

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Poliklinik für Parodontologie, Präventive Zahnmedizin und Zahnerhaltung

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Beikler

Pflanzliche Wirkstoffe in der Parodontitis-Therapie - eine systematische Literaturstudie, Pflanzen und Wirkstoffe mit Anfangsbuchstaben G bis Z

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Dr. med. Stefan Burghardt
aus Siegen

Hamburg 2025

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 16.04.2025

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas
Eschenhagen**

**Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Thomas
Beikler**

Zusammenfassung

Hintergrund: Pflanzen werden in der Zahnmedizin seit Jahrtausenden auf vielfältige Weise therapeutisch genutzt. Zu pflanzlichen Therapeutika in der Parodontitis (PAR)-Therapie fehlen hingegen breite Übersichtsarbeiten. Die vorliegende Arbeit bietet eine Literaturlauswertung vorhandener Studien zu pflanzlichen Wirkstoffen in der PAR-Therapie mit den Anfangsbuchstaben G-Z (0-F wurden von einem anderen Doktoranden bearbeitet).

Material & Methode: Systematische Kombination aus Datenbank-Recherche (*PubMed* u. a.) mit manueller Suche in den Volltexten und Literaturverzeichnis der Datenbanktreffer. Eingeschlossen wurden von Anfang 2002 bis Ende 2019 veröffentlichte Arbeiten. Deren Ergebnisse wurden außerdem den neuesten Studien aus 2020-2022 gegenübergestellt. Extrahiert und bewertet wurden Studienarten, klinische Parameter der PAR, relevante Bakterien inkl. antibakteriell wirksamer Konzentrationen sowie pathophysiologische Komponenten wie Zytokine.

Ergebnisse: Aus 2002 bis 2019 konnten 156 Artikel mit 534 Tests an 433 unterschiedlichen Pflanzen / Wirkstoffen (P / W) eingeschlossen werden. 70,8 % der erhaltenen Tests waren Zelltests; Tierversuche und Humanstudien machten jeweils etwa 10% der Tests aus. 84,3 % aller Wirkstoffe waren nur einmal getestet worden. Die am häufigsten getesteten P / W waren Resveratrol, *Vaccinium macrocarpon* Aiton (nicht-dialysierbares Material) und *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel. Deutliche Hinweise auf Wirksamkeit gegen Komponenten der PAR ergaben sich u. a. bei Resveratrol, *Psidium guajava* L. und *Vaccinium myrtillus* L. Bei PAR-Bakterien dominierten Untersuchungen zu *Porphyromonas gingivalis* und *Fusobacterium nucleatum*. Eine große Anzahl an Untersuchungen gab es außerdem zu IL-1 β , IL-6, MMP und TNF- α . Dabei ergab sich jeweils ein gemischtes Bild aus Substanzen mit Wirksamkeit und solchen ohne Effekt. Über Untersuchungen zu klinischen Parametern der PAR bei Menschen wurde nur in wenigen Veröffentlichungen berichtet. Hinweise auf Toxizitäten gab es in 13 Zellversuchen und vereinzelt bei Tierversuchen. Bei Humanstudien wurde lediglich in einem Fall über einen unangenehmen Geschmack berichtet. Die Ergebnisse aus 2020-2022 (34 Artikel) harmonisierten mit jenen des ersten Studienzeitraums.

Diskussion: In den untersuchten Studienzeiträumen zeigt sich, dass bis in die Gegenwart ein breites Spektrum pflanzlicher Wirkstoffe hinsichtlich therapeutischen Potenzials bei PAR untersucht wird. Viele Substanzen weisen Wirksamkeit gegen PAR-Bakterien und PAR-Komponenten, insbesondere Zytokine auf. Andererseits scheint keine Substanz kurz vor breiter klinischer Einführung zu stehen. Vorteile der Arbeit sind der lange Studienzeitraum und die große Zahl ausgewerteter Studien und erfasster Wirkstoffe. Zudem werden die Effekte der Wirkstoffe auf zahlreiche PAR-Komponenten im Detail aufgeschlüsselt. Grenzen stellen die Dominanz von Zellversuchen sowie der hohe Anteil von nur einmal getesteten P / W dar. Insgesamt ist das der Literatur zu entnehmende Evidenzniveau als gering zu bezeichnen.

Schlussfolgerung: Zukünftig sollten nach erfolgreichen Zellstudien unterschiedlicher Autoren zügig Tierversuche und schließlich Humanstudien angestrebt werden. Zudem ist ein breites PAR-bakterielles Spektrum zu empfehlen. Die Arbeit schließt mit Empfehlungen für Anschluss-Studien.

Abstract

Background: Plants have been used therapeutically in dentistry in a variety of ways for thousands of years. On the other hand, there is a lack of broad reviews on herbal therapeutics in periodontal therapy. The present work offers a literature review of existing studies on herbal active ingredients in periodontal therapy with the initials G-Z (0-F were analyzed by another doctoral student).

Material & Methods: Systematic combination of database research (*PubMed* and others) with manual search in the full texts and bibliographies of the database hits. Included were works published from 2002 to 2019. Their results were also compared with the latest studies from 2020-2022. Study types, clinical parameters of periodontitis, relevant bacteria including antibacterial effective concentrations, as well as pathophysiological components such as cytokines were extracted and evaluated.

Results: From 2002 to 2019, 156 articles with 534 tests on 433 different plants / active ingredients could be included. 70.8% of the tests found were cell tests; animal experiments and human studies each accounted for about 10% of the tests. 84.3% of all active ingredients had only been tested once. The most commonly tested plants / active ingredients were resveratrol, *Vaccinium macrocarpon* Aiton (non-dialyzable material) and *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel. Clear indications of efficacy against components of periodontitis were found in resveratrol, *Psidium guajava* L. and *Vaccinium myrtillus* L., among others. In bacteria, studies on *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* dominated. A large number of studies have also been carried out on IL-1 β , IL-6, MMP and TNF- α . In each case, the result was a mixed picture of substances with efficacy and those without effect. Studies on clinical parameters of periodontitis in humans were reported in only a few publications. There were indications of toxicities in 13 cell experiments and occasionally in animal experiments. In human studies, only an unpleasant taste was reported once. The results from 2020-2022 (34 articles) harmonized with those of the first study period.

Discussion: In the study periods examined, it can be seen that a broad spectrum of herbal active ingredients has been investigated with regard to therapeutic potential in periodontitis. Many substances are effective against relevant bacteria and components of periodontitis, especially cytokines. On the other hand, no substance seems to be on the verge of widespread clinical adoption. Advantages of the work are the long study period and the large number of evaluated studies and recorded active ingredients. Limitations are the dominance of cell experiments as well as the high proportion of plants / active ingredients that have only been tested once. Overall, the level of evidence in the literature can be described as low.

Conclusion: In the future, animal experiments and finally human studies should be pursued promptly after successful cell studies by different authors. In addition, a broad bacterial spectrum of periodontitis is recommended. The work concludes with recommendations for follow-up studies.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	3
<i>Abstract</i>	4
Inhaltsverzeichnis	5
1 Einleitung	1
Inhalt	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1.1 Historische Beispiele für die Verwendung von Pflanzen in der Zahnheilkunde..	4
1.2 Parodontitis	6
1.3 Notwendigkeit einer systematischen Übersichtsarbeit.....	81
1.4 Fragestellungen der Studie	83
2 Material und Methode.....	84
Inhalt	84
2.1 Ethische und rechtliche Beratung	85
2.2 Studientyp	85
2.3 Studienkonzept	85
2.4 Auswertungen	91
2.5 Studienzeitraum 2020-2022	93
2.6 Verwendete Software.....	94
3 Ergebnisse	95
Inhalt	95
3.1 Recherche	97
3.2 Testarten.....	101
3.3 Wirkstoffe und ihre Tests	103
3.4 PAR-Komponenten	120
3.5 Klinische Parameter	153

3.6	Toxizitäten.....	156
3.7	Zellarten und Versuchstiere.....	159
3.8	Statistische Berechnungen.....	160
3.9	<i>Gender Medicine</i>	161
3.10	Studienzeitraum 2020-2022	161
4	Diskussion	175
	Inhalt	175
4.1	Recherche	177
4.2	Testarten.....	181
4.3	Wirkstoffe und ihre Tests	181
4.4	PAR-Komponenten	189
4.5	Klinische Parameter	212
4.6	Toxizitäten.....	216
4.7	Zellarten und Versuchstiere.....	218
4.8	Statistische Berechnungen.....	219
4.9	<i>Gender Medicine</i>	220
4.10	Studienzeitraum 2020-2022	221
4.11	Vorteile und Grenzen	225
4.12	Denkbare Anschlussuntersuchungen	229
4.13	Beantwortung der Fragen der Studie	230
4.14	Anregungen für wissenschaftliche Autorinnen	234
4.15	Ausblick - Zukunft solcher Literaturstudien in einer Zukunft mit AI	237
5	Anhang	240
	Inhalt	240
5.1	Ergänzende Tabellen	241
5.2	Synopsis der Vorschläge für weitere Studien	285

5.3	Tabellenverzeichnis	298
5.4	Abbildungsverzeichnis	301
5.5	Eingeschlossene Artikel	302
5.6	Literaturverzeichnis	336
5.7	Reproduktionslizenzen	368
Danksagung		370
Lebenslauf		
Eidesstattliche Erklärung		

1 Einleitung

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
1.1 Historische Beispiele für die Verwendung von Pflanzen in der Zahnheilkunde ..	4
1.2 Parodontitis	6
1.2.1 Entwicklung der Theorien zur Ätiologie.....	6
1.2.2 Gegenwärtige Konzepte zum Pathomechanismus	7
1.2.3 Komponenten	10
1.2.3.1 PAR-Bakterien	10
1.2.3.2 Nicht-bakterielle Erreger	19
1.2.3.3 Osteoblasten und Osteoklasten.....	19
1.2.3.4 Osteoprotegerin	20
1.2.3.5 Zytokine	22
1.2.3.6 Matrix-Metalloproteinasen	26
1.2.3.7 NF-κB	28
1.2.3.8 Prostaglandin E ₂	29
1.2.3.9 Genetische Veränderungen	30
1.2.4 Klassifikationen.....	31
1.2.4.1 Vorbemerkung.....	31
1.2.4.2 Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN).....	32
1.2.4.3 5th European Workshop in Periodontology	33
1.2.4.4 Case definitions der Centers for Disease Control	33
1.2.4.5 AAP/EFP-Klassifikation von 2018	34
1.2.5 Zahnmedizinische Relevanz.....	37
1.2.5.1 Epidemiologie.....	37
1.2.5.2 Zahnverluste	42
1.2.5.3 Weitere	47

1.2.6	Allgemeinmedizinische Bezüge	48
1.2.6.1	Die Hamburg City Health Study	48
1.2.6.2	Diabetes mellitus	50
1.2.6.3	Kardiovaskuläre Erkrankungen	54
1.2.6.4	Nierenerkrankungen.....	57
1.2.6.5	Rauchen	59
1.2.6.6	Alzheimer-Demenz	59
1.2.6.7	Asthma.....	60
1.2.6.8	Immunologische Erkrankungen	60
1.2.6.9	COVID-19	60
1.2.6.10	Malignome.....	65
1.2.6.11	Veränderungen von laborchemischen Werten.....	66
1.2.6.12	Sonstiges	68
1.2.7	Diagnostik	71
1.2.8	Therapie	72
1.2.8.1	Geschlossenes Vorgehen	73
1.2.8.2	Offenes Vorgehen	74
1.2.8.3	Antibiose.....	75
1.2.8.4	Situation in Deutschland	77
1.2.8.5	Aktuelle Erfolgsaussichten.....	79
1.2.9	<i>Gender-Medicine</i>	80
1.3	Notwendigkeit einer systematischen Übersichtsarbeit.....	81
1.4	Fragestellungen der Studie	83

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung Auflösung

Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
AAP	<i>American Academy of Periodontology</i>
BOP	<i>Bleeding on Probing</i>
CAL	<i>Clinical Attachment Level</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CHX	Chlorhexidin
CI	<i>Confidence interval</i>
DMS V	Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie
Fn	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
HbA1c	Hämoglobin A _{1c}
H	<i>Humanversuch</i>
HCHS	<i>Hamburg City Health Study</i>
kU	kein (statistisch signifikanter) Unterschied
LPS	<i>Literaturauswertung</i>
LPS	Lipopolysaccharide
M	Kombination von Versuchsarten ("Mehrere")
MBC	<i>Minimum Bactericidal Concentration</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MIC	<i>Minimal Inhibitory Concentration</i>
MMP	Matrix-Metalloproteinase
nb	nicht bestimmt
NF-κB	<i>Nuclear Factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
OPG	Osteoprotegerin
OPT	Orthopantomogramm
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAR	Parodontitis
PDL	<i>Periodontal Ligament</i>
Pg	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
Pi	<i>Prevotella intermedia</i>
RANK(L)	<i>Receptor Activator of NF-κB (Ligand)</i>
SGI	Subgingivale Instrumentierung = SRP = <i>Scaling and Root Planning</i>
ST	Sondierungstiefe
T	Tierversuch
Tf	<i>Tannerella forsythia</i>
Td	<i>Treponema denticola</i>
UPT	Unterstützende Parodontitis-Therapie
Z	Zellstudie

1.1 Historische Beispiele für die Verwendung von Pflanzen in der Zahnheilkunde

Kennen Sie ihn noch – diesen typischen, blumigen „Zahnarztpraxis-Geruch“? Falls Sie jetzt in etwa denken: „Klar. Eine meiner ersten Erinnerungen an Zahnarztbesuche!“, gehören Sie vermutlich wie der Autor (*1976) schon zu den etwas „gesetzteren“ Jahrgängen; falls Ihnen eher „Keine Ahnung, wovon er schreibt – bei meiner Zahnärztin noch nie etwas...“ durch den Kopf ging, wahrscheinlich eher zu *Generation Y* oder jünger.

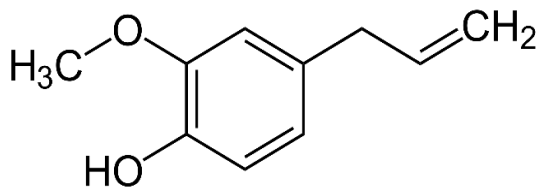


Abbildung 1: Strukturformel
von Eugenol (2009)
(gemeinfrei)

Sollten sie sich erinnern, kann es gut sein, dass es dabei um den markanten Geruch von Eugenol aus dem **Gewürznelkenbaum** [*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry)] (*Costa et al.*, 2019; *Patel et al.*, 2021) geht. Lange Zeit war es wegen seiner entzündungshemmenden, schmerzstillenden und antimikrobiellen Eigenschaften (*Nisar et al.*, 2021; *Takahashi et al.*, 2021; *Taleuzzaman et al.*, 2021) äußerst beliebt in der Schmerz- und Notfallbehandlung, z. Bsp. bei trockener Alveole (*Chaurasia et al.*, 2017).

Heutzutage hingegen ist sein Stellenwert gering. Dies ist v. a. auf das Aufkommen von Kompositfüllungen und adhäsiv befestigten Restaurationen zurückzuführen. Denn wie sich leider herausstellte, „bekämpft“ Eugenol neben Bakterien und Schmerzen auch adhäsive Bindungen, und zwar sowohl *Primer-Bonding*-Systeme in der restaurativen Zahnheilkunde (*Pires et al.*, 2018) als auch *Sealer* in der Endodontie (*Rached-Junior et al.*, 2014). Zudem hat es sich *in vitro*-Versuchen als zelltoxisch erwiesen (*Kwon et al.*, 2014).

Dennoch: Offensichtlich spielen in der Zahnheilkunde bis in die Gegenwart nicht nur pharmazeutisch-chemische, sondern auch pflanzliche Substanzen eine gewisse Rolle.

Und dies ist kein neues Phänomen: Schon aus vorchristlicher Zeit sind z. Bsp. aus dem Alten Ägypten Zahnfüllungen mit Pflanzensamen überliefert.¹

Im Rahmen der **Ayurveda**-Medizin wurden Pflanzen zur Verbesserung von Mundhygiene und Zahngesundheit ebenfalls bereits vor Jahrtausenden verwendet (*Gupta et al.*, 2015). Im historischen China kamen u. a. Wurzeln von *Glycyrrhiza* (Süßholzer), *Ginseng* (die „Kraftwurzel“), *Scutellaria* (Helmkräuter) und Minze zur Behandlung verschiedener oraler und dentaler Beschwerden zum Einsatz (*Kubo et al.*, 2001).

Der Gebrauch von Miswak von *Salvadora persica* L. zur Zahnreinigung wurde bereits vom Propheten *Mohammed* empfohlen (*Al-Bayaty FH*, 2010).

Für Sri Lanka gilt ebenfalls der Einsatz pflanzlicher Wirkstoffe in der Zahnheilkunde seit mindestens 2000 Jahren als gesichert, z. Bsp. von *Piper nigrum* L. (Schwarzer Pfeffer), *Syzygium aromaticum* L. (Gewürznelke) (!), *Terminalia chebula* Retz. oder *Zingiber officinale* ROSCOE (Ingwer) (*Howshigan et al.*, 2015).

Für Europa berichten *Bifulco et al.* über die **Medizinschule von Salerno** in Italien (*Bifulco et al.*, 2016): Diese lasse sich bis ins 9. Jahrhundert n. Chr. zurückverfolgen. Ihre Hochzeit habe sie im Langobarden-Reich zwischen dem 10. und 13. Jahrhundert erlebt. Von dort sei zunächst eine pflanzliche Behandlung des „Zahnwurms“ (damaliges Konzept der Karies-Ätiologie) überliefert: Und zwar sei Dampf von *Hyoscamus niger* L. (**Schwarzes Bilsenkraut**) mittels eines konischen Rohres in den Zahndefekt geleitet worden. Diese Therapie sei kein Novum gewesen, sondern bereits u. a. kurz nach der Zeitenwende von *Celsus* und *Dioskurides*, eines griechischen Arztes, der im Römischen Reich lebte, überliefert gewesen.

Eine besondere Persönlichkeit der Schule von Salerno sei *Trotula* gewesen. Sie habe, ungewöhnlich für ihre Zeit, als praktische Ärztin praktiziert. Dabei habe sie auch aus parodontologischer Sicht interessante Behandlungen empfohlen:

- Über den Tag verteilt das Kauen aromatischer Kräuter wie Minze und Eukalyptus, u. a. zur Reinigung des Zahnfleisches.

¹ Ein verfeinertes Verfahren mit einer Mischung aus Bilsenkrautsamen (Füllmaterial) und Mastix (Klebstoff) wurde sogar noch bis in die 1920er Jahre verwendet Flemming G, B. T. (2000). Zahnheilkunde einst und jetzt, eine faszinierende Geschichte. *ZahnRat*(29).

- Bei Gingivitis und Halitosis Bestreichen der entzündeten Gingiva mit einem Präparat, welches neben anorganischen Substanzen wie Kalziumoxid und Schwefel u. a. Kürbis und Pfeffer, die zuvor mit in Essig gekochtem *Verbascum thapsus* L. (Kleinblütige Königskerze) gewaschen worden waren, enthalten habe.
- Absinth (*Artemisia absinthium* L.; Wermutkraut) gegen Halitosis und Lippenentzündungen.²

Ergänzend, da zwar jedenfalls eukaryotischen, aber nicht sicher pflanzlichen Ursprungs [dafür: Schlussfolgerung aus (Gilmour, 2023) (vorhandene Photosynthese); dagegen (Coelho & Cock, 2020) (eigenständige „Supergruppe“)], sei für Gegenwart und jüngere Vergangenheit noch der Einsatz von **Alginat** aus Braunalgen (*Phaeophyceae* Kjellm.) als Abformmaterial genannt. Hierbei wird die organische Substanz (Alginsäure) allerdings nicht unmittelbar verwendet, sondern in ein wasserlösliches Salz überführt (Cervino et al., 2018).

1.2 Parodontitis

1.2.1 Entwicklung der Theorien zur Ätiologie

Page wies darauf hin, dass man ursprünglich bereits im **19. Jahrhundert** von einer bakteriellen Ursache der PAR ausgegangen sei, diese dann aber wieder vergessen worden sei (Page et al., 1978).

Spätere Arbeiten sahen die Ursache der PAR dann in einer Irritation des parodontalen Gewebes (Weinmann, 1952). Diese könne einerseits **mechanisch**, zum Beispiel im Rahmen einer Dysgnathie (Heyden, 1954) oder durch Okklusionsstörungen (Ramfjord & Ash, 1981), bedingt sein. Mikrobiologische Faktoren wurden jedoch ebenfalls frühzeitig diskutiert (Gängler, 1989; Kudish, 1972).

Im Verlaufe der Jahrzehnte wurden wieder zusehends **bakterielle** Auslöser betont (Nishihara & Koseki, 2004; Nunn, 2003; Van Dyke, 2009). Heute wird die PAR zumeist als chronische entzündliche Erkrankung, die mit einer Störung der Plaque-Komposition zusammenhängt, durch mehrere Krankheitsfaktoren beeinflusst ist und zur

² Die Ausführungen seit dem letzten Zitat beziehen sich allesamt auf jenes.

progredienten Destruktion des parodontalen Gewebes führt, definiert (*Papapanou et al.*, 2018b).

1.2.2 Gegenwärtige Konzepte zum Pathomechanismus

Ji et al. erläuterten den Pathomechanismus der PAR wie folgt: (*Ji et al.*, 2015):

Zunächst komme es zum Eindringen von in der Plaque kommensalen Bakterien in die Gingiva. Die hieran beteiligten Bakterien sind also nicht PAR-spezifisch. Sie sind nur insoweit parodontopathogen, als dass sie zu Gingivitis führen.

Normalerweise werden diese Bakterien durch das Immunsystem nach einiger Zeit wieder aus der Gingiva eliminiert, und die Invasion parodontopathogener Bakterien ist nicht möglich. Misslingt die beschriebene Elimination jedoch, können sich im Verlauf parodontopathogene Bakterien in der Gingiva etablieren, und zu einer stärkeren Entzündung führen, die der PAR entspricht.

Dies ist besonders problematisch bei längerem Bestehen der Plaque, weil sich dann der Anteil parodontopathogener Bakterien erhöht (*Meyle & Chapple*, 2015).

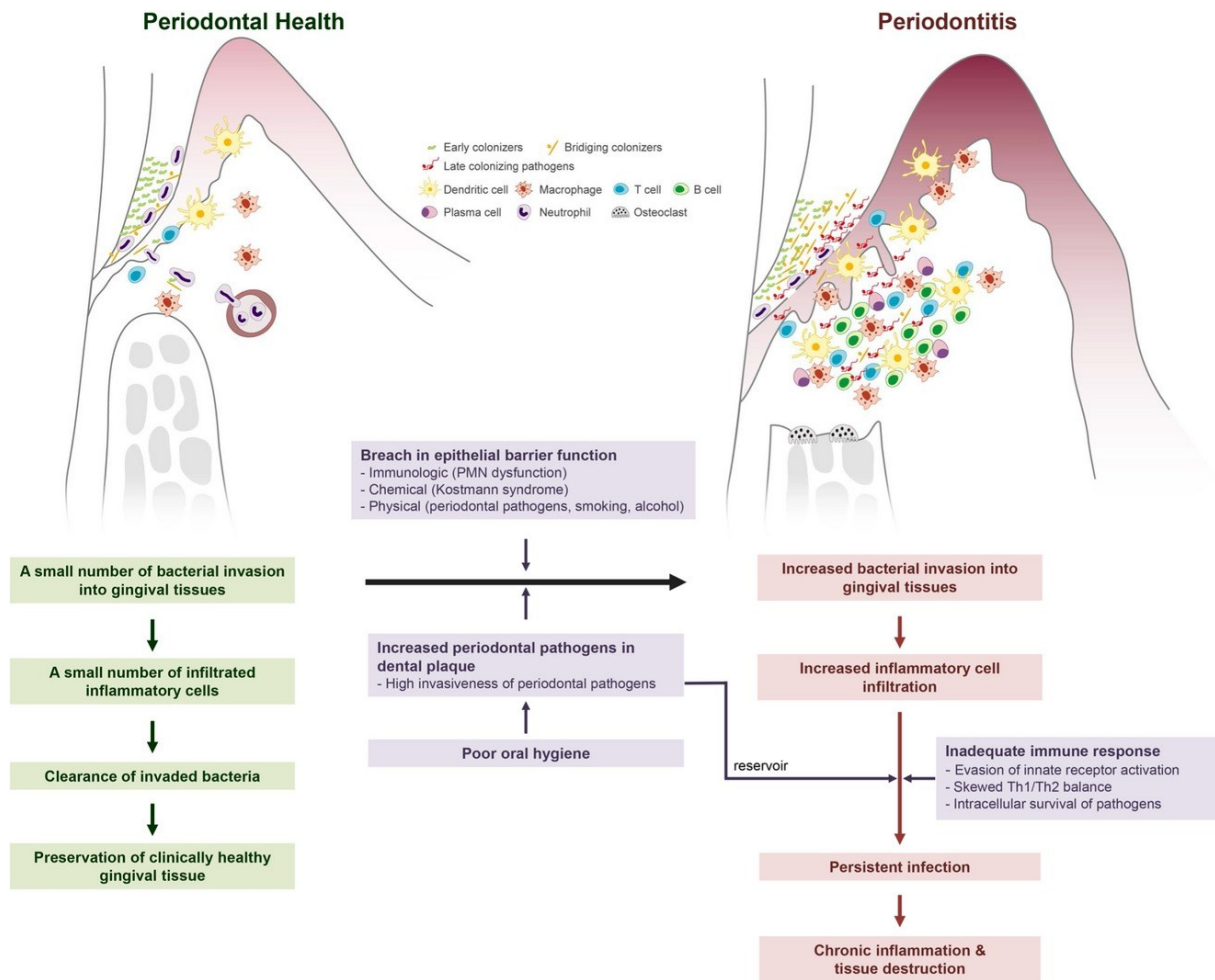


Abbildung 2: Von Ji et al. vorgeschlagenes Krankheitskonzept der PAR (Ji et al., 2015) ([Reproduktionslizenz](#))

Dieses Konzept ist allerdings nicht unumstritten. Andere Autoren, insbesondere Bartold und van Dyke, vertreten die sozusagen umgekehrte Ansicht, also, dass die Entzündung dem Eindringen von PAR-assoziierten Bakterien vorausgehe. Dem liege u. a. zugrunde, dass das Eindringen von Bakterien über gesunde Basalmembranen ins Bindegewebe *in vivo* bisher nicht bewiesen werden konnte (Bartold & Van Dyke, 2019). Allgemein seien für die PAR wirtsspezifische Faktoren der Immunreaktion auf Bakterien entscheidend (Bartold & Van Dyke, 2013) (Meyle & Chapple, 2015) statt klassischer PAR-Bakterien (Scannapieco & Dongari-Bagtzoglou, 2021).

Pathogenesis of Human Periodontitis?

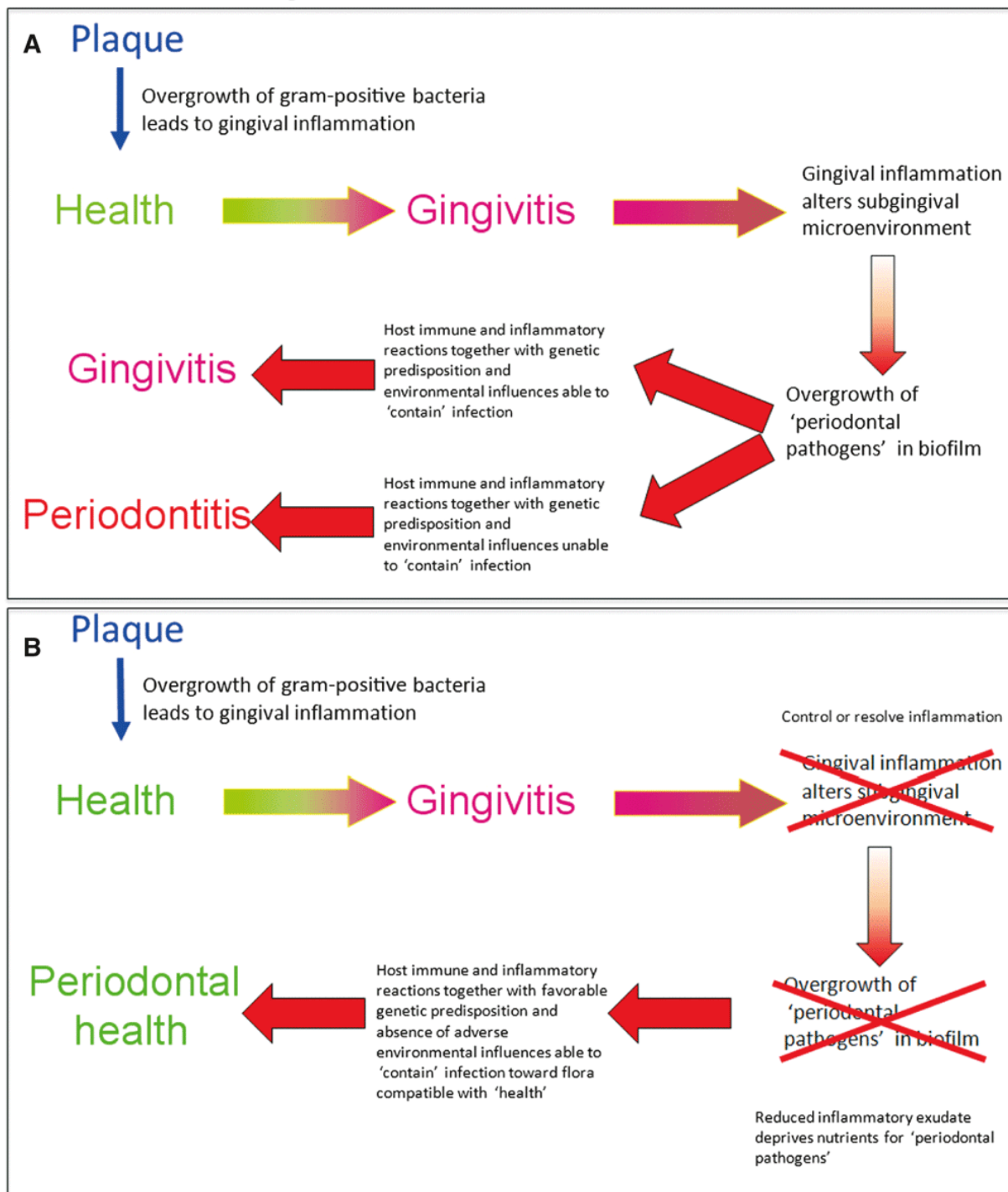


Abbildung 3: Von von Bartold & van Dyke vorgeschlagenes Krankheitskonzept der PAR (Bartold & Van Dyke, 2013) ([Reproduktionslizenz](#)) A) Dieses Konzept betont die Rolle des Wirts im Rahmen der PAR. B) Mögliche Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch antientzündliche Therapie.

1.2.3 Komponenten

1.2.3.1 PAR-Bakterien

1.2.3.1.1 Allgemeines

Socransky et al. untersuchten 1998 in einer klassischen Studie³ den subgingivalen Biofilm von PAR-Patienten und Gesunden im Hinblick auf DNA-Ähnlichkeiten und Anordnung einer Auswahl von 32 Bakterienarten (Socransky et al., 1998).

Im ersten Schritt wurden Bakterien mit einer DNA-Übereinstimmung von $\geq 60\%$ in sogenannte „Komplexe“ zusammengefasst.

Über das Probandengut ließen sich dabei insgesamt fünf Komplexe von Bakterien bilden. Diese traten in PAR-Sites häufiger zusammen auf als ihre einzelnen Mitglieder ohne die anderen Vertreter des Komplexes. Die Komplexe wurden mit Farben bezeichnet.

Zwei Komplexe waren besonders stark mit PAR assoziiert: Der rote und der orangene Komplex, wobei letzter zwei Untergruppen hatte. Zum **roten Komplex** gehörten *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Tannerella forsythia*⁴.

