kurzzeitige Vorteile für die Behandlung von chronischer Parodontitis erreicht (Lui et al., 2011). Die Autoren berichten über die Vorteile in Bezug auf die Reduzierung der ST und die Anzahl von Blutungsstellen. Dennoch zeigen die Ergebnisse anderer Studien die potenziell stärkere Wirkung von aPDT im Gegensatz zum SRP auf die Verbesserung der klinischen Parameter über einen Zeitraum von 1 Jahr. Alwaeli *et al.* und Lulic *et al.* haben die Effekte der Lasertherapie in Kombination mit Photosensitizer bei Patienten mit chronischer Parodontitis über einen Zeitraum von 1 Jahr untersucht (Alwaeli et al., 2015, Lulic et al., 2009). Es konnte in beiden Gruppen eine signifikante Reduzierung der SB

nach 1, 3, 6 und 12 Monaten erreicht werden. Dennoch verringerte sich die Anzahl der Blutungsstellen nach der aPDT und SRP deutlich stärker als in der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte der SB in der Testgruppe betragen: 72 % zur Baseline; 23 % nach 1 Monat; 10 % nach 3 Monaten; 14 % nach 6 Monaten und 25 % nach 12 Monaten (Alwaeli et al., 2015). In der Studie von Lulic *et al.* reduzierte sich die mittlere SB von 97 % zur Baseline auf 64 % nach 3 Monaten, auf 67 % nach 6 Monaten und auf 77 % nach 12 Monaten (Lulic et al., 2009). Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studien wurden in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach 6 und 12 Monaten in Bezug auf die Reduzierung der SB festgestellt. Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse der diskutierten klinischen Studien könnte darin liegen, dass sich in den Untersuchungen die Zuordnung der Behandlungsmethoden nicht am Zahntyp orientiert hat. Es wurden meistens nur wenige Test- und Kontrollzähne ausgesucht, die sich meistens auf die einwurzeligen Zähne beschränkten. Dennoch können die zahn- und taschenbezogene Faktoren die Heilungsprozesse nach der Parodontaltherapie maßgeblich beeinflussen. Die parodontalen Taschen assoziiert mit Furkationen und mehrwurzeligen Zähne sprechen schlechter auf die konventionelle subgingivale

Therapie an als die einwurzeligen (Pihlstrom et al., 1984, Del Peloso Ribeiro et al., 2007). In unserer Studie wurden auf beiden Therapieseiten jeweils zwei sowohl ein- als auch mehrwurzelige Zähne untersucht und behandelt.

In den mehreren klinischen Studien zu der aPDT in der Parodontitistherapie wurde über die Verbesserung des Papillenblutungsindex und die Veränderung der Plaquemenge berichtet. Betsy *et al.* berichteten über eine statistisch signifikante Reduktion des Gingivalindex in der Testgruppe nach 2 Wochen, einem Monat und 3 Monaten (Betsy et al., 2014). Der Plaqueindex verbesserte sich signifikant nach 2 Wochen. Die Reduktion des Gingivablutungsindex (GBI) war in der Testgruppe nach 2 Wochen und 1 Monat und nach 3 Monaten statistisch eindeutig. Über eine ähnliche Wirkung der photodynamischen Therapie auf die Verringerung der gingivalen Entzündung wurde bereits in den anderen Studien berichtet (Braun et al., 2008, de Oliveira et al., 2007, Ge et al., 2011). Drei Wochen nach dem klinischen Einsatz von PDT wurde eine deutliche Verbesserung des Plaqueindex und des Gingivalindex (Yilmaz et al., 2002) konstatiert. In einer anderen klinischen Studie wurde bei den Patienten mit aggressiver Parodontitis in beiden Gruppen eine statistisch signifikante Reduzierung des GI und des PI

nach 3 Monaten festgestellt (de Oliveira et al., 2007). Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede. Über ähnliche Ergebnisse berichteten Theodoro *et al.* (2012). In den PDT- und SRP-Gruppen wurden 60, 90 und 180 Tage nach der Therapie statistisch signifikante Reduzierungen des Blutungs- und Plaqueindex festgestellt. Im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren wurde in der vorliegenden Studie für beide Therapieformen an allen Untersuchungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verbesserung der Papillenblutungs- und Plaqueindizes hergestellt. Dennoch war die Reduzierung des PBI 16 Monate nach der PTT statistisch signifikant stärker als nach dem SRP. Zu den Zeitpunkten nach 3 und 12 Monaten wurden zwischen den Gruppen keine Unterschiede beobachtet. In Bezug auf die Verbesserung des PLI ergab der Vergleich zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Auch Christodoulides *et al.* berichteten über eine signifikante Verringerung des Full-Mouth-Bleeding-Score (FMBS) und Full-Mouth-Plaque-Score (FMPS) nach PDT und nach SRP (Christodoulides et al., 2008).

Ein wesentlicher Bestandteil der Parodontitistherapie ist eine effektive Entfernung der bakteriellen Ablagerungen von den Wurzeloberflächen. Das primäre Ziel dieser

Behandlung liegt in der Herstellung einer biokompatiblen Umgebung durch die Eliminierung des Biofilmes und der bakteriellen Stoffwechselprodukte. Somit werden optimale Voraussetzungen geschaffen, um die Progression der Erkrankung zu verhindern (Umeda et al., 2004, Drisko, 2014). Zur Entfernung von Ablagerungen von der Wurzeloberfläche sind Handinstrumente, rotierende und Ultraschallinstrumente geeignet. Dennoch kann durch die mechanische Therapie keine vollständige Eliminierung aller Mikroorganismen und komplette Entfernung des Zahnsteins gewährleistet werden. Die unvollständige Reinigung führt zum Persistieren der klinischen Zeichen einer Infektion, wie Sondierungsblutungen, erhöhten Taschentiefen und Attachmentverlusten (Lindhe et al., 1984, Badersten et al., 1987a).

Aus den vielen grundlegenden Studien über die Parodontaltherapie ist ersichtlich, dass die konventionelle Behandlung zu einer signifikanten Reduzierung der Sondierungstiefen, Verringerung der Sondierungsblutung und der Zahnbeweglichkeit führt (Lindhe et al., 1984, Badersten et al., 1987a, Kaldahl et al., 1996, Schmidlin et al., 2001, Feres, 2008).

In einer Übersichtsarbeit von Kaldahl *et al.* wurde bereits die Wirkung von SRP auf die Verbesserung

sowohl der klinischen als auch den mikrobiologischen Parameter bestätigt (Schmidlin et al., 2001). Die stärkste Wirkung wurde in den ersten drei Monaten nach dem Scaling und Wurzelglätten festgestellt. Andere Studien berichteten über eine statistisch signifikante Reduktion der Bakterienanzahl von *P. gingivalis* und *T. forsythia* nach dem SRP (Shiloah and Patters, 1994, Ramberg et al., 2001). Listgarten et al. haben schon 1978 über eine Veränderung der subgingivalen Mikroflora in eine mit Gesundheit assoziierte nach einem einmaligem SRP berichtet (Pihlstrom and Ammons, 1997). Der Reduzierung der Anzahl von gramnegativen Bakterien folgte die Zunahme von grampositiven Kokken und Stäbchen. In einer anderen klinischen Studie wurden die klinischen und mikrobiologischen Effekte der mechanischen Therapie über 1 Jahr untersucht. Die Ergebnisse bestätigten, dass die stärkste Wirkung in den ersten 3 Monaten nach Scaling und Wurzelglättung stattgefunden haben. Die Prävalenz und die Menge von pathogenen Mikroorganismen (*P.g.*, *T.f.*, *T.d.*) wurden nach sechs Monaten deutlich reduziert und blieben zu den Zeitpunkten nach neun und zwölf Monaten niedrig (Cugini et al., 2000). Trotz der hohen Effektivität der nichtchirurgischen Parodontaltherapie ist eine vollständige Beseitigung der subgingivalen Mikroorganismen nicht möglich. Deswegen verfolgen die aktuellen Behandlungskonzepte das Ziel, den

bakteriellen Befall zu reduzieren und somit die pathogene Mikroflora in eine mit Gesundheit assoziierte Komposition zu überführen.

Die antibakterielle und klinische Wirkung der PDT auf parodontopathogene Keime wurde bereits in einer Vielzahl von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen und Tierexperimenten bewiesen (Passanezi et al., 2015). Die Wirkung der aPDT beruht auf der Entstehung von hochreaktiven Sauerstoffspezies als Folge der Aktivierung eines geeigneten Photosensitizers durch Laserlicht einer bestimmten Wellenlänge. Aufgrund dieser spezifischen Wirkungsweise wurde nach der aPDT eine effektive antibakterielle Wirkung gegen resistente Bakterienspezies beobachtet (Tseng et al., 2009, Ossmann et al., 2015, Kranz et al., 2011).

Wie bereits in oberen Abschnitten erwähnt, beruht die therapeutische Wirkung der aPTT auf der lokalen Erzeugung und Freisetzung von Wärme infolge der Lichtaktivierung der photosensiblen Substanz. Die Umwandlung der optischen Energie in Wärme resultiert in lokaler irreversibler Schädigung der Zielzellen. Dies geschieht durch das Lösen der Zellmembran und Denaturierung der Proteine (Sanchez-Barcelo and Mediavilla, 2014). Es gibt Hinweise, dass die parodontopathogenen Keime, wie *T. forsythia* und *A.*

*actinomycetemcomitans*, nach der subgingivalen mechanischen Therapie in den Taschen zurückbleiben (Renvert et al., 1990). Die bakterielle Rekolonisierung tritt bereits kurz nach der Behandlung ein (Novaes et al., 2012, Borrajo et al., 2004). Diese Einschränkungen der herkömmlichen Parodontaltherapie führten dazu, dass die photodynamische Therapie als eine mögliche Alternative vorgestellt wurde (Passanezi et al., 2015).

Zu der antibakteriellen Wirkung von PDT liegen viele Studien vor. Die Bewertung der Ergebnisse dieser Untersuchungen ergibt ein sehr unterschiedliches Bild. Generell zeigt sich eine deutliche Reduktion der Anzahl von parodontopathogenen Bakterien infolge der photodynamischen Therapie. Dennoch handelt es sich meistens um Kurzzeit-Effekte, wobei diese bereits nach längerer Beobachtung wieder verschwinden (Passanezi et al., 2015).

In der Studie von Christodoulides *et al.* führte eine einmalige Anwendung von PDT zu einer deutlich höheren Reduzierung der Entzündungsparameter, obwohl die Ergebnisse der mikrobiologischen Analyse nach dem Prinzip der semiquantitativen PCR keine statistisch signifikanten Veränderungen der Anzahl von pathogenen Mikroorganismen darstellten (Christodoulides et al., 2008). Die Durchführung von

Scaling und Wurzelglättung alleine oder in Kombination mit einer einmaligen PDT führte in beiden Gruppen zu einer vergleichbaren signifikanten Verbesserung aller untersuchten Parameter. Die mittlere Bakterienanzahl von *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *P. micros*, *F. nucleatum*, *C. rectus*, *E. corrodens*, *C.s.* wurde in beiden Gruppen statistisch signifikant reduziert. Die Ergebnisse der *In-vivo*-Studien sind mit den Daten aus den *In-vitro*-Untersuchungen sehr schwer zu vergleichen, dennoch konnte in mehreren Untersuchungen (Pfitzner et al., 2004, Dortbudak et al., 2001, Wilson, 2004) eine deutliche Verringerung der Bakterienanzahl erreicht werden. In der Studie von Polansky *et al.* wurde die photodynamische Therapie in Kombination mit Ultraschall-Scaling bei den Patienten mit chronischer Parodontitis angewendet (Polansky et al., 2009). Die Präsenz von parodontalen Taschen mit ST > 5 mm und die Anwesenheit von *P. gingivalis* waren einige der Voraussetzungen für die Therapie. Nach 3 Monaten zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der Anzahl von *P.g.* Dagegen verringerte sich die Menge an *T.f.* und *T.d.* nach beiden Therapien statistisch nicht eindeutig (Polansky et al., 2009). Die Ergebnisse von Christodoulides *et al.* und Polansky *et al.* waren zu den Daten aus unserer Studie unterschiedlich. Die Anwendung von aPTT zeigte

keinen zusätzlichen Nutzen auf die Reduktion von *P. gingivalis*, *T. forsythia* und *T. denticola* im Vergleich zum SRP nach 12 Monaten. Die bakterielle Anzahl reduzierte sich für diese Bakterien nach der alleinigen mechanischen Therapie statistisch signifikant stärker als auf der Testseite. Auf der Testseite zeigte sich eine Tendenz zur stärkeren Verringerung der Keimzahlen von *A.a.* dennoch war diese Veränderung nach einem Jahr statistisch nicht signifikant. Alle weiteren untersuchten pathogenen Keime (*P.i.*, *P.m.*, *F.n.*, *E.c.*, *Candida albicans*) haben auf beide Therapiemethoden schlecht angesprochen und wurden gegenüber den Ausgangswerten nach 12 Monaten statistisch nicht signifikant reduziert. Lediglich nur *T. denticola* und *C. rectus* wurden in den beiden Gruppen eindeutig reduziert, ohne statistische Unterschiede. In der Studie von Sigusch *et al.* führte die Anwendung der PDT bei Patienten mit einer lokalisiert chronischen Parodontitis zu einer erfolgreichen Reduzierung der Belassung durch *F. nucleatum*, begleitet von einer deutlichen Verbesserung der klinischen Parameter (Sigusch *et al.*, 2010). Über die Rolle von *F.n.* in der Entwicklung von parodontalen Erkrankungen und sein pathogenes Potenzial wurde bereits berichtet (Demmer *et al.*, 2008). Der Keim scheint eine besondere Rolle in der immunologischen Dysfunktion und einer bestehenden Inflammation in den frühen Stadien von Parodontitis zu

spielen (Sigusch et al., 2010). In einer anderen klinischen Studie haben Chondros *et al.* eine deutliche Wirkung der PDT auf *F.n.* und andere Bakterien festgestellt. Beide Therapien führten zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl von *F.n.*, *T.d.*, *E.n.*, *E.c.* und *C.s.* (Chondros et al., 2009). Dennoch zeigte sich in der Testgruppe eine stärkere antibakterielle Wirkung auf *F.n.* und *E.n.* nach 3 Monaten sowie auf *E.c.* und *C.s.* nach 6 Monaten. Im Gegensatz dazu war die Veränderung der Bakterienzahl von *F. nucleatum* für beide Therapiemethoden statistisch nicht eindeutig.