³ Stand 12.12.2022 1456 Zitate.

⁴ Bezeichnung n der Original-Arbeit von Socransky et al.: „*Bacteroides forsythus*“.

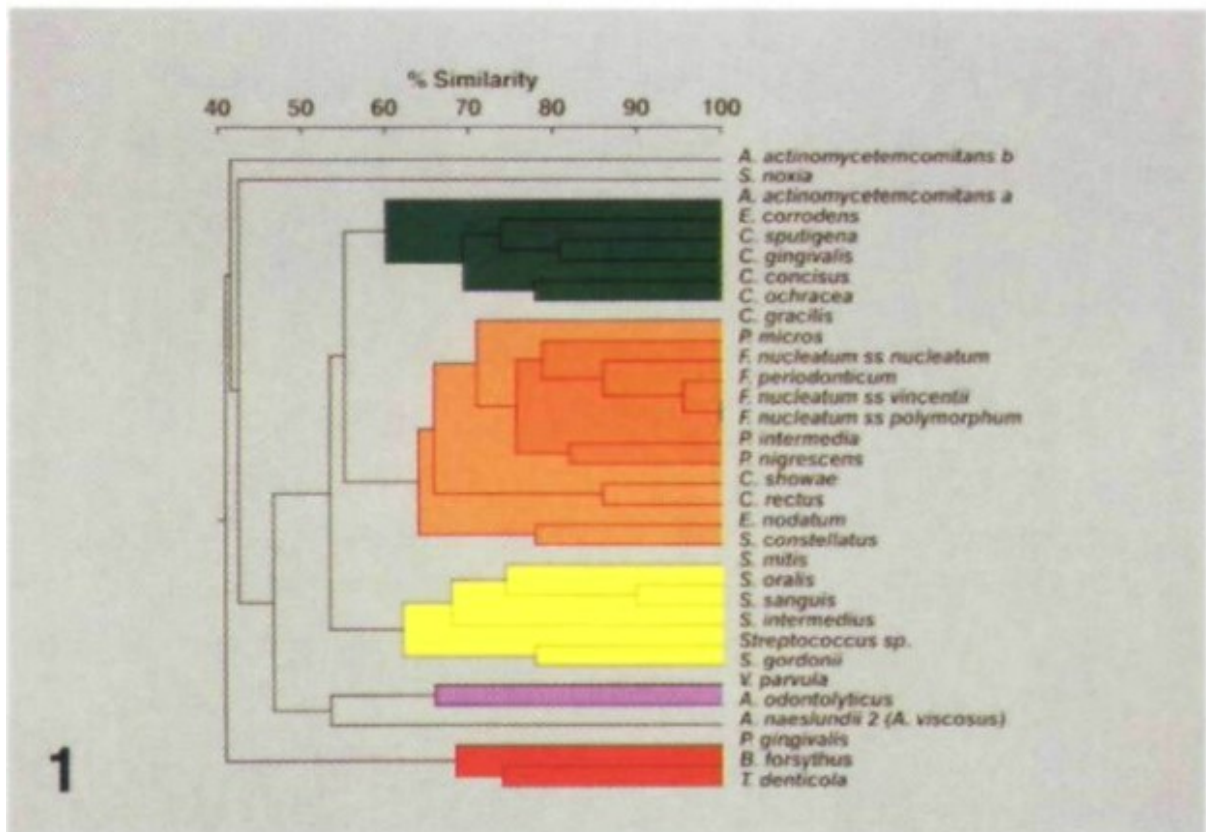


Abbildung 4: Das "Dendrogramm" aus der berühmten Studie von Socransky et al. (Socransky et al., 1998) ([Reproduktionslizenz](#)) Die Abbildung zeigt die Gruppierung von 32 subgingivalen Bakterien anhand genetischer Ähnlichkeiten. Am unteren Bildrand ist die bis heute als „roter Komplex“ bekannte Gruppe aus Pg, Tf und Td zu erkennen.

Einzelne neue Arbeiten plädieren dafür, auch *Filifactor alocis* zum roten Komplex zu zählen, weil dieser bei parodontal Gesunden praktisch nicht vorkomme, und synergistisch zu *Pg* wirke (Balmasova et al., 2020; Henry et al., 2014). Hier bleibt allerdings noch abzuwarten, ob sich diese Einschätzung durchsetzen wird. Der **orangene** Komplex umfasste 12 Bakterienarten, u.a. Subspezies von *Fusobacterium nucleatum* bzw. *periodonticum* und *Prevotella*. Das Auftreten beider Komplexe war miteinander assoziiert, und zwar so, dass der rote Komplex seltener ohne den orangenen Komplex auftrat als umgekehrt. Daraus wurde geschlossen, dass die Anwesenheit des orangenen Komplexes eine Voraussetzung für die Ansiedlung von Vertretern des roten Komplexes sei.

Im zweiten und dritten Schritt wurde Assoziationen zwischen den untersuchten Bakterienarten bezogen auf das Auftreten in PAR-Taschen und klinische Parameter (BOP und ST) untersucht.

Die Bakterien beider Komplexe traten in tiefen PAR-Taschen deutlich häufiger auf als bei flachen Sondierungstiefen. Der rote Komplex wies zudem eine starke Assoziation mit BOP auf.

Die Studie von *Socransky* weist zwar aus heutiger Sicht einige Limitationen auf, u.a. Überwiegen milder PAR-Ausprägungen (ST < 4 mm: 74%); unausgeglichene Geschlechterverteilung (Frauenanteil 57%) als Hinweis auf *selection bias* und keine Erläuterung, nach welchen Kriterien die 40 untersuchten Bakterien-Spezies ausgesucht worden waren.

Dennoch stellt sie eine klassische Arbeit dar, und die Rolle des roten wie orangenen Komplex im Pathomechanismus der PAR ist anerkannt.

Aus dem zuvor Gesagten ergibt sich im Umkehrschluss, dass sich **Aa** in der Veröffentlichung von *Socransky* nicht in den roten oder orangenen Komplex eingliedern ließ: Aa Serotyp a wurde zum „grünen Komplex“ gezählt, der v. a. nicht PAR-assoziierte Bakterien enthielt. Aa Serotyp b habe sich keinem Komplex zuordnen lassen. Aa ist allerdings als Ursache bei aggressiver PAR anerkannt (*Ardila & Bedoya-Garcia*, 2020; *Diaz-Zuniga et al.*, 2019; *Rebeis et al.*, 2019; *Witkowska et al.*, 2021). Bei chronischer PAR besteht eine Assoziation zu fortgeschrittenen Stadien („Periodontitis-B“) (*Damgaard et al.*, 2021; *Johansson et al.*, 2019).

Pflanzliche Wirkstoffe in der PAR-Therapie sollten daher bei mikrobiologischen Untersuchungen auf Wirksamkeit gegen Vertreter des roten, in zweiter Linie gegen Bakterien des orangenen Komplexes, sowie gegen Aa getestet werden.

Zu beachten ist weiterhin, dass es sich bei den beschriebenen PAR-Bakterien zwar um prominente und pathophysiologisch wichtige Invasoren handelt, sich das **orale Mikrobiom** bei PAR jedoch noch wesentlich breiter von Gesunden zu unterscheiden scheint. *Pozhitkov et al.* beschrieben insofern 29 verschiedene Bakterienspezies (*Pozhitkov et al.*, 2015). Außerdem dominierten in der Arbeit dieser Autoren bei Gesunden auch andere Bakterien als bei parodontal Erkrankten. Das orale Mikrobiom bei Gesunden

scheint nämlich v. a. aus einem kleinen Kreis von Bakterien zu bestehen. Die vorgenannten Autoren fanden insoweit 10 Genus bzw. Spezies, die bei Gesunden statistisch signifikant häufiger auftraten als bei PAR-Kranken.

Auch wenn es sich bei der PAR nicht um eine Erkrankung mit einem spezifischen bakteriellen Erreger handelt, ist jedenfalls davon auszugehen, dass sich in PAR-betroffenen *sites* etwa 1000 Mal so viel Bakterien befinden wie in gesundem Parodontium (Curtis *et al.*, 2020). Es handelt sich also in jedem Fall um eine Erkrankung mit höchster Belastung mit bakteriellen Erregern. Nachfolgend werden die hierbei zentralen Erreger näher vorgestellt.

1.2.3.1.2 Roter Komplex

1.2.3.1.2.1 *Porphyromonas gingivalis*

Pg ist ein kapselförmiges, anaerobes, gram-negatives Bakterium, welches auf Blutagar schwarze Kolonien bildet (W. Xu *et al.*, 2020).

Von Pg sind 4 Typen bekannt (Miyauchi *et al.*, 2021), wobei die Unterscheidung zum aktuellen Zeitpunkt allerdings keine klinische Relevanz hat.

Es zeichnet sich durch verschiedene Virulenzfaktoren aus (W. Xu *et al.*, 2020):

- **Fimbrien:** Bei diesen handelt es sich um dünne Anhängsel, die aus der äußeren Bakterienmembran ragen. Es gibt zwei Gruppen von Fimbrien mit distinkten Genen, nämlich lange FimA- und kurze Mfa1-Fimbrien. Sie bestehen aus unterschiedlichen Protein-Untereinheiten (Yoshimura *et al.*, 2009). Fimbrien verbessern zum einen die bakterielle Motilität, die Biofilm-Bildung, die Adhäsion an Wirtszellen und schließlich die Zellinvasion. Fimbrien fördern zum anderen die Differenzierung von Osteoklasten und verstärken ihre knöcherne Resorptions-Aktivität (Suzuki *et al.*, 2022). Die Genotypen fimA II und fimA IV werden heutzutage bei Patienten mit PAR als hoch-prävalent angesehen (Wang *et al.*, 2020)⁵.

⁵ Anders noch Beikler und Mitautoren Beikler, T., Peters, U., Prajane, S., Prior, K., Ehmke, B., & Flemmig, T. F. (2003). Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in Caucasians. *Eur J Oral Sci*, 111(5), 390-394. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2003.00065.x>, die keine Assoziation zwischen fimA-Genotypus und Schweregrad einer PAR feststellen konnten.

Für den Genotyp fimA II ließ sich eine Assoziation mit einem erhöhten PAR-Risiko als auch höheren BOP-Werten zeigen (B. Y. Wang et al., 2023).

- **Gingipains:** Dies sind Cystein-Proteasen, also Enzyme, die von Pg freigesetzt werden. Sie können Eiweiße des Wirts entweder am Arginin- oder am Lysin-Rest spalten. Vertreter der ersten Untergruppe heißen Rgp, solche der zweiten Untergruppe werden als Kgp bezeichnet (Wilensky et al., 2013). Für Rgp gibt es zwei Gene, rgpA und rgpB (W. Xu et al., 2020); das Gen für Kgp heißt schlicht kgp (Dou et al., 2015). Obwohl es zahlreiche Stämme von Pg gibt, sind die *Gingipains* jeweils hoch konserviert. *Gingipains* helfen Pg, der Immunantwort des Wirts auszuweichen, und verbessern daher die Überlebenschancen des Bakteriums (Abdi et al., 2017; Bao et al., 2014; Kadowaki et al., 2004).
- **LPS** von Pg unterstützen die parodontale Entzündung. Dies geschieht einerseits durch Förderung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 β , IL-6 und RANKL. Andererseits bewirken sie eine Zunahme der Zahl von Osteoklasten-Vorläuferzellen und der Knochenresorption durch reife Osteoklasten (Akkaoui et al., 2021).
- **Kapseln:** Es ließ sich feststellen, dass bekapselte Vertreter von Pg virulenter sind als solche ohne Kapseln (W. Xu).

Beikler et al. zeigten schon 2003, dass sich bezüglich rgpB bei natürlich vorkommenden Vertretern von Pg 5 verschiedene Genotypen finden lassen (Beikler, Peters, Ehmke, & Flemmig, 2003). Bei kgp waren es 2 unterschiedliche Typen. Bekannt sei, dass Pg, welches aus Proben von PAR-Patienten angezüchtet wurde, genetische Unterschiede zu Vertretern bei Gesunden aufweise.

Im selben Jahr konnte die gleiche Arbeitsgruppe insgesamt 5 wichtige fimA-Genotypen von Pg bei PAR-Patienten differenzieren; außerdem ließen sich zwei Subtypen sichern (Beikler, Peters, Prajaneh, et al., 2003). Am häufigsten waren die Typen I, II und IV. Diese Ergebnisse wurden kürzlich in der Studie einer anderen Arbeitsgruppe aus China bestätigt (Wang et al., 2020).

Gesichert ist außerdem, dass PAR-Patienten mehr Antikörper gegen Rgp als indirekten Hinweis auf die entsprechende Belastung entwickeln als Gesunde (de Vries et al., 2022).

Neben diesen sind als Virulenz-Gene noch **ragA** und ragB bekannt. Hierbei handelt es sich um Gene für Membranproteine von Pg mit zumindest partieller Virulenzfunktion (Nagano et al., 2007). Bunte et al. aus Hamburg interessierten sich diesbezüglich für Unterschiede zwischen Gesunden und PAR-Erkrankten. Als Beispiel ließ sich das ragB-Gen nicht bei Gesunden, aber bei 25% der an PAR erkrankten Teilnehmer nachweisen (Bunte et al., 2021). Allerdings ließ in dieser Arbeit keine pathologische Aktivität auf das Gen zurückführen.

Bei alldem bleibt allerdings festzuhalten, dass Pg nicht streng PAR-spezifisch ist, sondern grundsätzlich auch bei Gesunden anzutreffen ist (Ingalagi et al., 2020).

1.2.3.1.2.2 *Treponema denticola*

Td ist zunächst in der Lage, die Barrierefunktion von Epithelzellen durch eine Protease erfolgreich zu attackieren. *In vitro* benötigte das Bakterium in einer Studie von Kokubu et al. aus Tokio hierfür nur etwa 30 Minuten (Kokubu et al., 2022). *In vivo* kommt es hierdurch zu einer lokalen Entzündung als Beitrag zur PAR. Gleichzeitig kann das Bakterium die Abheilung der Läsion hydrolytisch aufhalten.

Td zeigt darüber hinaus eine ausgeprägte **Kooperation mit Pg**: Die Bakterien siedeln sich nicht nur benachbart an, auch enzymatisch profitieren sie voneinander: So setzen sie beispielsweise gemeinsam Glycin aus entsprechenden Peptiden frei, welches Td dann als wichtige Energiequelle nutzt. Kin et al. bewerteten die Interaktion 2020 als zumindest *in vitro* symbiontisches Verhalten bezüglich des Wachstums sowie Synergien bei der Virulenz (Kin et al., 2020). Die Flagellen von Td stellen dabei einen wichtigen Faktor bei der kooperativen Bildung des Biofilms mit Pg dar (Ng et al., 2019).

1.2.3.1.2.3 *Tannerella forsythia*

Bei *Tannerella forsythia* (Tf) handelt es sich um ein anaerobes und gram-negatives, spindelförmiges Bakterium. Es kann *in vivo* nicht längere Zeit alleine mit anderen Vertretern der eigenen Spezies existieren, sondern ist zur Nährstoffversorgung auf eine gemeinsame Besiedlung mit anderen Bakterien **angewiesen** (Hottmann et al., 2021).

Hierbei kommen verschiedene Bakterien in Frage, insbesondere ist aber auch an Pg zu denken (Bloch et al., 2017).

Die Abhängigkeit geht dabei so weit, dass die Virulenz von der Dichte der Bakterienansammlung abhängt. Interessanterweise ließ sich Tf in einigen Proben auch im kapillären Endothel finden. *Rajakaruna et al.* aus Tokio hielten daher eine systemische Streuung von Tf für möglich (*Rajakaruna et al.*, 2018).

Im Gegenzug unterstützt Tf z. Bsp. das Wachstum von Fn desselben Biofilms durch seine **β-Glukanase**-Aktivität. Durch diese wird letztlich Glukose freigesetzt, die auch Fn nutzen kann (*Honma et al.*, 2018).

1.2.3.1.3 Weitere

1.2.3.1.3.1 *Fusobacterium nucleatum*

Fusobacterium nucleatum (Fn) gilt als **opportunistisches** PAR-Bakterium (*Y. Chen, Z. Huang, et al.*, 2022; *Y. Chen, T. Shi, et al.*, 2022).

Der Zeitbedarf für eine Kolonisation von Fn liegt vermutlich etwa im Mittelfeld (*Kolenbrander et al.*, 2002).

In vitro zeigte es nach längerer Inkubation auch zytotoxische Eigenschaften auf Mäuse-Makrophagen (*De Andrade et al.*, 2021). Eine Zytotoxizität auf humane gingivale Epithelzellen wurde in einer anderen Studie allerdings verneint (*Ji et al.*, 2010).

Bei gingivalen Fibroblasten war die Fähigkeit zur Zellinvasion durch Fn sowohl deutlich effektiver (ca. Faktor 20; nahezu bei 100% der angebotenen Zellen) als auch effizienter (ca. Faktor 180!) als bei Pg (*Jang et al.*, 2017).

Bei humanen gingivalen Epithelzellen war der Unterschied hier geringer, jedoch die Invasivität von Fn auch höher als bei Pg sowie zahlreicher anderer oraler Bakterien (*Ji et al.*, 2010).

Für diese Zellform zeigten sich in schließlich einer anderen Studie auch eine Steigerung der Apoptose-Wahrscheinlichkeit, der Produktion von intrazellulären reaktiven Sauerstoffvertretern und von entzündungsfördernden Zytokinen (*Kang et al.*, 2019).

In vivo ließ sich, ähnlich wie bei Tf, zeigen, dass sich Fn bei Vorliegen einer PAR neben dem Ort der primären Entzündung auch im Blutkreislauf finden kann (*Stokowa-Soltys et al.*, 2021). Dadurch könnte das Bakterium prinzipiell neben einer PAR auch systemische Erkrankungen bewirken oder fördern.

Zwischen FN und Pg wurden weiterhin interessante Formen des gegenseitigen Nutzens festgestellt: Zunächst wurde eine Koaggregation beschrieben, bei der das LPS von Pg als vermittelnder Rezeptor dient (*Rosen & Sela, 2006*).

Weiterhin förderte Fn in einer anderen Studie die Zellinvasivität von Pg in orale Epithelzellen. Die diesbezügliche "Zusammenarbeit" hatte jedoch insofern Grenzen, als dass Pg umgekehrt die Zellinvasivität von Fn behinderte, und sich hierzu toxischer Substanzen aus Membranvesikeln bediente (*Z. Zhang et al., 2022*).

Eine Zusammenlagerung wurde auch mit verschiedenen Stämmen von Td beschrieben, wobei dies hier durch ein Lectin vermittelt werde (*Rosen et al., 2008*).

Abschließend ist laut *Parhi et al.* aus 2020 bei Fn sogar von einer Assoziation zu mehreren Karzinomen, u. a. Darm- und Brustkrebs, auszugehen (*Parhi et al., 2020*).

1.2.3.1.3.2 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Von Aa gibt sieben Serotypen (a-g), die nach Oberflächeneigenschaften unterschieden werden (*Takada et al., 2010*).

Drei von ihnen – a, b und c – sind weltweit verbreitet und daher von besonderem Interesse (*Fu et al., 2023*).

Fine et al. beschrieben 2019 ausführlich die Bedeutung von Aa im Rahmen einer PAR:

In den ersten 2 Tagen der Plaquebildung dominierten zwar noch Streptokokken. Danach werde aber bereits Aa ein wichtiger Bestandteil des Biofilms. Aa besitze dabei die Fähigkeit, sich Attacken des Immunsystems zu entziehen. Die Kolonisation durch Aa unterdrücke die Wirtsimmunantwort, so dass in der Folge stärker pathogenen PAR-Bakterien als Aa selbst eine unphysiologisch starke Vermehrung („Überwucherung“) möglich werde. Hierdurch wiederum würden sich auch Aas Chancen verbessern, der Immunreaktion des Patienten zu entkommen. Aa kooperiere also mit anderen PAR-Bakterien mit höherer Pathogenität (*Fine et al., 2019*).

Bezüglich der *in-vivo*-Situation berichtete eine frühe Arbeit von *Ehmke et al.*, dass sich in jedem Patienten nur ein Genotyp habe nachweisen lassen, trotz einer langen Beobachtungszeit von 24 Monaten (*Ehmke et al., 1999*).

In einer sehr aufwändigen Studie von *Claesson et al.* aus 2017 wurden in Schweden über 15 Jahre insgesamt knapp 3500 Plaqueproben von ca. 1500 Patienten mikrobiologisch-genetisch untersucht. Es zeigte sich, dass Aa bei **jüngeren** Patienten (unter 35 Jahren) statistisch hoch signifikant häufiger gefunden werden konnte (40,6%) als bei älteren Patienten (über 40 Jahre; 20,9%) ($p < 0,001$). Außerdem war der Anteil der TeilnehmerInnen, bei denen Aa in höheren Konzentrationen ($> 50\%$ der Probe) vorlag, ebenfalls statistisch hoch signifikant höher (46% vs. 15%, $p < 0,001$) (*Claesson et al.*, 2017).

Eine interessante Eigenschaft und Virulenzfaktor von Aa ist seine **Leukotoxizität** (*Hakmi et al.*, 2022). Das von Aa produzierte Leukotoxin provoziert eine aggressive entzündliche Reaktion von Leukozyten, die letztlich den Zelltod der Leukozyten im betroffenen Gebiet begünstigt (*Kelk et al.*, 2022).

Von den erwähnten Serotypen produziert Serotyp b, insbesondere eine Gen-Variante namens **JP2**, besonders viel Leukotoxin (*Nørskov-Lauritsen et al.*, 2019) (*Lindholm et al.*, 2021). Evtl. ist auch für Serotyp a von einer stärkeren Leukotoxizität auszugehen (*Fu et al.*, 2023).

Der JP2-Genotyp ist umgekehrt wiederum häufig bei Patienten mit **aggressiven** PAR-Verläufen inkl. verstärktem Attachment-Verlust festzustellen (*Jensen et al.*, 2019). *Ennibi et al.* beschrieben 2019 eine Assoziation⁶ zwischen Anteil des JP-2-Genotyps und Vorliegen von CAL (*Ennibi et al.*, 2019).

Bekannt ist schließlich, dass sich bei PAR-Patienten häufig Aa-Stämme mit ausgeprägter Fähigkeit zur Produktion von Leukotoxin finden lassen (*Krueger & Brown*, 2020).

1.2.3.1.3.3 Sonstige

Ergänzt werden sollte, dass zwischenzeitlich weitere PAR-assoziierte Bakterien beschrieben wurden. Hierzu zählen Gruppen wie z. Bsp. Spirochäten, *Bacteroidetes*, Pseudomonaden und Klebsiellen (*Perez-Chaparro et al.*, 2014), als auch einzelne Spezies wie das bereits erwähnte *F. alocis* (*Oliveira et al.*, 2016).

⁶ Im *Abstract* sogar als „Korrelation“ bezeichnet; das Ergebnis war aber, dass bei Patienten mit CAL mehr Bakterien mit JP2-Genotyp gefunden wurden als bei solchen ohne CAL, ohne dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung aufgezeigt wurde.

Abschließend sei noch mal daran erinnert, dass das Problem bei PAR eine Veränderung in der Zusammensetzung des Standort-Bioms zu sein scheint, und es sich um ein Zusammenspiel vieler verschiedener Bakterienspezies handelt (*Nashef et al.*, 2020). Dies beinhaltet, dass die o.g. PAR-pathogenen Bakterien auch bei Gesunden gefunden werden (*Rudney & Chen*, 2006), wenn auch in geringerer Häufigkeit (*Haffajee et al.*, 1998).

1.2.3.2 Nicht-bakterielle Erreger

Insbesondere für schwere und schnell fortschreitende Verläufe können auch verschiedene Mitglieder der Familie der **Herpesviren** verantwortlich sein. Bzw. fördert eine Herpesvirusinfektion die Besiedelung durch PAR-Bakterien (*Contreras & Slots*, 1998, 2000; *Saygun et al.*, 2002; *Slots*, 2020).

Bekannt ist auch eine Assoziation zwischen einer **HIV-Infektion** und fortgeschrittenen PAR-Stadien, vermutlich vermittelt über die Schwächung des Immunsystems im Rahmen der Grunderkrankung sowie ebenfalls Veränderungen des parodontalen Mikrobioms (*Ryder*, 2002).

Auch **Pilze** wurden in PAR-Taschen detektiert (*Reynaud et al.*, 2001; *Slots et al.*, 1988). *Candida albicans* könnte im Speziellen eine Rolle in der Pathogenese der PAR spielen, nämlich als Ko-Faktor einer Pg-Invasion (*Tamai et al.*, 2011).

1.2.3.3 Osteoblasten und Osteoklasten

Mori et al. aus Bari in Italien konnten *in vitro* bereits 2007 zeigen, dass **Osteoblasten** von PAR-Patienten u. a. ...

- allgemein einen schwächer ausgeprägten Phänotyp zeigen
- weniger, für den Knochen essenzielles Kollagen-I bilden
- weniger Mineralisierung bewirken und
- anfälliger für apoptotische Effekte sind (*Mori et al.*, 2007).

In einer Humanstudie zeigte sich einige Jahre später außerdem, dass Osteoblasten von PAR-Patienten verstärkt RANKL sezernieren. Dieses wiederum stimuliert Osteoklasten und damit letztlich den Knochenabbau (*Lee et al.*, 2011).

Osteoklasten sind myeloiden Ursprungs. Es handelt sich um mehrkernige Zellen, die aus der Verschmelzung einzelliger Vorläuferzellen entstehen (*Aliprantis et al.*, 2008; *Durdan et al.*, 2022; *Omi & Mishina*, 2020). Für den Unterkiefer ist zumindest im Mäusemodell gesichert, dass er deutlich mehr Osteoklasten-Vorläufer enthält und im Normalfall eine höhere resorptive Aktivität aufweist als die Tibia (*Chaichanasakul et al.*, 2014).

Osteoklasten bauen im Rahmen des *Remodelling* (adaptierter, paralleler Auf- und Abbau von Knochen) v. a. Knochen ab. Dies geschieht in zwei Schritten durch Demineralisierung der Knochenmatrix in lokal-saurem Milieu, gefolgt vom Abbau der Kollagen-I-reichen Matrix durch Proteasen [(*Rucci & Teti*, 2016), zitiert in: (*Omi & Mishina*, 2020)]. Physiologisch greifen beide Vorgänge dabei ineinander. *Gowen et al.* bezeichneten dies als „*dualen Prozess*“ (*Gowen et al.*, 1999). Experimentell können sie aber getrennt nachvollzogen werden.

Zu beachten ist, dass es sich um ein **Zusammenspiel** von Osteoblasten und -klasten handelt, so dass beide Zellarten nicht ausschließlich die namensgebende Funktion wahrnehmen. So wie Osteoblasten wie beschrieben letztlich auch die Knochenresorption anstoßen, fördern Osteoklasten beispielsweise umgekehrt auch die Angiogenese im Rahmen der Knochenbildung. *Durdan et al.* sprechen insgesamt von einer „Kopplung“ (*Durdan et al.*, 2022).

1.2.3.4 Osteoprotegerin

OPG ist ein Protein, welches die Bindung von RANKL (Ligand) an RANK (Rezeptor) behindert, und dadurch die Osteoklasten-Differenzierung hemmt, wodurch letztlich ein **osteoprotektiver** Effekt resultiert (*García-Parra et al.*, 2022).

Im Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass die OPG-Expression bei PAR-erkrankten Tieren niedriger als bei gesunden Tieren ist und ein inverser Zusammenhang zwischen RANKL- und OPG-Expression besteht (*Jiao et al.*, 2022). Auch bei Menschen mit PAR wird OPG gegenüber parodontal Gesunden vermindert exprimiert (*Ozçaka et al.*, 2010) (*Xu et al.*, 2016) (*Hassan et al.*, 2015) (*Balli et al.*, 2015). RANKL ist umgekehrt bei PAR-Patienten höher als bei (*Xu et al.*, 2016), und der Quotient RANKL / OPG bei Gesunden niedriger als bei PAR-Patienten (*Mogi et al.*, 2004) (*Balli et al.*, 2015). Weiterhin fand sich eine Korrelation zwischen OPG und PBI als klinischem Parameter (*Buduneli et al.*, 2009). Der

Osteoklasten-inhibierende Effekt von OPG lässt sich dabei auch histologisch (reduzierter Nachweis von Osteoklasten) nachvollziehen (*Jin et al.*, 2007). Pathophysiologisch interessant ist schließlich, dass Pg in der Lage ist, OPG mittels des Kgp-Gingipains abzubauen (*Yasuhara et al.*, 2009) (*Akiyama et al.*, 2014).

Therapeutisch konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass lokale Behandlungen, die den OPG-Spiegel erhöhen, den Knochenabbau bei Ratten mit induzierter PAR gegenüber unbehandelten Tieren reduzieren (*Tang et al.*, 2015) (*Jin et al.*, 2007). Beim Menschen kann eine PAR-Behandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus (*Xu et al.*, 2016), aber auch ohne Begleiterkrankung (*Hassan et al.*, 2015), die OPG-Konzentration im Serum (*Xu et al.*, 2016) bzw. Sulkusfluid (*Hassan et al.*, 2015) erhöhen.

Eine Arbeit bezeichnet OPG zusammenfassend als „*Biomarker für parodontalen Knochenverlust*“ (*Hassan et al.*, 2015).

Ganz **einheitlich** sind die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen PAR / deren Schweregrad und OPG andererseits **nicht**:

Lu et al. zeigte sich kein Unterschied der OPG-Spiegel im Sulkusfluid von PAR-Patienten zu Gesunden trotz Unterteilung der PAR-Schweregrade in 3 Gruppen (*Lu et al.*, 2006). Andere Autoren stellen fest, dass der OPG-Spiegel nach PAR-Behandlung sank (!) (*Buduneli et al.*, 2009). Als Erklärung schlugen sie vor, dass in ihrer Studie OPG mit dem Ausmaß der parodontalen Entzündung korreliert habe. Und bei der erwähnten Studie von *Hassan et al.* ist einschränkend zu ergänzen, dass der Wert bei den Patienten, die 4 Wochen nach einer SGI noch eine offene Behandlung erhielten, 6 Monate nach der Ausgangsuntersuchung gegenüber dem 3-Monats-Wert deutlich abgefallen war (*Hassan et al.*, 2015). Den Autoren zufolge könnte dies ein Hinweis auf ein Krankheits-Rezidiv sein. Zudem muss nach *Budunelli et al.* die genaue Beeinflussung zwischen OPG und RANKL noch aufgeklärt werden (*Buduneli et al.*, 2009).

Festhalten lässt sich aber, dass OPG im Zusammenhang mit PAR untersucht wurde und starke Hinweise auf Interaktionen zwischen diesem Wert und PAR, ggf. auch deren Schweregrad, vorliegen. Daher sollte auch OPG hinsichtlich des Effekts pflanzlicher Wirkstoffe in der PAR-Therapie untersucht werden.

1.2.3.5 Zytokine

1.2.3.5.1 Allgemeines

Seit der jüngeren Vergangenheit wird zusätzlich zur Rolle von Bakterien auch der Einfluss verschiedener Zytokine auf die PAR nachhaltig betont (Deo & Bhongade, 2010; Yucel-Lindberg & Bage, 2013). Ebenfalls wurde eine Aktivierung des Komplementsystems in PAR-betroffenem Gewebe gefunden (Damgaard et al., 2015)

1.2.3.5.2 IL-1 β

IL-1 β ist eines der Zytokine, die bei PAR als **erstes** ansteigen (R. P. Wang et al., 2023). Im Krankheitsverlauf bleibt es, verglichen mit Gesunden, erhöht, und es besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhtem IL-1 β und erhöhter ST bzw. Knochenverlust (Majeed et al., 2022).

Der IL-1 β -Spiegel ist in parodontalen Läsionen, die gleichzeitig mehrere Bakterien des roten Komplexes aufweisen, erhöht (Pani et al., 2021b). Hinzu kommt, dass sich bei PAR-Patienten mit bestimmten genetischen Basenveränderungen (*single nucleotide polymorphisms*) für IL-1 β , wie IL-1B(3954)-SNP, Assoziationen zu erhöhtem IL-1 β -Spiegel als auch erhöhten Konzentrationen von PAR-Bakterien demonstrieren lassen (Pani et al., 2021b).

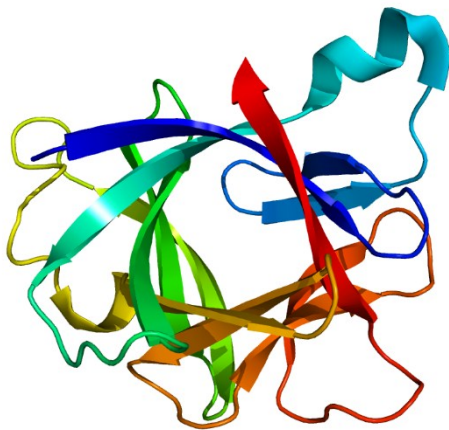


Abbildung 5: Struktur von IL-1 β (Boghog2 (talk) - Own work) (gemeinfrei)

Kim HJ et al. aus Korea veröffentlichen 2020 eine Studie mit ca. 500 Probanden: Etwa 400 von ihnen waren PAR-betroffen, der Rest stellte die gesunde Kontrollgruppe dar. Es wurden Proben per Mundspülung gewonnen und genetisch untersucht, ob es

Assoziationen zwischen Genvarianten und PAR gibt. Es zeigte sich, auch nach Adjustierung für wichtige Störfaktoren, eine statistisch signifikante Assoziation zwischen PAR und dem **Polymorphismus IL-1 β + 3954**. In dieser Studie ließen sich allerdings 150 (!) statische Tests auf Unabhängigkeit zählen; weitere entsprechende Testergebnisse

seien nicht in die Veröffentlichung aufgenommen worden (*H. J. Kim et al.*, 2020). Die Ergebnisse sind also etwas einschränkend zu bewerten.

Relvas et al. aus Portugal bezeichneten IL-1 β , zusammen mit RANKL, prägnant als „Biomarker“ einer PAR (*Relvas et al.*, 2023).

1.2.3.5.3 IL-6

IL-6 wird u. a. von Osteoblasten als Reaktion auf verschiedene stimulierende Faktoren wie Bestandteilen von Bakterien oder Aktivierung spezieller Reaktionskaskaden, z. Bsp. cAMP (Cyclisches Adenosinmonophosphat) produziert produziert (*Khan et al.*, 2023). Stimulieren können auch Reize von Pg (*Okahashi et al.*, 2004). In Zellversuchen ließ sich weiterhin zeigen, dass die Infektion von Epithelzellen mit Td zur Produktion von IL-6 führt (*Kokubu et al.*, 2018).

Costantini et al. aus Chieti in Italien konnten zeigen, dass IL-6 bei Patienten mit PAR, verglichen mit Gesunden, deutlich erhöht ist (*Costantini et al.*, 2023). Interessant war dabei, dass sich auch eine positiv-lineare Assoziation mit dem Krankheitsgrad zeigen ließ. Als Fazit sehen diese Autoren die Möglichkeit, IL-6 zur Prognose der Krankheitsentwicklung zu nutzen.

Eine Arbeitsgruppe aus Indien und Saudi-Arabien um *Khan* untersuchte bei 60 PAR-Patienten IL-6 im Speichel vor und nach SGI (*Khan et al.*, 2023). Zur Analyse wurden außerdem klinische PAR-Parameter wie BOP und ST aufgezeichnet. Die Kontrolluntersuchung erfolgte 1 Monat nach der SGI. Bei dieser Messung hatten sich die IL-6-Werte der Patienten deutlich verbessert (i. e., fast halbiert, mit $p < 0,05$). Für einige Kombinationen aus Messzeitpunkt (prä-/post-SGI) und klinischen Parametern wie BOP und ST zeigten sich sogar Korrelationen zum IL-6-Wert. Die Autoren fassten ihr Studienergebnis so zusammen, dass sich durch SGI neben dem klinischen Effekt auch die IL-6-Spiegel senken ließen. Sie sahen ihre Resultate in Übereinstimmung mit dem weit überwiegenden Teil der ihnen vorliegenden Literatur, und bewerteten IL-6 als aussagekräftigen Krankheitsmarker.

Morozumi et al. aus Japan gingen in einem interessanten Studienaufbau ebenfalls einem möglichen Einfluss einer SGI auf IL-6 nach (*Morozumi et al.*, 2018): Bei 31 PAR-Patienten wurde vor und 6 Wochen nach *full-mouth*-SGI IL-6 (und andere

Zytokine) sowohl im Serum als auch im Sulkusfluid bestimmt. Im Sulkusfluid war der IL-6-Wert am Tag nach der SGI-Behandlung um das ca. 30-fache (!) angestiegen. Andererseits war der Wert beim 2. Kontrolltermin, also 6 Wochen später, sogar unter den Ausgangswert abgefallen, ohne dass dies andererseits statistische Signifikanz erreicht hätte⁷.

Eine gewichtige pathophysiologische Bedeutung von IL-6 lässt sich schließlich dadurch vermuten, dass *Sitompul et al.* aus Indonesien einen statistisch sehr signifikanten Einfluss auf den Entzündungsmarker CRP bei PAR-Patienten (mit koronarer Herzerkrankung) feststellen konnten (*Sitompul et al.*, 2023).

Einschränkend ist zu sagen, dass IL-6 nicht „stumpf“ proinflammatorisch wirkt, sondern je nach angesprochenem Rezeptor und den von ihm bewirkten Folgereaktion auch antientzündlich wirken kann (*Khan et al.*, 2023). Dies könnte den Verlauf der IL-6 Messwerte beeinflussen.

1.2.3.5.4 IL-8

IL-8 fördert die Vulnerabilität gegenüber PAR inkl. des Abbaus PAR-entzündeten Gewebes (*Mlachkova et al.*, 2020) (*Noh et al.*, 2013).

Pathophysiologisch sezernieren Fibroblasten in PAR-Läsionen verstärkt IL-8 (*Dongari-Bagtzoglou & Ebersole*, 1998), und dieses wiederum fördert die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten (*Noh et al.*, 2013). Korrespondierend lassen sich Veränderungen des IL-8-Spiegels in Patienten mit bekannter PAR zeigen (*Potdar et al.*, 2023). Außerdem scheint es mehrere Genpolymorphismen von IL-8 zu geben, die einen gewissen Schutz gegenüber PAR vermitteln (*Houshmand et al.*, 2012). Umgekehrt kann der IL-8-Spiegel nach PAR-Therapie sinken (*Zhu & Liu*, 2010).

Noh et al. schlugen vor, IL-8 in der Diagnostik der PAR zu etablieren (*Noh et al.*, 2013).

Daher wäre interessant zu wissen, ob auch pflanzliche Wirkstoffe solche Reduktionen bewirken können.

⁷ Die Werte im Serum unterschieden sich zu keinem der drei Zeitpunkte statistisch signifikant voneinander.

1.2.3.5.5 IL-10

IL-10 wird von verschiedenen Zellen, u. a. CD-4-positiven-Lymphozyten und B-Zellen produziert (*Kobayashi et al.*, 2011; *Shi et al.*, 2020).

Im Zellversuch war IL-10 in der Lage, die Differenzierung myeloider Zellen zu Osteoklasten-Vorläufern einzuschränken (*X. Chen et al.*, 2022). Zudem reduziert IL-10 den IL-6-Spiegel (*Toker et al.*, 2017).

Bei PAR ist andererseits offensichtlich die IL-10-Konzentration in betroffenem Gewebe (*Y. Zhang et al.*, 2022), Sulkusflüssigkeit und Serum (*Bing et al.*, 2015) erhöht. Spiegelbildlich dazu scheint der IL-10-Spiegel nach einer PAR-Therapie, zumindest für einige Zeit (*Fu et al.*, 2013), zu sinken (*Toker et al.*, 2018). IL-10-Polymorphismen scheinen zu unterschiedlichen Konzentrationen von IL-10 in PAR-befallenen Geweben zu führen (*Donati et al.*, 2008).

Weiterhin scheinen Genvarianten die Zusammensetzung des Biofilms zu beeinflussen. Insbesondere das Ausmaß der Aa-Besiedlung unterscheidet sich anscheinend in Abhängigkeit vom vorhandenen IL-10-Polymorphismus (*Chen & Xu*, 2020). Dies wurde v. a. für den -592C>A-Polymorphismus wiederholt belegt (*Mahendra et al.*, 2022; *Mashhadiabbas et al.*, 2021; *Sarfaraz et al.*, 2021; *Wang et al.*, 2019).

1.2.3.5.6 RANKL

RANKL steht für „*Receptor Activator of NF- κ B Ligand*“ (*Boyce*, 2013). Es handelt sich also um den Liganden des Rezeptors (*Zhang et al.*, 2023).

RANKL wird von Osteoblasten und Fibroblasten, aber auch B- und T-Zellen (*Omi & Mishina*, 2020) produziert.

Osteoblasten sezernieren membrangebundenes RANKL, welches den korrespondierenden RANK auf Osteoklasten aktiviert, so dass es in der Folge zur Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten kommt (*Omi & Mishina*, 2020; *Tsukasaki*, 2021).

Interessanterweise kann die Aktivität von RANKL wiederum durch das schon erwähnte IL-1 β erhöht werden (*Amarasekara et al.*, 2018). Gefördert wird die Produktion außerdem von TNF- α , welches zum Beispiel von Makrophagen und Monozyten produziert wird. Auch

Bestandteile von Bakterien, z. Bsp. Pg, können die Produktion erhöhen (*Okahashi et al.*, 2004; *Tsukasaki*, 2021).

Passend dazu ist die RANKL-Produktion in PAR-betroffenem Gewebe erhöht (*Wara-aswapati et al.*, 2007) (*Graves et al.*, 2018). Schaltet man umgekehrt tierexperimentell RANKL aus, reduziert das den Knochenverlust bei PAR (*Kittaka et al.*, 2023) (*Graves et al.*, 2018).

1.2.3.5.7 TNF- α

Mahendra et al. aus Indien zeigten kürzlich eine korrelative Beziehung zwischen dem TNF- α -Spiegel und der Zahl von Bakterien des roten Komplex (*Mahendra et al.*, 2022).

Ein ähnlicher Nachweis gelang *Xiao* et al. aus China im Jahr 2021. Sie konnten eine Korrelation von TNF- α in der Sulkusflüssigkeit mit der ST bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und PAR demonstrieren (*Xiao et al.*, 2021).

In genetischer Hinsicht wiesen in der bereits bei IL-1 β erwähnten koreanischen Studie von *Kim HJ* aus 2020 Träger einer Variante von TNF- α ein erhöhtes PAR-Risiko auf, wenn Störfaktoren wie Rauchen und MHI-Indizes statistisch kontrolliert wurden (*H. J. Kim et al.*, 2020).

Drei weitere, ebenfalls ungünstige TNF- α -Polymorphismen wurden zudem in einer Studie aus Indien nachgewiesen (*Majumder et al.*, 2018).

Im Rattenmodell reduzierte sich passend hierzu im Gegenzug durch genetisches „Ausschalten“ des TNF- α -Genes die Entzündung im Rahmen der induzierten PAR deutlich (*Tenkumo et al.*, 2020).

Klinisch ließ sich zudem zeigen, dass SGI auch den TNF- α -Gehalt im Speichel reduzierte (*Eivazi et al.*, 2017).

Umgekehrt ließ sich in einer anderen Arbeit aus Asien (China) allerdings auch ein protektiver Polymorphismus (TNF- α 308G/A) detektieren (*L. Xu et al.*, 2020).

1.2.3.6 Matrix-Metalloproteinasen

Bei MMPs handelt es sich um proteolytische Enzyme, die an einer Vielzahl physiologischer Vorgänge wie Wundheilung, Apoptose und Angiogenese beteiligt sind (*Atanasova et al.*, 2023).

MMPs werden von verschiedenen Zellen wie Fibroblasten, Osteoklasten und Makrophagen sezerniert. MMP-8 (Kollagenase-Aktivität) und MMP-9 (Gelatinase-Aktivität) sind dabei parodontologisch besonders interessant, da sie zum Abbau der kollagenreichen extrazellulären Matrix parodontaler Gewebe beitragen können (*Luchian et al.*, 2022).

Die MMP-Freisetzung kann auch durch Plaque-Bakterien angeregt werden (*Fatemi et al.*, 2020).

Hinsichtlich PAR fanden *Zhang et al.* in einem Literaturreview eine deutliche Überzahl von Studien, die für statt gegen erhöhte Werte von MMP-8 bei PAR-Patienten verglichen mit Gesunden sprachen (Verhältnis 8:2) (*Zhang et al.*, 2018).

Zahlreiche Einzelstudien konnten zeigen, dass MMP-8 in Speichel und Sulkusfluid bei PAR-Patienten gegenüber Gesunden erhöht ist (*Fatemi et al.*, 2020; *Gürsoy et al.*, 2018) (*Mauramo et al.*, 2018).

In einer Arbeit von *Nędzi-Góra et al.* war ein höherer Grad der PAR mit einer höheren Konzentration von MMP-8 im Sulkusfluid verbunden (*Nędzi-Góra et al.*, 2020).

Bezüglich ST und BOP war es *Mauramo et al.* möglich, Assoziationen zum MMP-8-Spiegel aufzuzeigen (*Mauramo et al.*, 2018). Sie führten dabei eine Adjustierung für zahlreiche mögliche Störfaktoren durch, ohne dass die Ergebnisse ihre statistische Signifikanz verloren hätten.

Zhu et al. führten eine Vergleichsstudie zwischen Gesunden und PAR-Erkrankten durch. Das Besondere war hierbei, dass neben Sulkusfluid auch eine Probeentnahme aus Zahnfleischgewebe erfolgte (*Zhu et al.*, 2019). Es zeigte sich, dass in beiden Untersuchungsmaterialien MMP-8 in höheren Konzentrationen bei den PAR-Patienten verglichen mit der Gruppe der Gesunden vorlag. Dabei konnten die Autoren für beide Proben eine Korrelation zwischen zum CAL zeigen.

Bezogen auf den Zahnhalteapparat wiesen *Hernandez et al.* nach, dass sich durch Bestimmung von MMP-8 gesunde Parodontien von PAR-Taschen unterscheiden lassen (*Hernández et al.*, 2020).

Sorsa et al. betonten, dass sich MMP-8 sogar als Bestandteil von PAR-Klassifikationen eigne (Sorsa et al., 2020).

Auch **MMP-9** wird im Rahmen einer Entzündung verstärkt sezerniert (Arshad et al., 2022).

In einer anderen Studie konnte komplementär gezeigt werden, dass MMP-9 nach einer SGI abfällt (H. D. Kim et al., 2020). Die Autoren sprachen MMP-9 daher einen prognostischen Wert bei PAR zu.

Zusammenfassend stellen MMPs, insbesondere MMP-8 und MMP-9, plausible Komponenten beim Gewebeab- und -umbau im Rahmen von PAR da. Zudem scheinen sie bereits gut untersucht zu sein. Daher erscheint es möglich, dass auch Studien hinsichtlich ihrer Reaktion auf pflanzliche Wirkstoffe bei PAR vorliegen könnten.

1.2.3.7 NF- κ B

NF- κ B ist ein Transkriptionsfaktor (Alghamdi et al., 2023). Genaugenommen handelt sich nicht um ein Protein, sondern um eine Familie von Transkriptionsfaktoren, welche die Expression von proentzündlich wirksamen Genprodukten erhöhen (Boyce et al., 2015). Das Vorkommen von NF- κ B ist dabei nicht auf Knochenzellen beschränkt, sondern schließt praktisch alle Körperzellen mit ein (Harhaj & Dixit, 2012).

Verschiedene Trigger können den NF- κ B-Weg aktivieren, z. Bsp. Zytokine wie TNF- α und bakterielle Infektionen (Zheng et al., 2018). Interessanterweise ist außerdem eine Stimulation durch LPS von Pg möglich (Guan et al., 2022).

Der NF- κ B-Pfad besteht aus zwei Reaktionskaskaden, einer frühen („kanonischer Pfad“), und einer mit Verzögerung einsetzenden („nicht-kanonischer Pfad“), wobei beide Reaktionswege durch RANKL ausgelöst werden können (Boyce et al., 2015).

Reguliert wird NF- κ B-Aktivierung dabei durch den *Regulator of Calcineurin 1* (RCAN1). Bei Vorliegen einer PAR scheint diese Regulation dadurch abgeschwächt, dass RCAN1 weniger exprimiert wird (Peters et al., 2016).

Im Knochenstoffwechsel führt die Bindung von RANKL an seinen Rezeptor im Verlauf zur Aktivierung des NF- κ B-Pfades in Vorläuferzellen der Osteoklasten ((Boyce et al., 2015) (Usui et al., 2021).

Dies führt zur Bildung bzw. Aktivierung von Osteoklasten (*Thummuri et al.*, 2015) (*Xing et al.*, 2002).

Umgekehrt ließ sich im Tierversuch eine reduzierte RANKL-Aktivierung, zumindest durch Fibroblasten des parodontalen Ligaments, zeigen (*Zheng et al.*, 2018)⁸.

NF-κB-Inhibitoren konnten außerdem effektiv den Knochenabbau unterdrücken (*Jimi et al.*, 2019).

Außerdem spielt NF-κB allgemein eine essenzielle Rolle in Entzündungsprozessen (*Hanada & Yoshimura*, 2002). Eine wichtige Rolle von NF-κB ist dabei die Unterstützung der Funktion von neutrophilen Granulozyten zur Abwehr von Bakterien (*Alghamdi et al.*, 2023).

Ähnlich wie bei IL-6 muss aber auch bei NF-κB hinzugefügt werden, dass seine Rolle im Entzündungsprozess nicht nur darin besteht, diesen anzukurbeln: *Lawrence et al.* konnten nämlich schon vor über 20 Jahren im Rattenmodell (wenn auch mit Pleuritis statt PAR) zeigen, dass die Wirkung von NF-κB in Leukozyten zwar zu Beginn einer Entzündung proinflammatorisch ist, dass der gleiche Faktor bei der Auflösung der Entzündung hingegen die Apoptose der Entzündungsstellen stimuliert und damit auch den „Rückweg aus der Entzündung“ unterstützt (*Lawrence et al.*, 2001). Passend dazu konnte die Auflösung der Entzündung durch Blockade von NF-κB verlängert werden.

Für unsere Fragestellung lässt dies auf den ersten Blick widersprüchliche Ergebnisse bei Substanzen, die NF-κB hemmen, möglich erscheinen.

1.2.3.8 Prostaglandin E₂

Prostaglandin E₂ (PGE₂) zählt zu den sogenannten “Prostanoiden”, einer Gruppe von Lipidmediatoren, die in zahlreichen Geweben hergestellt wird (*Murakami & Kudo*, 2004).

In der Geburtshilfe wird es seit langem zur Wehen-Induktion verwendet (*Shepherd et al.*, 1979). Für die PAR ergibt sich seine Bedeutung insbesondere durch die Beteiligung an der Knochenabsorption (*Fujita et al.*, 2003). Dokumentiert ist dabei, dass es in frühen Krankheitsstadien einer PAR ansteigt (*Garrison & Nichols*, 1989).

⁸ Bei gingivalen Fibroblasten hingegen zeigte sich in der Studie kein Unterschied.

Die Empfindlichkeit von PGE₂ geht so weit, dass sich Korrelationen von PGE₂ im Sulkusfluid zum alveolaren Knochenverlust zeigen ließen (Cavanaugh et al., 1998).

PGE₂ ist zudem deswegen für unsere Studie interessant, weil es zwar in aktiven PAR-Läsionen erhöht ist, bei stabiler Erkrankung aber wieder abfällt (Taxman et al., 2012). Diese Eigenschaft könnte für Tierversuche wie Humanstudien angesichts des kurzen Zeithorizonts wissenschaftlicher Studien vorteilhaft sein, um sowohl eine initial aktive PAR-Läsion anzuzeigen, als auch etwaige Therapieerfolge.

Zudem reagiert PGE₂ auf LPS-Stimulation (Shapira et al., 1994), was angesichts des häufigen Einsatzes von LPS von *Porphyromonas gingivalis* in Studien günstig ist.

1.2.3.9 Genetische Veränderungen

In jüngster Zeit wurden bei PAR-Patienten schließlich auch **genetische Auffälligkeiten** gefunden.

Und zwar finden sich Veränderungen der Expression sogenannter *long non-coding RNA* (lncRNA) in PAR-betroffenen Geweben.

lncRNA verschlüsselt zwar, wie der Name verrät, selbst keine zu synthetisierenden Proteine, kann dafür aber die Expression anderer Gene / Proteinsynthese stark beeinflussen (Xu et al., 2021).

Wie man sich daher vorstellen kann, können daher umgekehrt Störungen von Genen, die in lncRNA transkribiert werden, zu Krankheiten führen (Quinn & Chang, 2016).

Dies ist auch parodontologisch interessant, da sich z. Bsp. nachweisen ließ, dass die Expression von Genen, die zu lncRNA führen, bei hPDLs während zytologischer Stressfaktoren sich verändert (Sun et al., 2022).

Es können nun je nach Typ lncRNA sowohl Erhöhungen als auch Erniedrigungen an Konzentrationen gefunden werden. Beispielsweise können die Osteoklasten-Aktivierung und die Expression entzündlicher Zytokine betroffen sein. Veränderungen bei den lncRNAs beeinflussen somit auch den Schweregrad einer PAR (Sayad et al., 2020). Weiterhin wurden für verschiedene Genloci unterschiedliche Allele zwischen Gesunden und Erkrankten beschrieben. Häufig sind genetische Auffälligkeiten bei Genen, die Informationen für das Immunsystem codieren (Stabholz et al., 2010). Dabei wird davon

ausgegangen, dass das Krankheitsbild erst durch das Zusammenwirken zahlreicher veränderter Gene beeinflusst werde (*Laine et al.*, 2012). Beschrieben sind außerdem familiäre Häufungen (*Michalowicz et al.*, 2000).

Von anderen Autoren wurden allerdings bezogen auf das Genom Unterschiede für chronische Verlaufsformen der PAR verneint (*Divaris et al.*, 2013).

Es werden auch **epigenetische** Veränderungen, also Modifikationen im Rahmen der Genexpression bei unveränderter Wirts-DNA, erwähnt (*Lavu et al.*, 2015; *Luo et al.*, 2018; *Yin & Chung*, 2011; *Zhang et al.*, 2010). Solche Veränderungen könnten durch die Ansiedelung von Fn und Pg bewirkt werden. *In-vitro*-Hinweise existieren insoweit auch für Td (*Miao et al.*, 2014). Im Konkreten zeigte sich beispielsweise, dass bei PAR-Patienten die Expression von COX-2 epigenetisch reduziert war (*Zhang et al.*, 2010).

Deng et al. aus Braunschweig untersuchten in diesem Zusammenhang 2017 Plaque-Proben von PAR-Patientinnen; zum einen bezogen auf nachweisbare PAR-Bakterien, zum anderen hinsichtlich der Wirtsantwort der Patienten (*Deng et al.*, 2017).

Es zeigte sich dabei, dass auf bakterieller Seite u. a. Gene zur Verbesserung der Chemotaxis, des Zusammenbaus der Bakteriengeißeln und Resistenzmechanismen wie CRISPR-Cas epigenetisch hochreguliert wurden.

Interessanterweise fanden sich aber auch auf Patientenseite Veränderungen, z. Bsp. eine Stärkung der Eisenbindung. Die Autoren erklärten sich dies mit dem Versuch des Körpers, PAR-Bakterien den Zugang zu Eisen zu erschweren.

Valm sprach 2019 diesbezüglich von einem „Zusammenbruch“ der Homöostase (*Valm*, 2019).

1.2.4 Klassifikationen

1.2.4.1 Vorbemerkung

In der Literatur sind mindestens 10 verschiedene PAR-Klassifikationen beschrieben (*Nik-Azis et al.*, 2021). Nachfolgend erfolgt eine ausgewählte Darstellung von etablierten und neuen klinischen Klassifikationen und solchen, die insbesondere in wissenschaftlichen Arbeiten verwendet werden.

1.2.4.2 *Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN)*

1982 wurde von der WHO der *Community Periodontal Index of Treatment Needs* (CPITN) als Klassifikation der Parodontalerkrankungen unter klinischen Gesichtspunkten eingeführt (Ainamo et al., 1982; Borutta & Künzel, 1984). Die Vorarbeiten zu diesem Index gehen bereits in die 1950er-Jahre zurück (Russell, 1956). Hierbei wird in der ursprünglichen Version an 10 Zähnen⁹ (Cutress et al., 1986) die parodontale Tasche durch Sondierung bewertet. Hieraus ergeben sich 6 Abschnitte („Sextanten“), und zwar pro Kiefer je zwei Seitenzahn- und ein Frontzahnabschnitt. In Studien werden teilweise aber auch alle vorhandenen Zähne mit Ausnahme der dritten Molaren untersucht (Rashidi Maybodi et al., 2015; Vano et al., 2015).

Die zahnspezifische Sondierung kann an vier Stellen (mesial, distal, oral und vestibulär) oder an 6 Stellen pro Zahn erfolgen, wobei für die zweite Variante bei der mesialen und distalen Sondierung jeweils zusätzlich in oral und vestibulär unterschieden wird. Der Sondierungsbefund wird dann mit Punkten wie folgt kodiert (Cutress et al., 1986):

- Parodontale Gesundheit → 0 Punkte
- Blutung → 1 Punkt
- Zahnstein → 2 Punkte
- Flache Tasche (bis 3,5 mm) → 3 Punkte
- Tiefe Tasche (> 3,5 mm) → 4 Punkte

Der Index erfasst somit auch die Gingivitis, ist also nicht PAR-spezifisch. Gezählt wird der höchste Punktwert pro Sextant. Die gefundenen klinischen Ergebnisse dienen der Entscheidung über parodontale Behandlungsbedürftigkeit, und die Codierung nach Punkten erlaubt statistische Vergleiche für wissenschaftliche Fragestellungen.

Der Index wird auch heute noch klinisch wie wissenschaftlich verwendet (Dave et al., 2021; Ferrillo et al., 2021; Singh et al., 2021; Valenzuela-Narvaez et al., 2021).

⁹ Erster und zweiter Molar pro Quadrant sowie Zähne 11 und 41; bei Fehlen nächstgelegener vorhandener Zahn.

1.2.4.3 5th European Workshop in Periodontology

Weiterhin gibt es eine zweistufige Klassifikation des *5th European Workshop in Periodontology* aus dem Jahre 2005. Diese Klassifikation erlaubt zum einen die Bewertung, dass eine PAR vorliege. Der zweite Baustein erlaubt die Einstufung einer PAR als progredient (Tonetti et al., 2005):

- Für das Vorliegen einer PAR wird zum einen ein approximaler Attachment-Verlust von mindestens 3 mm an mindestens 2 nicht-benachbarten Zähnen gefordert.
- Eine PAR mit approximalem Attachmentverlust von mindestens 5mm an 30% aller Zähne wird als solchen von „substanziellem Ausmaß und Ernsthaftigkeit“ eingestuft.

Auch diese Klassifikation wird in wissenschaftlichen Arbeiten noch regelmäßig verwendet (Charupinijkul et al., 2022; Corraini et al., 2015; Schulz et al., 2021) oder zitiert (Del Pinto et al., 2021; Ramenzoni et al., 2021; Sato et al., 2021).

1.2.4.4 Case definitions der Centers for Disease Control

Im wissenschaftlichen Bereich sind andererseits die „case definitions“ gebräuchlich, die von der amerikanischen Behörde *Centers for Disease Control* (CDC) in Zusammenarbeit mit der *American Academy of Periodontology* (AAP) erstellt wurden. Sie wurden 2007 vorgeschlagen und beschrieben ursprünglich nur Fälle von mittelschwerer und schwerer PAR bzw. unterschieden nicht zwischen parodontaler Gesundheit und milden Formen (Page & Eke, 2007).

2012 wurden sie um eine ausdrückliche Definition der milden Form erweitert (Tabelle 1):

Tabelle 1: CDC–AAP Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis

Case	Definition ¹
Keine PAR	Weder milde, moderate noch schwere PAR
Milde PAR	≥ 2 proximale Taschen mit AV ≥ 3 mm UND ≥ 2 proximale Taschen mit ST ≥ 4 mm (nicht am selben Zahn) oder eine Tasche mit ST ≥ 5 mm
Mittelschwere („moderate“) PAR	≥ 2 proximale Taschen mit AV ≥ 4 mm (nicht am selben Zahn) ODER ≥ 2 proximale Taschen mit ST ≥ 5 mm (nicht am selben Zahn)
Schwere PAR	≥ 2 proximale Taschen mit AV ≥ 6 mm (nicht am selben Zahn) UND ≥ 1 Tasche mit ST ≥ 5 mm

¹Ohne Weisheitszähne; Gesamt-PAR = Summe aus milder, moderater und schwerer Erkrankung; nach „Table 1“ (Eke et al., 2012). **AV**=Attachmentverlust

1.2.4.5 AAP/EFP-Klassifikation von 2018

Im Jahr 1999 wurde im Rahmen eines internationalen Workshops unter Organisation der *American Academy of Periodontology* eine Klassifikation der PAR verfasst. Dieses System basierte auf einem Vorgänger aus 1989 (Armitage, 1999). Die Einteilung wurde 2017 überarbeitet (Caton et al., 2018; Papapanou et al., 2018a).

PAR-Erkrankungen werden anhand von **Stadien** („Stage“) und **Graden** („Grade“) eingeteilt.

Die Stadien-Findung besteht aus Bedrohlichkeit („Severity“) und Komplexität („Complexity“).

Zur „Severity“ zählen CAL und PAR-bedingte Zahnverluste. Die Komplexität ergibt sich aus klinischen Parametern, nämlich Messwerten (Sondierungstiefen und Furkationsbeteiligungen) und Faktoren mit therapeutischem Einfluss wie Kaustörungen.

Komplexitätsfaktoren können das durch die „Severity“-gefundene Stadium erhöhen:

PAPAPANOU ET AL.



S175

TABLE 1A Classification of periodontitis based on stages defined by severity (according to the level of interdental clinical attachment loss, radiographic bone loss and tooth loss), complexity and extent and distribution

Periodontitis stage		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Severity	Interdental CAL at site of greatest loss	1 to 2 mm	3 to 4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radiographic bone loss	Coronal third (<15%)	Coronal third (15% to 33%)	Extending to mid-third of root and beyond	Extending to mid-third of root and beyond
	Tooth loss	No tooth loss due to periodontitis		Tooth loss due to periodontitis of ≤4 teeth	Tooth loss due to periodontitis of ≥5 teeth
Complexity	Local	Maximum probing depth ≤4 mm Mostly horizontal bone loss	Maximum probing depth ≤5 mm Mostly horizontal bone loss	In addition to stage II complexity: Probing depth ≥6 mm Vertical bone loss ≥3 mm Furcation involvement Class II or III Moderate ridge defect	In addition to stage III complexity: Need for complex rehabilitation due to: Masticatory dysfunction Secondary occlusal trauma (tooth mobility degree ≥2) Severe ridge defect Bite collapse, drifting, flaring Less than 20 remaining teeth (10 opposing pairs)
Extent and distribution	Add to stage as descriptor	For each stage, describe extent as localized (<30% of teeth involved), generalized, or molar/incisor pattern			

The initial stage should be determined using clinical attachment loss (CAL); if not available then radiographic bone loss (RBL) should be used. Information on tooth loss that can be attributed primarily to periodontitis – if available – may modify stage definition. This is the case even in the absence of complexity factors. Complexity factors may shift the stage to a higher level, for example furcation II or III would shift to either stage III or IV irrespective of CAL. The distinction between stage III and stage IV is primarily based on complexity factors. For example, a high level of tooth mobility and/or posterior bite collapse would indicate a stage IV diagnosis. For any given case only some, not all, complexity factors may be present, however, in general it only takes one complexity factor to shift the diagnosis to a higher stage. It should be emphasized that these case definitions are guidelines that should be applied using sound clinical judgment to arrive at the most appropriate clinical diagnosis. For post-treatment patients, CAL and RBL are still the primary stage determinants. If a stage-shifting complexity factor(s) is eliminated by treatment, the stage should not regress to a lower stage since the original stage complexity factor should always be considered in maintenance phase management.