Die Effektivität der Wirkung von aPDT hängt davon ab, ob neben der Lichtquelle geeigneter Wellenlänge auch ein passender Photosensibilisator vorliegt (Passanezi et al., 2015). Dennoch ist bisher keine optimale Kombination von Laserwellenlänge und Photosensitizer bekannt. In den meisten Studien wird das Toluidinblau als Photosensitizer verwendet. Einige *In-vitro*-Studien konnten dessen Wirkung auf die orale Mikroorganismen zeigen (Chan and Lai, 2003, Soukos and Goodson, 2011). Außerdem zeigte sich in einigen klinischen Studien die letale photosensibilisierende Wirkung auf die pathogenen Bakterien ohne toxische Schädigung des umliegenden Gewebes (Sigusch et al., 2005, Komerik et al., 2003).

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Indocyaningrün als Photosensitizer angewendet. ICG ist in der Lage, das absorbierte Laserlicht nicht nur in thermische Wärme umzuwandeln, sondern hat auch einen gewissen photodynamischen Effekt (Kranz et al., 2015). Zu der klinischen Anwendung von ICG in Kombination mit Laserlicht in der Parodontitistherapie liegen bisher keine Untersuchungen vor. Wie bereits in oberen Abschnitten erwähnt, haben Nagahara *et al.*, Boehm *et al.* und Kranz *et al.* Untersuchungen über die Wirkung von ICG durchgeführt (Nagahara et al., 2013)(Boehm and Ciancio, 2011)(Kranz et al., 2015). Die Ergebnisse dieser Studien sind im Einklang mit den Daten aus vorliegender Untersuchung. Es zeigte sich eine sichtbare Reduktion der Anzahl von *A.a.* nach der aPTT mit ICG und Laserlicht, die nach 12 Monaten keine statistische Signifikanz erreicht hat. Allerdings wurde auf der Testseite keine eindeutige Wirkung auf die Reduzierung der bakteriellen Anzahl von *F. nucleatum* belegt. Dagegen resultierte das Konzept der aPTT in einer signifikanten Verringerung der bakteriellen Belastung durch *T.d.* und *C.r.* nach 12 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die mittlere Menge an *A.a.* reduzierte sich ebenfalls sichtbar stärker als in der Kontrollgruppe, wobei diese Veränderung statistisch nicht signifikant war. Gegenüber den Baseline-Werten wurde auf der

Kontrollseite eine wirksame Bakterienreduktion auf *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* und *C. rectus* festgestellt. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen haben Theodoro *et al.* über eine signifikant stärkere Reduzierung der Anzahl der positiven Taschen mit *A. actinomycescomitans*, *P. intermedius* und *T. forsythia* für die PDT nach 3 Monaten berichtet (Theodoro *et al.*, 2012). Sechs Monate nach der Therapie wurden alle untersuchten Keime (*A.a.*, *P.g.*, *P.i.*, *P.n.*, *T.f.*) in der Testgruppe deutlich stärker reduziert als in der Kontrollgruppe. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Kranz *et al.* wurde festgestellt, dass *A.a.* im Allgemeinen weniger anfällig für die photodynamische Therapie als irgendeine der anderen getesteten Arten war (Kranz *et al.*, 2015)(Voos *et al.*, 2014, Goulart *et al.*, 2010b, Street *et al.*, 2010). Dieses Verhalten kann wahrscheinlich durch die starke negative Ladung der Bakterienzelloberfläche erklärt werden, die zu einer Abstoßung von anionischen und neutralen Photosensitizern führt (George *et al.*, 2009). Darüber hinaus bewältigte *A. actinomycescomitans* offensichtlich auch besser radikale Angriffe, da das Bakterium effizient in der Lage war, auch endogen erzeugte reaktive Sauerstoffspezies zu reinigen (Takashima and Konishi, 2008).

Die widersprüchlichen mikrobiologischen Resultate in unserer Studie und die aus den anderen Untersuchungen zeigen die Problematik des direkten Vergleiches zwischen ihnen. Die effektive antibakterielle Wirkung der PDT, die in vielen *In-vitro*-Studien (Pfitzner et al., 2004, Soukos et al., 1998, Wilson, 2004) erreicht wurde, wird in den klinischen Untersuchungen nicht reflektiert. Das kann an verschiedenen Gründen liegen. Eine plausible Erklärung dafür ist, dass in den klinischen Studien verschiedene Kombinationen aus Photosensitizern und Lichtquellen angewendet wurde. Außerdem kann dies auch an den unterschiedlichen Wellenlängen, Leistungen und Anwendungsdauern der verwendeten Geräte liegen. Eine andere Erklärung ist, dass die antibakterielle Wirkung der photodynamischen Therapie auf die Bakterien im planktonischen Zustand oder auf Biofilm unterschiedlich effizient ist (Wilson, 1996). In den *In-vitro*-Versuchen zeigte die PDT minimale Effekte auf die Mikroorganismen organisiert in Biofilmstruktur (Muller et al., 2007).

Im Rahmen der aktiven Parodontaltherapie haben Pinheiro *et al.* in einer klinischen Studie die Gesamtzahl der Bakterienlast nach der Anwendung von PDT gegenüber dem SRP analysiert (Pinheiro et al., 2010). Die Bakterienzahl reduzierte sich infolge SRP um 81,24 % und infolge PDT um 95,90 % (Pinheiro et al., 2010).

Rühling *et al.* berichteten über eine vergleichbare Wirkung der PDT und SRP auf die bakterielle Reduktion nach der Behandlung von persistierenden parodontalen Taschen. Sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe konnte die Anzahl an parodontopathogenen Bakterien nach einer einmaligen Behandlung statistisch signifikant reduziert werden. Dennoch kehrten die Keimzahlen in beiden Gruppen nach 3 Monaten auf ihre Ausgangswerte zurück (Ruhling *et al.*, 2010). *P. gingivalis*, *T. forsythia* und *T. denticola* wurden nach der PDT etwas stärker reduziert als nach dem Ultraschall-Scaling. Dagegen reduzierte sich die Anzahl von *P. intermedia* und *F. nucleatum* nach der alleinigen subgingivalen Therapie etwas besser.

Theodoro *et al.* haben die antimikrobiellen Effekte der PDT über einen längeren Zeitraum untersucht (Theodoro *et al.*, 2012). Die Autoren haben nach der PDT eine deutlich stärkere Reduzierung der bakteriellen Belastung durch *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedius* und *T. forsythia* nach 3 Monaten sowie durch alle untersuchten Pathogene (*A.a.*, *P.g.*, *P.i.*, *P.n.*, *T.f.*) nach 6 Monaten festgestellt (Theodoro *et al.*, 2012). In einer klinischen Studie von Petelin *et al.* (Petelin *et al.*, 2015) führte die PDT-Anwendung bei den Patienten mit Residualtaschen zu einer eindeutigen

Reduktion der Menge an parodontopathogenen Keimen (Petelin et al., 2015). Die pathogenen Bakterien wurden 3 Monate nach dem SRP deutlich reduziert, wobei der *A.a.* zum Zeitpunkt nach 6 Monaten wieder in größeren Mengen vorhanden war. Drei Monate nach der photodynamischen Therapie konnte die Anzahl von *P.i.*, *T.f.* und *T.d.* deutlich verringert werden. Auch nach sechs Monaten wurde eine geringere Zahl der fünf parodontopathogenen Bakterien in den Taschen festgestellt. Im Vergleich zum alleinigen SRP wurde in der Testgruppe eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der Bakterienzahl von *T.d.* nach 6 Monaten beobachtet. Petelin *et al.* berichteten über eine deutlich stärkere antibakterielle Wirkung von PDT auf *A.a.*, *T.f.* und *T.d.* insbesondere in den tiefen parodontalen Taschen (> 6 mm). Kolbe *et al.* haben zu allen Zeitpunkten zwischen der PDT und SRP keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Eliminierung von *P.g.* und *T.f.* festgestellt (Kolbe et al., 2014). *P. gingivalis* wurde 3 und 6 Monate nach der PDT sowie sechs Monate nach der SRP deutlich seltener identifiziert. Nach 3 Monaten konnte die Anzahl von *A. actinomycetemcomitans* in beiden Gruppen eindeutig reduziert werden (Kolbe et al., 2014).

## 10 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss der photothermischen Therapie mit dem Farbstoff Indocyaningrün und Laserlicht auf die klinischen und mikrobiologischen Parameter bei der antiinfektiösen Therapie der chronischen Parodontitis.

Die Studie wurde konzipiert, um den Einfluss der aPTT in zwei verschiedenen Phasen zu untersuchen. In der ersten Phase zwischen Baseline und dem Zeitpunkt nach 1 Monat wurden die Stellen auf der Testseite ausschließlich mit aPTT behandelt, ohne Anwendung der Standardtherapie Scaling und Wurzelglättung (SRP). Auf der Kontrollseite wurden die Stellen ab dem Zeitpunkt Baseline immer mit der Standardtherapie behandelt.

Sowohl die Unterschiede innerhalb der Gruppen als auch zwischen den Gruppen wurden statistisch analysiert.

Innerhalb der Gruppen zeigten die klinischen Parodontalparameter (Test- und Kontrollgruppe) eine deutliche Verbesserung der Werte zwischen Baseline und allen weiteren Zeitpunkten, d.h. nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Die Ergebnisse der klinischen Parameter

zwischen Baseline und 1 Monat bei der Testgruppe (aPTT ohne SRP) waren somit vergleichbar mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe (SRP allein). Dieses Ergebnis ist interessant. Es zeigt einen klinischen Nutzen der aPTT als adjuvante Therapie zusätzlich zu Scaling und Wurzelglättung bei der antiinfektiösen Therapie der chronischen Parodontitis.

Darüber hinaus untersuchte die vorliegende Studie den Einfluss der photothermischen Therapie (aPTT) mit Indocyaningrün und Laserlicht auf die Bakterienanzahl der subgingivalen Mikroorganismen der chronischen Parodontitis. Die aPTT erzielte eine eindeutige antibakterielle Wirkung gegen *Treponema denticola* und *Campylobacter rectus*.

Innerhalb der Grenzen der Studie mit einer Anzahl von 25 Individuen im Split-Mouth-Design deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die aPTT mit Indocyaningrün und Laserlicht als adjuvante Therapie zusätzlich zu Scaling und Wurzelglättung im Rahmen der antiinfektiösen Parodontaltherapie bei Patienten mit chronischer Parodontitis effektiv angewendet werden kann.

## 11 Zusammenfassung/Summary

### 11.1 Zusammenfassung (deutsch)

Bei der Parodontitis handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung mit weltweit hoher Prävalenz. Sie ist charakterisiert durch destruktive Entzündungsprozesse im parodontalen Gewebe, die aus einer komplexen Störung der Wechselwirkungen zwischen Mikroorganismen, bakteriellem Biofilm und Wirtszellen resultieren (Sonnenschein and Meyle, 2015). Das primäre Ziel der antiinfektiösen Parodontaltherapie liegt in der Reduktion des bakteriellen dissymbiotischen Biofilms und Etablierung eines symbiotischen Biofilms. Scaling und Wurzelglättung ist eine effektive Behandlungsmethode und der Goldstandard in der nichtchirurgischen Parodontaltherapie (Schar et al., 2013, Lang, 2015). Die aPDT soll die systemische und topische Anwendung von Antibiotika bei der Behandlung der Parodontitis reduzieren oder ersetzen, da eine Vielzahl von parodontalen Pathogenen durch sie eliminiert werden kann (Passanezi et al., 2015). Die aPTT stellt eine neue Behandlungsstrategie dar. Sie basiert auf der Verwendung tief eindringenden Lichts im nahen Infrarotbereich und resultiert in lokalisierten

photothermischen Effekten. Das Wirkprinzip leitet sich von der aPDT ab (Sanchez-Barcelo and Mediavilla, 2014).

In der vorliegenden explorativen Studie wurde die Wirkung der aPTT mit Indocyaningrün und Laserlicht bei Patienten mit chronischer Parodontitis untersucht. Die Ergebnisse der ersten Phase dieser Untersuchung zeigten, dass die alleinige aPTT eine signifikante Verbesserung aller klinischen Parameter (CAL, ST, SB sowie PBI und PLI) und eine Abnahme der Anzahl pathogener Keime (*T. denticola* und *C. rectus*) bewirkte. Bis auf die Verringerung der Sondierungsblutung wurden für diese Therapiemethode ähnliche klinische Wirkungen festgestellt wie nach dem alleinigen SRP, was die Wirksamkeit der Methode zeigt. In der zweiten Phase der Studie waren keine Unterschiede in den klinischen Parametern zwischen den Gruppen zu beobachten.

Innerhalb der Grenzen der Studie konnte gezeigt werden, dass die aPTT eine effektive adjuvante Therapie bei der antiinfektiösen Therapie der chronischen Parodontitis darstellt. Weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Individuen müssen durchgeführt werden, um die aktuellen Ergebnisse zu bestätigen.

## 11.2 Summary (english)

Periodontitis is a complex multifactorial disease with a high prevalence worldwide. It is characterized by destructive inflammation of the periodontal ligament resulting from a complex disorder that involves various microorganisms organized in a dental biofilm and interactions of host cells (Sonnenschein and Meyle, 2015). The main goal of the anti-infective periodontal therapy is to achieve a sufficient reduction of the disbiotic biofilm in order to reestablish a symbiotic biofilm that promotes the healthy periodontium and oral tissues. Scaling and root planing is an effective treatment modality and the gold-standard for non-surgical periodontal therapy (Schar et al., 2013, Lang, 2015).

The antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) is used in the treatment of periodontitis also in order to avoid topical and systemic antibiotics. There is evidence that a wide variety of periodontal pathogens can be killed by this treatment modality (Passanezi et al., 2015). The antimicrobial photothermal therapy (aPTT) is a new therapeutic strategy based on use of Laser light which activates specific previously administrated photosensitizing material, resulting in localized thermal effects. This technique is similar to the aPDT. Both of them involve activation of previously injected

photosensitive substance through the light of specific wavelength (Sanchez-Barcelo and Mediavilla, 2014).

In the present exploratory study, clinical and microbiological effects of the antimicrobial photothermal therapy with indocyanine green and laser light were investigated in patients with chronic periodontitis. The results of the first phase of the study showed that aPTT alone resulted in a significant improvement in all clinical Parameters (CAL, PPD, BOP as well as PBI and PLI). Furthermore, a decrease in the numbers of periodontal pathogens (*T. denticola* and *C. rectus*) was also observed. With the exception of bleeding on probing, this therapy showed similar clinical effects as after SRP alone. This shows the effectiveness of the therapeutical approach. In the second phase of this study no differences in the clinical parameters were found between both therapies.