Abbildung 6: PAR-Klassifikation nach AAP 2018, Staging (Papapanou et al., 2018a)

[\(Reproduktionslizenz\)](#)

Die Einteilung solle nicht als starres Schema zu verstehen sein, sondern unter Bewertung der Situation durch die klinische Erfahrung des Untersuchers.

Das **Grading** stellt insbesondere eine Dreiteilung nach Geschwindigkeit des Krankheitsfortschritts dar (Grad A / B / C → „slow“ / „moderate“ / „rapid“ „rate of progression“). Diese Bewertung wird ergänzt durch die Erfassung von *Diabetes mellitus* (anhand HbA1c) und Rauchen als Risikofaktoren für die Beschleunigung des Krankheitsfortschritts:



TABLE 1B Classification of periodontitis based on grades that reflect biologic features of the disease including evidence of, or risk for, rapid progression, anticipated treatment response, and effects on systemic health

Periodontitis grade			Grade A: Slow rate of progression	Grade B: Moderate rate of progression	Grade C: Rapid rate of progression
Primary criteria	Direct evidence of progression	Longitudinal data (radiographic bone loss or CAL)	Evidence of no loss over 5 years	<2 mm over 5 years	≥2 mm over 5 years
	Indirect evidence of progression	% bone loss/age	<0.25	0.25 to 1.0	>1.0
		Case phenotype	Heavy biofilm deposits with low levels of destruction	Destruction commensurate with biofilm deposits	Destruction exceeds expectation given biofilm deposits; specific clinical patterns suggestive of periods of rapid progression and/or early onset disease (e.g., molar/incisor pattern; lack of expected response to standard bacterial control therapies)
Grade modifiers	Risk factors	Smoking	Non-smoker	Smoker <10 cigarettes/day	Smoker ≥10 cigarettes/day
		Diabetes	Normoglycemic/ no diagnosis of diabetes	HbA1c <7.0% in patients with diabetes	HbA1c ≥7.0% in patients with diabetes

Grade should be used as an indicator of the rate of periodontitis progression. The primary criteria are either direct or indirect evidence of progression. Whenever available, direct evidence is used; in its absence indirect estimation is made using bone loss as a function of age at the most affected tooth or case presentation (radiographic bone loss expressed as percentage of root length divided by the age of the subject, RBL/age). Clinicians should initially assume grade B disease and seek specific evidence to shift towards grade A or C, if available. Once grade is established based on evidence of progression, it can be modified based on the presence of risk factors. CAL = clinical attachment loss; HbA1c = glycated hemoglobin A1c; RBL = radiographic bone loss.

Abbildung 7: PAR-Klassifikation nach AAP 2018, Grading (Papapanou et al., 2018a) (Reproduktionslizenz)

Die bisherige Unterscheidung zwischen „aggressiver“ und „chronischer Parodontitis“ wurde aufgegeben, weil es zu wenig Evidenz dafür gebe, dass die beiden Varianten unterschiedliche Entitäten darstellten (Fine et al., 2018; Tonetti et al., 2018).

Bisher wurde die neue Klassifikation in der Literatur erst vereinzelt bewertet. Bezüglich der Anwendbarkeit von parodontologischen Spezialisten finden sich bisher positive Stimmen (Abou-Arraj et al., 2021; Kebschull & Chapple, 2020), wobei Kebschull allerdings an der Entwicklung der Klassifikation selbst beteiligt war. Die Objektivität verglichen mit den bestehenden Klassifikationen wurde hingegen unterschiedlich beurteilt [positiv: (Botelho et al., 2020; Brito et al., 2022; Ortigara et al., 2021)]; eher mittelmäßig: [(Morales et al., 2022; Ravidá, Travan, et al., 2021)]. Angesichts des

herausgehobenen Status der Vorgängerklassifikation kann jedenfalls spekuliert werden, dass auch die aktuelle Version einen bedeutenden Stellenwert einnehmen wird.

1.2.5 Zahnmedizinische Relevanz

1.2.5.1 Epidemiologie

1.2.5.1.1 Deutschland

Für Deutschland zeigte sich in der DMS V unter Anwendung der *case definitions* der CDC / AAP folgende PAR-Prävalenzen für definierte Altersgruppen (Tabelle 2):

Tabelle 2: Synopsis PAR-Prävalenz Deutschland nach DMS V eigene Darstellung nach (Jordan, 2016)

Bezeichnung	Altersgruppe (Jahre)	PAR-Gruppe	Prävalenz (%)	Fundstelle DMS V
Jüngere Erwachsene	35-44	Keine oder milde	48,4	Tabelle 12-3-2, <i>partial-mouth-Protokoll</i> pmP
		Moderate	43,4	
		Schwere	8,2	
Jüngere Senioren	65-74	Keine oder milde	35,3	Tabelle 13-3-2 <i>partial-mouth-Protokoll</i>
		Moderate	44,8	
		Schwere	19,8	
Bezahnte ältere Senioren	75-100	Moderate	45,7	Tabelle 15-3-4, <i>full-mouth-Protokoll</i>
		Schwere	44,3	
Ältere Senioren mit Pflegestufe	75-100	Keine oder milde	18,3	Tabelle 16-12, <i>full-mouth-Protokoll</i>
		Moderate	34,1	
		Schwere	47,6	

Die Leitlinie "Subgingivale Instrumentierung" spricht von einer „**Volkskrankheit**“ (DG PARO, 2019) (S. 7).

Das „KZBV Jahrbuch 2021“ gibt für 2021 mehr als 1,1 Mio. Behandlungsfälle „Parodontalbehandlung“ (KZBV, 2022) (S. 70). Gegenüber 1991 (390 000) stellte dies fast eine Verdreifachung dar.

Die Gesundheitsstudie in Pommern (*Study of Health in Pomerania*) fand im Zeitraum 2008-2021 (SHIP-2) eine Prävalenz der PAR von 88,4 % (!) bei Probanden, die durchschnittlich 46 Jahre alt waren. Im Einzelnen wiesen 34,3 % eine moderate PAR auf, und 54% hatten eine ausgedehnte PAR. Bei dieser Studie handelte es sich um eine Nachuntersuchung (SHIP-2) eines Kollektivs, welches ursprünglich 1996 aufgenommen worden war (SHIP-0) (Akinkugbe et al., 2017). Eine unabhängig von SHIP-2 untersuchte Gruppe (SHIP-Trend) dokumentierte, ebenfalls für die Jahre 2008-2012, eine Häufigkeit von CAL ≥ 3 mm von 85,1 %. Nach den schon beschriebenen *case definitions* der CDC/AAP waren 15,7% der Probanden von einer schweren PAR betroffen (Schutzhold et al., 2015). Das Durchschnittsalter der Probanden wurde nicht genannt. Die meisten Probanden waren jedenfalls zwischen 45 und 54 Jahren alt.

Nachteilig an dieser Studie ist allerdings, dass nur etwa 50% der adressierten Studienteilnehmer letztlich eingeschlossen wurden. Sollten potenzielle Probanden aufgrund einer ihnen bekannten PAR von der Teilnahme an der Studie Abstand genommen haben, wäre daher davon auszugehen, dass das Ergebnis unterhalb der wirklichen Prävalenz der PAR in Westpommern liegt. Weiterhin wurden keine Migranten eingeschlossen.

Im Gegensatz dazu wiesen in einer deutschen Multicenter-Studie an Blutspendern nur 7% einen CAL von ≥ 4 mm auf. Die Gruppe war allerdings klein, und die Studienautoren merkten selbst an, dass Blutspender vermutlich gesünder sind als die Durchschnittsbevölkerung (Stein et al., 2016)

1.2.5.1.2 USA

Für dieses Land dominieren Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe um Eke unter Auswertung des *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*. Hierbei handelt es sich um eine USA-weite Gesundheitsuntersuchung. Bezüglich PAR wurden an stichprobenartig ausgesuchten Teilnehmern *full-mouth*-Untersuchungen aller Zähne an 6 sites durchgeführt (Eke et al., 2020).

Die Autoren gaben für den Zeitraum 2009-2012 bzw. 2009-2014 die PAR-Prävalenz in den USA mit 46% / 42,2 % der erwachsenen Bevölkerung ≥ 30 Jahre an. 8,9% / 7,8 % dieses Bevölkerungsanteils erfüllten die Kriterien einer schweren PAR nach CDC/AAP (*Eke et al.*, 2020; *Eke et al.*, 2015). Trend-Beschreibungen bezüglich der Krankheitslast seien aufgrund reduzierter Untersuchungsumfänge in vorherigen Auflagen der NHANES nicht möglich.

Für die Altersgruppe 65 Jahre und älter wurde in einer weiteren Arbeit dieser Arbeitsgruppe eine Prävalenz von ca. 2/3 für alle Formen der PAR angegeben. Davon waren 11% von schwerer PAR nach CDC/AAP betroffen (*Eke et al.*, 2016).

Die radiologische Auswertung bezüglich CAL von über 1300 Patienten der *Harvard School of Dental Medicine* ergab eine PAR-Prävalenz von 55,5 % (*Helmi et al.*, 2019).

Die direkten **Kosten** wurden für die USA der PAR von *Botelho* und Mitautoren für das Jahr 2018 auf 3,49 Milliarden US-\$ geschätzt (*Botelho et al.*, 2022). Die indirekten Kosten hätten sich jedoch auf ca. **150 Mrd. US-\$** (!) belaufen. Zu den indirekten Kosten wurden in der genannten Arbeit z. Bsp. solche durch PAR-bedingten Zahnverlust oder Wurzelkaries gezählt.

1.2.5.1.3 China

Für das Jahr 2010 gab eine Studie mit Probanden aus allen Provinzen Chinas die Prävalenz schwerer PAR, gemessen als CPITN Grad 4, bei Erwachsenen mit 1,9 % an (*Zhang et al.*, 2014). Einen CPITN Grad 2 wiesen allerdings weitere 24% auf.

Eine China-weite Untersuchung berichtete für den Zeitraum 2015 bis 2016 über eine PAR-Häufigkeit von 52,8 % in der Altersgruppe 35-44 Jahre, 69,3% in der Altersgruppe 65-74 Jahre, und 64,6% in der Altersgruppe der 65-74jährigen (*Jiao et al.*, 2021). Bei einem Vergleich mit einer Voruntersuchung aus 2005 musste konstatiert werden, dass sich die parodontale Gesundheit der Bevölkerung nicht gebessert hatte. Einige Parameter hatten sich sogar verschlechtert.

In der *Global Burden of Disease*-Studie findet sich für das Jahr 2019 die Angabe, dass die altersstandardisierte Prävalenz der schweren PAR in China bei 10,29% liege (*Chen et al.*, 2021). Bei dieser Studie wurden jedoch verschiedene Definitionen schwerer PAR vermischt.

Eine aktuelle Studie, die in einer dichtbesiedelten, wirtschaftlich gut entwickelten chinesischen Provinz durchgeführt wurde, beschrieb demgegenüber insgesamt eine deutlich höhere Prävalenz von PAR. Hier wurde ein CAL von $\geq 4\text{mm}$ in der Altersgruppe 35-44 Jahre bei **32,19 %** der Probanden festgestellt. In der Altersgruppe der 55-64-jährigen fand sich ein solcher Attachment-Verlust sogar bei 76,47% (Fu et al., 2022).

1.2.5.1.4 Übrige Welt

Eine im Rahmen der *Global Burden of Disease-Study* durchgeführte Literaturlauswertung von 72 Studien ergab für den Zeitraum 1990-2010 eine weltweite Prävalenz **schwerer PAR** von **11,2 %**. Eine „schwere“ PAR wurde dabei definiert als: ST > 5 mm, CAL > 6 mm oder CPITN Grad 4, wobei die Erfüllung einer Variante ausreichte. Das 95%-Konfidenzintervall habe für das Jahr 2010 zwischen 10,5% und 12% gelegen. Die Prävalenz sei über den Studienzeitraum als konstant zu bezeichnen. (Kassebaum et al., 2014).

Absolut ergab eine Auswertung der Studie für das Jahr 2019 eine globale Häufigkeit von knapp **1,1 Mrd.** Fällen **schwerer PAR** (95% Konfidenz-Intervall: 800 Mio. – 1,4 Mrd.) (Chen et al., 2021). In dieser Auswertung wurden allerdings, anders als bei der Arbeit von Kassebaum, auch Fälle mit CPITN Grad 3 als „schwere PAR“ bewertet.

Eine norwegische Untersuchung fand bei 72,4 % der Erwachsenen eine PAR (Stodle et al., 2021).

In einer Bevölkerungs-Studie aus Chile wiesen sogar fast 98 % (!) der Untersuchten CAL von > 3 mm auf (Gamonal et al., 2010).

Einer in 2021 veröffentlichten Arbeit zufolge schließlich litten weltweit mehr als eine **halbe Milliarde** Menschen an PAR. Etwa die Hälfte davon sei in diesem Zusammenhang von Zahnverlust betroffen gewesen (W. Xu et al., 2020).

1.2.5.1.5 Limitationen epidemiologischer Ergebnisse zur PAR

Auch die Ergebnisse sorgfältig durchgeführter Untersuchungen zur Prävalenz von PAR müssen jedoch mit einer erheblichen (!) Vorsicht bewertet werden:

Bei den in Tabelle 2 genannten Ergebnissen aus der DMS V ist zum Beispiel zu beachten, dass diese sich nur auf Messungen an einer Auswahl von Zähnen (sog. Indexzähne) der gesamten Studiengruppe bezog. Nur bei einer kleinen Substichprobe sowie in den beiden

Untergruppen der Älteren Senioren (S. 105, S. 512) wurde jeweils der gesamte Zahnbestand untersucht. Vergleich man deren Messwerte über alle Zähne nun mit den Ergebnissen der Gruppen, bei denen nur die Indexzähne untersucht worden waren, ließ sich hieraus die PAR-Krankheitslast der gesamten Studienpopulation extrapolieren (S. 322).

Durch dieses Verfahren stellte sich z. Bsp. heraus, dass die Häufigkeit einer schweren PAR nach CDC/AAP in der Gruppe „*Jüngere Erwachsene*“ in Wirklichkeit bei 14,3 % statt, wie oben entsprechend der Messergebnisse in der gesamten Stichprobe genannt, 9,2% gelegen haben dürfte (Tabelle 12-3-5, S. 323). Noch extremer war der Unterschied in der Gruppe „*Jüngere Senioren*“. Dort lag die Prävalenz der schweren PAR bei der gesamten Studienpopulation beim Indexzahn-Verfahren wie gesagt bei 19,8%. Rechnete man die Messwerte der Subgruppe, bei der alle vorhandenen Zähne untersucht worden war, jedoch auf das Indexverfahren um, so hätte die Prävalenz bei 40,6 % gelegen, somit etwa doppelt so hoch (Tab. 13-3-5, S. 404).

Andererseits berichtet die DMS V über einen Anstieg der CPTIN-Grade 3 und 4, entsprechend vorhandener PAR-Taschen, von 46,3% auf 73,2 % zwischen der DMS-Auflagen III 1997 und IV 2005 (S. 315). Dies hätte jedoch einem dramatischen Anstieg der Krankheitslast von 58% innerhalb von nur 8 Jahren entsprochen. Eine entsprechende tatsächliche Zunahme ist nicht plausibel. Viel wahrscheinlicher sind detailliertere Untersuchungen bei der zweiten Untersuchung, unterschiedliche Untersucher oder **schwankende Messergebnisse** bei wiederholten Messungen (schlechte Objektivität und / oder Reliabilität).

Aus den zusammen gestellten Daten der DMS V ergibt sich weiterhin das überraschende Ergebnis, dass bezahnte ältere Senioren mit Pflegestufe weniger moderate und schwere PAR hätten als bezahnte ältere Senioren ohne Pflegestufe. Die Autoren überlegen hier, dass diese Daten durch großzügigere Indikationsstellungen zur Extraktion bei bezahnten älteren Senioren mit Pflegebedarf zu erklären sein könnten, und somit in Wirklichkeit keine geringere Krankheitslast in dieser Gruppe abbilden würden (S. 567). Dies könnte zwar sein. Mindestens genauso wahrscheinlich erschiene es allerdings im Ausgangspunkt, dass bei bezahnten älteren Senioren mit Pflegebedarf eine zahnärztliche Unterversorgung und suboptimale Mundhygiene vorliegt, so dass die PAR auch an den

verbliebenen Zähnen eher stärker ausgeprägt sein müsste als bei entsprechenden Senioren ohne Pflegebedarf. Die Ergebnisse könnten dann zwar noch so erklärt werden, dass Pflegeeinrichtungen, die an zahnärztlichen Studien wie der DMS V teilnehmen, auch gute zahnärztliche Versorgung sicherstellen. In diesem Fall würde allerdings die Prävalenz der PAR in der Gruppe der bezahnten älteren Senioren in der Gesamtbevölkerung unterberichtet.

1.2.5.2 Zahnverluste

Vorbemerkung: Der Begriff „Zahnverlust“ ist durchaus problematisch. Die wenigsten Zähne, die von PAR betroffen sind, gehen „verloren“ iSe spontanen Exfoliation, sondern meistens werden sie infolge eines zahnärztlichen Urteils der Nicht-Erhaltungswürdigkeit extrahiert. Die Nicht-Erhaltungswürdigkeit kann sich im Übrigen natürlich auch aus nicht-PAR-Gründen ergeben, woruaf auch Li hinwies (Li et al., 2021). Die Bezeichnung wird hier dennoch verwendet, weil sie verbreitet ist („tooth loss“), und der Fokus dieser Arbeit nicht auf den Ursachen der Zahnentfernung liegt.

1.2.5.2.1 Natürlicher Verlauf

Es konnten nur wenige Studien gefunden werden, die den Zahnverlust im Rahmen einer **unbehandelten PAR** beobachteten. *Ramseier* und Mitautoren veröffentlichten 2017 eine grundsätzlich interessante Nachuntersuchung an Probanden einer Kohorte von **Teearbeitern** in Sri Lanka (*Ramseier et al.*, 2017). Diese waren erstmalig 1970 (!) auf ihre parodontale Gesundheit untersucht worden. In den folgenden Jahrzehnten waren wiederholt Nachuntersuchungen durchgeführt worden. Die Abschlussuntersuchung hatte 2010 stattgefunden. Während der gesamten Beobachtungszeit sei den Teilnehmern Zähneputzen unbekannt gewesen, und es seien auch keine PAR-therapeutischen Maßnahmen durchgeführt worden. Zahnverluste seien mangels beobachteter Karies praktisch nur parodontalen Gründen zuzuordnen gewesen. Der durchschnittliche **Zahnverlust** pro Proband über den gesamten Untersuchungszeitraum lag in dieser Studie bei **13,1**.

Die Ergebnisse dieser Studie sind allerdings kaum auf die Bevölkerungen in Industrienationen übertragbar:

- Eine wesentliche Einschränkung der Studie besteht zunächst im ausgeprägten *loss-to-follow-up*: Nur 75 von ursprünglich 480 eingeschlossenen Probanden nahmen an der Abschlussuntersuchung teil.
- Dann ist eine Übertragung auf die Bevölkerung in Industrienationen kaum möglich, weil sich die Ernährungsgewohnheiten stark unterschieden.
- Zudem wurden bei zahnärztlichen Probleme Zähne extrahiert, statt sie einer spezifischen Behandlung zuzuführen. Daher könnte es sein, dass der beobachtete Zahnverlust iatrogen erhöht war.
- Auch hatte die letzte Voruntersuchung 20 Jahre vor der Abschlussuntersuchung stattgefunden, so dass die Aussage der Autoren, dass praktisch alle Zahnverluste auf PAR zurückzuführen sein müssten, mit einer Unsicherheit behaftet sein dürfte.
- Letztlich ist auch zu fragen, wieso die Studie erst 7 Jahre nach Datenerhebung publiziert wurde.
- Aus ethischer Sicht gab es hier schließlich einen problematischen Ablauf der Studie, denn in den Voruntersuchungen wurden einerseits Erkrankungen festgestellt, ohne dass andererseits Therapien initiiert wurden; außerdem erfolgte die Untersuchung an illiteraten Teilnehmern, die die Einwilligung zur Studienteilnahme per Fingerabdruck gaben. Für Deutschland wäre eine solche Untersuchung also nicht durchführbar.

1.2.5.2.2 Deutschland und Schweiz

Aus dem deutschsprachigen Raum, nämlich aus **Bern**, hatten bereits 2008 *Matuliene et al.* eine Studie veröffentlicht (*Matuliene et al.*, 2008). Hier waren ursprünglich zwischen den Jahren 1978 und 2002 392 Patienten von Studierenden mittels PAR-Therapie behandelt worden. Im Anschluss wurde eine unterstützende Parodontitis-Therapie (UPT)¹⁰ initiiert, die zum leicht größeren Teil in der Uniklinik, verglichen mit zahnärztlichen

¹⁰ Unter UPT versteht man Untersuchungs- und Behandlungstermine bei PAR-Patienten nach Abschluss der initialen parodontologischen Therapie. Sie dienen der Sicherung des Therapieerfolgs und umfassen u. a. Mundhygieneinstruktion und -motivation sowie professionelle Plaquereduktion (DG PARO, D. (2020). S3-Leitlinie (Langversion) Die Behandlung von Parodontitis Stadium I bis III - Die deutsche Implementierung der S3-Leitlinie „Treatment of Stage I–III Periodontitis“ der European Federation of Periodontology (EFP). In: AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin.).

Praxen, durchgeführt wurde. Die Daten von 172 der Patienten konnten nach einer durchschnittlichen Dauer der UPT von 11,3 Jahren retrospektiv ausgewertet werden.

Im Rahmen der aktiven PAR-Therapie mussten durchschnittlich **1,76 Zähne** pro Patient extrahiert werden. 34,9% aller Patienten erlitten andererseits keinen Zahnverlust. Während der beobachteten Dauer der UPT gingen durchschnittlich **1,71 Zähne** pro Patient verloren. 86,1 % der Patienten hätten zwischen 0 und 3 Zähnen verloren. Eine erhöhte ST war hochsignifikant mit einem Zahnverlust assoziiert ($p < 0,0001$).

Insgesamt seien **14,4 %** aller Zähne während des beobachteten Zeitraums verloren gegangen. Umgekehrt hätten aber 45,4 % aller Patienten während der UPT gar keinen weiteren Zahnverlust erlitten.

Diese Studie hat jedoch einige Limitationen: Zunächst lag die zugrundeliegende aktive PAR-Therapie, verglichen mit der Gegenwart, teilweise 30 Jahre und länger zurück. Weiterhin ging ein großer Teil der ursprünglich behandelten Patienten aus der Studie verloren, so dass die ausgewertete Stichprobe evtl. eingeschränkt repräsentativ für alle Patienten ist. Schließlich wurde auch nicht dokumentiert, aus welchen Gründen Zähne extrahiert werden mussten. Der Anteil der Zähne, die aus Gründen einer PAR gezogen werden mussten, lag also in Wirklichkeit vermutlich unter dem berechneten Mittelwert.

Ergänzend veröffentlichte dieselbe Arbeitsgruppe 2 Jahre später eine weitere Auswertung des genannten Kollektivs (*Matuliene et al.*, 2010). Die durchschnittlich Länge der diesmal ausgewerteten Nachbeobachtungszeit unter UPT betrug 9,5 Jahre. In diesem Zeitraum gingen durchschnittlich 7,2 % der zu UPT-Beginn vorhandenen Zähne verloren, oder 1,61 Zähne pro Patient und Jahr.

Schwendicke et al. berichteten aus einer Untersuchung an fast 900 Patienten in UPT-Programmen an vier **deutschen** Unikliniken einen durchschnittlichen jährlichen Zahnverlust pro Patient zwischen 0,00 (!) **bis 0,09** (*Schwendicke et al.*, 2021).

Eine andere Veröffentlichung dieser Autoren wertete den Verlauf von 301 UPT-Patienten der **Uniklinik Kiel** aus dem Zeitraum von 1982 bis 1998 Jahren aus (*Schwendicke et al.*, 2018). Das Durchschnittsalter bei Einschluss (Beginn der UPT) lag dabei bei 45,6 Jahren, und bei Studienende bei 69,2 Jahren. Eingeschlossen wurden nur therapieadhärente Patienten. Der durchschnittliche jährliche Zahnverlust pro Patient lag in dieser Studie bei

0,22. Unter der Annahme der Wirksamkeit der PAR-Therapie und UPT dürfte es sich daher um Unterwerte bei Zahnverlust durch PAR handeln. Andererseits wurden die Ursachen eines Zahnverlusts nicht erfasst, so dass auch Extraktionen aus nicht-parodontologischen Gründen in den Mittelwerte einfließen.

1.2.5.2.3 International

Ein **systematisches Review** von *Trombelli et al.* berechnete den Zahnverlust aus parodontologischen Gründen auf **0,09 Zähne pro Jahr** über einen Nachsorgezeitraum von 12-14 Jahren (*Trombelli et al.*, 2015). Eine Limitation dieses Ergebnis bestand allerdings darin, dass aus rein theoretischer Sicht optimale Studien, die in der Kontrollgruppe auf eine entsprechende Nachsorge verzichten, nicht gefunden werden konnten. Solche Studien wären aus ethischen Gründen (Risiko unumkehrbarer Krankheitsprogression) allerdings auch problematisch. Außerdem konnten in dieser Arbeit überhaupt nur fünf Studien, die Zahnverluste speziell aus parodontologischen Gründen erfassten, aus einem Zeitraum von 39 Jahren ausgewertet werden.

Chambrone et al. bestimmten in einem systematischen Review den Zahnverlust während einer Nachsorgephase von mindestens 5 Jahren auf **1,5% bis 9,8%** (*Chambrone et al.*, 2010). Auch bei diesem Review ergab sich das Problem, dass ein sehr langer Studienzeitraum (30 Jahre) erforderlich war, um eine ausreichende Zahl von Studien zu finden, so dass keine übergreifende Bewertung der Studien möglich war.

Helal et al. führten 2019 eine Metaanalyse von 20 Studien mit mehr als 15 000 Patienten in der Phase der unterstützende Parodontitis-Therapie (UPT) durch. Über eine durchschnittliche entsprechende Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren berechneten die Autoren einen jährlichen Zahnverlust von 0,12 (*Helal et al.*, 2019). Nachteile dieser Studie waren allerdings ein langer Studienzeitraum von 27 Jahren bei nur zweistelliger Probandenzahl.

Für die **USA** veröffentlichten *Martin JA et al.* eine retrospektive Studie an 523 Probanden eines zahnärztlichen Versorgungssystems für amerikanische Militär-Veteranen über einen Nachuntersuchungszeitraum von 15 Jahren (*Martin et al.*, 2009). In der Studienpopulation litt fast jeder Teilnehmer an PAR. Es wurde ein durchschnittlicher Zahnverlust von 2,39 Zähnen über die gesamte Studienzeit entsprechend 0,16 Zähnen pro Jahr pro Teilnehmer festgestellt.

Diese Studie hat jedoch einige Limitationen: Erstens wurden nur Männer aufgenommen. Zweitens flossen nur Daten von Patienten ein, die während des Studienzeitraums jeden Nachsorgetermin wahrgenommen hatten. Diese Untersuchungen wurden in 3-Jahres-Abständen angesetzt statt. Es könnte also sein, dass die Studie den tatsächlichen Zahnverlust aller Veteranen unterschätzte. Andererseits wurden die Gründe für Zahnverlust nicht dokumentiert, so dass in Wirklichkeit weniger Zähne aus Gründen einer PAR verloren gegangen sein dürften. Schließlich bleibt unklar, in welchem kalendarischen Zeitraum die Daten erhoben worden waren (vermutlich 1968-1983).

Ravidà et al. 2021 veröffentlichten 2021 eine retrospektive Untersuchung an 442 Patienten aus den **USA** der Jahre 1966 bis 2008. Insgesamt flossen Daten von 11 125 Zähnen aus einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 23 Jahren in die Auswertung ein. Die Autoren stellen eine Assoziation zwischen Krankheitsstadium und -grad zu Behandlungsbeginn und Zahnverlust aus PAR-Gründen im Rahmen der Nachsorge fest (*Ravida, Qazi, et al.*, 2021). Insgesamt gingen in dieser Arbeit im Beobachtungszeitraum 11,7% aller Zähne verloren, davon 4,98 % aus PAR-Gründen.

In weiteren **internationalen Studien** zeigten sich jährliche Zahnverluste pro Studienteilnehmer zwischen 0,0369 (Frauen in Japan) (*Hirata et al.*, 2019) und 0,44 (Brasilien) (*Chambrone & Chambrone*, 2006). Die entsprechenden Werte von Studien aus Italien (*Farina et al.*, 2021), einer anderen brasilianischen Studie (*Costa et al.*, 2014), sowie Schweden (*Nilsson et al.*, 2019) lagen dazwischen. Prozentual ausgedrückt lag der Zahnverlust aus PAR-Gründen in einer Studie aus Hongkong knapp 9 Jahre nach einer Hauptbehandlung bei 7,7 % (*Leung et al.*, 2006). *Buckley et al.* aus Irland fanden außerdem, dass initial PAR-betroffene Zähne im Laufe von 10 Jahren eine 14%ige Extraktionswahrscheinlichkeit aufwiesen, während dieses Risiko bei initial gesunden Zähnen nur bei 6% lag (*Buckley & Crowley*, 1984). Die Daten dieser Studie stammen allerdings bereits aus den 1970er Jahren.

Einige der genannten Studien weisen deutliche Limitationen auf: So überschätzen *Chambrone et al.* und *Buckley et al.* womöglich den PAR-bedingten Zahnverlust dadurch, dass in ihren Arbeiten die Extraktionsgründe nicht aufgeschlüsselt wurden. Bei *Chambrone & Chambrone et al.* (2006) ergibt sich der Verdacht dadurch, dass von den vorgeblich aus parodontologischen Gründen extrahierten Zähnen 2/3 nur eine

mittelschwere PAR hatten. Das letzte Drittel hatte eine schwere PAR. Hierdurch wurden auch Extraktionen aus anderen Gründen, z. Bsp. aus Gründen einer Karies, zum Zahnverlust gerechnet. Andererseits könnte es allerdings auch sein, dass der PAR-bedingte Zahnverlust unterschätzt wurde, und zwar durch die Überrepräsentation klinisch leicht zu behandelnder Studienteilnehmer [Patienten aus Studierendenkursen, (Leung et al., 2006)] oder Teilnehmer mit überdurchschnittlich hoher Therapieadhärenz und / oder vermutlich geringerem Schweregrad einer PAR (Chambrone & Chambrone, 2006)¹¹.

1.2.5.3 Weitere

- Im *consensus report* zu PAR und Systemerkrankungen von Prof. Jepsen et al. aus 2018 wird das **Papillon-Lefevre-Syndrom** als klassisches Beispiel für eine Erkrankung mit häufig ausgeprägtem Einfluss auf eine PAR erwähnt (Jepsen et al., 2018). Okklusale Traumata hingegen stellten nach aktuellem Stand der Wissenschaft keine Ursache einer PAR / von parodontalem Attachment-Verlust dar.
- 2010 zeigten Safii et al. aus London die Relevanz der PAR für Patienten mit **Implantat-Versorgungen** auf (Safii et al., 2010): Von 867 gescreenten Veröffentlichungen wurden 6 Studien mit Nachbeobachtungszeiten zwischen 6 Monaten und 10 Jahren systematisch ausgewertet. Bei parodontal Gesunden war am Studienende der umgebende Knochenverlust insgesamt statistisch signifikant niedriger (61% des Mittelwerts; 95%-Konfidenzintervall: 14-109%) und die OR für ein Implantat-Überleben statistisch signifikant höher als bei Gesunden (3,02; 95%-Konfidenzintervall 1,12-8,15).
- Insgesamt ist die Krankheitsbedeutung der PAR erheblich, und übersteigt, bezogen auf Jahre, in denen aufgrund der Erkrankung Beeinträchtigungen vorliegen, beispielsweise die Karies in der 2. Dentition um mehr als das 3-fache (Collaborators, 2018).