Within the limitations of the study it can be concluded that the aPTT with indocyanine green can be used as an adjunctive treatment to SRP in chronic periodontitis patients. Further studies using more individuals should be performed in order to confirm these results.

## A. Literaturverzeichnis

- Al-Ahmad, A., Tennert, C., Karygianni, L., Wrbas, K. T., Hellwig, E. & Altenburger, M. J. (2013) Antimicrobial photodynamic therapy using visible light plus water-filtered infrared-A (wIRA). *J Med Microbiol* **62**, 467-473. doi:10.1099/jmm.0.048843-0.
- Al-Zahrani, M. S. & Austah, O. N. (2011) Photodynamic therapy as an adjunctive to scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis in smokers. *Saudi Med J* **32**, 1183-1188.
- Alwaeli, H. A., Al-Khateeb, S. N. & Al-Sadi, A. (2015) Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* **30**, 801-807. doi:10.1007/s10103-013-1426-y.
- Andersen, R., Loebel, N., Hammond, D. & Wilson, M. (2007) Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *J Clin Dent* **18**, 34-38.
- Anderson, R. R. & Parrish, J. A. (1983) Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* **220**, 524-527.
- Andrade, P. F., Garlet, G. P., Silva, J. S., Fernandes, P. G., Milanezi, C., Novaes, A. B., Jr., Palioto, D. B., Grisi, M. F., Taba, M., Jr. & Souza, S. L. (2013) Adjunct effect of the antimicrobial photodynamic therapy to an association of non-surgical and surgical periodontal treatment in modulation of gene expression: a human study. *J Photochem Photobiol B* **126**, 119-125. doi:10.1016/j.jphotobiol.2013.06.012.

- Aoki, T., Murakami, M., Yasuda, D., Shimizu, Y., Kusano, T., Matsuda, K., Niiya, T., Kato, H., Murai, N., Otsuka, K., Kusano, M. & Kato, T. (2010) Intraoperative fluorescent imaging using indocyanine green for liver mapping and cholangiography. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **17**, 590-594. doi:10.1007/s00534-009-0197-0.
- Apatzidou, D. A. & Kinane, D. F. (2004) Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* **31**, 152-159. doi:10.1111/j.0303-6979.2004.00463.x.
- Armitage, G. C. (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* **4**, 1-6. doi:10.1902/annals.1999.4.1.1.
- Armitage, G. C. (2013) Learned and unlearned concepts in periodontal diagnostics: a 50-year perspective. *Periodontol 2000* **62**, 20-36. doi:10.1111/prd.12006.
- Armitage, G. C., Cullinan, M. P. & Seymour, G. J. (2010) Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontol 2000* **53**, 7-11. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00359.x.
- Arweiler, N. B., Pietruska, M., Pietruski, J., Skurska, A., Dolinska, E., Heumann, C., Ausschill, T. M. & Sculean, A. (2014) Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. *Clin Oral Investig* **18**, 2129-2135. doi:10.1007/s00784-014-1193-6.
- Atieh, M. A. (2010) Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* **25**, 605-613. doi:DOI 10.1007/s10103-009-0744-6.
- Axelsson, P., Lindhe, J. & Nystrom, B. (1991) On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol* **18**, 182-189.

- Azarpazhooh, A., Shah, P. S., Tenenbaum, H. C. & Goldberg, M. B. (2010) The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* **81**, 4-14. doi:10.1902/jop.2009.090285.
- Badersten, A., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1981) Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* **8**, 57-72.
- Badersten, A., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1984a) Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* **11**, 63-76.
- Badersten, A., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1984b) Effect of nonsurgical periodontal therapy. III. Single versus repeated instrumentation. *J Clin Periodontol* **11**, 114-124.
- Badersten, A., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1987a) Effect of nonsurgical periodontal therapy (VIII). Probing attachment changes related to clinical characteristics. *J Clin Periodontol* **14**, 425-432.
- Badersten, A., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1987b) 4-year observations of basic periodontal therapy. *J Clin Periodontol* **14**, 438-444.
- Balamurugan, S., Agrawal, A., Kato, Y. & Sano, H. (2011) Intra operative indocyanine green video-angiography in cerebrovascular surgery: An overview with review of literature. *Asian J Neurosurg* **6**, 88-93. doi:10.4103/1793-5482.92168.
- Balata, M. L., Andrade, L. P., Santos, D. B., Cavalcanti, A. N., Tunes Uda, R., Ribeiro Edell, P. & Bittencourt, S. (2013) Photodynamic therapy associated with full-mouth ultrasonic debridement in the treatment of severe chronic periodontitis: a randomized-controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci* **21**, 208-214. doi:10.1590/1678-7757201302366.

- Bartold, P. M. & Van Dyke, T. E. (2013) Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000* **62**, 203-217. doi:10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x.
- Bassir, S. H., Moslemi, N., Jamali, R., Mashmouly, S., Fekrazad, R., Chiniforush, N., Shamshiri, A. R. & Nowzari, H. (2013) Photoactivated disinfection using light-emitting diode as an adjunct in the management of chronic periodontitis: a pilot double-blind split-mouth randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* **40**, 65-72. doi:10.1111/jcpe.12024.
- Baumler, W., Abels, C., Karrer, S., Weiss, T., Messmann, H., Landthaler, M. & Szeimies, R. M. (1999) Photo-oxidative killing of human colonic cancer cells using indocyanine green and infrared light. *Br J Cancer* **80**, 360-363. doi:10.1038/sj.bjc.6690363.
- Beikler, T. (2005) Mikrobiologische Diagnostik in der Parodontitistherapie Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten (DGZMK). *DZZ* **60**.
- Berakdar, M., Callaway, A., Eddin, M. F., Ross, A. & Willershausen, B. (2012) Comparison between scaling-root-planing (SRP) and SRP/photodynamic therapy: six-month study. *Head Face Med* **8**, 12. doi:10.1186/1746-160X-8-12.
- Berchier, C. E., Slot, D. E. & Van der Weijden, G. A. (2010) The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: a systematic review. *J Clin Periodontol* **37**, 829-839. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01575.x.
- Betsy, J., Prasanth, C. S., Baiju, K. V., Prasanthila, J. & Subhash, N. (2014) Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of

- chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **41**, 573-581. doi:Doi 10.1111/Jcpe.12249.
- Bhatti, M., MacRobert, A., Henderson, B. & Wilson, M. (2002) Exposure of *Porphyromonas gingivalis* to red light in the presence of the light-activated antimicrobial agent toluidine blue decreases membrane fluidity. *Curr Microbiol* **45**, 118-122. doi:10.1007/s00284-001-0095-4.
- Bhatti, M., MacRobert, A., Meghji, S., Henderson, B. & Wilson, M. (1998) A study of the uptake of toluidine blue O by *Porphyromonas gingivalis* and the mechanism of lethal photosensitization. *Photochem Photobiol* **68**, 370-376.
- Boehm, T. K. & Ciancio, S. G. (2011) Diode laser activated indocyanine green selectively kills bacteria. *J Int Acad Periodontol* **13**, 58-63.
- Boretti, G., Zappa, U., Graf, H. & Case, D. (1995) Short-term effects of phase I therapy on crevicular cell populations. *J Periodontol* **66**, 235-240. doi:10.1902/jop.1995.66.3.235.
- Borrajo, J. L., Varela, L. G., Castro, G. L., Rodriguez-Nunez, I. & Torreira, M. G. (2004) Diode laser (980 nm) as adjunct to scaling and root planing. *Photomed Laser Surg* **22**, 509-512. doi:10.1089/pho.2004.22.509.
- Bragd, L., Dahlen, G., Wikstrom, M. & Slots, J. (1987) The capability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis; a retrospective study. *J Clin Periodontol* **14**, 95-99.
- Braun, A., Dehn, C., Krause, F. & Jepsen, S. (2008) Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* **35**, 877-884. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01303.x.
- Brayer, W. K., Mellonig, J. T., Dunlap, R. M., Marinak, K. W. & Carson, R. E. (1989) Scaling and root

- planing effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *J Periodontol* **60**, 67-72. doi:10.1902/jop.1989.60.1.67.
- Buchanan, S. A. & Robertson, P. B. (1987) Calculus removal by scaling/root planing with and without surgical access. *J Periodontol* **58**, 159-163. doi:10.1902/jop.1987.58.3.159.
- Caffesse, R. G., Sweeney, P. L. & Smith, B. A. (1986) Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. *J Clin Periodontol* **13**, 205-210.
- Campos, G. N., Pimentel, S. P., Ribeiro, F. V., Casarin, R. C., Cirano, F. R., Saraceni, C. H. & Casati, M. Z. (2013) The adjunctive effect of photodynamic therapy for residual pockets in single-rooted teeth: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* **28**, 317-324. doi:10.1007/s10103-012-1159-3.
- Cappuyns, I., Cionca, N., Wick, P., Giannopoulou, C. & Mombelli, A. (2012) Treatment of residual pockets with photodynamic therapy, diode laser, or deep scaling. A randomized, split-mouth controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* **27**, 979-986. doi:10.1007/s10103-011-1027-6.
- Carlos, J. P., Wolfe, M. D., Zambon, J. J. & Kingman, A. (1988) Periodontal disease in adolescents: some clinical and microbiologic correlates of attachment loss. *J Dent Res* **67**, 1510-1514.
- Carvalho, V. F., Andrade, P. V., Rodrigues, M. F., Hirata, M. H., Hirata, R. D., Pannuti, C. M., De Micheli, G. & Conde, M. C. (2015) Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **42**, 440-447. doi:10.1111/jcpe.12393.
- Chan, Y. & Lai, C. H. (2003) Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* **18**, 51-55. doi:10.1007/s10103-002-0243-5.

- Chaves, E. S., Jeffcoat, M. K., Ryerson, C. C. & Snyder, B. (2000) Persistent bacterial colonization of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy. *J Clin Periodontol* **27**, 897-903.
- Chen, W. R., Adams, R. L., Bartels, K. E. & Nordquist, R. E. (1995a) Chromophore-Enhanced in-Vivo Tumor-Cell Destruction Using an 808-Nm Diode-Laser. *Cancer Letters* **94**, 125-131. doi:10.1016/0304-3835(95)03837-M.
- Chen, W. R., Adams, R. L., Heaton, S., Dickey, D. T., Bartels, K. E. & Nordquist, R. E. (1995b) Chromophore-Enhanced Laser-Tumor Tissue Photothermal Interaction Using an 808-Nm Diode-Laser. *Cancer Letters* **88**, 15-19. doi:10.1016/0304-3835(94)03609-M.
- Chondros, P., Nikolidakis, D., Christodoulides, N., Rossler, R., Gutknecht, N. & Sculean, A. (2009) Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* **24**, 681-688. doi:10.1007/s10103-008-0565-z.
- Christodoulides, N., Nikolidakis, D., Chondros, P., Becker, J., Schwarz, F., Rossler, R. & Sculean, A. (2008) Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* **79**, 1638-1644. doi:10.1902/jop.2008.070652.
- Cionca, N., Giannopoulou, C., Ugolotti, G. & Mombelli, A. (2009) Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol* **80**, 364-371. doi:10.1902/jop.2009.080540.

- Cobb, C. M. (2006) Lasers in periodontics: a review of the literature. *J Periodontol* **77**, 545-564. doi:10.1902/jop.2006.050417.
- Cooper, C. S., Schwartz, I. P., Suh, D. & Kirsch, A. J. (2001) Optimal solder and power density for diode laser tissue soldering (LTS). *Lasers Surg Med* **29**, 53-61. doi:10.1002/lsm.1086.
- Cugini, M. A., Haffajee, A. D., Smith, C., Kent, R. L., Jr. & Socransky, S. S. (2000) The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol* **27**, 30-36.
- Darby, I. B., Hodge, P. J., Riggio, M. P. & Kinane, D. F. (2005) Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol* **32**, 200-206. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00644.x.
- de Almeida, J. M., Theodoro, L. H., Bosco, A. F., Nagata, M. J., Oshiiwa, M. & Garcia, V. G. (2007) Influence of photodynamic therapy on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* **78**, 566-575. doi:10.1902/jop.2007.060214.
- de Almeida, J. M., Theodoro, L. H., Bosco, A. F., Nagata, M. J., Oshiiwa, M. & Garcia, V. G. (2008) In vivo effect of photodynamic therapy on periodontal bone loss in dental furcations. *J Periodontol* **79**, 1081-1088. doi:10.1902/jop.2008.070456.
- de Oliveira, R. R., Novaes, A. B., Jr., Garlet, G. P., de Souza, R. F., Taba, M., Jr., Sato, S., de Souza, S. L., Palioto, D. B., Grisi, M. F. & Feres, M. (2011) The effect of a single episode of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of experimental periodontitis. Microbiological profile and cytokine pattern in the dog mandible. *Lasers Med Sci* **26**, 359-367. doi:10.1007/s10103-010-0864-z.

- de Oliveira, R. R., Schwartz-Filho, H. O., Novaes, A. B., Garlet, G. P., de Souza, R. F., Taba, M., Scombatti de Souza, S. L. & Ribeiro, F. J. (2009) Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. *J Periodontol* **80**, 98-105. doi:10.1902/jop.2009.070465.
- de Oliveira, R. R., Schwartz-Filho, H. O., Novaes, A. B., Jr. & Taba, M., Jr. (2007) Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *J Periodontol* **78**, 965-973. doi:10.1902/jop.2007.060494.
- de Souza, S. C., Junqueira, J. C., Balducci, I., Koga-Ito, C. Y., Munin, E. & Jorge, A. O. (2006) Photosensitization of different *Candida* species by low power laser light. *J Photochem Photobiol B* **83**, 34-38. doi:10.1016/j.jphotobiol.2005.12.002.
- Del Peloso Ribeiro, E., Bittencourt, S., Nociti, F. H., Jr., Sallum, E. A., Sallum, A. W. & Casati, M. Z. (2007) Comparative study of ultrasonic instrumentation for the non-surgical treatment of interproximal and non-interproximal furcation involvements. *J Periodontol* **78**, 224-230. doi:10.1902/jop.2007.060312.
- Demmer, R. T., Papapanou, P. N., Jacobs, D. R., Jr. & Desvarieux, M. (2008) Bleeding on probing differentially relates to bacterial profiles: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. *J Clin Periodontol* **35**, 479-486. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01232.x.
- Dentino, A., Lee, S., Mailhot, J. & Hefti, A. F. (2013) Principles of periodontology. *Periodontol 2000* **61**, 16-53. doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00397.x.

- Dilsiz, A., Canakci, V. & Aydin, T. (2013) Clinical effects of potassium-titanyl-phosphate laser and photodynamic therapy on outcomes of treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* **84**, 278-286. doi:10.1902/jop.2012.120096.
- Dobson, J. & Wilson, M. (1992) Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser. *Arch Oral Biol* **37**, 883-887.
- Dortbudak, O., Haas, R., Bernhart, T. & Mailath-Pokorny, G. (2001) Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* **12**, 104-108.
- Doungudomdacha, S., Rawlinson, A., Walsh, T. F. & Douglas, C. W. (2001) Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* at adult periodontitis sites. *J Clin Periodontol* **28**, 437-445.
- Dragoo, M. R. (1992) A clinical evaluation of hand and ultrasonic instruments on subgingival debridement. 1. With unmodified and modified ultrasonic inserts. *Int J Periodontics Restorative Dent* **12**, 310-323.
- Drisko, C. L. (2014) Periodontal debridement: still the treatment of choice. *J Evid Based Dent Pract* **14 Suppl**, 33-41 e31. doi:10.1016/j.jebdp.2014.02.007.
- Dzink, J. L., Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (1988) The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* **15**, 316-323.
- Eberhard, J., Jepsen, S., Jervoe-Storm, P. M., Needleman, I. & Worthington, H. V. (2008) Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004622. doi:10.1002/14651858.CD004622.pub2.

- Ehmke, B., Beikler, T., Haubitz, I., Karch, H. & Flemmig, T. F. (2003) Multifactorial assessment of predictors for prevention of periodontal disease progression. *Clin Oral Investig* **7**, 217-221. doi:10.1007/s00784-003-0227-2.
- Ehmke, B., Moter, A., Beikler, T., Milian, E. & Flemmig, T. F. (2005) Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol* **76**, 749-759. doi:10.1902/jop.2005.76.5.749.
- Emrich, L. J., Shlossman, M. & Genco, R. J. (1991) Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* **62**, 123-131. doi:10.1902/jop.1991.62.2.123.
- Engel, E., Schraml, R., Maisch, T., Kobuch, K., König, B., Szeimies, R. M., Hillenkamp, J., Baumler, W. & Vasold, R. (2008) Light-induced decomposition of indocyanine green. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49**, 1777-1783. doi:10.1167/iovs.07-0911.
- Fekrazad, R., Ghasemi Barghi, V., Poorsattar Bejeh Mir, A. & Shams-Ghahfarokhi, M. (2015) In vitro photodynamic inactivation of *Candida albicans* by phenothiazine dye (new methylene blue) and Indocyanine green (EmunDo(R)). *Photodiagnosis Photodyn Ther* **12**, 52-57. doi:10.1016/j.pdpdt.2014.12.006.
- Fekrazad, R., Khoei, F., Hakimiha, N. & Bahador, A. (2013) Photoelimination of *Streptococcus mutans* with two methods of photodynamic and photothermal therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* **10**, 626-631. doi:10.1016/j.pdpdt.2013.07.002.
- Feres, M. (2008) Antibiotics in the treatment of periodontal diseases: microbiological basis and clinical applications. *Ann R Australas Coll Dent Surg* **19**, 37-44.

- Feres, M., Favari, M., Figueiredo, L. C., Teles, R., Flemmig, T., Williams, R. & Lang, N. P. (2015a) Group B. Initiator paper. Non-surgical periodontal therapy: mechanical debridement, antimicrobial agents and other modalities. *J Int Acad Periodontol* **17**, 21-30.
- Feres, M., Figueiredo, L. C., Soares, G. M. & Favari, M. (2015b) Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol 2000* **67**, 131-186. doi:10.1111/prd.12075.
- Fernandes, L. A., de Almeida, J. M., Theodoro, L. H., Bosco, A. F., Nagata, M. J. H., Martins, T. M., Okamoto, T. & Garcia, V. G. (2009) Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. *J Clin Periodontol* **36**, 219-228. doi:DOI 10.1111/j.1600-051X.2008.01355.x.
- Fleischer, H. C., Mellonig, J. T., Brayer, W. K., Gray, J. L. & Barnett, J. D. (1989) Scaling and root planing efficacy in multirooted teeth. *J Periodontol* **60**, 402-409. doi:10.1902/jop.1989.60.7.402.
- Fox, I. J. & Wood, E. H. (1960) Indocyanine green: physical and physiologic properties. *Proc Staff Meet Mayo Clin* **35**, 732-744.
- Franco, E. J., Pogue, R. E., Sakamoto, L. H., Cavalcante, L. L., Carvalho, D. R. & de Andrade, R. V. (2014) Increased expression of genes after periodontal treatment with photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* **11**, 41-47. doi:10.1016/j.pdpdt.2013.10.002.
- Fritoli, A., Goncalves, C., Favari, M., Figueiredo, L. C., Perez-Chaparro, P. J., Fermiano, D. & Feres, M. (2015) The effect of systemic antibiotics administered during the active phase of non-surgical periodontal therapy or after the healing phase: a systematic review. *J Appl Oral Sci* **23**, 249-254. doi:10.1590/1678-775720140453.

- Gajdzik-Gajdecka, U., Dorecka, M., Nita, E., Michalska, A., Miniewicz-Kurowska, J. & Romaniuk, W. (2012) Indocyanine green angiography in chronic central serous chorioretinopathy. *Med Sci Monit* **18**, CR51-57.
- Garcez, A. S., Nunez, S. C., Hamblim, M. R., Suzuki, H. & Ribeiro, M. S. (2010) Photodynamic therapy associated with conventional endodontic treatment in patients with antibiotic-resistant microflora: a preliminary report. *J Endod* **36**, 1463-1466. doi:10.1016/j.joen.2010.06.001.
- Ge, L., Shu, R., Li, Y., Li, C., Luo, L., Song, Z., Xie, Y. & Liu, D. (2011) Adjunctive effect of photodynamic therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg* **29**, 33-37. doi:10.1089/pho.2009.2727.
- George, S., Hamblin, M. R. & Kishen, A. (2009) Uptake pathways of anionic and cationic photosensitizers into bacteria. *Photochem Photobiol Sci* **8**, 788-795. doi:10.1039/b809624d.
- Giannopoulou, C., Andersen, E., Brochut, P., Plagnat, D. & Mombelli, A. (2006) Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: biologic response. *J Periodontol* **77**, 707-713. doi:10.1902/jop.2006.050166.
- Giannopoulou, C., Cappuyns, I., Cancela, J., Cionca, N. & Mombelli, A. (2012) Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. *J Periodontol* **83**, 1018-1027. doi:10.1902/jop.2011.110281.
- Gibbs, C. H., Hirschfeld, J. W., Lee, J. G., Low, S. B., Magnusson, I., Thousand, R. R., Yerneni, P. & Clark, W. B. (1988) Description and clinical evaluation of a new computerized periodontal

- probe--the Florida probe. *J Clin Periodontol* **15**, 137-144.
- Gibson, U. E., Heid, C. A. & Williams, P. M. (1996) A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res* **6**, 995-1001.
- Giroldo, L. M., Felipe, M. P., de Oliveira, M. A., Munin, E., Alves, L. P. & Costa, M. S. (2009) Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) with methylene blue increases membrane permeability in *Candida albicans*. *Lasers Med Sci* **24**, 109-112. doi:10.1007/s10103-007-0530-2.
- Gomes, A. J., Lunardi, L. O., Marchetti, J. M., Lunardi, C. N. & Tedesco, A. C. (2006) Indocyanine green nanoparticles useful for photomedicine. *Photomed Laser Surg* **24**, 514-521. doi:10.1089/pho.2006.24.514.
- Goulart, R. D., Bolean, M., Paulino, T. D., Thedei, G., Souza, S. L. S., Tedesco, A. C. & Ciancaglini, P. (2010a) Photodynamic Therapy in Planktonic and Biofilm Cultures of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Photomed Laser Surg* **28**, S53-S60. doi:DOI 10.1089/pho.2009.2591.
- Goulart, R. D., Thedei, G., Souza, S. L. S., Tedesco, A. C. & Ciancaglini, P. (2010b) Comparative Study of Methylene Blue and Erythrosine Dyes Employed in Photodynamic Therapy for Inactivation of Planktonic and Biofilm-Cultivated *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Photomed Laser Surg* **28**, S85-S90. doi:DOI 10.1089/pho.2009.2698.
- Greenwald, J., Rosen, S., Anderson, R. R., Harrist, T., MacFarland, F., Noe, J. & Parrish, J. A. (1981) Comparative histological studies of the tunable dye (at 577 nm) laser and argon laser: the specific vascular effects of the dye laser. *Journal of Investigative Dermatology* **77**, 305-310.
- Grossi, S. G., Zambon, J. J., Ho, A. W., Koch, G., Dunford, R. G., Machtei, E. E., Norderyd, O.

- M. & Genco, R. J. (1994) Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* **65**, 260-267. doi:10.1902/jop.1994.65.3.260.
- Guerrero, A., Echeverria, J. J. & Tonetti, M. S. (2007) Incomplete adherence to an adjunctive systemic antibiotic regimen decreases clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients: a pilot retrospective study. *J Clin Periodontol* **34**, 897-902. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01130.x.
- Guerrero, A., Griffiths, G. S., Nibali, L., Suvan, J., Moles, D. R., Laurell, L. & Tonetti, M. S. (2005) Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **32**, 1096-1107. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00814.x.
- Gursoy, H., Ozcakir-Tomruk, C., Tanalp, J. & Yilmaz, S. (2013) Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Investig* **17**, 1113-1125. doi:10.1007/s00784-012-0845-7.
- Haffajee, A. D., Patel, M. & Socransky, S. S. (2008) Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* **23**, 148-157. doi:10.1111/j.1399-302X.2007.00403.x.
- Haffajee, A. D. & Socransky, S. S. (1994) Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* **5**, 78-111.
- Haffajee, A. D., Socransky, S. S. & Gunsolley, J. C. (2003) Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* **8**, 115-181. doi:10.1902/annals.2003.8.1.115.
- Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Smith, C. & Dibart, S. (1991) Relation of baseline microbial parameters to future periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol* **18**, 744-750.

- Haffajee, A. D., Torresyap, G. & Socransky, S. S. (2007) Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J Clin Periodontol* **34**, 243-253. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.01040.x.
- Hallmon, W. W. & Rees, T. D. (2003) Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches. A systematic review. *Ann Periodontol* **8**, 99-114. doi:10.1902/annals.2003.8.1.99.
- Harks, I., Jockel-Schneider, Y., Schlagenhaut, U., May, T. W., Gravemeier, M., Prior, K., Petersilka, G. & Ehmke, B. (2016) Impact of the Daily Use of a Microcrystal Hydroxyapatite Dentifrice on De Novo Plaque Formation and Clinical/Microbiological Parameters of Periodontal Health. A Randomized Trial. *PLoS One* **11**, e0160142. doi:10.1371/journal.pone.0160142.
- Harks, I., Koch, R., Eickholz, P., Hoffmann, T., Kim, T. S., Kocher, T., Meyle, J., Kaner, D., Schlagenhaut, U., Doering, S., Holtfreter, B., Gravemeier, M., Harmsen, D. & Ehmke, B. (2015) Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. *J Clin Periodontol* **42**, 832-842. doi:10.1111/jcpe.12441.
- He, X. & Bischof, J. C. (2003) Quantification of temperature and injury response in thermal therapy and cryosurgery. *Crit Rev Biomed Eng* **31**, 355-422.
- Heid, C. A., Stevens, J., Livak, K. J. & Williams, P. M. (1996) Real time quantitative PCR. *Genome Res* **6**, 986-994.
- Henry, C. A., Dyer, B., Wagner, M., Judy, M. & Matthews, J. L. (1996) Phototoxicity of argon laser irradiation on biofilms of *Porphyromonas* and *Prevotella* species. *J Photochem Photobiol B* **34**, 123-128.

- Henry, C. A., Judy, M., Dyer, B., Wagner, M. & Matthews, J. L. (1995) Sensitivity of *Porphyromonas* and *Prevotella* species in liquid media to argon laser. *Photochem Photobiol* **61**, 410-413.
- Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I. & Roldan, S. (2002) A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* **29 Suppl 3**, 136-159; discussion 160-132.
- Hinrichs, J. E., Wolff, L. F., Pihlstrom, B. L., Schaffer, E. M., Liljemark, W. F. & Bandt, C. L. (1985) Effects of scaling and root planing on subgingival microbial proportions standardized in terms of their naturally occurring distribution. *J Periodontol* **56**, 187-194. doi:10.1902/jop.1985.56.4.187.
- Holzer, W., Mauerer, M., Penzkofer, A., Szeimies, R. M., Abels, C., Landthaler, M. & Baumler, W. (1998) Photostability and thermal stability of indocyanine green. *J Photochem Photobiol B* **47**, 155-164.
- Huang, X. H., Jain, P. K., El-Sayed, I. H. & El-Sayed, M. A. (2008) Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles. *Lasers Med Sci* **23**, 217-228. doi:DOI 10.1007/s10103-007-0470-x.
- Imrey, P. B., Chilton, N. W., Pihlstrom, B. L., Proskin, H. M., Kingman, A., Listgarten, M. A., Zimmerman, S. O., Ciancio, S. G., Cohen, M. E., D'Agostino, R. B. & et al. (1994) Proposed guidelines for American Dental Association acceptance of products for professional, non-surgical treatment of adult periodontitis. Task Force on Design and Analysis in Dental and Oral Research. *J Periodontal Res* **29**, 348-360.
- Jackson, Z., Meghji, S., MacRobert, A., Henderson, B. & Wilson, M. (1999) Killing of the Yeast and Hyphal Forms of *Candida albicans* Using a

- Light-Activated Antimicrobial Agent. *Lasers Med Sci* **14**, 150-157. doi:10.1007/s101030050037.
- Jacques, S. L. & Prahl, S. A. (1987) Modeling optical and thermal distributions in tissue during laser irradiation. *Lasers Surg Med* **6**, 494-503.
- Jerjes, W., Upile, T., Betz, C. S., El Maaytah, M., Abbas, S., Wright, A. & Hopper, C. (2007) The application of photodynamic therapy in the head and neck. *Dent Update* **34**, 478-480, 483-474, 486.
- Jian, W. H., Yu, T. W., Chen, C. J., Huang, W. C., Chiu, H. C. & Chiang, W. H. (2015) Indocyanine Green-Encapsulated Hybrid Polymeric Nanomicelles for Photothermal Cancer Therapy. *Langmuir* **31**, 6202-6210. doi:10.1021/acs.langmuir.5b00963.
- Jimenez, M., Hu, F. B., Marino, M., Li, Y. & Joshipura, K. J. (2012) Type 2 diabetes mellitus and 20 year incidence of periodontitis and tooth loss. *Diabetes Res Clin Pract* **98**, 494-500. doi:10.1016/j.diabres.2012.09.039.
- Jin, C. S., Lovell, J. F., Chen, J. & Zheng, G. (2013) Ablation of hypoxic tumors with dose-equivalent photothermal, but not photodynamic, therapy using a nanostructured porphyrin assembly. *ACS Nano* **7**, 2541-2550. doi:10.1021/nn3058642.
- Johnson, J. D., Chen, R., Lenton, P. A., Zhang, G., Hinrichs, J. E. & Rudney, J. D. (2008) Persistence of extracrevicular bacterial reservoirs after treatment of aggressive periodontitis. *J Periodontol* **79**, 2305-2312. doi:10.1902/jop.2008.080254.
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Molvar, M. P. & Dyer, J. K. (1996) Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* **67**, 93-102. doi:10.1902/jop.1996.67.2.93.