¹¹ Durchschnittsalter nur 39 Jahre, Frauenanteil 61%; durchschnittliche UPT-Dauer 17,4 Jahre.

1.2.6 Allgemeinmedizinische Bezüge

1.2.6.1 Die Hamburg City Health Study

Bei der *Hamburg City Health Study* (HCHS) handelt es sich um eine Kohortenstudie – allerdings auf Bevölkerungsebene: Sie stellt eine prospektive Langzeituntersuchung einer 5-stelligen Kohorte der Hamburger Bevölkerung dar (Walther et al., 2022). Initiiert wurde sie vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (*Epidemiologisches Studienzentrum*). Bei dem im Jahr 2016 gestarteten Projekt handele sich um die weltweit größte, lokale Gesundheitsstudie mit insgesamt **45 000 Teilnehmern** im Alter von **45 bis 74 Jahren** (Jagodzinski et al., 2020) {(UKE), #463}.

Im Rahmen dieser Studie erfolgten auch bereits zahlreiche Veröffentlichungen zum Zusammenhang zwischen PAR und allgemeinmedizinischen Erkrankungen. Gefunden wurden u. a. statistisch signifikante Assoziationen zu:

- Mittelgradiger **Herzinsuffizienz**, auch nach sorgfältiger Adjustierung für zahlreiche Störfaktoren [OR 3,16 (1,21-8,22), $p=0,019$] {Walther, 2022 #464}.
- **Metabolischem Syndrom**¹², auch nach Adjustierung für Störfaktoren [OR 1,11 (0,01-1,36), $p=0,294$]. (Kotin et al., 2022).
- **Arterieller Hypertonie**, auch nach Adjustierung für zahlreiche Störvariablen (u. a. Alter, BMI, Diabetes, Rauchen, Alkohol), und zwar von mittelgradiger (OR = 1,30; 95% CI: 1,11-1,52; $p=0,001$) und schwerer (OR = 1,28; 95% CI: 1,04-1,59; $p=0,02$) PAR. Außerdem war bei Patienten mit schwerer PAR der Anteil jener, die eine Unterbehandlung der arteriellen Hypertonie aufwiesen, erhöht (ca. 50% vs. 37% der übrigen Teilnehmer) (Könnecke et al., 2022).
- **Atherosklerotischen** Veränderungen der *A. carotis communis*: Nach Adjustierung Assoziation zwischen schwerer PAR und
 - Häufigkeit einer Dicke von *Tunica intima* und *Tunica media* („cIMT) von mindestens 1mm
 - Dicke der cIMT

¹² Unter Metabolischem Syndrom wurde dabei das Vorliegen von mindestens drei der fünf Kriterien erhöhte Triglyceride, erhöhter Nüchternblutzucker, arterielle Hypertonie, Vergrößerung des Hüftumfangs oder reduziertes HDL-Cholesterin verstanden.

- Vorliegen von atherosklerotischen Ablagerungen („Plaques“) in der A. carotis communis (Lamprecht et al., 2022).
- Erhöhter Signal-Intensität der **weißen Hirnsubstanz** und CAL. Als Fazit hielten die Autoren einen negativen Effekt von PAR auf die weiße Substanz und zerebrale Gefäße für möglich (Mayer et al., 2023).
- Ernährungsmedizin:
 - Höherem Wert eines **anti-entzündlichen Ernährungs-Scores** mit einem niedrigerem PAR-Risiko, auch nach Adjustierung, mit allerdings kleiner OR-Reduktion (OR=0,93; 95% CI: 0,89-0,98; p=0,003). Die Autoren schlussfolgerten umgekehrt, dass Patienten mit Entzündungs-begünstigender Ernährung diesbezüglich gezielt diätetische Verbesserungen angeboten werden sollten (Lieske et al., 2023).
 - Statistisch signifikante Reduktion der PAR-Häufigkeit bei im Vergleich zu anderen Probanden verstärktem Einhalten einer DASH-Diät oder der sogenannten mediterranen Ernährungsweise¹³ und umgekehrt abnehmende Häufigkeit dieser Diäten bei Anstieg des PAR-Schweregrades (Altun et al., 2021).
 - Starkem **Kaffeekonsum**: Als „starker“ Kaffeekonsum wurde eine Menge von mindestens 7 Tassen pro Tag bewertet. Es zeigte sich, dass diese Gruppe nach Adjustierung für wichtige Störfaktoren eine um ca. 50% erhöhte OR für das Vorliegen einer PAR aufwies, verglichen mit einem Konsum von maximal 2 Tassen / Tag (OR = 1,5071; 95% CI 1,0692-2,1244, p > (sic!) 14 0,001). (Struppek et al., 2022).¹⁵
 - Niedrigem (vs. eines höheren) **Bildungsgrads** (OR: 1.33, 95% CI: 1.18 -1.47) (Walther et al., 2022).

¹³ Die beiden Ernährungsarten fokussieren auf Pflanzen und Fisch zuungunsten von Fleisch und verarbeiteten Lebensmitteln. DASH steht für „*Dietary Approach to Stop Hypertension*“. Hierbei werde zusätzlich u. a. auf einen geringen Salzkonsum und fettreduzierte Milchprodukte geachtet.

¹⁴ Im Text der Publikation wird der Unterschied allerdings trotz des genannten p-Wertes als „significant“ bezeichnet, so dass von einem „Dreher“ zwischen „<“ und „>“ ausgegangen wird.

¹⁵ Einschränkend ist bei dieser Studie zu sagen, dass nicht angegeben wurde, ob auch Korrelationen zwischen Kaffeekonsum und PAR-Schweregrad gefunden werden konnten. Dies hätte einen pathophysiologischen Zusammenhang untermauert. Im Ergebnis ungünstig war außerdem, dass auf die Gruppe mit dem höchsten Kaffeekonsum letztlich nur 3,5% der Probanden entfielen, so dass die festgestellte Risikoerhöhung letztlich nur einen kleinen Teil der Bevölkerung betrifft.

1.2.6.2 *Diabetes mellitus*

Pontes Andersen et al. konnten bereits 2006 im Rattenmodell zeigen, dass PAR bei Tieren mit *Diabetes mellitus* größeren **Knochenabbau** als bei Ratten ohne Diabetes mellitus mit sich brachte. Umgekehrt war die Glukosetoleranz der Tiere mit PAR geringer als jener ohne PAR (*Pontes Andersen et al.*, 2006).

Zu diesem Thema führten *Nibali* und Kollegen 2007 eine Querschnittsstudie durch (*Nibali et al.*, 2007). Bei Patienten mit schwerer PAR¹⁶ als auch Gesunden wurde hierbei eine Blutprobe analysiert, in deren Rahmen auch der **Blutzucker** bestimmt wurde. Nach Adjustierung zeigte sich, dass Gesunde und PAR-Patienten bei diesem Wert einen statistisch signifikanten Unterschied von ca. 1 mmol/l aufwiesen. Einzuschränken ist bei dieser Arbeit allerdings, dass die klinische Signifikanz des Unterschiedes nicht bewertet wurde, und die Studienpopulation mit 485 Patienten bzw. Kontrollprobanden sehr groß war, so dass die Gefahr bestand, zwar statistisch signifikante Unterschiede mit jedoch geringer klinischer Signifikanz zu finden. Auffällig ist in diesem Zusammenhang weiterhin, dass die Patientengruppe (n=302) deutlich größer als die Kontrollgruppe war (n=183). Passend dazu konnte innerhalb der Patientengruppe kein Unterschied gefunden werden, wenn sie nach Anzahl der Taschen mit ST von mindestens 5 mm noch einmal in zwei Untergruppen unterteilt wurde. Weiterhin fanden nur Adjustierungen für wenige mögliche Verzerrer statt. Beispielsweise erfolgte keine Dokumentation des Körpergewichts der Probanden. Bei adipösen Menschen ist aber davon auszugehen, dass unabhängig von einer PAR der Blutzucker häufiger / stärker erhöht ist als bei Normalgewichtigen. Davon abgesehen war es für die Bestimmung des Blutzuckers ungünstig, dass es sich nicht um standardisierte (Nüchtern-)Werte handelte. Auf der anderen Seite bestand die Gruppe der sogenannten „Gesunden“ andererseits aus oralchirurgischen und prothetischen Patienten ohne Diagnose einer PAR. Es erscheint zweifelhaft, ob dieses Kollektiv wirklich als „gesund“ bezeichnet werden kann. Möglicherweise war eine tatsächlich bestehende PAR zuvor lediglich nicht diagnostiziert worden. Dies würde dafür sprechen, dass der Unterschied zu Gesunden doch größer sein könnte.

¹⁶ Definiert als: Mindestens 50% der *sites* mit Sondierungstiefe von mindestens 5 mm und mindestens 30% CAL.

In einer späteren Studie wurde für die Risikogruppe der Typ-2-Diabetiker in einer Screening-Studie in Kalifornien die **Prävalenz** aller Formen der PAR auf **54,2 %** bestimmt (Pumerantz et al., 2017). Die Einstufung einer PAR wurde hierbei allerdings bereits bei einer ST von ≥ 5 mm an ≥ 1 site vergeben. Eine ST von ≥ 6 mm an mindestens einer site wiesen 24,2 % aller Probanden auf.

Graziani et al. führten eine Metaanalyse von 20 Studien zur Assoziation zwischen PAR und Diabetes mellitus durch (Graziani et al., 2018). Dabei wurden v. a. aktuelle Studien (Erscheinungsjahr 2012 oder später) ausgewertet. Andererseits flossen auch ältere Studien, zumeist aus den 2000er-Jahren, mit ein.

Die wesentlichen Ergebnisse waren:

- Bei Patienten ohne Diabetes mellitus, aber mit PAR, fand sich ein höherer Nüchternblutzucker, HbA_{1c} und schlechtere Ergebnisse im OGTT. Weiterhin war das Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln, erhöht - die adjustierte *Hazard Ratio* (HR) lag zwischen 1,19 und 1,33.
- Bei Diabetikern mit einer PAR gab es Hinweise darauf, dass die Einstellung des Blutzuckers, gemessen am HbA_{1c} -Wert, schlechter als bei parodontal gesunden Diabetikern war. Weiterhin fanden sich erhöhte Risiken für folgende diabetogene

Komplikationen:

- Retinopathie (OR 1,2-1,8)
- Nierenschädigungen (hier wurde keine OR angegeben)
- kardiovaskuläre Komplikationen (KHK, Schlaganfall und Tod aus kardiovaskulären Gründen (OR: 2,6, wobei keine Spanne angegeben wurde; *Hazard Ratio* 1,1-1,3)
- Allgemein war die **Mortalität** bei der Kombination PAR + Diabetes mellitus statistisch signifikant erhöht (*Hazard Ratio* 3,5-4,5).

Die Autoren ergänzten allerdings, dass trotz der Ergebnisse ihrer Analyse weitere Studien erforderlich seien, um die Evidenz zum Zusammenhang zwischen PAR und Diabetes mellitus zu erhöhen.

Quintero et al. aus Chile untersuchten zwischen 2013 und 2017 74 Probanden mit Diabetes mellitus und PAR hinsichtlich des Therapieeffekts einer PAR-Therapie auf **HbA_{1c}**.

und CRP (Quintero et al., 2018). Es wurden zwei in zeitlicher Hinsicht unterschiedliche Behandlungsansätze gewählt. Die Studiendauer betrug insgesamt 6 Monate.

Zwar wurde am Studienende bezüglich des HbA_{1c} statistisch signifikante Verbesserung nur knapp erreicht bzw. so eben verfehlt, je nach SRP-Verfahren. Beim CRP ließen sich jeweils klar keine Unterschiede feststellen. Und dies trotz des Studienzeitraums von wenigen Monaten, in dem zudem neben der PAR-Therapie noch zwei weitere UPT-Termine durchgeführt worden waren.

Dennoch fand sich in der Subgruppe der Studienteilnehmer, die initial einen HbA_{1c} von mindestens 9% gehabt hatten, ein interessantes Ergebnis. Und zwar wiesen hier am Studienende 28,95% / 33,3 % (je nach Therapieverfahren) der Teilnehmer weiterhin eine Reduktion des HbA_{1c} von $\geq 1\%$ auf.

Einschränkend ist natürlich möglich, dass studienbegleitend, aber undokumentiert, internistisch die Diabetes-Einstellung verbessert worden war. Ungünstig war außerdem, dass der Frauenanteil in der Studie bei mehr als 60% lag, sich also deutlich von der eingangs gezeigten Geschlechtsverteilung der PAR in der allgemeinen Bevölkerung unterschied. Außerdem müssen die Studienteilnehmern als Patienten mit nicht-eingestelltem Diabetes mellitus bezeichnet werden: Der durchschnittliche Ausgangs-HbA_{1c} lag nämlich bei $> 9\%$. Weiterhin wiesen die Teilnehmer nur noch eine durchschnittliche Restbezahnung von 19 bzw. 21 Zähnen auf. Schließlich lag bei über 60 % / knapp 80% der Gruppenmitglieder eine schwere PAR vor. In statistischer Hinsicht weist die Studie zudem ein erhebliches „*Multiples-Testen-Problem*“ auf: Alleine in den Tabellen finden sich mehr als 60 Tests auf Unterschiedlichkeiten; im Text werden weitere berichtet. Eine Anpassung des p-Werts wurde nicht durchgeführt. Als letztes fehlte eine unbehandelte Kontrollgruppe.

Mit diesen Einschränkungen kann aber festgehalten werden, dass die genannten Verbesserungen in der Subgruppe umgekehrt nur einer *number needed to treat* von nur 3-4 für eine, zumindest mittelfristig bestehende HbA_{1c}-Verbesserung, die sogar klinisch relevant wäre, entspräche.

Sabharwal und Kollegen werteten 2018 23 Studien zur Beeinflussung von PAR und Diabetes mellitus aus. Auch hier ging es insbesondere um den Einfluss einer **PAR-Therapie** auf die Blutzuckerkontrolle (*Sabharwal et al.*, 2018).

Als Ausgangssituation beschrieben die Autoren, dass nach dem bisherigen Stand der Wissenschaft zwar von einer gegenseitigen Beeinflussung beider Erkrankungen ausgegangen werde. Es sei zum Beispiel bekannt, dass bei schwerer PAR der Blutzucker im Verlaufe von Jahren in klinisch relevantem Ausmaß ansteigen könne. Andererseits sei pathophysiologisch eine starke gegenseitige Beeinflussung beider Erkrankungen unwahrscheinlich. Es sei beispielsweise so, dass die parodontale Bakterienzusammensetzung von einem Diabetes mellitus nicht beeinflusst werde.

Die Ergebnisse dieses Reviews waren dann auch **gemischt**: Einerseits überwogen Studien, die einen positiven Effekt einer PAR-Behandlung auf Blutzuckerkontrolle und HbA_{1c} bei Diabetes mellitus beschrieben. Andererseits ließen sich, neben einer Studie mit uneindeutigem Ergebnis, mehrere Arbeiten zusammentragen, die keine positive Beeinflussung der Blutzuckersituation durch eine PAR-Behandlung nachweisen konnten.

Als Erklärungen für die uneinheitlichen Studienergebnisse verwiesen die Autoren einerseits auf die Schwierigkeit, im Rahmen einer Studie den Schweregrad einer PAR exakt zu bestimmen, andererseits auf möglicherweise zu kurze Studienzeiträume von bestenfalls wenigen Monaten.

Das Fazit der Autoren war, dass der Nachweis eines **moderaten** Effektes einer **Parodontalbehandlung** auf den HbA_{1c} als gesichert anzusehen sei.

Madianos et al. aus Athen veröffentlichten im selben Jahr eine Literaturstudie zum Einfluss von SGI auf **HbA_{1c}** bei Diabetikern (*Madianos & Koromantzou*, 2018). Sieben entsprechende Analysen konnten sie einzeln auswerten; eine übergreifende statistische Bewertung erfolgte nicht. Die Autoren stellten fest, dass sich in den analysierten Arbeiten nach 3-4 Monaten eine statistisch signifikante HbA_{1c}-Reduktion zwischen -0,27% und -1,03 % zeigte. 6 Monate nach der Therapie war die Reduktion des Wertes allerdings geringer, und in drei Studien nicht statistisch signifikant. Auch die Ergebnisse dieser Auswertung sprechen dafür, dass eine SGI den HbA_{1c}-Wert zumindest für **einige Monate** verbessern kann.

Zusammengefasst ließ sich zunächst im Tiermodell eine fortgeschrittene PAR bei Vorliegen eines Diabetes mellitus zeigen. Beim Menschen lassen sich bei Vorliegen einer PAR in Diabetes-Patienten sowohl häufigere typische diabetogene Komplikationen als auch eine erhöhte Mortalität feststellen. Laborchemisch finden sich höhere Blutzucker- bzw. HbA1c-Werte. Bezüglich des positiven Einflusses einer parodontologischen Behandlung liegen teils widersprüchliche Ergebnisse vor.

Die Bundeszahnärztekammer und der Bundesverband niedergelassener Diabetologen sprechen insgesamt (weiterhin) von sich gegenseitig verstärkenden „Volkskrankheiten“ (BZÄK, 2022).

1.2.6.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Humphrey et al. veröffentlichten 2008 eine Metaanalyse zur Frage des Zusammenhangs von PAR und **Herzinsuffizienz** bzw. **KHK** (*Humphrey et al.*, 2008). Hierbei wurden 143 *Abstracts* gescreeend. Zwar konnten letztlich nur 7 Studien ausgewertet werden. In diese flossen jedoch Daten von ca. 225 000 Patienten ein. Die durchschnittliche Beobachtungszeit pro Proband über alle Studien betrug 13,03 Jahre¹⁷. Im Ergebnis fand sich über alle Studien eine, wenn auch nur sehr knappe, statistisch signifikante Risikoerhöhung von 1,24 für Herzinsuffizienz oder KHK bei Vorliegen einer PAR (95%-Konfidenzintervall: 1,01-1,51). Einschränkend wurde gleichzeitig eine signifikante Heterogenität der Studien festgestellt. Die Autoren werteten ihre Ergebnisse so, dass die PAR ein unabhängiger, wenn auch schwacher Risikofaktor für eine KHK sei. Aussagen zum Pathomechanismus dieser Risikoerhöhung konnten sie nicht treffen.

Jacobi et al. beschrieben eine nach Adjustierung statistisch signifikante OR für eine **pAVK** bei Vorliegen einer schweren PAR von 1,265 (*Jacobi et al.*, 2021).

Tonetti et. al. bewerteten 2013 im Rahmen des EFP/AAP-*Workshop* zur PAR die vorhandene Literatur zur Frage eines Zusammenhangs zwischen PAR und **atherosklerotischen** kardiovaskulären Erkrankungen (*Tonetti et al.*, 2013).

Sie bewerteten den Wissensstand so, dass bekannte einschlägige Risikofaktoren nicht das gesamte entsprechende Risiko bei den Patienten erklären könne, bei denen

¹⁷ Eigene Berechnung aus „Fig. 3“ der Veröffentlichung.

zusätzlich eine PAR vorliegt. Es sei zumindest trotz Adjustierung für die Risikofaktoren Rauchen und Diabetes mellitus noch erhöht.

Unter therapeutischen Gesichtspunkten gebe es Hinweise, dass es unter PAR-Therapien zur Verbesserung des arteriellen Blutdruck kommen könne. Andererseits bestünde auch eine moderate Evidenz, dass eine parodontologische Behandlung relevante Blutfette nicht verbessere. Zu einem etwaigen präventiven Effekt durch eine PAR-Therapie habe mangels aussagekräftiger Studien keine Aussagen getroffen werden können.

Die Schlussfolgerung der Autoren lautete, dass PAR einen Beitrag zu atherosklerotischen kardiovaskulärer Erkrankungen im Sinne eines Risikofaktors leiste. Die diesbezügliche Evidenz bewertete die Arbeitsgruppe als stark und konsistent.

Lira-Junior und Kolleginnen aus Brasilien untersuchten das Vorliegen von mikrovaskulären Störungen als Frühzeichen einer kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit schwerer PAR verglichen mit Gesunden (*Lira-Junior et al.*, 2014). Hierzu wurden zahlreiche Parameter gemessen, u. a. die kapilläre Gefäßdichte an Nagelfalz und Gingiva und die erythrozytäre Fließgeschwindigkeit. An der Nagelfalz geschah dies mittels Videokapillaroskopie; gingival kam eine Videokamera mit Dunkelfeld-Technik zum Einsatz.

Es fanden sich für eine Vielzahl der untersuchten Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den PAR-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe.

So war die **gingivale Gefäßdichte** als Zeichen der chronischen Infektion statistisch hochsignifikant erhöht. Die mikrovaskuläre Gefäßdichte an weit extrakorporalen Lokalisationen (Nagelfalz) war im Gegensatz dazu statistisch hochsignifikant reduziert. Ebenfalls war die Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen verlangsamt.

Es ließen sich sogar **Korrelationen** feststellen. Beispielsweise war es so, dass es jeweils eine Korrelation zwischen Sondierungstiefe / BOP und gingivaler kapillärer Dichte gab. Es hätten sich außerdem durchweg statistisch signifikante Korrelationen zwischen mikrovaskulären Auffälligkeiten einerseits und parodontalen klinischen Befunden

gezeigt¹⁸. Beim HbA_{1c} fanden sich andererseits in dieser Arbeit keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Autoren erkannten als Ergebnis einen direkten Zusammenhang zwischen schwerer PAR und endothelialen wie mikrovaskulären Störungen.

Leider ist bei dieser Studie jedoch auffällig, dass sich die Untersuchungsgruppen neben dem Vorliegen einer PAR auch bei den Merkmalen Alter ($p < 0,01$) und Blutdruck systolisch ($p < 0,005$) wie diastolisch ($p < 0,01$) unterschieden. Beim Blutdruck wie beim Alter ist aber eine Beeinflussung des Gefäßstatus wahrscheinlich; beim Alter zusätzlich eine Relevanz für die PAR. In dieser Arbeit wurden also vermutlich Störvariablen nicht ausreichend ausgeschaltet.

Bezüglich Auffälligkeiten an Gefäßen *konnten Darnaud et al.* aus Paris 2021 im Rahmen eines systematischen *Reviews* inkl. Metaanalyse zeigen, dass bei Patienten mit schwerer PAR gegenüber solchen mit minderschweren Formen eine statistisch signifikant erhöhte Pulswellengeschwindigkeit als Ausdruck einer erhöhten **Steifigkeit der Arterienwände** vorlag (*Darnaud et al.*, 2021).

Sanz et al. aus Madrid werteten die in einem *Consensus Report* 2020 die Studienlage so, dass von einer **unabhängigen Assoziation** zwischen PAR und kardiovaskulären Erkrankungen auszugehen sei (*Sanz, Del Castillo, et al.*, 2020).

Aguilera et al. veröffentlichten 2020 ein Literatur-Review inkl. statistischer Metanalyse zur Frage, ob eine Assoziation zwischen PAR und **Bluthochdruck** bestehe (*Muñoz Aguilera et al.*, 2020):

In Fallkontroll- und Querschnitts-Studien ließ sich bereits für moderat bis schwere PAR, und ausgeprägter noch für eindeutig schwere Fälle eine statistisch abgesicherte Risikoerhöhung für Bluthochdruck berechnen (OR 1,22 bzw. 1,49; 95% KI-Intervall jeweils > 1) (sogenannte „positiv-lineare Assoziation“).

Bei prospektiven Studien ließ sich der Zusammenhang zwar nicht statistisch signifikant absichern (95%-Konfidenzintervall der OR 0,85-3,35), wobei allerdings hier auch nur drei entsprechende Studien eingeschlossen werden konnten. Mit dieser Einschränkung

¹⁸ Beispiel: Negative Korrelation zwischen der Dichte funktionsfähiger Kapillaren und der ST.

könnte er in Wirklichkeit sogar eindeutiger sein als auf alle Studienarten beschrieben (OR 1,68).

In absoluten Blutdruckwerten lagen die Unterschiede bei 4,49 mmHg systolisch und etwa 2 mmHg diastolisch. Hierbei waren beide Unterschiede zu Patienten ohne PAR jeweils statistisch hochsignifikant. Auf den ersten Blick mögen diese Unterschiede vielleicht wenig beeindrucken; die Autoren wiesen aber daraufhin, dass nach der gefestigten Literatur bereits eine systolische Blutdruckerhöhung von 5 mmHg die Mortalität (!) bei KHK und Schlaganfall um 25% erhöhe.

Bezüglich eines positiven Nebeneffektes einer PAR-Therapie auf den Bluthochdruck sei die Studienlage andererseits zwar gemischt. Immerhin 5 von 12 ausgewerteten prospektiven Studien hätten aber ergeben, dass nach PAR-Therapie zumindest der systolische Blutdruck gesunken sei.

Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass ihre Ausgangsfrage, ob eine Assoziation zwischen PAR und Bluthochdruck bestehe, bejaht werden könne.

Zusammenfassend lässt sich zu diesem Thema sagen, dass zahlreiche Studien unterschiedlicher Autoren Assoziationen zwischen PAR und verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, z. Bsp. Atherosklerose, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, feststellen konnten. Umgekehrt erscheint es möglich, dass PAR-Therapie auch einen Beitrag zu einer Verbesserung dieser Allgemeinerkrankungen leisten könnte.

1.2.6.4 Nierenerkrankungen

Chambrone et al. erstellten 2013 ein Review zum Zusammenhang zwischen PAR und chronischen **Nierenerkrankungen** (*Chambrone et al.*, 2013). Nach einem Screening von etwa 2500 Studien konnten schließlich 8 Artikel eingeschlossen werden; darunter war bei vier Beobachtungsstudien aus dem Zeitraum 2005 – 2011 eine Metaanalyse möglich. Die Autoren berechneten bei den letztgenannten Artikeln eine statistisch hochsignifikante Assoziation zwischen PAR und chronischen Nierenerkrankungen [**OR 1,65** (1,35-2,01); $p < 0,00001$]. Einschränkend merkten sie an, dass aufgrund fehlender Randomisierung, Kontrollgruppen und Verblindung alle Studien ein hohes Risiko von Verzerrungen aufwiesen.

Weiterhin fanden sich Hinweise, dass eine PAR-Therapie die glomeruläre Filtrationsrate verbessern könnte. Für einen statistisch gesicherten Zusammenhang reichten die Studien jedoch diesbezüglich nicht aus.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass trotz einer begrenzten Anzahl von Studien und Einschränkungen beim Studiendesign Patienten mit PAR womöglich („*sustain the hypothesis*“) ein erhöhtes Risiko für chronische Nierenerkrankungen hätten. Sie empfahlen, dass Ärzte Patienten mit Nierenerkrankungen routinemäßig parodontologisch untersuchen lassen sollten.

Almeida et al. aus Rio de Janeiro untersuchten einige Jahre später Patienten mit schwerer generalisierter und chronischer PAR¹⁹ und fortgeschrittener Niereninsuffizienz bezogen auf die **glomeruläre Filtrationsrate** (GFR) (*Almeida et al.*, 2017).

Vor der SGI sowie 90 und 180 Tage danach wurden ST und BOP gemessen. Zur laborchemischen Vorhersage des Fortschreitens der Niereninsuffizienz wurde asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) bestimmt.

Die GFR verbesserte sich während der Studie statistisch signifikant von 34,6 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche zu Beginn auf 37,6 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche am letzten Untersuchungspunkt, während das ADMA statistisch signifikant sank.

Wie die Autoren selbst sagten, war der gefundene Unterschied zwar so klein, dass er klinisch ohne Relevanz wäre. Pathophysiologisch könnte das Ergebnis aber für einen grundsätzlichen Effekt der SGI auf die Nierenfunktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz sprechen.

Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass es sich um eine „Pilot-Studie“ mit erheblichen Limitationen handelte: Es kamen nur Patienten mit guter Adhärenz an die nephrologische Therapie in Frage, so dass von 192 gescreenten Patienten letztlich nur 26 in die Studie aufgenommen wurden²⁰. Es gab keine Kontrollgruppe und es erfolgte eine grobe dichotome Bestimmung des BOP. Weiterhin wurde keine Verblindung durchgeführt - dem Text der Veröffentlichung zufolge kann sogar nicht ausgeschlossen werden, dass die SGI-Therapie und die Studienmessungen vom selben Untersucher durchgeführt

¹⁹ Mindestens 30% der *sites* mit ST > 4mm und mindestens 2 *sites* mit CAL > 6 mm und ST > 5 mm.

²⁰ Ausgeprägtes Risiko eines *selection bias*.

wurden. Auffällig ist schließlich der geringe gefundene Unterschied der GFR einerseits bei Schätzung des Werts anhand einer Formel andererseits.

1.2.6.5 Rauchen

Joshi et al. aus den USA verglichen in einer Arbeit aus 2014 das orale Mikrobiom von Rauchern und Nichtrauchern (*Joshi et al.*, 2014). Im Mittelpunkt stand bei dieser Arbeit zwar die Gingivitis, das Vorliegen einer PAR war allerdings kein Ausschlusskriterium.

Bei Rauchern fand sich hierbei ein **höherer Anteil von PAR-Bakterien** zulasten des Anteils von Bakterien gesunder Mundflora. Zudem zeigten sie eine stärkere Entzündungsantwort nach initialer Abheilung (durch professionelle Zahnreinigung) einer Gingivitis.

Hagenfeld et al. aus Münster veröffentlichten 2020 eine Arbeit zum Einfluss adjuvanter Antibiose bei Rauchern, die einer SGI unterzogen wurden (*Hagenfeld et al.*, 2020). Es kamen 500 mg Amoxicillin und 400 mg Metronidazol 3x/Tag über 1 Woche zum Einsatz. Aufgrund weniger Fälle mit schwerer PAR seien nur Patienten mit moderater PAR ausgewertet worden.

2 Monate nach SGI ließ sich in der Gruppe mit adjuvanter Antibiotika-Gabe eine statistisch signifikante Reduktion von PAR-relevanten Genera wie *Treponema*, *Tannerella* und auch *Porphyromonas* nachweisen. Ohne adjuvante Antibiotika-Gabe ergab sich zwar ebenfalls eine Veränderung des Mikrobioms; dies betraf jedoch nicht die vorgenannten Genera im Zusammenhang mit PAR.

1.2.6.6 Alzheimer-Demenz

Im Tiermodell konnten *Ding et al.* 2018 bei einer Studie im Zusammenhang zur **Alzheimer-Demenz** zeigen, dass eine durch Pg induzierte PAR bei Mäusen das **Gedächtnis behindert** und sich im Hirngewebe eine Erhöhung von Markern der **zerebralen Entzündung** (IL-1 β , IL-6, TNF- α) nachweisen ließ (*Ding et al.*, 2018).

Schwahn et al. aus Greifswald konnten in einer aktuellen Arbeit anhand der Auswertung von MRT-Bildern einen günstigen Effekt von SGI auf einen Bildmarker für Hirnatrophie als Hinweis auf präklinische Alzheimer-Erkrankung zeigen. (*Schwahn et al.*, 2022). Der Terminus „präklinisch“ bezog sich dabei auf das Ziel der MRT-Auswertung, nicht auf eine zuvor gestellte klinische Diagnose. Einschränkend führten sie an, dass sich bei den

Probanden hinsichtlich der Altersdifferenz des Gehirns verglichen mit Kontrollen keine sicheren Unterschiede finden ließen.