- Kolbe, M. F., Ribeiro, F. V., Luchesi, V. H., Casarin, R. C., Sallum, E. A., Nociti, F. H., Jr., Ambrosano, G. M., Cirano, F. R., Pimentel, S. P. & Casati, M. Z. (2014) Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immunoinflammatory, and patient-centered performance in a split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol* **85**, e277-286. doi:10.1902/jop.2014.130559.
- Komerik, N., Curnow, A., MacRobert, A. J., Hopper, C., Speight, P. M. & Wilson, M. (2002) Fluorescence biodistribution and photosensitising activity of toluidine blue o on rat buccal mucosa. *Lasers Med Sci* **17**, 86-92. doi:10.1007/s101030200015.
- Komerik, N., Nakanishi, H., MacRobert, A. J., Henderson, B., Speight, P. & Wilson, M. (2003) In vivo killing of *Porphyromonas gingivalis* by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* **47**, 932-940.
- Kranz, S., Guellmar, A., Volpel, A., Gitter, B., Albrecht, V. & Sigusch, B. W. (2011) Photodynamic suppression of *Enterococcus faecalis* using the photosensitizer mTHPC. *Lasers Surg Med* **43**, 241-248. doi:10.1002/lsm.21046.
- Kranz, S., Huebsch, M., Guellmar, A., Voelpel, A., Tonndorf-Martini, S. & Sigusch, B. W. (2015) Antibacterial photodynamic treatment of periodontopathogenic bacteria with indocyanine green and near-infrared laser light enhanced by Trolox(TM). *Lasers Surg Med* **47**, 350-360. doi:10.1002/lsm.22336.
- Krieger, P. M., Tamandl, D., Herberger, B., Faybik, P., Fleischmann, E., Maresch, J. & Gruenberger, T. (2011) Evaluation of chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastases using indocyanine green

- clearance testing. *Ann Surg Oncol* **18**, 1644-1650. doi:10.1245/s10434-010-1494-1.
- Kuo, W. S., Chang, Y. T., Cho, K. C., Chiu, K. C., Lien, C. H., Yeh, C. S. & Chen, S. J. (2012) Gold nanomaterials conjugated with indocyanine green for dual-modality photodynamic and photothermal therapy. *Biomaterials* **33**, 3270-3278. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.01.035.
- Lachnik, J., Ackermann, B., Bohrsen, A., Maass, S., Diephaus, C., Puncken, A., Stermann, M. & Bange, F. C. (2002) Rapid-cycle PCR and fluorimetry for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* **40**, 3364-3373.
- Lang, N. P. (1999) Consensus Report: Aggressive Periodontitis. *Annals of Periodontology* **4**, 53-53.
- Lang, N. P., Lindhe, J. (2015) *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*.
- Lang, N. P., Tan, W. C., Krahenmann, M. A. & Zwahlen, M. (2008) A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **35**, 8-21. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01257.x.
- Lang, N. P. & Tonetti, M. S. (2003) Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent* **1**, 7-16.
- Lindhe, J., Liljenberg, B., Adielson, B. & Borjesson, I. (1983) Use of metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* **10**, 100-112.
- Lindhe, J., Westfelt, E., Nyman, S., Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (1984) Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* **11**, 448-458.
- Loos, B., Claffey, N. & Egelberg, J. (1988) Clinical and microbiological effects of root debridement in periodontal furcation pockets. *J Clin Periodontol* **15**, 453-463.

- Loos, B., Kiger, R. & Egelberg, J. (1987) An evaluation of basic periodontal therapy using sonic and ultrasonic scalers. *J Clin Periodontol* **14**, 29-33.
- Luan, X. L., Qin, Y. L., Bi, L. J., Hu, C. Y., Zhang, Z. G., Lin, J. & Zhou, C. N. (2009) Histological evaluation of the safety of toluidine blue-mediated photosensitization to periodontal tissues in mice. *Lasers Med Sci* **24**, 162-166. doi:10.1007/s10103-007-0513-3.
- Luchesi, V. H., Pimentel, S. P., Kolbe, M. F., Ribeiro, F. V., Casarin, R. C., Nociti, F. H., Jr., Sallum, E. A. & Casati, M. Z. (2013) Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **40**, 781-788. doi:10.1111/jcpe.12121.
- Lui, J., Corbet, E. F. & Jin, L. (2011) Combined photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Periodontal Res* **46**, 89-96. doi:10.1111/j.1600-0765.2010.01316.x.
- Lulic, M., Leiggenger Gorog, I., Salvi, G. E., Ramseier, C. A., Mattheos, N. & Lang, N. P. (2009) One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **36**, 661-666. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01432.x.
- Ma, Y., Tong, S., Bao, G., Gao, C. & Dai, Z. (2013) Indocyanine green loaded SPIO nanoparticles with phospholipid-PEG coating for dual-modal imaging and photothermal therapy. *Biomaterials* **34**, 7706-7714. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.07.007.
- Macedo Gde, O., Novaes, A. B., Jr., Souza, S. L., Taba, M., Jr., Palioto, D. B. & Grisi, M. F. (2014) Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical

- trial. *Lasers Med Sci* **29**, 881-886. doi:10.1007/s10103-013-1285-6.
- Machtei, E. E. & Younis, M. N. (2008) The use of 2 antibiotic regimens in aggressive periodontitis: comparison of changes in clinical parameters and gingival crevicular fluid biomarkers. *Quintessence Int* **39**, 811-819.
- Magnusson, I., Fuller, W. W., Heins, P. J., Rau, C. F., Gibbs, C. H., Marks, R. G. & Clark, W. B. (1988) Correlation between Electronic and Visual Readings of Pocket Depths with a Newly Developed Constant Force Probe. *J Clin Periodontol* **15**, 180-184. doi:DOI 10.1111/j.1600-051X.1988.tb01566.x.
- Maisch, T. (2007) Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future? *Lasers Med Sci* **22**, 83-91. doi:10.1007/s10103-006-0409-7.
- Marotti, J., Tortamano, P., Cai, S., Ribeiro, M. S., Franco, J. E. & de Campos, T. T. (2013) Decontamination of dental implant surfaces by means of photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* **28**, 303-309. doi:10.1007/s10103-012-1148-6.
- Marsh, P. D. (1994) Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res* **8**, 263-271.
- Matesanz-Perez, P., Garcia-Gargallo, M., Figuero, E., Bascones-Martinez, A., Sanz, M. & Herrera, D. (2013) A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **40**, 227-241. doi:10.1111/jcpe.12026.
- Matevski, D., Weersink, R., Tenenbaum, H. C., Wilson, B., Ellen, R. P. & Lepine, G. (2003) Lethal photosensitization of periodontal pathogens by a red-filtered Xenon lamp in vitro. *J Periodontal Res* **38**, 428-435.

- Meisel, P. & Kocher, T. (2005) Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art. *J Photochem Photobiol B* **79**, 159-170. doi:10.1016/j.jphotobiol.2004.11.023.
- Mestnik, M. J., Feres, M., Figueiredo, L. C., Duarte, P. M., Lira, E. A. & Favari, M. (2010) Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* **37**, 353-365. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01538.x.
- Meyle, J. & Chapple, I. (2015) Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* **69**, 7-17. doi:10.1111/prd.12104.
- Mizutani, K., Aoki, A., Coluzzi, D., Yukna, R., Wang, C. Y., Pavlic, V. & Izumi, Y. (2016) Lasers in minimally invasive periodontal and peri-implant therapy. *Periodontol 2000* **71**, 185-212. doi:10.1111/prd.12123.
- Moeintaghavi, A., Talebi-ardakani, M. R., Haerian-ardakani, A., Zandi, H., Taghipour, S., Fallahzadeh, H., Pakzad, A. & Fahami, N. (2007) Adjunctive effects of systemic amoxicillin and metronidazole with scaling and root planing: a randomized, placebo controlled clinical trial. *J Contemp Dent Pract* **8**, 51-59.
- Mombelli, A., Brochut, P., Plagnat, D., Casagni, F. & Giannopoulou, C. (2005) Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. *J Clin Periodontol* **32**, 225-230. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00664.x.
- Mombelli, A., Casagni, F. & Madianos, P. N. (2002) Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol* **29 Suppl 3**, 10-21; discussion 37-18.

- Mombelli, A., Cionca, N. & Almaghlouth, A. (2011) Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontol 2000* **55**, 205-216. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00356.x.
- Mombelli, A., Gmur, R., Gobbi, C. & Lang, N. P. (1994) Actinobacillus actinomycetemcomitans in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment. *J Periodontol* **65**, 820-826. doi:10.1902/jop.1994.65.9.820.
- Mombelli, A., Schmid, B., Rutar, A. & Lang, N. P. (2000) Persistence patterns of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia/nigrescens, and Actinobacillus actinomycetemcomitans after mechanical therapy of periodontal disease. *J Periodontol* **71**, 14-21. doi:10.1902/jop.2000.71.1.14.
- Mongardini, C., Di Tanna, G. L. & Pilloni, A. (2014) Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbiological short-term findings on periodontitis patients in maintenance. A randomized controlled split-mouth clinical trial. *Lasers Med Sci* **29**, 1-8. doi:10.1007/s10103-012-1225-x.
- Morelli, J. G., Tan, O. T., Garden, J., Margolis, R., Seki, Y., Boll, J., Carney, J. M., Anderson, R. R., Furumoto, H. & Parrish, J. A. (1986) Tunable dye laser (577 nm) treatment of port wine stains. *Lasers Surg Med* **6**, 94-99.
- Muller Campanile, V. S., Giannopoulou, C., Campanile, G., Cancela, J. A. & Mombelli, A. (2015) Single or repeated antimicrobial photodynamic therapy as adjunct to ultrasonic debridement in residual periodontal pockets: clinical, microbiological, and local biological effects. *Lasers Med Sci* **30**, 27-34. doi:10.1007/s10103-013-1337-y.

- Muller, P., Guggenheim, B. & Schmidlin, P. R. (2007) Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *Eur J Oral Sci* **115**, 77-80. doi:10.1111/j.1600-0722.2007.00418.x.
- Nagahara, A., Mitani, A., Fukuda, M., Yamamoto, H., Tahara, K., Morita, I., Ting, C. C., Watanabe, T., Fujimura, T., Osawa, K., Sato, S., Takahashi, S., Iwamura, Y., Kuroyanagi, T., Kawashima, Y. & Noguchi, T. (2013) Antimicrobial photodynamic therapy using a diode laser with a potential new photosensitizer, indocyanine green-loaded nanospheres, may be effective for the clearance of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res* **48**, 591-599. doi:10.1111/jre.12042.
- Nanashima, A., Abo, T., Tobinaga, S., Nonaka, T., Fukuoka, H., Hidaka, S., Takeshita, H., Sawai, T., Yasutake, T., Nagayasu, T. & Kudo, T. (2011) Prediction of indocyanine green retention rate at 15 minutes by correlated liver function parameters before hepatectomy. *J Surg Res* **169**, e119-125. doi:10.1016/j.jss.2011.04.034.
- Nikfarjam, M., Muralidharan, V. & Christophi, C. (2005) Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. *J Surg Res* **127**, 208-223. doi:10.1016/j.jss.2005.02.009.
- Noro Filho, G. A., Casarin, R. C., Casati, M. Z. & Giovani, E. M. (2012) PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: a split-mouth, randomized clinical trial. *Lasers Surg Med* **44**, 296-302. doi:10.1002/lsm.22016.
- Novaes, A. B., Jr., Schwartz-Filho, H. O., de Oliveira, R. R., Feres, M., Sato, S. & Figueiredo, L. C. (2012) Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile. *Lasers Med Sci* **27**, 389-395. doi:10.1007/s10103-011-0901-6.

- O'Neill, J. F., Hope, C. K. & Wilson, M. (2002) Oral bacteria in multi-species biofilms can be killed by red light in the presence of toluidine blue. *Lasers Surg Med* **31**, 86-90. doi:10.1002/lsm.10087.
- Osborn, J., Stoltenberg, J., Huso, B., Aeppli, D. & Pihlstrom, B. (1990) Comparison of measurement variability using a standard and constant force periodontal probe. *J Periodontol* **61**, 497-503. doi:10.1902/jop.1990.61.8.497.
- Osborn, J. B., Stoltenberg, J. L., Huso, B. A., Aeppli, D. M. & Pihlstrom, B. L. (1992) Comparison of Measurement Variability in Subjects with Moderate Periodontitis Using a Conventional and Constant Force Periodontal Probe. *J Periodontol* **63**, 283-289.
- Ossmann, A., Kranz, S., Andre, G., Volpel, A., Albrecht, V., Fahr, A. & Sigusch, B. W. (2015) Photodynamic killing of *Enterococcus faecalis* in dentinal tubules using mTHPC incorporated in liposomes and invasomes. *Clin Oral Investig* **19**, 373-384. doi:10.1007/s00784-014-1271-9.
- Padbury, A., Eber, R. & Wang, H. L. (2003) Interactions between the gingiva and the margin of restorations. *J Clin Periodontol* **30**, 379-385. doi:DOI 10.1034/j.1600-051X.2003.01277.x.
- Page, R. C. & Kornman, K. S. (1997) The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* **14**, 9-11.
- Palmer, R. M., Matthews, J. P. & Wilson, R. F. (1998) Adjunctive systemic and locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis: a controlled clinical study. *Br Dent J* **184**, 548-552.
- Palmer, R. M., Watts, T. L. & Wilson, R. F. (1996) A double-blind trial of tetracycline in the management of early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* **23**, 670-674.
- Parker, S. (2013) The use of diffuse laser photonic energy and indocyanine green photosensitiser as

- an adjunct to periodontal therapy. *Br Dent J* **215**, 167-171. doi:DOI 10.1038/sj.bdj.2013.790.
- Passanezi, E., Damante, C. A., de Rezende, M. L. & Gregghi, S. L. (2015) Lasers in periodontal therapy. *Periodontol 2000* **67**, 268-291. doi:10.1111/prd.12067.
- Pe, M. B., Sano, K. & Inokuchi, T. (1993) Effects of photodynamic therapy in the normal mouse tongue. *J Oral Maxillofac Surg* **51**, 1129-1134.
- Peloi, L. S., Soares, R. R. S., Biondo, C. E. G., Souza, V. R., Hioka, N. & Kimura, E. (2008) Photodynamic effect of light-emitting diode light on cell growth inhibition induced by methylene blue. *Journal of Biosciences* **33**, 231-237. doi:DOI 10.1007/s12038-008-0040-9.
- Petelin, M., Perkic, K., Seme, K. & Gaspirc, B. (2015) Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci* **30**, 1647-1656. doi:10.1007/s10103-014-1632-2.
- Pfitzner, A., Sigusch, B. W., Albrecht, V. & Glockmann, E. (2004) Killing of periodontopathogenic bacteria by photodynamic therapy. *J Periodontol* **75**, 1343-1349. doi:10.1902/jop.2004.75.10.1343.
- Pihlstrom, B. (2014) Treatment of periodontitis: key principles include removing subgingival bacterial deposits; providing a local environment and education to support good home care; providing regular professional maintenance. *J Periodontol* **85**, 655-656. doi:10.1902/jop.2014.140046.
- Pihlstrom, B. L. & Ammons, W. F. (1997) Treatment of gingivitis and periodontitis. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. *J Periodontol* **68**, 1246-1253.
- Pihlstrom, B. L., Oliphant, T. H. & McHugh, R. B. (1984) Molar and nonmolar teeth compared

- over 6 1/2 years following two methods of periodontal therapy. *J Periodontol* **55**, 499-504. doi:10.1902/jop.1984.55.9.499.
- Pinheiro, S. L., Donega, J. M., Seabra, L. M., Adabo, M. D., Lopes, T., do Carmo, T. H., Ribeiro, M. C. & Bertolini, P. F. (2010) Capacity of photodynamic therapy for microbial reduction in periodontal pockets. *Lasers Med Sci* **25**, 87-91. doi:10.1007/s10103-009-0671-6.
- Plaetzer, K., Krammer, B., Berlanda, J., Berr, F. & Kiesslich, T. (2009) Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Lasers Med Sci* **24**, 259-268. doi:10.1007/s10103-008-0539-1.
- Polansky, R., Haas, M., Heschl, A. & Wimmer, G. (2009) Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* **36**, 575-580.
- Pourabbas, R., Kashefimehr, A., Rahmanpour, N., Babaloo, Z., Kishen, A., Tenenbaum, H. C. & Azarpazhooh, A. (2014) Effects of photodynamic therapy on clinical and gingival crevicular fluid inflammatory biomarkers in chronic periodontitis: a split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol* **85**, 1222-1229. doi:10.1902/jop.2014.130464.
- Qin, Y., Luan, X., Bi, L., He, G., Bai, X., Zhou, C. & Zhang, Z. (2008) Toluidine blue-mediated photoinactivation of periodontal pathogens from supragingival plaques. *Lasers Med Sci* **23**, 49-54. doi:10.1007/s10103-007-0454-x.
- Queiroz, A. C., Suaid, F. A., de Andrade, P. F., Oliveira, F. S., Novaes, A. B., Jr., Taba, M., Jr., Palioto, D. B., Grisi, M. F. & Souza, S. L. (2015) Adjunctive effect of antimicrobial photodynamic therapy to nonsurgical periodontal treatment in smokers: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* **30**, 617-625. doi:10.1007/s10103-013-1379-1.

- Quirynen, M., Bollen, C. M., Vandekerckhove, B. N., Dekeyser, C., Papaioannou, W. & Eysen, H. (1995) Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res* **74**, 1459-1467.
- Ramberg, P., Rosling, B., Serino, G., Hellstrom, M. K., Socransky, S. S. & Lindhe, J. (2001) The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* **28**, 446-452.
- Rams, T. E., Listgarten, M. A. & Slots, J. (1996) Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care. *J Clin Periodontol* **23**, 346-354.
- Rams, T. E. & Slots, J. (1996) Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontol 2000* **10**, 139-159.
- Renvert, S., Wikstrom, M., Dahlen, G., Slots, J. & Egelberg, J. (1990) Effect of root debridement on the elimination of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol* **17**, 345-350.
- Ribeiro Edell, P., Bittencourt, S., Zanin, I. C., Bovi Ambrosano, G. M., Sallum, E. A., Nociti, F. H., Goncalves, R. B. & Casati, M. Z. (2009) Full-mouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol* **80**, 1254-1264. doi:10.1902/jop.2009.080403.
- Riviere, G. R., Elliot, K. S., Adams, D. F., Simonson, L. G., Forgas, L. B., Nilius, A. M. & Lukehart, S. A. (1992) Relative proportions of pathogen-related oral spirochetes (PROS) and *Treponema denticola* in supragingival and subgingival plaque from patients with periodontitis. *J*

*Periodontol* **63**, 131-136.  
doi:10.1902/jop.1992.63.2.131.

- Roberts, A. P. & Mullany, P. (2010) Oral biofilms: a reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* **8**, 1441-1450. doi:10.1586/eri.10.106.
- Rooney, J., Wade, W. G., Sprague, S. V., Newcombe, R. G. & Addy, M. (2002) Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol* **29**, 342-350.
- Rosling, B. G., Slots, J., Christersson, L. A., Grondahl, H. G. & Genco, R. J. (1986) Topical antimicrobial therapy and diagnosis of subgingival bacteria in the management of inflammatory periodontal disease. *J Clin Periodontol* **13**, 975-981.
- Rosling, B. G., Slots, J., Webber, R. L., Christersson, L. A. & Genco, R. J. (1983) Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* **10**, 487-514.
- Ruhling, A., Fanghanel, J., Houshmand, M., Kuhr, A., Meisel, P., Schwahn, C. & Kocher, T. (2010) Photodynamic therapy of persistent pockets in maintenance patients-a clinical study. *Clin Oral Investig* **14**, 637-644. doi:10.1007/s00784-009-0347-4.
- Sanchez-Barcelo, E. J. & Mediavilla, M. D. (2014) Recent patents on light based therapies: photodynamic therapy, photothermal therapy and photoimmunotherapy. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* **8**, 1-8.
- Sawa, M., Awazu, K., Takahashi, T., Sakaguchi, H., Horiike, H., Ohji, M. & Tano, Y. (2004) Application of femtosecond ultrashort pulse laser to photodynamic therapy mediated by indocyanine green. *Br J Ophthalmol* **88**, 826-831.

- Schar, D., Ramseier, C. A., Eick, S., Arweiler, N. B., Sculean, A. & Salvi, G. E. (2013) Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* **24**, 104-110. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02494.x.
- Schmidlin, P. R., Beuchat, M., Busslinger, A., Lehmann, B. & Lutz, F. (2001) Tooth substance loss resulting from mechanical, sonic and ultrasonic root instrumentation assessed by liquid scintillation. *J Clin Periodontol* **28**, 1058-1066.
- Schneider, L., Spiegel, M., Latanowicz, S., Weigand, M. A., Schmidt, J., Werner, J., Stremmel, W. & Eisenbach, C. (2011) Noninvasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* **10**, 362-368.
- Schoni, D. S., Bogni, S., Bregy, A., Wirth, A., Raabe, A., Vajtai, I., Piele, U., Reinert, M. & Frenz, M. (2011) Nanoshell assisted laser soldering of vascular tissue. *Lasers Surg Med* **43**, 975-983. doi:10.1002/lsm.21140.
- Schwarz, F., Aoki, A., Becker, J. & Sculean, A. (2008) Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* **35**, 29-44. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01259.x.
- Seguier, S., Souza, S. L., Sverzut, A. C., Simioni, A. R., Primo, F. L., Bodineau, A., Correa, V. M., Coulomb, B. & Tedesco, A. C. (2010) Impact of photodynamic therapy on inflammatory cells during human chronic periodontitis. *J Photochem Photobiol B* **101**, 348-354. doi:10.1016/j.jphotobiol.2010.08.007.
- Serino, G., Rosling, B., Ramberg, P., Socransky, S. S. & Lindhe, J. (2001) Initial outcome and long-term effect of surgical and non-surgical treatment of

- advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* **28**, 910-916.
- Sgolastra, F., Petrucci, A., Gatto, R., Marzo, G. & Monaco, A. (2013a) Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* **28**, 669-682. doi:10.1007/s10103-011-1002-2.
- Sgolastra, F., Petrucci, A., Gatto, R. & Monaco, A. (2012) Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* **83**, 731-743. doi:10.1902/jop.2011.110432.
- Sgolastra, F., Petrucci, A., Severino, M., Graziani, F., Gatto, R. & Monaco, A. (2013b) Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* **40**, 514-526. doi:10.1111/jcpe.12094.
- Shiloah, J. & Patters, M. R. (1994) DNA probe analyses of the survival of selected periodontal pathogens following scaling, root planing, and intra-pocket irrigation. *J Periodontol* **65**, 568-575. doi:10.1902/jop.1994.65.6.568.
- Shiloah, J., Patters, M. R., Dean, J. W., 3rd, Bland, P. & Toledo, G. (1997) The survival rate of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Bacteroides forsythus* following 4 randomized treatment modalities. *J Periodontol* **68**, 720-728. doi:10.1902/jop.1997.68.8.720.
- Sigusch, B. W., Engelbrecht, M., Volpel, A., Holletschke, A., Pfister, W. & Schutze, J. (2010) Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in *Fusobacterium nucleatum*-infected periodontitis patients. *J Periodontol* **81**, 975-981. doi:10.1902/jop.2010.090246.

- Sigusch, B. W., Pfitzner, A., Albrecht, V. & Glockmann, E. (2005) Efficacy of photodynamic therapy on inflammatory signs and two selected periodontopathogenic species in a beagle dog model. *J Periodontol* **76**, 1100-1105. doi:10.1902/jop.2005.76.7.1100.
- Silva, M. P., Feres, M., Siroto, T. A., Soares, G. M., Mendes, J. A., Favari, M. & Figueiredo, L. C. (2011) Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **38**, 828-837. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01763.x.
- Slots, J. (2002) Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res* **37**, 389-398.
- Slots, J. (2012) Low-cost periodontal therapy. *Periodontol 2000* **60**, 110-137. doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00429.x.
- Slots, J. (2013) Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol 2000* **62**, 7-19. doi:10.1111/prd.12011.
- Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (2005) Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000* **38**, 135-187. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x.
- Sonnenschein, S. K. & Meyle, J. (2015) Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. *Periodontol 2000* **69**, 221-254. doi:10.1111/prd.12089.
- Soukos, N. S. & Goodson, J. M. (2011) Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontol 2000* **55**, 143-166. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00346.x.
- Soukos, N. S., Mulholland, S. E., Socransky, S. S. & Doukas, A. G. (2003) Photodestruction of human dental plaque bacteria: enhancement of the photodynamic effect by photomechanical waves in an oral biofilm model. *Lasers Surg Med* **33**, 161-168. doi:10.1002/lsm.10208.

- Soukos, N. S., Socransky, S. S., Mulholland, S. E., Lee, S. & Doukas, A. G. (2000) Photomechanical drug delivery into bacterial biofilms. *Pharm Res* **17**, 405-409.
- Soukos, N. S., Som, S., Abernethy, A. D., Ruggiero, K., Dunham, J., Lee, C., Doukas, A. G. & Goodson, J. M. (2005) Phototargeting oral black-pigmented bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* **49**, 1391-1396. doi:10.1128/AAC.49.4.1391-1396.2005.
- Soukos, N. S., Ximenez-Fyvie, L. A., Hamblin, M. R., Socransky, S. S. & Hasan, T. (1998) Targeted antimicrobial photochemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* **42**, 2595-2601.
- Srikanth, K., Chandra, R. V., Reddy, A. A., Reddy, B. H., Reddy, C. & Naveen, A. (2015) Effect of a single session of antimicrobial photodynamic therapy using indocyanine green in the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled pilot trial. *Quintessence Int*. doi:10.3290/j.qi.a33532.
- Stambaugh, R. V., Drago, M., Smith, D. M. & Carasali, L. (1981) The limits of subgingival scaling. *Int J Periodontics Restorative Dent* **1**, 30-41.
- Street, C. N., Pedigo, L. A. & Loebel, N. G. (2010) Energy dose parameters affect antimicrobial photodynamic therapy-mediated eradication of periopathogenic biofilm and planktonic cultures. *Photomed Laser Surg* **28 Suppl 1**, S61-66. doi:10.1089/pho.2009.2622.
- Suvan, J. E. (2005) Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontol 2000* **37**, 48-71. doi:10.1111/j.1600-0757.2004.03794.x.
- Takamatsu, N., Yano, K., He, T., Umeda, M. & Ishikawa, I. (1999) Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus*

- actinomycetemcomitans. *J Periodontol* **70**, 574-580. doi:10.1902/jop.1999.70.6.574.
- Takasaki, A. A., Aoki, A., Mizutani, K., Schwarz, F., Sculean, A., Wang, C. Y., Koshy, G., Romanos, G., Ishikawa, I. & Izumi, Y. (2009) Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol 2000* **51**, 109-140. doi:10.1111/j.1600-0757.2009.00302.x.
- Takashima, E. & Konishi, K. (2008) Characterization of a quinol peroxidase mutant in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *FEMS Microbiol Lett* **286**, 66-70. doi:10.1111/j.1574-6968.2008.01253.x.
- Teles, R., Teles, F., Frias-Lopez, J., Paster, B. & Haffajee, A. (2013) Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontol 2000* **62**, 95-162. doi:10.1111/prd.12010.
- Theodoro, L. H., Silva, S. P., Pires, J. R., Soares, G. H., Pontes, A. E., Zuza, E. P., Spolidorio, D. M., de Toledo, B. E. & Garcia, V. G. (2012) Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6-month follow-up. *Lasers Med Sci* **27**, 687-693. doi:10.1007/s10103-011-0942-x.
- Topaloglu, N., Gulsoy, M. & Yuksel, S. (2013) Antimicrobial photodynamic therapy of resistant bacterial strains by indocyanine green and 809-nm diode laser. *Photomed Laser Surg* **31**, 155-162. doi:10.1089/pho.2012.3430.
- Tseng, S. P., Teng, L. J., Chen, C. T., Lo, T. H., Hung, W. C., Chen, H. J., Hsueh, P. R. & Tsai, J. C. (2009) Toluidine blue O photodynamic inactivation on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Lasers Surg Med* **41**, 391-397. doi:10.1002/lsm.20765.
- Tunkel, J., Heinecke, A. & Flemmig, T. F. (2002) A systematic review of efficacy of machine-driven