1.2.6.7 Asthma

Moraschini et al. aus Rio de Janeiro führten 2018 eine Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen PAR und **Asthma** durch (*Moraschini et al.*, 2018). Sie berichteten, dass zumindest gingivale Parameter wie Blutung und Plaque bei Asthmatikern erhöht zu sein scheinen. Die Autoren bewerteten ihre Ergebnisse so, dass von einer Assoziation zwischen Asthma und PAR auszugehen sei.

1.2.6.8 Immunologische Erkrankungen

Zhang und Mitautoren aus Peking zeigten in einer Kohortenstudie aus 2015 Unterschiede im oralen Mikrobiom von Patienten mit **Rheumatoider Arthritis** verglichen mit jenem von Gesunden (*Zhang et al.*, 2015).

Bunte und *Beikler* vom UKE Hamburg veröffentlichten 2019 einen *Review* zum Zusammenhang zwischen PAR und **immunvermittelten** entzündlichen **Erkrankungen** (*Bunte & Beikler*, 2019). Sie konnten starke Assoziationen der PAR zu verschiedenen Formen der Psoriasis, der rheumatoiden Arthritis sowie zu den entzündlichen Darmerkrankungen M. Crohn und *Colitis ulcerosa* belegen; beim systemischen *Lupus erythematoses* gebe es zumindest deutliche entsprechende Hinweise. Bei der rheumatoiden Arthritis fanden die Autoren dabei sogar Hinweise auf eine korrelative Beziehung zum Schweregrad einer PAR.

1.2.6.9 COVID-19

Xu et al. aus Chengdu in China zeigten bereits im Februar 2020 in Zusammenhang mit dem damals noch „2019-nCoV“ genannten SARS-CoV-2, dass der für die Infektion erforderliche *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2)-**Rezeptor** in oralen Epithelien inkl. der **Gingiva** vorkommt (*H. Xu et al.*, 2020).

Eine japanische Arbeitsgruppe um *Sakaguchi* konnte die Lokalisation wenige Monate später histologisch präzisieren. Sie untersuchten Gingivaproben von 16 Nicht-COVID-Patienten, nämlich mit der Diagnose Epulis. Es zeigte sich, dass ACE2 und weitere für die Virusinvasion entscheidende Rezeptoren sich am stärksten in den unteren Epithelschichten **Stratum basale** und *Stratum spinosum* anfärben ließen. Außerdem gab

es mehr entsprechende Rezeptoren im Sulkusepithel, verglichen mit der übrigen Gingiva. Die Autoren gaben allerdings gleichzeitig zu bedenken, dass im Speichel enthaltene Proteaseinhibitoren einer Virusinfektion grundsätzlich entgegenwirken würden (Sakaguchi et al., 2020).

Mancini et al. aus L'Aquila in Italien wiesen später darauf hin, dass der genannte **Rezeptor** in PAR-Läsionen an verschiedenen Zelltypen wie Fibro- und Osteoblasten und Osteoklasten in erhöhter Konzentration nachweisbar sei, sodass eine Assoziation zwischen COVID-19 und PAR vorstellbar erscheine im Sinne einer Hypothese (Mancini et al., 2020). Bertolini et al. von der University of Connecticut schlugen sogar vor, PAR-Taschen auf SARS-CoV-2 zu testen (Bertolini M, 2020).

Badran et al. formulierten zunächst unter Verweis darauf, dass auch andere Viren wie das Epstein-Barr-Virus oder Herpes simplex in PAR-betroffenen Parodontien nachweisbar seien, die Hypothese, dass **PAR-sites** auch Reservoirs für das SARS-CoV-2-Virus darstellen könnten. Als Pathomechanismus komme entweder eine direkte Infektion der oralen Epithelzellen, Verteilung durch den Blutstrom oder das Einwandern infizierter Immunzellen in Betracht (Badran et al., 2020). In der Tat wurde zumindest SARS-CoV2-RNA kurze Zeit später in einer kleinen brasilianischen Studie auch direkt in der Gingiva von fünf von sieben an COVID-19 verstorbenen Patienten nachgewiesen (Fernandes Matuck et al., 2020).

Qi et al. aus China stellten eine interessante Hypothese („may“) zum Zusammenhang zwischen PAR und der Schwere von COVID-19-Verläufen auf: Und zwar stelle eine PAR bekanntlich eine chronische Entzündung auf niedrigem Niveau da. Komme es dann zu einer Infektion mit SARS-CoV-2, könne der bereits auf Entzündungen verstärkt reagierende Körper von PAR-Patienten mit einer besonders starken Entzündungsreaktion auf SARS-CoV-2 reagieren (Qi et al., 2023). Zudem sei festzuhalten, dass COVID-19 selbst das parodontale Gewebe bis zur Nekrose schädigen, quasi selbst eine „PAR“ auslösen könne.

Im Jahr 2022 fanden sich Arbeiten zu einer Assoziation zwischen COVID-19 und gesicherter PAR. Anand et al. aus Indien untersuchten Patienten, die in einer speziellen COVID-Sprechstunde vorstellig geworden waren (Anand et al., 2022). Sie unterteilten sie in solche mit bestätigter COVID-19-Infektion und solche, bei denen sich der Verdacht in

der PCR-Diagnostik nicht bestätigt hatte. Beide Gruppen wurden zahnärztlich-parodontologisch untersucht. Dabei erfolgten die Untersuchungen bei den COVID-19-Infizierten nach Ausheilung, bei den Nicht-Infizierten sofort.

Es zeigte sich, dass diejenigen mit bestätigter COVID-19-Infektion **deutlich häufiger** an **schwerer** PAR litten als solche, die nicht COVID-19-infiziert waren (OR 11,75, 95% CI: 3,85-35,49). Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine Assoziation zwischen COVID-19 und PAR vorhanden sei. Eine Stärke dieser Arbeit war die Verblindung des zahnärztlichen Untersuchers gegenüber den COVID-19-Testergebnissen. Zudem handelt es sich um eine große Arbeit mit 196 gescreenten Kandidaten, von denen auch noch ein Großteil, nämlich 150, tatsächlich in die Studie eingeschlossen werden konnte.

Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass in der „COVID-19-Positiven“-Gruppe auch statistisch signifikant häufiger ein CAL > 2 mm, also eine nachhaltige Manifestation der PAR auf knöcherner Ebene, festzustellen war (OR 8,46; 95% CI: 3,47 – 20,63; absolut: 2,28 mm vs. 1,51 mm, $p < 0,001$). Es ist deutlich wahrscheinlicher, dass dieser Unterschied auf eine Heterogenität zwischen den Gruppen hinweist als auf COVID-19-assoziierte akut stärkere Verläufe der PAR. Tatsächlich war die COVID-19-Gruppe auch im Durchschnitt ca. 5 Jahre älter und zeigte eine schlechtere Mundhygiene.

Eine weitere indische Studie aus 2022 stellte passend zu diesen Ergebnissen ebenfalls fest, dass bei COVID-Patienten, die wegen dieser Erkrankung stationär behandelt werden mussten, eine schwere PAR häufiger zu finden war als bei PatientInnen, welche ambulant behandelt werden konnten (Odds Ratio 6,32, 95%-Konfidenzintervall 2.80-14.62) (*Kaur et al., 2022*). *Bemquerer et al.* konnten einen Schritt weiter gehen und einen Zusammenhang zwischen PAR-Stadium und Anteil der Patienten, die wegen COVID-19 stationär aufgenommen werden mussten, zeigen (*Bemquerer et al., 2023*).

In die gleiche Richtung deuten die Ergebnisse einer Studie aus Saudi-Arabien, in der PAR-Patienten ein 3-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen der COVID-19-Behandlung hatten (OR 3,063, 95%-Konfidenzintervall: 1.150–8.157) (*Alnomay et al., 2022*). Zum Vergleich: Diese Risikoerhöhung war etwa so hoch wie jene in Zusammenhang mit Diabetes mellitus und Bluthochdruck. *Moradi Haghgoo et al.* aus dem Iran berichteten schließlich bei Patienten mit moderater und schwerer PAR eine

Odds Ratio von 4,24 (!) für das Eintreten einer schweren oder **lebensbedrohlichen** COVID-19-Erkrankung (*Moradi Haghgoo et al.*, 2023). Die Autoren fanden zusätzlich eine statistisch hochsignifikante positiv-lineare Assoziation zwischen dem Schweregrad beider Erkrankungen.

Mishra et al. aus Indien bewerteten in einer interessanten Arbeit aus dem Jahr 2022 **Thorax-CT**-Aufnahmen von COVID-19-Patienten hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung. Hierbei verwendeten sie ein standardisiertes Scoring-System (*Mishra et al.*, 2022).

Außerdem erfassten sie das Vorliegen einer PAR und ihren Schweregrad. Für letzteres wurden u. a. BOP und CAL gemessen.

Die Autoren stellten fest, dass bei Patienten mit schwerem COVID-19-Bild häufiger fortgeschrittene PAR-Stadien gegenüber Patienten mit maximal moderatem COVID-19-Verlauf vorlagen.

Umgekehrt hatten Patienten, die eine PAR hatten, ein etwa 2,8-fach höheres Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu erleiden (95%-Konfidenzintervall: 0.41–19.75). Diese Ergebnisse passen also zu den beschriebenen von *Kaur et al.*, *Alnomay et al.* und *Haghgoo et al.*

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Schweregrad der PAR und des Ergebnisses des Scoring-Systems der CT-Bilder ließ sich allerdings nicht sichern.

Diese Arbeit weist außerdem ein relevantes Problem auf: Und zwar arbeiteten ausweislich der Autoreninformationen alle in zahnärztlichen Kliniken, das verwendete Scoring-System wurde jedoch von Radiologen entwickelt (*Chang et al.*, 2005). Hier ist also unsicher, wie belastbar die Ergebnisse des Scorings sind.

Es wurden allerdings auch Ergebnisse veröffentlicht, die eher gegen einen starken Zusammenhang zwischen PAR und gravierender COVID-19-Erkrankung sprechen:

Im europäischen Raum werteten *Larvin et al.* aus Leeds in England den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung der ersten Welle (März bis Juni 2020) bei Patientinnen mit PAR-typischen Beschwerden (Fälle) verglichen mit solchen ohne entsprechende Klagen (Kontrollgruppe) aus (*Larvin et al.*, 2020). Es handelte sich um eine große Studie mit

Daten von mehr als 13 000 Patienten aus einer nationalen Langzeitstudie („UK Biobank“; insgesamt mehr als 500 000 Teilnehmerinnen). Es ergaben sich folgende zentrale Ergebnisse:

- Einerseits waren **weder** das Infektionsrisiko noch das Risiko für eine stationäre **Krankenhausaufnahme** bei COVID-19 für Patienten mit schmerzhaftem oder blutendem Zahnfleisch gegenüber den Kontrollen erhöht.
- Ebenso wiesen Patientinnen, die lockere Zähne angaben, weder eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine stationäre Aufnahme noch ein höheres Mortalitätsrisiko bei COVID-19-Erkrankung auf.
- Andererseits war auch in dieser Studie die COVID-19-**Mortalität** bei Patienten mit der Angabe schmerzhaften oder blutenden Zahnfleischs statistisch signifikant **erhöht** (OR: 1,71, 95% CI: 1,05-2,72).

Die Autoren werteten die Ergebnisse dieser Arbeit abschließend als nicht ausreichend, um eine PAR mit erhöhtem Risiko für COVID-19 in Verbindung zu bringen.

In einer Folgestudie unter Auswertung von Patienten mit Adipositas zeigte sich zwar, dass Patienten mit den o. g. subjektiven PAR-Beschwerden keine häufigere COVID-19-Infektionen zeigten als die Kontrollgruppe (*Larvin et al.*, 2021). Allerdings waren bei adipösen Patienten mit PAR-Beschwerden die Rate an Krankenhaus-Aufnahmen (HR 1,57; 95% CI 1,25-1,97) und insbesondere auch die Mortalität erhöht (HR 3,11; 9% CI 1,91-5,06). Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine PAR einen erschwerenden Ko-Faktor einer COVID-19-Infektion darstellen könnte.

Kürzlich verneinten chinesische Autoren aufgrund der Ergebnisse einer Gendatenbank-gestützten Analyse (Mendelsche Randomisierung) ebenfalls einen Zusammenhang zwischen PAR und COVID-19 hinsichtlich Erkrankungsrisiko, Hospitalisierungsrate und auch Krankheitsschwere (*Song et al.*, 2023).

Zusammengefasst lässt sich also sagen, dass die meisten Arbeiten keine Risikoerhöhung für eine COVID-19-Infektion durch eine PAR fanden. Andererseits deuten zahlreiche Studien auf eine Assoziation zwischen PAR und Schwere des COVID-19-Verlaufs hin. Pathophysiologisch ist eine erhöhte SARS-CoV-2-Viruslast im Rahmen einer

PAR auch plausibel (passender Rezeptor in PAR-befallenem Gewebe, bei PAR vulnerable parodontale Strukturen).

Bei diesen Ergebnissen ist allerdings anzumerken, dass eine Assoziation keinem kausalen Zusammenhang geschuldet sein muss. Stattdessen könnte Folgendes zutreffen: Patienten mit schwerem COVID-19 als auch mit schwerer PAR könnten allgemein kränker / im Vorfeld weniger gesundheitsbewusst gewesen sein, so dass sie deshalb sowohl für eine PAR als auch für einen schwereren Verlauf von COVID-19-Erkrankungen inkl. Versterben anfällig gewesen wären, ohne dass die PAR selbst die Anfälligkeit für einen schweren COVID-19-Verlauf erhöht hätte.

1.2.6.10 Malignome

Eine Arbeitsgruppe um *Jeffrey S. Chang* aus Taiwan veröffentlichte im Jahr 2016 eine Auswertung der dortigen nationalen Gesundheitsdatenbank (*Chang et al.*, 2016). Ziel war es gewesen, eine etwaige Assoziation zwischen PAR und **Pankreaskarzinom** aufzuklären. Von insgesamt 1 000 000 gescreeenten Datensätzen wurden letztlich knapp 250 000 im Rahmen der Studie ausgewertet. Es zeigte sich, dass Studienteilnehmer mit PAR eine 67% höhere *Hazard Ratio* für ein Pankreaskarzinom aufwiesen gegenüber ProbandInnen ohne PAR (1,05-2,66; $p=0,03$), und zwar vorheriger Adjustierung für verschiedene mögliche *Confounder* wie Pankreatitis, Rauchen und Alkoholkonsum. Einschränkend ist anzumerken, dass die statistische Signifikanz bei einer solch großen Teilnehmer-Zahl nicht überschätzt werden darf. Illustrativ hierfür ist der ebenfalls gefundene Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Abwesenheit eines *Diabetes mellitus* zwischen Studienteilnehmern mit bzw. ohne PAR. Dieser war einerseits sogar statistisch hochsignifikant ($p<0,0001$). Andererseits lag er prozentual eben nur bei 1,24 % (95,19% vs. 93,95 %).

Maruyama et al. aus Japan veröffentlichten 2017 eine Studie zu Patienten mit Karzinomen des Pankreas, der **Gallenblase** oder der **extrahepatischen Gallenwege** (*Maruyama et al.*, 2017). 22 Teilnehmer konnten eingeschlossen werden. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit Überleben von weniger als einem Jahr häufiger eine schwere PAR diagnostiziert wurde (8 von 11 vs. 3 von 11, $p=0,033$) und sich ein statistisch signifikant ausgeprägter CAL (3,26 vs. 2,33 mm, $p=0,031$) fand als bei solchen Patienten, die länger als ein Jahr überlebten. Ungünstig war hier allerdings, dass die statistische

Berechnung mit dem *Chi-Quadrat*-Test statt mit *Fisher's Exact Test* erfolgte, obwohl zwei Zellen Werte < 5 enthielten. Somit ist davon auszugehen, dass der p-Wert etwas ungenau ist.

Passend fand sich wie bei den oben beschriebenen Studien ein statistisch signifikant höheres CRP bei solchen PatientInnen, die eine schwere PAR hatten, verglichen mit jenen, bei denen maximal eine moderate PAR vorlag ($p=0,034$). Dies stellt auch einen weiteren Beleg für den grundsätzlichen pathophysiologischen Einfluss einer PAR auf das CRP dar. Ähnlich wie bei den anderen diesbezüglichen Arbeiten kann der Unterschied allerdings als klinisch irrelevant bezeichnet werden (0,54 mg/dl vs. 0,12 mg/dl).

1.2.6.11 Veränderungen von laborchemischen Werten

Paraskevas et al. erstellten 2008 ein Review mit 18 Studien zur Frage des Einflusses einer PAR auf das C-reaktive Protein (**CRP**) (Paraskevas et al., 2008). Mit 13 Studien davon seien Metaanalysen möglich gewesen. Hierbei konnten sie feststellen:

- In jeder der Studien, die Mittelwerte angaben, lag das CRP bei den Teilnehmern, die an einer PAR erkrankt waren, bei $> 2,1$ mg/l.
- Durchschnittlich lag der Wert dabei um ca. 1,6 mg/l höher als bei parodontal gesunden Probanden. Die Wahrscheinlichkeit für einen zufälligen Unterschied lag hierbei bei weniger als 0,001 %.
- In Behandlungsstudien ließ sich umgekehrt der CRP-Wert durch eine PAR-Therapie um durchschnittlich 0,5 mg/l senken ($p<0,02$). Ein positiver Effekt auf das CRP habe dabei in allen Behandlungsstudien festgestellt werden können.

Einzuschränken war, dass anhand der ausgewerteten Studien keine Adjustierung für *Confounder* einer CRP-Erhöhung, wie vorbestehende andere chronische entzündliche Erkrankungen, vorgenommen werden konnte.

Die Autoren werten die Evidenz dafür, dass bei PAR-Patienten der CRP-Wert verglichen mit Gesunden erhöht sei, dennoch als stark, wenn auch das Ausmaß der CRP-Erhöhung nur mittelstark sei. Die Evidenz, dass eine PAR-Therapie den CRP-Wert senken können, bewerteten sie als bescheiden („modest“).

Sie wiesen darauf hin, dass aufgrund des bei PAR-Patienten dauerhaft erhöhten CRP-Wertes vorbestehende andere entzündliche Entzündungen wie z. Bsp. eine

Atherosklerose verschlimmert werden könnten. Es hätten sich mehrere Studien gefunden, in denen dadurch das Risiko für kardio- wie zerebrovaskuläre Ereignisse erhöht gewesen sei.

Caúla et al. aus Brasilien veröffentlichten 2014 eine prospektive Studie mit über 60 Patienten zur Fragestellung des Einflusses von PAR und SGI auf **Entzündungs-Parameter** [CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)] wie Werte des **Fettstoffwechsels** (*Caúla et al.*, 2014).

Die Teilnehmer wurden auf eine gleich große Test- und Kontrollgruppe randomisiert. Bei der Testgruppe erfolgte eine SGI, bei der Kontrollgruppe nicht bzw. erst nach Ende des Studienzeitraumes. Vor Beginn der SGI sowie nach 2 und 6 Monaten wurden sowohl parodontologische Parameter als auch die genannten Laborwerte in beiden Gruppen bestimmt.

Im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe fanden sich an beiden Nachuntersuchungsterminen nach SGI der Testgruppe statistisch signifikante Reduktionen von CRP und BSG. Bei der zweiten Messung war zusätzlich das Gesamt-Cholesterin gesenkt. Die CRP-Reduktion war dabei statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$; 0,5 vs. 1,2 mg/l).

Auch innerhalb der Behandlungsgruppe konnten die Autoren zunächst 2 Monate nach der SGI-Behandlung eine sehr signifikante Reduktion der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des Triglyzerid-Wertes feststellen ($p=0,002$). Nach 6 Monaten war zusätzlich eine statistisch signifikante Senkung des CRPs und Gesamtcholesterins zu messen.

Zudem waren parodontologische Parameter wie der Anteil von *sites* mit höhergradigem CAL / STs und BOP an beiden Messzeitpunkten in der Testgruppe besser als in der Kontrollgruppe.

Auffällig ist allerdings, dass außerdem ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Test- und Kontrollgruppe bezüglich des Plaque-Werts festgestellt wurde. Dies spricht dafür, dass entweder weitere ergebnisrelevante, aber nicht dokumentierte Parameter verändert waren (*Confounder*), oder relevante Unterschiede bei der Durchführung der klinischen Messung existierten (schlechte Objektivität). Diese Auffälligkeit wurde von den Autoren

auch nicht diskutiert. Es könnte daher sein, dass die Rolle der PAR auf die gemessenen Unterschiede bei den Labor-Parametern doch geringer war.

Eine weitere Schwäche der Studie besteht darin, dass sie die klinische Relevanz der statistischen Ergebnisse nicht einordnet: So lag die absolute Differenz bezüglich des CRP-Werts zwischen Test und Kontrollgruppe nach 6 Monaten nur bei 0,7 mg/l. Außerdem war das CRP auch in der unbehandelten Gruppe niedrig (1,2 vs. 0,5 mg/l). Sollte dieses Ergebnis aussagekräftig sein, wäre es zwar pathophysiologisch hochinteressant als starker Hinweis bezüglich des Einflusses einer PAR auf den CRP-Wert. Die klinische Signifikanz für den einzelnen Patienten wäre aber vernachlässigbar, denn bei ausgeprägten Entzündungen werden erfahrungsgemäß schnell zweistellige CRP-Werte erreicht. Dies wäre zumindest für kurze Zeiträume wie jenem dieser Studie so. Im Hinblick auf eine ggf. jahrzehntelange Krankheitsdauer könnte dies allerdings anders zu bewerten sein.

Andererseits wäre zu berücksichtigen, dass die PAR eine Volkskrankheit ist. Auf sehr große Patientengruppen bezogen können womöglich auch solch kleine Unterschiede wiederum relevant sein.

Sun et al. aus China werteten ebenfalls Daten der amerikanischen NHANES-Studie aus. und zwar aus dem Erhebungszeitraum 2009 / 2010. Sie konnten in einer Subgruppenanalyse von Adipositas-Patienten eine Korrelation zwischen **CRP** und PAR feststellen. Die statistische Signifikanz wurde hier zwar nur knapp erreicht [OR 1,2; 95%KI 1,0-1,5), dies allerdings nach Adjustierung für zahlreiche Störfaktoren (u. a. Rauchen, Alkohol, Diabetes, Arthrose und COPD) (Sun et al., 2023).

1.2.6.12 Sonstiges

Pischke et al. aus Hamburg untersuchten den Zusammenhang der PAR zu einer Lebererkrankung (*Non-alcoholic steatohepatitis* = **NASH**). Bei NASH handelt es sich um die histologisch bewiesene Fettleber, die nicht durch Alkoholismus, Autoimmun-Erkrankungen oder Infektionen entstanden ist. NASH-Patienten wiesen deutlich häufiger PAR auf als Gesunde (87,5% vs. 47%, $p=0,01$). Interessant war auch, dass eine **Korrelation** zwischen Lebersteifigkeit und ST als auch zwischen Lebersteifigkeit und BOP gezeigt werden konnte. Andererseits ließ sich in dieser Studie keine Assoziation zwischen NASH und intraoraler Nachweisbarkeit von Aa oder Pg nachweisen (Pischke et al., 2023).

Zemedikun et al. aus Birmingham, UK fanden außerdem 2021, dass Patienten mit PAR sowohl im Querschnitt (Prävalenz) als auch im Längsschnitt (Inzidenz bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von knapp 3,5 Jahren) ein erhöhtes Risiko für **psychische Krankheiten** hatten [Prävalenz zu Studienbeginn 29,7% vs. 19,5 %; adjustierte OR 1,79, 95% CI 1,75-1,83); HR im Studienverlauf 1,37 (95% CI 1,33-1,42), bezüglich schwerer psychischer Erkrankungen sogar HR 1,59 (95% CI 1,41-1,79)] (*Zemedikun et al.*, 2021) .

Die Autoren legen allerdings keinen direkten pathophysiologischen Zusammenhang zwischen PAR und psychischen Erkrankung nahe, sondern verweisen darauf, dass Patienten mit psychischen Erkrankungen auch eine ungünstige MH haben könnten. Andererseits lag der Männeranteil in der Studie nur bei etwa 43%. Angesichts dessen, dass bei Männern häufiger schwere PAR-Stadien vorliegen (Moderate / schwere PAR bei 35-44jährigen: Frauen: 39,7 % / 6,7%; Männer: 47,1% / 9,6%) (*Jordan*, 2016)²¹, könnte daher das Risiko noch unterschätzt worden sein. Hierbei ist einschränkend zu erwähnen, dass die Diagnose PAR allgemeinmedizinischen Kodierungen entnommen wurde. Naheliegender haben die entsprechenden humanmedizinischen Behandler die Diagnose zahnärztlichen Unterlagen, die ihnen vorlagen, übernommen. Diese dürften ihnen v. a. bei Patienten mit schwerer PAR vorgelegen haben, weil dem zahnärztlichen Behandler die Information der humanmedizinischen Kollegin dann besonders wichtig gewesen sein dürfte. Insofern könnte der Einfluss der PAR auf psychische Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung etwas geringer sein.

Ma et al. aus Philadelphia stellten 2021 eine Auswertung der Daten von jeweils fast 200 000 (!) PAR-Patienten und gematchten Kontrollen der bereits erwähnten Versicherungsdatenbank aus Taiwan zu Assoziationen zwischen PAR und **Fibromyalgie** vor (*Ma et al.*, 2022). Zentrale Ergebnisse waren, dass sowohl PAR-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Fibromyalgie aufwiesen (HR=1,42; 1,39-1,44, p<0,001) als auch umgekehrt Fibromyalgie-Patienten für die spätere Entwicklung einer PAR (HR=1,43; 1,40-1,45, p<0,001).

²¹ S. 319, Tabelle 12-3-2.

Wie bereits erwähnt, ist einem statistisch signifikanten Unterschied bei solch großen Gruppen zwar nur eine eingeschränkte Bedeutung beizumessen; deutlich ist allerdings die Erhöhung der HR um mehr als 40%.

Zur Assoziation zwischen PAR und dem Risiko für **Obstruktives-Schlafapnoe-Syndrom** (OSAS) veröffentlichten *Ahmad* und Kollegen eine Fallkontroll-Studie in *North Carolina, USA* (*Ahmad et al.*, 2013). Die Studie war 2011 durchgeführt worden. Fälle mit mittlerer oder schwerer PAR nach der ADA-Klassifikation wurden Kontrollen mit maximal leichter PAR gegenübergestellt. Das Frauen- / Männer-Verhältnis lag bei etwa 60% zu 40%. Die Risikoerfassung erfolgte durch Beantwortung eines bei OSAS gängigen Fragebogens. Es zeigt sich, dass Fälle mehr als 4-fach häufiger als Kontrollen ein hohes OSAS-Risiko hatten ($p=0,007$). Hinzu kommt noch, dass bei dieser Studie der Frauenanteil überwog, wohingegen allgemein ein OSAS bei Männern häufiger ist als bei Frauen. Umgekehrt ist allerdings zu fragen, wie das Ungleichgewicht zustande gekommen ist. Dies könnte auf einen *selection bias* bei der Probandenrekrutierung hinweisen. Weiterhin ist einschränkend anzumerken, dass die Fragebogenmethode eine unüberprüfte subjektive Erfassung darstellt. Es hätte also sein können, dass Probanden, die von ihrer schweren PAR wussten, sich als kränker empfanden und daher in übertriebenem Maße auch bezüglich der Risikofaktoren für ein OSAS als belasteter einschätzten.

1.2.7 Diagnostik

In der klinischen Untersuchung kommen insbesondere zum Einsatz:

- ST = Sondierungstiefe der PAR-Taschen
- BOP = *Bleeding on Probing* = Blutung bei Sondierung
- Horizontale Furkationsbeteiligung = horizontaler Knochenverlust im Bereich der Wurzelauftellung.
 - In Deutschland ist v. a. die Klassifikation nach *Hamp* gebräuchlich (*Hamp et al.*, 1975) Grad I: < 3mm; Grad II: > 3mm; Grad III: Durchgängigkeit)
- CAL = *Clinical Attachment Level* = Distanz der Schmelz-Zement-Grenze bis zum Boden der PAR-Tasche (*Amoian et al.*, 2011; *Costa et al.*, 2022)
- Rezession = Abstand Schmelz-Zement-Grenze bis zum freien Gingivarand $\triangleq$ freiliegende Wurzeloberfläche (*Baghele & Bezalwar*, 2022; *Blignaut et al.*, 2019)
 - Eine messbare Rezession wird durch den CAL mit erfasst (*Lieske et al.*, 2023).
- Lockerung eines betroffenen Zahnes = Grad I: fühlbar, Grad II: sichtbar, Grad III: in der Vertikalen

Die **Vorhersagekraft** relativ einfacher klinischer Untersuchungen hinsichtlich des Vorliegens einer PAR bzw. eines entsprechenden entzündlichen Knochenödems ist hoch, wie *Probst M et al.* von der TU München 2021 durch den Vergleich von OPTG, MRT und klinischen Befunden bei PAR-Patienten vs. parodontal Gesunden zeigen konnten (*Probst et al.*, 2021): Bei Vorliegen von BOP / ST von > 3 mm an einer *site* lag die OR für ein vorhandenes Knochenödem bei 2,51 (95%-CI 1,54 bis 4,11; $p < 0.0001$) bzw. 2,89 (1,38-6,05; $p=0,005$). Die Effektstärke war dabei gut.

Zudem stieg mit der linear gemessenen ST das Ödemvolumen stark an: Und zwar überstieg das durchschnittliche Knochenödem bei ST von 6 mm jenes von ST von 4mm fast um den Faktor 10. Einschränkung fanden sich allerdings sehr große Standardabweichungen.

Bezüglich **radiologischer** Untersuchungen ist der Einsatz des OPT zum raschen Überblick bzw. Screening gängig (*Machado et al.*, 2020). Außerdem ist der Nutzen von Zahnfilmen und Bissflügel-Aufnahmen belegt (*Gusmao et al.*, 2014; *Payne et al.*, 2013).

Bezüglich bildgebender Untersuchungen berichteten darüber hinaus *Walter et al.* aus Basel in einem Review 2020 über Übereinstimmungen zwischen Digitaler Volumentomographie (**DVT**) und intraoperativen Messungen (*Walter et al.*, 2020). Hinsichtlich Furkationsbeteiligungen habe die Übereinstimmung bei über 80% gelegen, und bezüglich Knochenverlustes zwischen ca. 60% und ca. 90 %.

Eine pathologisch relevante Belastung mit PAR-Bakterien lässt sich prinzipiell außerdem gut **serologisch** mittels IgG-Antikörper von einer gesunden Situation unterscheiden (*Papapanou et al.*, 2001). In einer klinischen Arbeit von *Kudo et al.* wurde weiterhin gezeigt, dass die Antikörper-Titer nach PAR-Behandlung abfallen (*Kudo et al.*, 2012). Grundsätzlich wäre es daher möglich, sowohl insoweit zu screenen als auch Therapieeffekte zu dokumentieren. Soweit ersichtlich, ist die serologische Methode klinisch jedoch (noch) **nicht** weit **verbreitet**.

1.2.8 Therapie

Vorbemerkung: Diese Dissertation verwendet entsprechend der S3-Leitlinie „*Die Behandlung von Parodontitis Stadium I bis III*“ der DG PARO den Begriff „*subgingivale Instrumentierung*“ zur Erfassung aller nichtchirurgischen Behandlungen mittels Handküretten oder maschinell betriebenen Instrumenten, mit denen subgingivaler Biofilm und Zahnstein entfernt werden (*DG PARO*, 2020) (S. 48).

Die Bezeichnung „*Scaling and Root Planning (SRP)*“ wurde demgegenüber in der Leitlinie „Subgingivale Instrumentierung“ als „historisch“ bezeichnet (*DG PARO*, 2019) (S. 6). Das Akronym SRP wird deshalb in dieser Arbeit nur verwendet, wenn sich der Begriff auf den Text eines herangezogenen Artikels bezieht.