- and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **29**, 72-81. doi:DOI 10.1034/j.1600-051X.29.s3.4.x.
- Umeda, M., Takeuchi, Y., Noguchi, K., Huang, Y., Koshy, G. & Ishikawa, I. (2004) Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol 2000* **36**, 98-120. doi:10.1111/j.1600-0757.2004.03675.x.
- Urbanska, K., Romanowska-Dixon, B., Matuszak, Z., Oszejca, J., Nowak-Sliwinska, P. & Stochel, G. (2002) Indocyanine green as a prospective sensitizer for photodynamic therapy of melanomas. *Acta Biochim Pol* **49**, 387-391.
- Valenza, G., Veihelmann, S., Peplies, J., Tichy, D., Roldan-Pareja Mdel, C., Schlagenhaut, U. & Vogel, U. (2009) Microbial changes in periodontitis successfully treated by mechanical plaque removal and systemic amoxicillin and metronidazole. *Int J Med Microbiol* **299**, 427-438. doi:10.1016/j.ijmm.2009.03.001.
- Van der Weijden, G. A. & Timmerman, M. F. (2002) A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **29 Suppl 3**, 55-71; discussion 90-51.
- Varela, V. M., Heller, D., Silva-Senem, M. X., Torres, M. C., Colombo, A. P. & Feres-Filho, E. J. (2011) Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol* **82**, 1121-1130. doi:10.1902/jop.2011.100656.
- Voos, A. C., Kranz, S., Tonndorf-Martini, S., Voelpel, A., Sigusch, H., Staudte, H., Albrecht, V. & Sigusch, B. W. (2014) Photodynamic antimicrobial effect of safranin O on an ex vivo periodontal biofilm. *Lasers Surg Med* **46**, 235-243. doi:10.1002/lsm.22217.

- Wainwright, M. (1998) Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother* **42**, 13-28.
- Welch, A. J. (1984) The Thermal Response of Laser Irradiated Tissue. *Ieee Journal of Quantum Electronics* **20**, 1471-1481. doi:Doi 10.1109/Jqe.1984.1072339.
- Wilson, M. (1996) Susceptibility of oral bacterial biofilms to antimicrobial agents. *J Med Microbiol* **44**, 79-87.
- Wilson, M. (2004) Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections. *Photochem Photobiol Sci* **3**, 412-418. doi:10.1039/b211266c.
- Wilson, M. & Dobson, J. (1993) Lethal photosensitization of oral anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* **16 Suppl 4**, S414-415.
- Wilson, M., Dobson, J. & Sarkar, S. (1993) Sensitization of periodontopathogenic bacteria to killing by light from a low-power laser. *Oral Microbiol Immunol* **8**, 182-187.
- Winkel, E. G., van Winkelhoff, A. J., Barendregt, D. S., van der Weijden, G. A., Timmerman, M. F. & van der Velden, U. (1999) Clinical and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis. A randomised double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* **26**, 461-468.
- Winkel, E. G., Van Winkelhoff, A. J., Timmerman, M. F., Van der Velden, U. & Van der Weijden, G. A. (2001) Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* **28**, 296-305.
- Woodard, C. R. & Most, S. P. (2012) Intraoperative angiography using laser-assisted indocyanine green imaging to map perfusion of forehead

- flaps. *Arch Facial Plast Surg* **14**, 263-269. doi:10.1001/archfacial.2011.1540.
- Woodruff, L. D., Bounkeo, J. M., Brannon, W. M., Dawes, K. S., Barham, C. D., Waddell, D. L. & Enwemeka, C. S. (2004) The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. *Photomed Laser Surg* **22**, 241-247. doi:10.1089/1549541041438623.
- Wu, L., Fang, S., Shi, S., Deng, J., Liu, B. & Cai, L. (2013) Hybrid polypeptide micelles loading indocyanine green for tumor imaging and photothermal effect study. *Biomacromolecules* **14**, 3027-3033. doi:10.1021/bm400839b.
- Yek, E. C., Cintan, S., Topcuoglu, N., Kulekci, G., Issever, H. & Kantarci, A. (2010) Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* **81**, 964-974. doi:10.1902/jop.2010.090522.
- Yilmaz, S., Kuru, B., Kuru, L., Noyan, U., Argun, D. & Kadir, T. (2002) Effect of gallium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers Surg Med* **30**, 60-66.
- Yuan, A., Wu, J., Tang, X., Zhao, L., Xu, F. & Hu, Y. (2013) Application of near-infrared dyes for tumor imaging, photothermal, and photodynamic therapies. *J Pharm Sci* **102**, 6-28. doi:10.1002/jps.23356.
- Zeina, B., Greenman, J., Purcell, W. M. & Das, B. (2001) Killing of cutaneous microbial species by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* **144**, 274-278.
- Zimmermann, A., Roenneberg, C., Reeps, C., Wendorff, H., Holzbach, T. & Eckstein, H. H. (2012) The determination of tissue perfusion and collateralization in peripheral arterial disease with indocyanine green fluorescence angiography. *Clin Hemorheol Microcirc* **50**, 157-166. doi:10.3233/CH-2011-1408.

# Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Das aktuelle Modell zur Wechselwirkung zwischen Bakterien und Wirtsorganismus in der Pathogenese der Parodontitis nach Meyle und Chapple (2015)

**Abbildung 2:** Ökologische Plaquehypothese basierend auf Marsh et al. (2011)

**Abbildung 3:** *Porphyromonas gingivalis*-induzierte Dysbiose und Parodontitis nach Hajishengallis et al (2012)

**Abbildung 4:** Typ-I- und Typ-II-Reaktionen in der photodynamischen Therapie Modifiziert nach Sukos and Goodson (2011).

**Abbildung 5:** Aufnahme des parodontologischen Befundes mittels elektronischer Parodontalsonde Florida Probe®

**Abbildung 6:** Sterile Papierspitze eingeführt in Sulcus gingivae bei der Entnahme von mikrobiologischen Probe

**Abbildung 7:** Abgabe von Farbstoff mit Applikationskanüle in die parodontale Tasche

**Abbildung 8:** Bestrahlung der Gingiva mit dem Parallelhandstück

**Abbildung 9:** Bestrahlung der parodontalen Tasche mittels des Handstückes mit der „Bulb Fiber“ Faser

**Abbildung 10:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen des CAL an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 11:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen der ST an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 12:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der SB an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 13:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Papillenblutungsindex (PBI) an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 14:** Grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Plaqueindex (QHI) an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 15:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 16:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *P. gingivalis* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 17:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *T. forsythia* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 18:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *T. denticola* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 19:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *P. intermedia* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 20:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *P. micros* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 21:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *F. nucleatum* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 22:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *C. rectus* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 23:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *E. corrodens* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 24:** Grafische Darstellung der Keimzahlen von *Candida albicans* an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 25:** Grafische Darstellung der Gesamtkeimzahl an den Test- und Kontrollzähnen zu den einzelnen Zeitpunkten während des Studienverlaufs

**Abbildung 26:** Beispiel eines Florida-Probe Befundes

**Abbildung 27:** A.R.C. Lasergerät FOX

## A. Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Darstellung des Studiendesigns

**Tabelle 2:** Tabellarische Darstellung von Mittelwerten, Standardabweichungen und  $p$ -Werten des klinischen Attachmentniveaus an den Test- und Kontrollzähnen

**Tabelle 3:** Tabellarische Darstellung von Mittelwerten, Standardabweichungen und  $p$ -Werten der Sondierungstiefen an den Test- und Kontrollzähnen

**Tabelle 4:** Tabellarische Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen und  $p$ -Werte der Sondierungsblutung (SB) der Test- und Kontrollzähnen

**Tabelle 5:** Tabellarische Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen und  $p$ -Werte des Papillenblutungsindex der Test- und Kontrollzähnen

**Tabelle 6:** Tabellarische Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen und  $p$ -Werte des Plaqueindex (QHI) an den Test- und Kontrollzähnen

**Tabelle 7:** Tabellarische Darstellung der  $p$ -Werte der mikrobiologischen Parametern an den Test- und Kontrollzähnen sowie der Unterschiede zwischen beiden Therapien

## B. Abkürzungsverzeichnis

$^1\text{O}_2$	hochreaktiver Singulett-Sauerstoff
$^1\text{PS}$	Photosensitizer
$^1\text{PS}^*$	Photosensitizer im angeregten Zustand
$^3\text{O}_2$	Sauerstoffmolekül
$^3\text{PS}^*$	Photosensitizer im Triplett-Zustand
aPDT	Antimikrobielle photodynamische Therapie
aPTT	Antimikrobielle photothermische Therapie
CAL	Klinisches Attachmentlevel
CHX	Chlorhexidin
DAMP	damage-associated molecular patterns
DNA	Desoxyribonukleinsäure
$E_h$	Redoxpotential
FK	Furkation
FMD	Full-Mouth-Desinfection
fMLP	N-Formylmethionyl-Leucyl-Phenylalanin

FMSRP	Full-Mouth Scaling und Root Planing
FMBS	Full-Mouth-Bleeding-Score
FMPS	Full-Mouth-Plaque-Score
GBI	Gingivablutungsindex
GCF	Sulkusflüssigkeit
GR	Gingivalrand
ICG	Indocyaningrün
Ktr	Kontrolle
LPS	Lipopolysaccharid
MMP	Matrixmetalloproteinase
MW	Mittelwert
NaCl	Kochsalz
PBI	Papillenblutungsindex
PDT	Photodynamische Therapie
QHI	Plaqueindex
PMN	Polymorphkernige Granulozyten
Pro	Prophylaxe

Rekr	Rekrutierung
RT-PCR	Realtime-Polymerase Kettenreaktion
SB	Sondierungsblutung
SD	Standardabweichung
SFFR	Sulkusflüßigkeit-Fließrate
SRP	Scaling und Wurzelglättung
ST	Sondierungstiefe
T1-T4	Therapie 1 – 4
TBL	Gesamtkeimzahl
UPT	Unterstützende Parodontaltherapie

# C. Anhang

## C.1 Grafische Darstellung des Befundbogens der Florida Probe®.

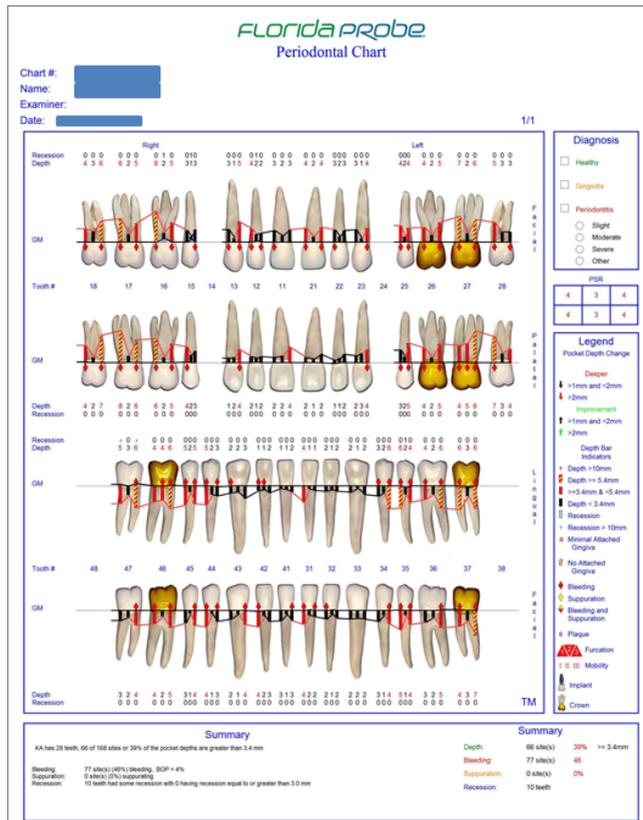


Abbildung 26: Beispiel eines Florida-Probe Befundes

## C.2 Patientenaufklärungsbogen und Einwilligungserklärung

**Prüfstelle:** Poliklinik für Parodontologie, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Justus-Liebig-Universität, Giessen, Schlangenzahl 14, 35392 Giessen  
Tel.: 0641 99 46192  
Fax.: 0641 99 46189

**Prüfarzt: Prof. Dr. Jose Gonzales**

### **Antimikrobielle photothermischen Therapie unter Verwendung von Indocyaningrün (ICG) und Laserlicht bei Patienten mit chronischer Parodontitis**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Sicherheit, Eignung und Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Gesetz über Medizinprodukte vor, dass neue Medizinprodukte klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von einer Ethikkommission zustimmend bewertet und bei der zuständigen Behörde angezeigt. Diese klinische Prüfung wird in der Poliklinik für Parodontologie in Giessen durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 26

Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Poliklinik für Parodontologie in Giessen mit Unterstützung der Firma A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

## **1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?**

Die Reinigung der Zahnfleischtaschen ist ein wichtiger und unerlässlicher Bestandteil ihrer Parodontitisbehandlung. Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Prüfung erhoffen wir uns eine Verbesserung ihrer Zahnfleiscentzündung. Wir hoffen, dass die Lasertherapie die Tiefe und die Entzündung der Zahnfleischtaschen vermindert. Wir erwarten auch, dass die Anzahl der Bakterien und die Entzündung in der Tasche vermindert werden. Die Laserbehandlung wird mit der normalen Standardbehandlung verglichen. Auf jedem Fall wird bei Ihnen an denselben Zähnen auch die Standardbehandlung durchgeführt.

Für die Behandlung wird ein grüner Farbstoff mit Laserlicht angeregt. Der Farbstoff ist mit dem Laser zur

Behandlung zugelassen. Der Farbstoff Indocyaningrün (ICG) ist als Zubehör eines medizinischen Lasers zur Parodontitisbehandlung zugelassen und erfüllt die Bedingungen der Definition für Medizinprodukte. Der Farbstoff ist ein Medizinprodukt in klinischer Erprobung, d. h. es ist für die Behandlung/Anwendung bei Ihrer Krankheit noch nicht zertifiziert. Die Wirksamkeit der Therapie wurde in einem Therapieversuch an einer Reihe von Patienten bereits nachgewiesen.