Die „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur systematischen Behandlung von Parodontitis und anderer Parodontalerkrankungen“ („PAR-Richtlinie“) spricht schließlich von „geschlossenem Vorgehen“ oder „antiinfektiöser Therapie“, wobei hierunter gegenüber der SGI zusätzlich auch die supragingivale Biofilm- und Konkrement-Entfernung fällt ((2021 / 2022) (§9). Vereinfacht werden im Folgenden aber „SGI“ und „geschlossenes Vorgehen“ synonym verwendet.

1.2.8.1 Geschlossenes Vorgehen

Die genannte S3-Leitlinie zur PAR-Therapie sieht es bei diesem Verfahren für gleichwertig an, entweder quadrantenweise zu behandeln oder im sogenannten *Full-Mouth*-Verfahren alle betroffenen Parodontien in einer Sitzung (DG PARO, 2020) [„Evidenzbasierte Empfehlung (2.3)“].

Stein et al. aus Aachen untersuchten in einer Arbeit aus 2021 Effekte verschiedener parodontaler Therapieansätze auf klinische Parameter einer PAR (Stein et al., 2021). Verglichen wurden ein- und mehrzeitige Verfahren sowie unterschiedliche Arten der mechanischen Reinigung. Im Einzelnen wurden mehrzeitiges quadrantenweises SRP, einzeitige *Full-mouth-disinfection* und einzeitige *Full-mouth-disinfection* mit *Air polishing* durchgeführt. Beim *Air polishing* erfolgt eine zusätzliche Reinigung der PAR-sites mittels Erythritol²² (Munro et al., 1998).

3 und 6 Monate nach Therapieende erfolgten Nachuntersuchungen. Dabei war den Untersuchern das bei einem Probanden initial durchgeführte Behandlungsverfahren nicht bekannt (Einfach-Verblindung).

Es fanden sich folgende Ergebnisse:

- Die Gruppe „*Full-mouth-disinfection* mit *Air polishing*“ zeigte gegenüber jener mit quadrantenweisem SRP bei beiden Nachuntersuchungen eine statistisch signifikant höhere Reduktion an tiefen (ST > 6 mm) Taschen.
- Bei *Full-mouth-disinfection* war dies hingegen nur nach 3 Monaten der Fall; bei der zweiten Untersuchung ließen sich insoweit keine Unterschiede zum quadrantenweise SRP mehr feststellen.
- *Full-mouth-disinfection* mit / ohne *Air polishing* unterschieden sich nicht.

Einschränkend ist festzuhalten, dass sich andererseits zwischen den Gruppen keine Differenzen bezüglich des CALs feststellen ließ. Hier könnte es also sein, dass die Unterschiede v. a. hinsichtlich Gingivitis und weniger bezüglich der PAR bestanden.

Zu berücksichtigen sei bei der Bewertung andererseits, dass die einzeitigen Verfahren bei gleicher Effektivität effizienter seien.

²² Feines Pulver, eigentlich ein Zuckeraustauschstoff aus der Lebensmittelindustrie.

Bei der nicht-chirurgischen Parodontaltherapie können die unbehandelt lokal in einer PAR-Tasche ansässigen Bakterien durch die mechanische Bearbeitung in der Mundhöhle verteilt werden. Dies konnten *Beikler et al.* in einer klinischen Studie zeigen, bei der sie Proben von Patienten vor und nach SGI-Behandlung zur bakteriellen Anzüchtung nicht nur aus PAR-sites gewannen, sondern u.a. auch aus Speichel und Abstrichen zahnferner Schleimhaut und von der Zunge (*Beikler, Abdeen, et al., 2004*). Es zeigte sich selbst 6 Monate post-Therapie ein häufigerer Nachweis verschiedener PAR-relevanter Bakterien inkl. Pg, Td und Tf. Die Autoren sprachen im Ergebnis von „*dissemination*“ von PAR-Bakterien in der Mundhöhle.

1.2.8.2 Offenes Vorgehen

Unter offenem Vorgehen wird die chirurgische PAR-Therapie verstanden (2021 / 2022) (§ 12). Hierbei wird also nach chirurgischem Zugang das parodontale Weichgewebe zurückgeklappt, so dass die befallenen Parodontien unter Sicht behandelt werden können. Unterscheiden lassen sich hierbei dann grundsätzlich drei Vorgehensweisen (*Sanz, Herrera, et al., 2020*):

- Instrumentierung, ähnlich wie beim geschlossenen Vorgehen.
- Resektive PAR-Chirurgie
 - Entfernung von PAR-befallenem Gewebe mit ungünstiger Defektarchitektur, welche die Behandlung erschwert
 - Bsp.: Furkationsbeteiligungen
- Regenerative PAR-Chirurgie: Ausgleich intraossärer Defekte durch Einsatz von Membranen, Schmelz-Matrix-Protein und / oder Knochenersatzmaterialien

2020 konnten Prof. *Jepsen* und Mitautoren belegen, dass regenerative OP-Ansätze bessere Ergebnisse bei Furkationsbeteiligungen Grad II erbrachten (*Jepsen et al., 2020*).

Die S3-Leitlinie gibt eine „starke“ Empfehlung („sollen [...] angewendet werden“) bei regenerativen Verfahren zum Einsatz von **Schmelz-Matrix-Proteinen** oder Membranen ohne Verwendung von Knochenersatzmaterialien („*Evidenzbasierte Empfehlung (3.8)*“). In Studien sei durch die genannte Kombination ein durchschnittlicher CAL-Gewinn von 1,5 mm zu erreichen gewesen.

1.2.8.3 Antibiose

1.2.8.3.1 Lokal

Die **lokale Applikation** von Antibiotika zur Verbesserung des parodontalen Behandlungsergebnis und der Reduktion der Belastung mit PAR-Bakterien wurde in Studien teilweise erfolgreich durchgeführt.

Flemmig et al. untersuchten drei unterschiedliche Dosierungen zwischen 0,25% und 1,25% von **Moxifloxacin** bei Patienten mit chronischer PAR und durchgeführter SGI (*Flemmig et al.*, 2011). 12 Wochen nach der Behandlung habe sich die ausgeprägteste Reduktion der ST bei der mittleren Konzentration von 0,4% Moxifloxacin feststellen lassen. Die Reduktion der Prävalenz in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen sei für Pg verglichen mit Aa, Tf, Td sowie *S. intermedius* sowohl nach 6 Wochen als auch nach 12 Wochen am deutlichsten gewesen. Eine Korrelation zwischen Antibiotika-Dosis und Bakterienreduktion habe sich andererseits nicht finden lassen. Dennoch bewerteten die Autoren den entsprechenden Einsatz von Antibiotika grundsätzlich als möglicherweise wirksames Verfahren.

Eine frühere Arbeit dieser Arbeitsgruppe hatte bereits ähnliche Ergebnisse, insbesondere bezüglich der empfänglichen Taschentiefe ab 7mm, für Aa gezeigt (*Ehmke et al.*, 2003).

In dem schon im Zusammenhang mit dem Stellenwert der Subgingivalen Instrumentierung (SGI) erwähnten Review von *Beikler* und *Flemmig* (*Flemmig & Beikler*, 2013) finden sich in diesem Zusammenhang die Informationen, dass bei SGI-Therapie von Fällen mit Ausgangstaschentiefen von 7 mm und mehr die adjuvante Gabe von **Minocyclin** sowohl den *Attachment*-Level-Gewinn erhöhe als auch die ST reduziere. In einigen Fälle könnten durch die Kombination aus SGI und adjuvanter Antibiotika-Gabe womöglich parodontalchirurgische Eingriffe vermieden werden.

Zu beachten ist jedoch, dass Dutzende von Kombinationen aus potenziell PAR-verursachenden Bakterien denkbar sind. In einer Arbeit wiederum von *Beikler* et al. waren es mindestens 46 (*Beikler, Prior, et al.*, 2004). Und hieraus folgt wiederum, dass für eine erfolgreiche Bekämpfung der Bakterien unterschiedlichste Antibiotikakombinationen in Frage kämen bzw. erforderlich sein könnten.

2018 wurde aus der schon erwähnten Münsteraner Arbeitsgruppe eine bakteriologische Untersuchung zum Einfluss adjuvanter Antibiotika-Gaben nach SGI bei Nichtrauchern verglichen mit Placebo veröffentlicht (*Hagenfeld et al.*, 2018). Die Antibiose bestand aus 500mg Amoxicillin und 400mg Metronidazol dreimal täglich für 7 Tage.

Es fanden sich 2 Monate nach der SGI-Behandlung in der Verum-Gruppe statistisch signifikant seltener PAR-assoziierte Genera wie *Aggregatibacter*, *Tannerella* und *Porphyromonas* im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung. In der Placebo-Gruppe ließ sich hingegen kein entsprechender Effekt nachweisen.

Die S3-Leitlinie gibt bezüglich der lokalen Antibiotika-Gabe ein neutrales Statement („können“) [„Evidenzbasierte Empfehlung (2.15)“]. Problematisch sieht sie den fehlenden Nachweis von Langzeit-Erfolgen. Sie stützt sich dabei ausdrücklich auf eine Arbeit von *Herrera et al.* aus 2020 (*Herrera et al.*, 2020). Diese hatte allerdings die zuvor genannten Veröffentlichungen nicht ausgewertet.

1.2.8.3.2 Systemisch

Die S3-Leitlinie empfiehlt, vom routinemäßigen Einsatz von systemischen Antibiotika Abstand zu nehmen [„Evidenzbasierte Empfehlung (2.16)“]. Dies nicht wegen einer mangelnden Wirksamkeit, sondern aufgrund der unbeabsichtigten systemischen Wirkung auf den Patienten sowie Auswirkungen auf die Gesamtbevölkerung. Mit letzterem sind insbesondere **Resistenzbildungen** gemeint.

Möglich sei die Verabreichung systemischer Antibiotika jedoch bei rasch progredienten Parodontitiden. Andererseits gebe es keinen gesicherten Langzeit-Benefit.

Die Leitlinie „*Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontitistherapie*“ der DG Paro und DGZMK sieht demgegenüber einen gesicherten statistischen „Zusatznutzen“, jedoch gleichzeitig ebenfalls das Problem der Förderung antimikrobieller Resistenzen (DG PARO, 2018) (S. 1).

Es sei auch im Ausgangspunkt schwierig, eine wirksame **Konzentration** in der parodontalen **Tasche** zu erreichen. Hinzu komme eine reduzierte Wirksamkeit von Antibiotika gegen im Biofilm organisierte Bakterien. Daher sei in jedem Fall eine vorherige

mechanische Störung der Plaque im Rahmen der subgingivalen Instrumentierung erforderlich.

Die PAR-Richtlinie äußert sich ähnlich und ermöglicht den entsprechenden Einsatz begrenzt auf Fälle von besonders schwerer und rasch progredienter PAR (2021 / 2022) (§10). Dabei solle die Antibiotika-Gabe nur in zeitlichem Zusammenhang mit der geschlossenen Therapie erfolgen.

Sie definiert die geeignete Patientengruppe als Patienten, die jünger als 56 Jahre sind, mit chronischer PAR und ST von ≥ 5 mm an mehr als 35% aller gemessenen Stellen. Die zugrundeliegende Evidenz sei moderat. Erste Wahl sei aufgrund der guten Studienlage die Kombination aus 500 mg **Amoxicillin** und 400 mg **Metronidazol**, jeweils 3x täglich für 7 Tage.

1.2.8.4 Situation in Deutschland

In Deutschland trat zunächst am 01.07.2021 die „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur systematischen Behandlung von Parodontitis und anderer Parodontalerkrankungen („PAR-Richtlinie“)“ in Kraft (2021 / 2022).

Stark vereinfacht regelt sie die PAR-Behandlung wie folgt (Abbildung 8):

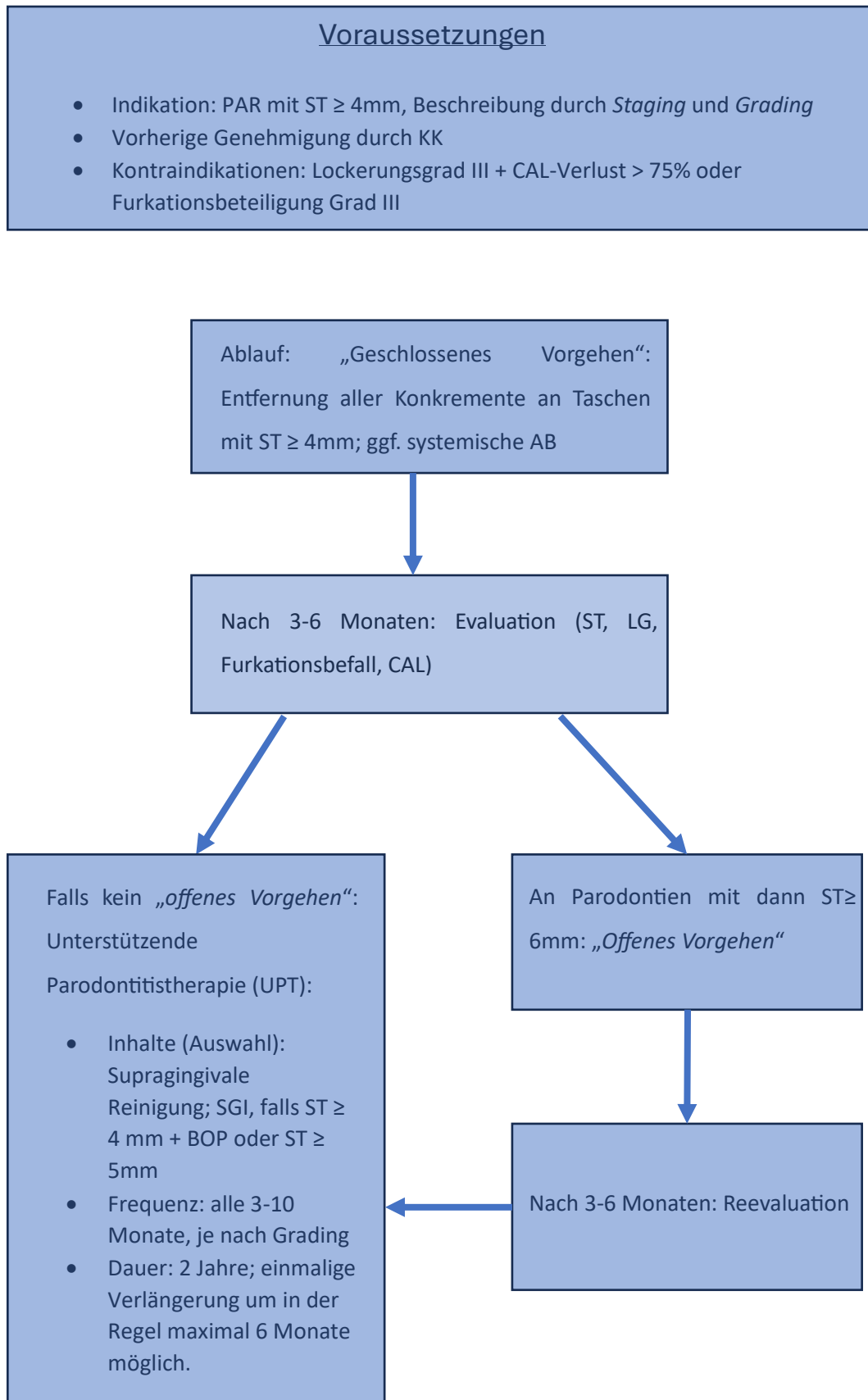


Abbildung 8: Behandlungsalgorithmus nach „PAR-Richtlinie“Bundesausschuss (2021 / 2022) eigene, stark vereinfachte Darstellung

Wie Sie sehen, sehen Sie gar keine pflanzlichen Therapeutika. Daher ist davon auszugehen, dass diese in der vertragsärztlichen PAR-Behandlung aktuell allenfalls eine kleine Rolle spielen.

Hinzu kommt, dass die Vergütung von Behandlungen in Folge des am 07.11.2022 verkündeten „GKV-Finanzstabilisierungsgesetz“ im vertragszahnärztlichen Bereich mit Ausnahme für pflegebedürftige Patientinnen und Patienten mit Behinderungen auch nur budgetiert mit anderen zahnärztlichen Leistungen möglich ist²³.

Insgesamt ist daher unwahrscheinlich, dass pflanzliche Behandlungsansätze der PAR zeitnah die Behandlungsrealität im vertragszahnärztlichen Bereich beeinflussen werden.

Zur Übertragung in den privat Zahnärztlichen Bereich veröffentlichte die Bundeszahnärztekammer denkbare Analogberechnungen (*Bundeszahnärztekammer, 2022*) (*Bundeszahnärztekammer, 2023*).

1.2.8.5 Aktuelle Erfolgsaussichten

Die Erfolgsaussichten der aktuellen Therapiemöglichkeiten dürfen nicht überschätzt werden. So schreitet selbst bei therapieadhärenten Patienten in UPT-Programmen der **Knochenverlust** fast immer in gewissem Maße fort (*Pozhitkov et al., 2015*).

Bezüglich der **Erfolgsaussichten** recherchierte die S3-Leitlinie zur Behandlung der PAR durchschnittliche Reduktionen der ST nach 6-8 Monaten von **1,7 mm** in flachen Taschen und **2,6 mm** in tiefen Taschen (ab 7 mm ST) (*DG PARO, 2020*) (S. 50).

Dommisch et al. konnten in einer Veröffentlichung aus 2020 keinen Unterschied zwischen konventioneller oder offener Behandlung bezüglich der Ergebnisse bei Furkationsbeteiligungen II und III finden (*Dommisch et al., 2020*).

Es erscheint mit den aktuellen Therapieverfahren nicht möglich, das orale Mikrobiom dauerhaft so zu verschieben, dass Risikobakterien für eine PAR dauerhaft reduziert würden. So konnten *Reinhardt, Klocke et al.* aus Düsseldorf zwar initial durch professionelle Zahnreinigung (PZR) inkl. Politur mit Glycin-Pulver bei Gesunden, die

²³ Eine Evaluation dieser Regelung ist für September 2023 vorgesehen:
Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz), Jahrgang 2022 Teil I Nr. 42 Cong. Rec. 1991 § Artikel 1, Nr. 3 (2022).
http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl122s1990.pdf.

allerdings Bakterien des roten Komplexes aufwiesen, eine deutliche Reduktion dieser Gruppe erreichen (*Reinhardt et al.*, 2019). Sie mussten jedoch bereits 6 Wochen danach konstatieren, dass die Ausgangsbelastung mit diesen Bakterien erneut angestiegen war. Nach **3 Monaten** hatte sie wieder das Ausmaß zu **Studienbeginn** erreicht. Zudem fand sich die stärkste Reduktion an Besiedlungen mit dem roten Komplex bereits 9 Tage nach Durchführung der PZR. Ein interessanter Nebenaspekt dieser Arbeit war aber, dass von 90 gescreenten Probanden 87 in die Studie eingeschlossen werden konnten. Dieses Verhältnis erinnert daran, dass grundsätzlich auch bei Gesunden Bakterien des roten Komplexes zu erwarten sind.

Eine Studie aus dem UKE von *Ehmke et al.* konnte durch eine adjuvante Antibiotikatherapie mit Amoxicillin und Metronidazol ebenfalls nur für eine gewisse Zeit, nämlich **18 Monate** bei Aa, sogar nur 3 Monate bei Pg, die entsprechenden intraoralen Bakteriennachweise unterdrücken (*Ehmke et al.*, 2005). Andererseits ließ sich eine Verbesserung des Risikos für CAL-Verlust für sites ab 7mm Ausgangs-Tiefe gegenüber der nicht adjuvant behandelten Gruppe bis zum Studienende nach 2 Jahren nachweisen.

Nach einem Review von *Beikler und Flemmig* von amerikanischen Daten insbesondere aus den 2000er Jahren sei zwischenzeitlich eine Betonung der konservativen (nicht-chirurgischen) Therapieformen festzustellen (*Flemmig & Beikler*, 2013). Diese würde wiederum schwerpunktmäßig bei zahnärztlichen Generalisten statt PAR-Spezialisten durchgeführt.

1.2.9 Gender-Medicine

Gender Medicine befasst sich mit Unterschieden zwischen Männern und Frauen hinsichtlich verschiedener Aspekte von Krankheiten wie klinischen Anzeichen und Therapien (*Baggio et al.*, 2013).

Das Konzept stammt zwar aus der Humanmedizin, wo es Anfang der 1990er Jahre vorgestellt wurde (*Lippi et al.*, 2020). Es ist aber auch in der Zahnmedizin bereits seit etwa **25 Jahren bekannt** (*Mc Grath & Bedi*, 2000) (*Zakrzewska*, 1996).

Linden et al. aus Belfast fanden in einer 2012 veröffentlichten prospektiven Studie über durchschnittlich knapp 9 Jahre mit 1400 ausschließlich **männlichen** Teilnehmern ein **erhöhtes Mortalitätsrisiko** in Abhängigkeit vom Stadium des parodontalen

Knochenabbau zu Beobachtungsbeginn (*Linden et al.*, 2012): Während 10,9 % aller Studienteilnehmer verstarben, waren es bei Probanden mit geringem initialem Knochenabbau nur 7,9%, bei solchen mit ausgeprägtem Knochenabbau hingegen 15,7%. Auch nach Adjustierung für wichtige *Confounder* verblieb für das Versterben eine statistisch signifikant erhöhte OR der Männer mit ausgeprägter PAR von 1,57 (1,04-2,36, $p=0,03$) gegenüber Teilnehmern mit geringer PAR. Beim Teilnehmerkreis handelte sich um eine Subpopulation einer Studie, die ursprünglich Herz-Kreislaufkrankungen untersucht hatte, und sich daher auf die hiervon besonders betroffenen männliche Bevölkerungshälfte konzentriert hatte.

In dieser Studie erfüllten allerdings ca. 30% der gescreenten Population Ausschlusskriterien wie Zahnlosigkeit oder fehlenden zahnärztlichen Untersuchungsbefund und konnten daher letztlich nicht in die Auswertung eingeschlossen werden.

Auffällig war außerdem, dass als häufigste Todesursache Krebserkrankungen und nicht, wie in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten, Herz-Kreislaufkrankungen dokumentiert wurden. Es könnte also sein, dass die Studienpopulation nicht ganz repräsentativ für die Gesamtbevölkerung war.

Schließlich fehlte neben weiblichen Studienteilnehmern eine gesunde Kontrollgruppe. Diese wäre allerdings angesichts des Durchschnittsalters der Studiengruppe und der Seltenheit parodontaler Gesundheit auch nur schwer zu realisieren gewesen.

Bezüglich unseres Thema ist vorstellbar, dass Frauen aufgrund von **hormonell** unterschiedlichen Situationen während des Menstruationszyklus, durch Gebrauch von hormonell wirkenden Kontrazeptiva, oder während der Schwangerschaft, etwaige pflanzliche Wirkstoffe in der PAR-Therapie anders verstoffwechseln würden als Männer (*Lippi et al.*, 2020). Deshalb wird es interessant sein darauf zu achten, ob in Studien an Patienten auf Aspekte der *Gender-Medizin* eingegangen wurde.

1.3 Notwendigkeit einer systematischen Übersichtsarbeit

Pflanzliche Wirkstoffe werden einerseits bereits seit langem und auch in der Gegenwart auf vielfältige Art und Weise in der Zahnmedizin verwendet. Es erscheint plausibel, durch

solche Substanzen womöglich auch eine PAR behandeln zu können, und zwar durch Reduktion von PAR-Bakterien wie auch der Entzündung.

Angesichts der beschriebenen anhaltenden, globalen, erheblichen Krankheitslast der PAR inkl. allgemeinmedizinischer Auswirkungen ohne vorhandene final-kurative Therapie ist eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten wünschenswert.

Womöglich wäre der Entwicklungsprozess bis zum klinischen Einsatz aufgrund der in Pflanzen bereits vorhandenen Substanzen außerdem kürzer und günstiger als auf traditionell chemisch-pharmazeutischem Weg. Mit letztgenanntem konnte bisher hinsichtlich von Antibiotika ja kein durchschlagender Erfolg in der PAR-Therapie erzielt werden.

Andererseits ist es wie gesagt so, dass pflanzliche Wirkstoffe in der klinischen PAR-Therapie außerhalb von Studien aktuell allenfalls eine kleine Rolle spielen. Auf pathophysiologischer Ebene kommt hinzu, dass die PAR eine komplexe Erkrankung mit entsprechend vielfältigen therapeutischen Ansatzpunkten darstellt. Ihre Empfänglichkeit für pflanzliche Substanzen wurde bisher noch nicht im Überblick dargestellt und bewertet:

Eine Vor-Recherche bei *PubMed* lieferte zwar 54 Treffer²⁴. Nach manueller Kontrolle der Abstracts lieferten aber nur 6 Studien einen Überblick über den Stand der pflanzlichen PAR-Therapie (*An et al.*, 2016; *Chandra Shekar et al.*, 2015; *Freires et al.*, 2018; *Ganjre et al.*, 2015; *Karygianni et al.*, 2015; *Kouidhi et al.*, 2015).

Diese Studien verwerteten in parodontologischer Hinsicht andererseits zwar 122 Tests mit Pflanzen²⁵. Neben Eukalyptus, das in Varianten 6 Mal getestet wurde (Blätter, unterschiedliche Extrakte etc.), wurden aber nur 6 (!) Substanzen zweimal getestet. Mehr als zweimal wurde über keine Substanz berichtet. Dies zeigt, dass die bisher vorhandenen Literaturarbeiten zwar viele Wirkstoffe erfassen, dies zwischen unterschiedlichen Arbeiten aber unsystematisch erfolgt. Zudem hat es den Eindruck, dass sich bisher keine vielversprechenden Substanzen ergeben haben.

²⁴ „periodontal treatment plant review literature“; Suchzeitraum 01.01.2010-31.12.2019.

²⁵ Zählweise: Ein Test pro getestetem Wirkstoff pro Artikel.

Daher ist eine Studie, die einerseits überblicksmäßig die bisher bezüglich PAR getesteten pflanzlichen Wirkstoffe sammelt, andererseits ihre Wirksamkeit sowohl hinsichtlich spezifischer Komponenten des Krankheitsprozess als auch des klinischen Bildes der PAR darstellt und bewertet, wünschenswert.

1.4 Fragestellungen der Studie

Folgende Fragen sollten durch die Studie beantwortet werden:

- Welche pflanzlichen Wirkstoffe zeigen eine therapeutische Wirkung gegen Parodontitis?
- Kann ihre Wirksamkeit pharmakodynamisch erklärt werden?
- Wie evidenzbasiert ist die therapeutische Wirksamkeit?
- Wie gut sind etwaige Toxizitäten der Substanzen dokumentiert?
- Welche Substanzen sind therapeutisch gesichert nicht indiziert?
- Welche Substanzen bedürfen und rechtfertigen weitere Erforschung?

2 Material und Methode

Inhalt

2.1	Ethische und rechtliche Beratung -----	85
2.2	Studientyp-----	85
2.3	Studienkonzept -----	85
2.4	Auswertungen -----	91
2.4.1	Testart und Wirkstoffe -----	91
2.4.2	Klinische Parameter -----	92
2.4.3	PAR-Komponenten-----	92
2.4.4	Sonstige -----	92
2.4.5	Anmerkungen-----	93
2.5	Studienzeitraum 2020-2022 -----	93
2.6	Verwendete Software-----	94

2.1 Ethische und rechtliche Beratung

Die Promotion stellte eine reine Literatursauswertung ohne Erhebung eigener Patientendaten dar, so dass nur zuvor *alio loco* anonymisierte Daten aus den ausgewerteten Studien einfließen. Daher konnte auf eine ethische und rechtliche Beratung verzichtet werden Hamburg .

2.2 Studientyp

Systematische Kombination aus Datenbankrecherche [*PubMed (NLM)*, *Web of Science (Clarivate)* und *Cochrane Collaboration (Cochrane)*] und manueller Suche in den Volltexten und Literaturverzeichnissen der Datenbanktreffer.

Angesichts der zu erwartenden Zahl auszuwertender Artikel wurde das Projekt auf zwei zahnmedizinische Promotionen des UKE aufgeteilt.

2.3 Studienkonzept

1) Erstellen einer Liste englischer Fachbegriffe, die für das Studienthema einschlägig sind (beide Promovenden zusammen).

2) Beide: Bildung aller denkbaren Kombinationen unter diesen Begriffen.

Es wurden sämtliche mögliche Kombinationen aus je einem Vertreter der Begriffspaare *periodontal* oder *periodontitis*, *therapy* oder *treatment*, *herbal* oder *plant*, *agent* oder *substance* gebildet. Dies waren 32 Möglichkeiten (Tabelle 3):

Tabelle 3: Suchbegriffe

	Kombinationen				Möglichkeiten
	<i>periodontal</i>	<i>therapy</i>	<i>herbal</i>	<i>agent</i>	
	<i>periodontitis</i>	<i>treatment</i>	<i>plant</i>	<i>drug</i>	
				<i>substance</i>	
Summe	2	2	2	3	$2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 3 = 24$
	<i>periodontal</i>	<i>therapy</i>	<i>herbal</i>		
	<i>periodontitis</i>	<i>treatment</i>	<i>plant</i>		
Summe	2	2	2		$2 \cdot 2 \cdot 2 = 8$

				Summe	32

3) Beide: *PubMed*-Recherche inkl. *MeSH* („*Medical Subject Headings*“) (*N. NIH*)-Words-Suche mit den unter 2) gebildeten Begriffen.

MeSH-Terms sind Begriffe, zu denen der Suchbegriff als eng verwandt oder synonym angesehen wird (*N. NIH*). Die Suche bei *PubMed* zeichnet sich dadurch aus, dass diese Datenbank automatisch die verwendeten Suchbegriffe mit *MeSH*-Terms verknüpft und diese im Hintergrund ebenfalls in der Suche verwendet werden (*N. NIH*) (Folie 5: „*Medical Subject Headings*“) (*N. NIH*). Sie erlaubt außerdem, dass Kognate wie beispielsweise *periodontal* als auch *periodontitis* zu gleichen Ergebnissen führen.

4) Beide: Festlegung derjenigen Kombination, deren Suche die meisten Treffer lieferte, als Suchbefehl der Studie

5) Beide: *Datenbank-Recherche*: Recherche in den o. g. Datenbanken für den Zeitraum 01.01.2002-31.12.2019 (beide)

6) Je hälftig pro Promovend: *Händische Recherche*: Auswahl weiterer Artikel, in den Prosatexten und Literaturverzeichnissen der bis dahin eingeschlossenen Artikel

7) Beide: Vereinigung der gefundenen Artikel, Entfernung von Duplikaten

8) Hälftig: Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4):

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Veröffentlichungsdatum 01.01.2002-31.12.2019	Einschlusskriterien nicht erfüllt.
Sprache Englisch oder Deutsch	<i>Redundanz</i> : Literaturstudien, die ausschließlich bereits einzeln erfasste passende Artikel auswerteten.
Online-Verfügbarkeit des vollständigen Texts der Veröffentlichung via Universitätsbibliothek Hamburg	
Einsatz der getesteten Substanzen bei PAR	

Human-, Tier-, Zellversuch, Literaturstudie, oder Kombination hiervon	
Verweis im Volltext oder Literaturverzeichnis eines Artikels, der aufgrund der Datenbank-Recherche ausgewählt worden war, auf einen zur Fragestellung passenden Artikel.	

9) Häufig: Notierung der in jedem der aggregierten Artikeln getesteten Pflanzen / Wirkstoffe (**P/W**)

10) Beide: Aufteilung der P/W auf beide Doktoranden anhand aller Tests in den Artikeln:

- Ein Test war dabei definiert als mindestens ein Versuchsansatz einer Pflanze / Wirkstoff in einem jeweiligen Artikel.
 - Wurde eine Pflanze / Wirkstoff unter mehreren Fragestellungen im selben Artikel getestet, wurde dies also dennoch nur als ein Test gezählt.
- Die Auswahl der konkret zugewiesenen Pflanzen / Wirkstoffe erfolgte **alphanumerisch²⁶ nach dem ersten Anfangsbuchstaben /-zahl²⁷** der P/W. Dabei wurde für die Trennung der Tests ein(e) P / W jedoch nur berücksichtigt, wenn er über alle gefundenen Artikel hinweg **mindestens 2 Tests** aufwies.
 - Dies geschah deswegen, da bei Wirkstoffen mit nur einem Test lediglich die Möglichkeit der Wiedergabe des jeweiligen Ergebnisses gesehen wurde, also ohne relevante Möglichkeit zur weiteren Auswertung, mit entsprechend wenig Aufwand (Abbildung 9).
- **Extrahiert** und bearbeitet wurden für diese Promotion jedoch die Ergebnisse **aller** P/W, also auch jene mit nur einem Test.