## **2. Erhalte ich das Prüfprodukt auf jeden Fall?**

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird die photothermische Therapie mit Farbstoff (Indocyaningrün) und Laserlicht (810 nm) mit der Standardtherapie (Reinigung unterhalb des Zahnfleisches mit Handinstrumenten und Ultraschallinstrumenten: mechanische subgingivale Therapie) verglichen, einem bereits zertifizierten Medizinprodukt. Im Falle Ihrer Teilnahme werden entweder die rechte oder die linke Seite ihres Gebisses mit der photothermischen Therapie zusammen mit der Standardtherapie, oder mit der Standardtherapie allein behandelt. Auf jedem Fall werden alle Zähne ihres Gebisses mit der Standardtherapie behandelt. Welches der beiden Behandlungen im Falle Ihrer Teilnahme auf der linken oder auf der rechten Seite angewendet wird, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze; dieses Verfahren wird Randomisierung genannt.

Zur objektiven Gewinnung von Studiendaten ist es notwendig, dass Ihr Prüfarzt nicht weiß, welche Behandlung Sie erhalten (dieses Verfahren wird als „einfachblind“ bezeichnet). Daher werden die notwendigen Messungen von einem anderen Zahnarzt, der die Behandlung nicht kennt, durchgeführt. Sollte es aus Sicherheitsgründen notwendig sein, kann

unverzögerlich festgestellt werden, welche Behandlung auf welcher Seite Sie erhalten haben.

### **3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?**

Bei Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Parodontitis erhoben, und Sie werden einer umfassenden zahnärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere die Erhebung von klinischen Parametern und notwendige Röntgenaufnahmen (eine Panoramaschichtaufnahme und max. 10 Zahnfilmaufnahmen). Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen. Darüber hinaus werden während der Studie 4x Plaqueproben (von den Zähnen) und 6x Proben aus der Zahnfleischflüssigkeit entnommen. Diese Entnahmen werden im Rahmen der Behandlung durchgeführt und sind unkompliziert und schmerzlos.

Bei Teilnahme an der Studie müssen Sie innerhalb eines Jahres 9 Termine wahrnehmen. Nach der ersten Untersuchung wird in einem zweiten Termin eine professionelle Zahnreinigung durchgeführt. Danach folgen in Abstand von 1 Woche 2 Termine, wo die Behandlung der Zahnfleischtaschen durchgeführt wird. Nach dieser aktiven Phase der Behandlung folgen 5 Kontrolltermine, nach 7, 30, 90, 180 und 360 Tagen. Bei fast allen Sitzungen wird eine Mundhygienekontrolle durchgeführt. Damit Sie eine gute Mundhygiene erreichen, steht Ihnen eine Mundhygieneunterweisung durch professionelles Personal zur Verfügung. Intraorale Photos werden gemacht. Nach 6, 9 und 12 Monaten wird erneut eine

Zahnfleischbehandlung mit oder ohne Laser durchgeführt.

Die Photothermische Therapie mit Laserlicht ist eine schonende und schmerzfreie Behandlungsmethode zum Erhalt des Zahnhalteapparates durch ihre antimikrobielle und gewebeaktivierende Wirkung. Sie ersetzt in den meisten Fällen eine Antibiotikatherapie.

In der Sitzung wird ein grüner Farbstoff in die Zahnfleischtaschen appliziert. Dieser Farbstoff reagiert auf die spezielle Wellenlänge des sanften Therapielasers und heftet sich an die Zellwand der Bakterien, wodurch diese angefärbt werden. Es folgt die Belichtung mit dem sanften Therapielaser. Es kommt durch die Belichtung zur Bildung von aktivem Sauerstoff, der Schäden an der Bakterienzellwand verursacht und die Bakterien zerstört. Unabhängig von der sanften Bestrahlung mit dem Laser erfolgt auf jedem Fall die Standardtherapie, d.h., die mechanische Reinigung der Wurzeloberflächen und Zahnfleischtaschen mit Handinstrumenten. Dieser Schritt ist ein Bestandteil der kassenzahnärztlichen Versorgung.

Die Photothermische Therapie muss in den verbleibenden Taschen nach 7 Tagen, nach 3 6, und 12 Monaten wiederholt werden. Das Ziel dieser Behandlungsmaßnahmen besteht darin, eine Rückkehr Ihrer Zahnbettentzündung zu verhindern. Daher ist es sehr wichtig, dass Sie die vereinbarten Termine wahrnehmen.

Medikamente oder Medizinprodukte, von denen der Prüfarzt noch nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen oder verwenden. Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren. Auch Ihr Prüfarzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhalten, informiert werden. Sie erhalten einen Studenausweis, den Sie auch für den Notfall immer mit sich führen sollten.

#### **4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?**

Die Desinfektion der parodontalen Taschen spielt eine zentrale Rolle bei der Behandlung der Parodontitis. Sie ist ein fester Bestandteil der Parodontaltherapie. Wenn Sie an der Studie teilnehmen, bekommen Sie im Rahmen der Standardtherapie (antiinfektiöse Parodontaltherapie) die antibakterielle und entzündungshemmende Wirkung der photothermischen Therapie mit Laser. Es ist eine innovative Methode, bei der Zahnwurzeloberflächen durch einen photochemischen Prozess dekontaminiert werden. Darüber hinaus, könnte die Laserbehandlung mit Substanzen wie Indocyaningrün dazu beitragen, die Notwendigkeit einer systemischen Antibiotikagabe zu reduzieren. Somit dient die Studie auch unmittelbar den individuellen Interessen jedes einzelnen Patienten. Dennoch, da die Leistungsfähigkeit der Therapie noch nicht in klinischen Studien erwiesen ist, ist es auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht den erhofften Nutzen von der Lasertherapie haben. Auf jedem Fall bekommen Sie aber die Standardtherapie.

#### **5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Die Therapie mit Laserlicht wird nur durch geschulte und berechnigte Zahnärzte durchgeführt. Der Farbstoff ist mit dem A.R.C. Lasergerät FOX zur Behandlung zugelassen (A.R.C. Laser GmbH, Bessemerstrasse 14, 90411 Nürnberg). Die Poliklinik für Parodontologie verfügt über die notwendigen technischen Voraussetzungen für den Betrieb eines Lasers Klasse IV. Auch wenn die Energie des verwendeten Lasers gering ist, werden alle erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen, um eine mögliche Schädigung Ihrer Augen und Haut zu vermeiden.

Der Farbstoff liegt in Pulverform vor und wird mit destilliertes Wasser gelöst. Der Farbstoff wird auch bei Leberfunktionstests eingesetzt und wird dabei intravenös in Dosierungen bis zu 20 mg/kg Körpergewicht injiziert. Bei der intravenösen Anwendung wurden bislang keine toxischen Effekte beobachtet.

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sind aufgrund der lokalen Wirkung und der niedrigen Dosierung (max. 1 ml) keine Nebenwirkungen beobachtet worden oder zu erwarten. Die Einfärbung infektiösen Gewebes mit ICG ist gewollt und stellt keine Probleme dar. Einfärbung benachbarten Gewebes ist ohne Probleme verträglich. Das versehentliche Einfärben ist nach kurzer Zeit (max. 2 Stunden) nicht mehr sichtbar. Auch das versehentliche Verschlucken des Farbstoffes ist ungefährlich, da es im Verdauungstrakt nicht resorbiert wird. ICG wird in der Leber metabolisiert und nur über Leber und Gallenwege ausgeschieden.

Sollten dennoch Komplikationen auftreten, können es nur in einem sehr geringen Prozent vorkommen. In der medizinischen Literatur werden milden, mittelgradigen und schweren Nebenwirkungen berichtet. Diese betragen lediglich jeweils 0,15 %, 0,2 % und 0,05 %.

Alle unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen werden dokumentiert und bezüglich der Häufigkeit und Schwere ausgewertet.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die

im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

**6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?**

Zur Behandlung Ihrer Erkrankung steht die Standardtherapie, die Anti-infektiöse Parodontaltherapie ohne Lasertherapie zur Verfügung. Diese Anti-infektiöse Parodontaltherapie beinhaltet die Professionelle Zahnreinigung und die Reinigung der Zahnfleischtaschen mit Hand- und Ultraschallinstrumente.

**7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?**

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem teilgenommen haben.

Beim Vorliegen der nachfolgend genannten Symptome / Erkrankungen müssen die Patienten von der Studie ausgeschlossen werden:

Starke Raucher

Patienten mit systemischen Erkrankungen mit Gerinnungsstörungen, Infektionskrankheiten oder Immundefekte

Patienten mit chronischem Nierenversagen

Parodontitis Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studie

Einnahme von Antibiotika innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studie

**Schwangere Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**. Diese Maßnahme dient lediglich zur Sicherheit der Schwangerschaft, obwohl es keine gesundheitlichen Schäden oder Komplikationen sowohl für die Frau noch für den Ungeborenen zu erwarten wären.

Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

### **8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung. Ein großer Vorteil für Sie ist, dass durch die Teilnahme an der Studie Sie die Lasertherapie ohne zusätzlichen Kosten bekommen werden.

Dennoch entstehen für Sie einige geringe zusätzlichen Kosten, die normalerweise ohnehin zu einer systematischen Parodontistherapie gehören:

€ 120,- 2x mikrobiologischen Proben (1x am Anfang und 1x am Ende der Behandlung)

€ 300,- 3x Professionelle Zahnreinigung

## **9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?**

Bei der klinischen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

## **10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?**

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

## **11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

## **12. Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein

Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Die gesetzlichen Bestimmungen enthalten nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

### **13. Was geschieht mit meinen Blutproben/Gewebeproben/Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren (*an die jeweilige Studie anpassen*)?**

Die Blutproben/Gewebeproben/Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren werden nach Abschluss der Prüfung in folgender Weise verwendet/aufbewahrt: in der Poliklinik für Parodontologie in pseudoanonymisierter Form für eine Dauer von 15 Jahren.

### **14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

#### **Beratungsgespräche an der Prüfstelle**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt, um weitere Fragen im

Zusammenhang mit der klinischen Prüfung zu klären. Auch Fragen, die Ihre Rechte und Pflichten als Patient und Teilnehmer an der klinischen Prüfung betreffen, werden gerne beantwortet.

**Prüfstelle:** Poliklinik für Parodontologie, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Justus-Liebig-Universität, Giessen, Schlangenzahl 14, 35392 Giessen  
Tel.: 0641 99 46192  
Fax.: 0641 99 46189  
**Prüfarzt: Prof. Dr. Jose Gonzales**

**Antimikrobielle photothermischen Therapie unter Verwendung von Indocyaningrün (ICG) und Laserlicht bei Patienten mit chronischer Parodontitis**

**Einwilligungserklärung**

.....  
.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am .....

Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
.....

Name der Ärztin / des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfprodukt und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt

worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

**Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei/in ..... (*Institution/Ort der Aufzeichnung angeben*) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
  - a) an ..... , den Auftraggeber oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
  - b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an ..... , den Auftraggeber und die zuständige Landesbehörde.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden

kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).
5. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....

.....

Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten klinischen Prüfung  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und  
-Einwilligung (*sofern zutreffend: sowie die  
Versicherungsbedingungen*) habe ich erhalten. Ein  
Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

Datum

Unterschrift

des

**Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die  
Einwilligung des Patienten eingeholt.

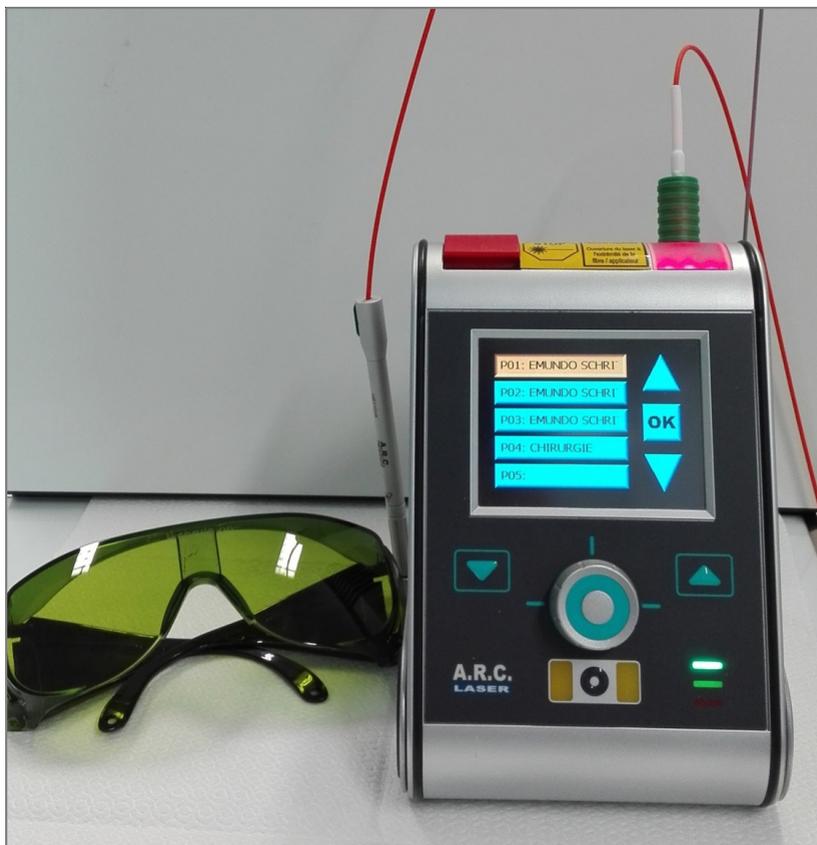
.....  
.....

Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....  
.....  
Datum

Unterschrift des  
aufklärenden  
**Prüfztes/der  
Prüfzrtin**

### C.3 A.R.C. Lasergerät FOX



**Abbildung 27:** A.R.C. Lasergerät FOX

## Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit

verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

---

Ort, Datum

Unterschrift

## Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Prof. Dr. José Gonzales für die Überlassung des Themas und die zu allen Zeiten professionelle Betreuung und Unterstützung.

Außerdem möchte ich Prof. Dr. Jörg Meyle herzlich für die Ermöglichung der klinischen Studie im Rahmen meiner Dissertation und für die Unterstützung bei der Durchführung danken.

Des Weiteren danke ich meinen Freunden und all meinen Kolleginnen und Kollegen sowie sämtlichen Mitarbeitern der Poliklinik für Parodontologie der Justus-Liebig-Universität, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Ebenso möchte ich mich bei allen Studienteilnehmern herzlich bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie, die mir immer beisteht.