²⁶ Entsprechend der voreingestellten Sortierung bei MS Excel, so dass altgriechische Buchstaben wie α und β hinter lateinischen Buchstaben einsortiert wurden und somit in die 2. Hälfte fielen.

²⁷ Relevant bei Wirkstoffen mit chemischen Namen.

Legende	Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	d) Ergebnis
a)	<i>Taiyoji M</i> 2009	Z	<i>Oryza spec.</i> L.	Pg: Hemmung von Wachstum und Biofilmbildung
	<i>Tamura H</i> 2019	T	<i>Oryza spec.</i> L.	Hemmung des entzündlichen Knochenverlusts
b)	<i>Slobodníková L</i> 2016	L	<i>Vitis vinifera</i> L.	Inhibition der Pg- und Fn-Biofilmbildung
c)	<i>Mehta VV</i> 2014	Z	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.	Effektiver gegen Pi (20%) als CHX; keine Wirksamkeit gegen Pg
	<i>Mehta VV</i> 2014	Z	<i>Psidium guajava</i> L.	Effektiv gegen Pi (20%); kein Unterschied zu CHX; keine Wirksamkeit gegen Pg
	<i>Mehta VV</i> 2014	Z	<i>Punica granatum</i> L. Mesokarp	Keine Wirksamkeit gegen Pg oder Pi

Abbildung 9: Beispiele für die Aufteilung der Artikel nach Wirkstoffen / mehrere Versuche in einem Test:

a) *Oryza spec.* L. hatte mindestens 2 Tests (je einen in *Taiyoji M* 2009 und *Tamura H* 2019) → diese Tests zählten zur Gesamtzahl der Tests, anhand derer die Artikel alphanumerisch nach Wirkstoffen geteilt wurden, hinzu.

b) *Vitis vinifera* L. hatte nicht mindestens 2 Tests (sondern nur *Slobodníková L* 2016) – dieser zählte bei der Aufteilung der Artikel nicht, wurde aber ausgewertet, weil der Wirkstoff in meine Anfangsbuchstaben-Hälfte fiel („V“ gehört zu „G-Z“).

c) Beispiel für Testzahl pro Artikel: Der Artikel *Mehta VV* 2014 enthielt 3 Tests (*Nelumbo nucifera* Gaertn., *Psidium guajava* L. und *Punica granatum* L. Mesokarp).

d) Spalte Ergebnis: Beispiel für einen Test mit mehreren Versuchen: *Vitis vinifera* L. → Pg und Fn

11) Datenextraktion aus den zu den erhaltenen P / W gehörigen Artikeln, Auswertung, Dissertation (hälftig; endgültige Trennung der Promotionen)

Abbildung 10 zeigt eine Zusammenfassung des Studienkonzepts bis zur Trennung der Promotionen:

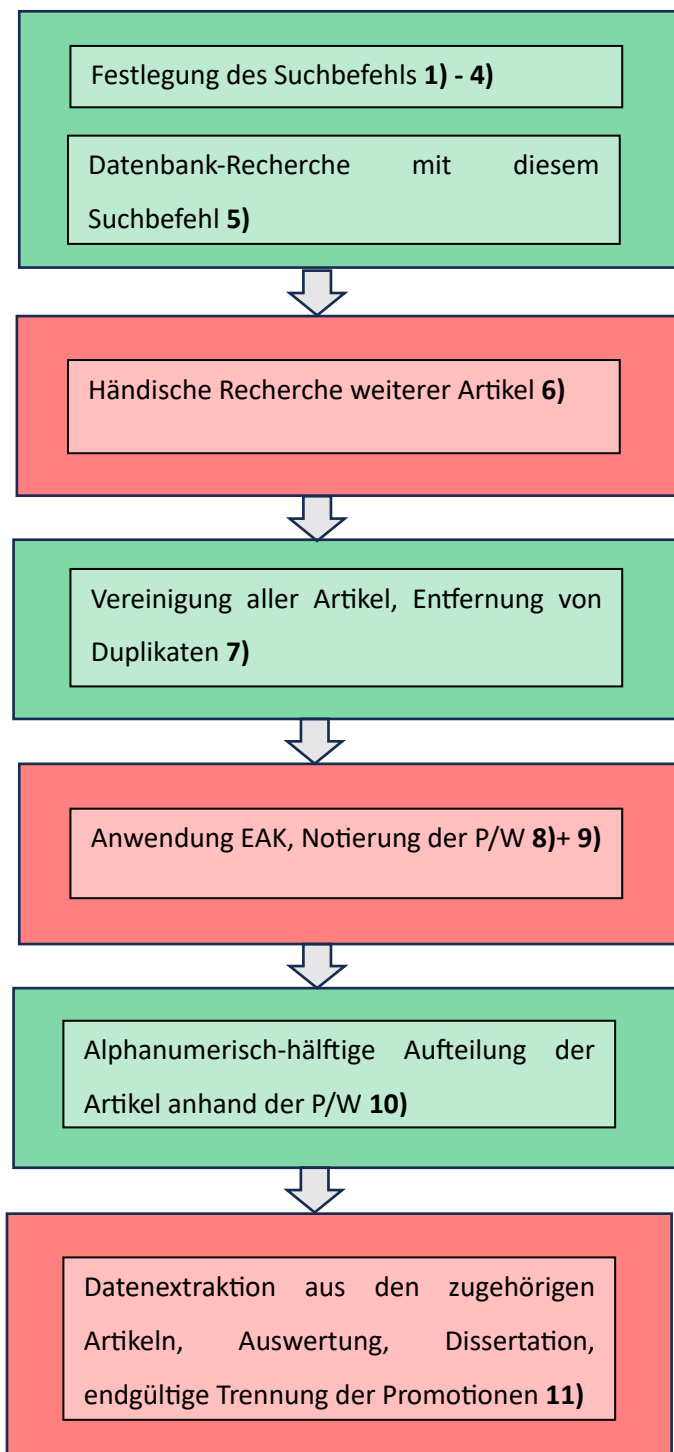


Abbildung 10: Studienkonzept bis zur Trennung der Promotionen

Grün: **Gemeinsame** Schritte Rot: Je **häufig** durch einen Doktoranden durchgeführt. **Ziffern** verweisen auf die Erläuterungen im Text. **EAK**: Ein- und Ausschlusskriterien; **P/W**: Pflanzen / Wirkstoffe

2.4 Auswertungen

Jedem Artikel wurden zunächst folgende Informationen entnommen:

2.4.1 Testart und Wirkstoffe

- Testart:
 - Zellversuch ("Z"): Inkl. untersuchter Zellart, wo zutreffend und soweit verfügbar
 - Tierversuch ("T")
 - Humanversuch ("H")
 - Literatúrauswertung ("L")
 - Kombination ("M"²⁸)
 - Ein Wirkstoff wurde im selben Artikel durch mehrere Versuchsarten getestet.
 - Beispiel für eine typische Kombination: Zellversuch + Tierversuch mit der gleichen P / W.
- Untersuchte Pflanze / Wirkstoff: Die in einer Studie getesteten P / W wurden dabei anhand folgender Regeln notiert:
 - Trivialnamen der Pflanzen wurden durch wissenschaftliche Namen ersetzt.
 - Wurde eine Pflanze oder ein Pflanzenteil untersucht, wurde die Pflanze bzw. der Pflanzenteil notiert.
 - Wurde ein Wirkstoff getestet, wurde dieser und nicht die Pflanze notiert.
 - Substanzen aus unterschiedlichen Teilen der gleichen Pflanze wurden als getrennte Wirkstoffe eingestuft.
 - Studienansatz und zentrale Studienergebnisse
- Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffe über alle Tests
- Testzahl pro Wirkstoff
- Bezüglich der „L“-Arbeiten war in Abhängigkeit von der gefundenen Häufigkeit von systematischen Übersichtsarbeiten eine Auswertung nach dem PRISMA-Schema (Page et al., 2021) geplant.

²⁸ "Mehrere".

2.4.2 Klinische Parameter

- Parodontale Sondierungstiefe ST
- *Clinical attachment Level* CAL und gingivale Rezessionen
- Blutung auf Sondierung ("*Bleeding on probing*" BOP)

2.4.3 PAR-Komponenten

- PAR-Bakterien:
 - "*Roter Komplex*"
 - *Porphyromonas gingivalis* (Pg)
 - *Treponema denticola* (Td)
 - *Tannerella forsythia* (Tf)
 - *Fusobacterium nucleatum* (Fn)
 - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)
 - Laborparameter: MIC / MBC
- Osteoblasten und Osteoklasten
- OPG (Osteoprotegerin)
- Zytokine:
 - Interleukine: IL-1 β , -6-, -8, -10, -12
 - RANK / RANKL (*Receptor Activator of NF- κ B* RANK / *Receptor Activator of NF- κ B Ligand*)
 - TNF- α
- MMP (Matrix-Metallo-Proteinase)
- NF- κ B (kurz: *Nuclear Factor- κ B*)

2.4.4 Sonstige

- Bei Tierversuchen: Verwendete Versuchstiere und Zahl
- Durchgeführte statistische Tests auf Unterschiedlichkeit inkl. Erforderlichkeit und Durchführung von *post-hoc*-Tests bei Artikeln mit multiplen entsprechenden Tests
 - Orientierend wurde dabei davon ausgegangen, dass eine *post-hoc*-Korrektur ab 20 durchgeführten statistischen Tests auf Unterschiedlichkeit mit dem üblichen Signifikanzniveau von 0,05 sinnvoll gewesen sei (Victor et al., 2010).

- Angaben zu Toxizitäten in Zell- oder Tierversuchen bzw. adversen Ereignissen in Humanstudien
- Bei den Human-Studien wurde dokumentiert, ob Angaben hinsichtlich Aspekten der *Gender Medicine* gemacht wurden.

2.4.5 Anmerkungen

- Die in der Einleitung noch erwähnten Lockerungsgrade wurden letztlich nicht gesondert ausgewertet, weil sie eine grobe und subjektive Einteilung darstellen. Hinzu kommt, dass es sich häufig begleitend oder im Vordergrund stehend um Lockerungen aufgrund von mechanischer Überlastung handelt (*Jacobs & De Laat, 2000*). Dann stellt die Lockerung eine physiologische Reaktion (Verhinderung einer Zahnfraktur) auf eine pathologische übergreifende Situation (mechanische Überlastung des Zahnes) dar, ohne dass eine PAR ursächlich im Vordergrund stünde (*Ishigaki et al., 2006*). Die Dokumentation des Lockerungsgrads alleine erlaubt keine ätiologische Zuordnung.
- Untersuchungen zu Furkationsbeteiligungen wären erst sinnvoll, nachdem sich ein positiver Effekt auf weniger weit fortgeschrittene PAR-Stadien hat zeigen lassen. Daher wurden sie in der Studie nicht berücksichtigt.
- *Filifactor alocis* wurde nicht in die Auswertung einbezogen, weil hier, wie bereits erläutert, die endgültige Beziehung zum Roten Komplex noch abzuwarten bleibt.

2.5 Studienzeitraum 2020-2022

Die Ergebnisse sollten anschließend noch den neuesten Studien, nämlich aus den Jahren **2020-2022**, gegenübergestellt werden.

Hierdurch konnte zum einen gewährleistet werden, dass die jüngste Studienlage eigenständig wiedergegeben würde. Zum anderen war es somit möglich, neue Studienergebnisse aus einem eher kurzen Zeitraum mit solchen, deren Veröffentlichung schon länger zurücklag, die dafür aber einen langen Zeitraum abdeckten, gegenüber zu stellen.

Die Recherche für den Zeitraum 2020-2022 wurde vom Autor durchgeführt und erfolgte analog zur Suche für den Zeitraum 2002-2019, inkl. des gleichen Suchterminus.

Ebenfalls wurden nur Substanzen mit zur Vorauswahl 2002-2019 analogen Anfangsbuchstaben, ausgewertet.

2.6 Verwendete Software

Die Datenerfassung und -bearbeitung erfolgte mit Microsoft Excel in Office 365.

Sonstige im Text zitierte Literatur, die im Original nicht auf Englisch oder Deutsch verfügbar war, wurde mit der Übersetzungsfunktion von Microsoft Edge in deutschen Text gewandelt.

3 Ergebnisse

Inhalt

3.1	Recherche	97
3.1.1	Datenbank-Abfrage	97
3.1.2	Eingeschlossene Artikel und Ausschlussgründe	98
3.2	Testarten.....	101
3.3	Wirkstoffe und ihre Tests	103
3.3.1	Wirkstoffe mit mindestens 3 Tests	103
3.3.2	Wirkstoffe mit nur 2 Tests, aber gleichsinnigen Ergebnissen	109
3.3.3	Die 5 Wirkstoffe mit den meisten ausschließlichen Hinweisen auf Wirksamkeit gegen PAR-Komponenten	113
3.3.4	Tests an Menschen	118
3.4	PAR-Komponenten	120
3.4.1	Bakterien	120
3.4.1.1	MIC / MBC	120
3.4.1.2	Pg	126
3.4.1.3	Andere	130
3.4.2	Osteoblasten und Osteoklasten	133
3.4.3	Osteoprotegerin	136
3.4.4	Zytokine.....	137
3.4.4.1	IL-1 β	137
3.4.4.2	IL-6, IL-8, IL-10, IL-12.....	142
3.4.4.3	RANKL	142
3.4.4.4	TNF- α	145
3.4.5	MMP	145
3.4.6	NF- κ B	149
3.4.7	PGE2	152
		95

3.5	Klinische Parameter	153
3.6	Toxizitäten	156
3.7	Zellarten und Versuchstiere.....	159
3.8	Statistische Berechnungen.....	160
3.9	<i>Gender Medicine</i>	161
3.10	Studienzeitraum 2020-2022	161
3.10.1	Recherche	161
3.10.2	Testarten	162
3.10.3	Wirkstoffe und ihre Tests	163
3.10.4	PAR-Bakterien.....	164
3.10.5	Sonstige PAR-Komponenten	168
3.10.6	Toxizitäten, Statistische Tests, Materialien, <i>Gender-Medicine</i>	170

3.1 Recherche

3.1.1 Datenbank-Abfrage

Bei der Suche nach dem Terminus mit den meisten Treffern ergab die Kombination *periodontal treatment plant* mit 695 die meisten Treffer (Abbildung 11) (für die vollständige Liste mit allen Kombinationen und Treffern siehe Anhang, Tabelle 47):

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, the NIH logo and 'National Library of Medicine' are visible. The search bar contains 'periodontal treatment plant' and shows '695 results'. On the left, there are filters for 'MY NCBI FILTERS', 'RESULTS BY YEAR' (a bar chart showing an increase from 2002 to 2019), 'TEXT AVAILABILITY' (Abstract, Free full text, Full text), and 'ARTICLE ATTRIBUTE' (Associated data). The main results list shows two entries:

- 1. **The preventive and therapeutic application of garlic and other plant ingredients in the treatment of periodontal diseases.**
Ohtani M, Nishimura T.
Exp Ther Med. 2020 Feb;19(2):1507-1510. doi: 10.3892/etm.2019.8382. Epub 2019 Dec 27.
PMID: 32010331 [Free PMC article](#). [Review](#).
Since ancient times, pharmacologically active ingredients derived from natural sources, including plants and microbials have been used in the treatment of a wide array of diseases, such as atherosclerosis, diabetes mellitus and cancers. ...The finding suggests that ...
- 2. **Personalized periodontal treatment for the tobacco- and alcohol-using patient.**
Ryder MI, Couch ET, Chaffee BW.
Periodontol 2000. 2018 Oct;78(1):30-46. doi: 10.1111/prd.12229.
PMID: 30198132 [Free PMC article](#). [Review](#).
The use of various forms of tobacco is one of the most important preventable risk factors for the

Abbildung 11: Screenshot Ergebnisliste PubMed-Suche "*periodontal treatment plant*".

Die zu diesem Suchbegriff von PubMed eingesetzten MeSH-Begriffe zeigt Abbildung 12:

History and Search Details				Download Delete	
Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#1	...	▼	Search: periodontal treatment plant Filters: from 2002/1/1 - 2019/12/31 ((("periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields] OR "periodontitides"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]) AND ("plant s"[All Fields] OR "planted"[All Fields] OR "planting"[All Fields] OR "plantings"[All Fields] OR "plants"[MeSH Terms] OR "plants"[All Fields] OR "plant"[All Fields])) AND (2002/1/1:2019/12/31[pdat]) Translations periodontal: "periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields] OR "periodontitides"[All Fields] treatment: "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields] plant: "plant s"[All Fields] OR "planted"[All Fields] OR "planting"[All Fields] OR "plantings"[All Fields] OR "plants"[MeSH Terms] OR "plants"[All Fields] OR "plant"[All Fields]	695	10:58:30

Showing 1 to 1 of 1 entries

NCBI Literature Resources MeSH PMC BookShelf

Abbildung 12: Verwendete MeSH-Begriffe

3.1.2 Eingeschlossene Artikel und Ausschlussgründe

Nach der oben beschriebenen Festlegung des Suchterminus erfolgte die Recherche in den **Datenbanken PubMed, Web of Science und Cochrane Library**. Sie lieferte insgesamt 546 initiale Treffer.

Durch **händische** Recherche in Volltext und Literaturverzeichnissen der Datenbank-Treffer konnten weitere 515 Artikel gefunden werden. Nach Ausschluss von Duplikaten, nicht-verfügbaren Artikeln, Artikeln, die weder in Englisch noch Deutsch verfasst worden waren, sowie Artikeln mit nicht-passenden Themen verblieben 263 Artikel für beide Promotionen. In diesen wurden 720 Tests an 528 Pflanzen / Wirkstoffen durchgeführt.

Der Autor erhielt die Artikel mit den Wirkstoffen mit Anfangsbuchstaben G-Z. Dies waren 156 Artikel, über die 319 Wirkstoffe in 419 Tests untersucht wurden.

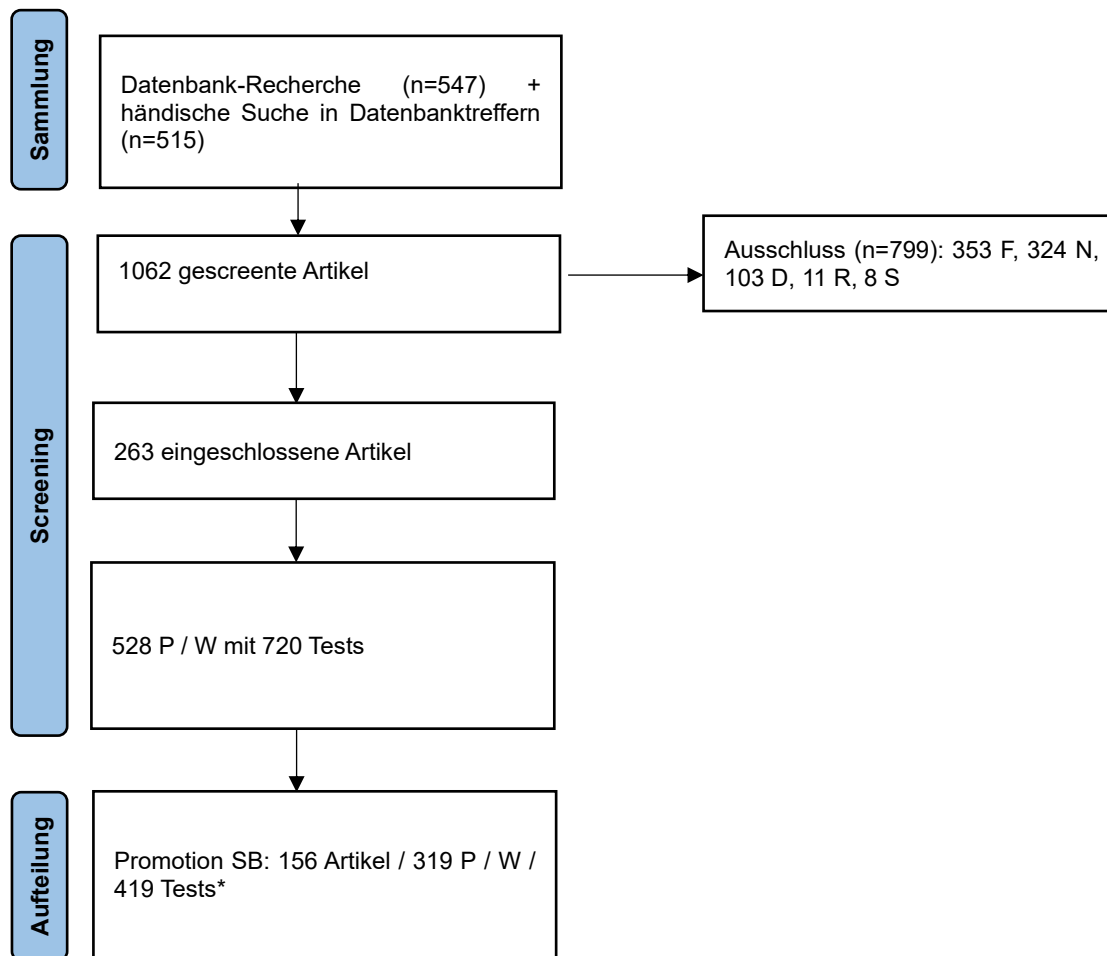


Abbildung 13: Ablauf der systematischen Literaturrecherche (vereinfacht nach Flussdiagramm PRISMA 2020) (Page et al., 2021) **P / W**: Pflanzen / Wirkstoffe

*Die Artikelzahl liegt höher als 50% aller Artikel, weil regelmäßig in einem Artikel Wirkstoffe aus beiden alphanumerischen Hälften getestet worden waren, so dass zahlreiche Artikel von beiden Doktoranden auszuwerten waren.

Bei den P / W und Tests erklärt sich die Abweichung daraus, dass für die Trennung nur diejenigen P / W berücksichtigt wurden, die mindestens 2 Tests aufwiesen. Dies waren aber nur wenige. Zudem erfolgte die Teilung der Tests nur nach dem ersten Buchstaben / Zahl der P / W. Die Trennung war hier also etwas unscharf.

Abweichungen zwischen den Dissertationen sind möglich, weil nach Trennung der Promotionen die Gesamtliste aller Artikel von beiden Promovenden noch eigenständig bewertet wurde.

Tabelle 5 zeigt, wie viele Artikel aus welchem Grund als „F“ (falsches Thema) kategorisiert und damit ausgeschlossen wurden:

Tabelle 5: Gründe für Zuordnung zu Kategorie "F", Studienzeitraum 2002-2019

Ausschlussgrund	Anzahl
Plaques oder Gingivitis	70
Kein (direkter) PAR-Bezug	50
Keine PAR-Bakterien	41
Keine ausschließlich pflanzliche Therapie	38
Prävention	31
Sonstige	20
Rauchen	14
Innere Medizin	13
Zahntrauma	12
Onkologie	11
Betelnuss	10
Chirurgie	9
Mykologie	8
Epidemiologie	6
Halitosis	4
Osteoarthritis	4
Virologie	4
Endodontologie	3
Noxe, sonstige	2
Karies	1

Ausschlussgrund	Anzahl
KFO	1
Prothetik	1

Im weiteren Verlauf meiner Analyse zeigte sich, dass häufig aus einer Pflanze mehrere Extrakte mit verschiedenen Chemikalien gewonnen wurden und dann alternativ oder zusätzlich zur Pflanze getestet wurden.

Das prägnanteste Beispiel ist die Arbeit von *Rosas-Piñón et al.* In dieser Arbeit wurden 54 Tests mit ebenso vielen Extrakten durchgeführt, die aus 27 Pflanzen gewonnen worden waren. Und zwar handelte es sich jeweils um einen Wasser- und einen Methanol-Extrakt.

Ein anderes Beispiel ist die Arbeit von *Benso et al.* Hier wurden aus *Malva sylvestris* L. drei verschiedene Extrakte isoliert (Chloroform-, Ethanol-, Wasser-Extrakt) und getestet.

Daher wurden im weiteren Verlauf für meine Promotion alle **Extrakte** aus Pflanzen als eigene **Wirkstoffe** gezählt. Dadurch ergaben sich letztlich **534 Tests** an **433 Pflanzen / Wirkstoffen**.

3.2 Testarten

70,8 % der erhaltenen Tests waren Zelltests (n=378). Reine Tierversuche und Humanstudien machten jeweils etwa 10% der Tests aus. Ergebnisse aus Literaturarbeiten stellten 7,5% da.

Die vollständige Aufschlüsselung der Studienarten der erhaltenen Artikel zeigt Abbildung 14:

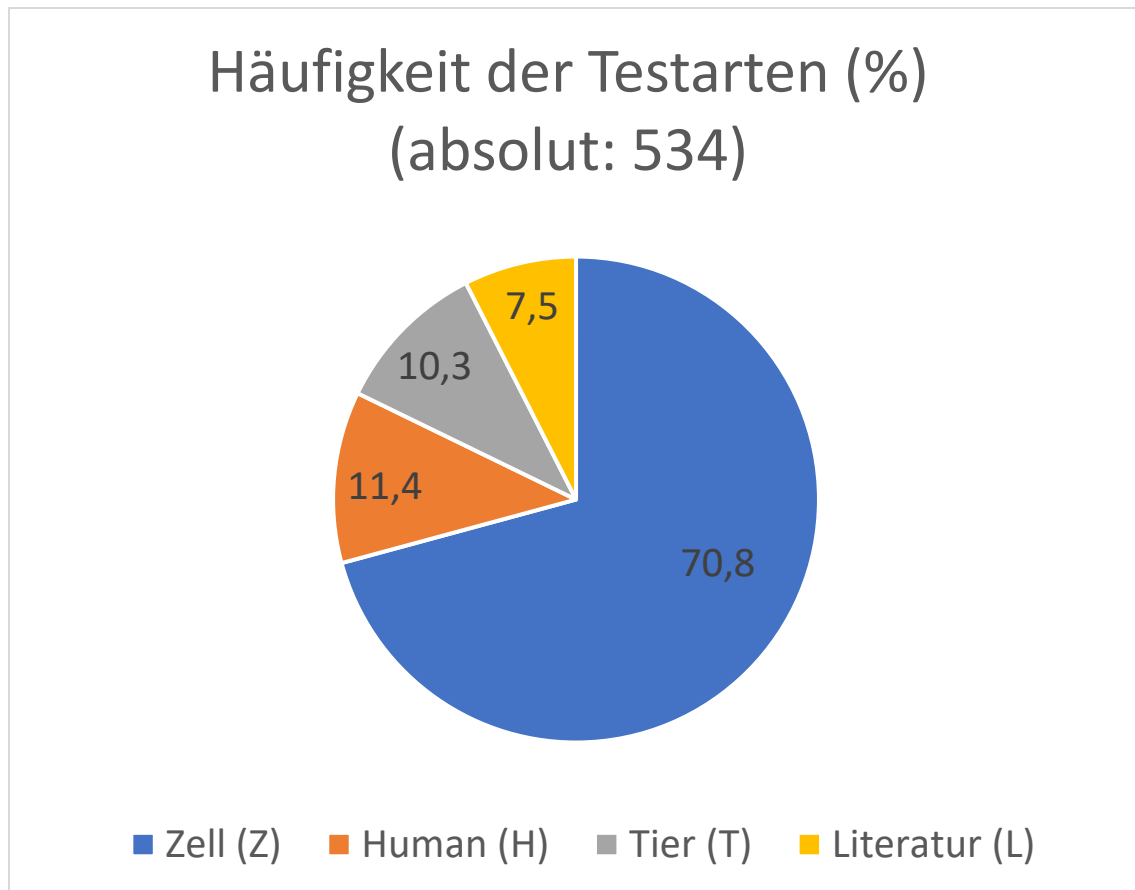


Abbildung 14: Häufigkeit der Testarten

Von den erhaltenen Pflanzen / Wirkstoffen wurden 365 (84,3 %) in einem Test untersucht, 54 (12,5 %) in zwei Tests und 8 (1,8 %) in 3 Tests (Tabelle 6):

Tabelle 6: Tests pro Pflanze / Wirkstoff

Tests pro P / W	P / W (n)	Anteil (%)
1	365	84,3
2	54	12,5
3	8	1,8
4	1	0,2
5	3	0,7
6	1	0,2
7	0	0,0
8	0	0,0
9	0	0,0

Tests pro P / W	P / W (n)	Anteil (%)
10	0	0,0
11	0	0,0
12	1	0,2
Summe	433	100,0

P / W: Pflanze / Wirkstoff

Es konnten nur 3 systematische Übersichtsarbeiten gefunden werden (*Casarin M* 2018, *Skoczek-Rubińska A* 2018, *Bunte K* 2019). Daher wurde auf eine Auswertung dieser Arbeiten nach dem PRISMA-Verfahren verzichtet.

3.3 Wirkstoffe und ihre Tests

3.3.1 Wirkstoffe mit mindestens 3 Tests

14 Wirkstoffe wiesen mindestens 3 Tests auf. Insgesamt umfassten sie 61 Tests (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der Wirkstoffe mit mindestens 3 Tests

Pflanze / Wirkstoff	Tests (Anzahl)	Versuchsarten und Artikel
Resveratrol	12	Zell (n=4): <i>Bhattarai G</i> 2016, <i>Chin YT</i> 2016, <i>Park HJ</i> 2009, <i>Rizzo A</i> 2012 Tier (n=8): <i>Bhattarai G</i> 2016, <i>Casati MZ</i> 2013, <i>Chin YT</i> 2016, <i>Cirano FR</i> 2016, <i>Corrêa MG</i> 2017, <i>Ribeiro FV</i> 2017, <i>Tamaki N</i> 2014, <i>Zhen L</i> 2015
<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	6	Zell (n=5): <i>Bodet C</i> 2006, <i>Bodet C</i> 2007a, <i>Bodet C</i> 2007b, <i>Labrecque J</i> 2006, <i>Polak D</i> 2013 Tier (n=1): <i>Polak D</i> 2013

Pflanze / Wirkstoff	Tests (Anzahl)	Versuchsarten und Artikel
<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	5	Human (n=2): <i>Elgendy EA</i> 2013, <i>Raut CP</i> 2016 L (n=2): <i>Allaker RP</i> 2009, <i>Casarin M</i> 2018 Z (n=1): <i>Graziano TS</i> 2016
<i>Psidium guajava</i> L.	5	Zell (n=2): <i>Kwamin F</i> 2012, <i>Mehta VV</i> 2014 Human (n=2): <i>Ranjarisoa LN</i> 2016, <i>Rosas-Piñón Y</i> 2012 Literatur (n=1): <i>Moraes-Braga MF</i> 2016
<i>Punica granatum</i> L.	5	Human (n=2): <i>Batista AL</i> 2014, <i>Rosas-Piñón Y</i> 2012 Zell (n=2): <i>La VD</i> 2010, <i>Pilna J</i> 2015 Literatur (n=1): <i>Prasad D</i> 2014
Quercetin	4	Zell (n=2): <i>Kariu T</i> 2017, <i>Saglam M</i> 2015 Tier (n=1): <i>Napimoga MH</i> 2013 Literatur (n=1): <i>Palaska I</i> 2013
Icariin	3	Zell (n=2): <i>Kariu T</i> 2017, <i>Pei Z</i> 2013 Literatur (n=1): <i>Li C</i> 2016
Myricetin	3	Zell (n=3): <i>Azelmat J</i> 2015, <i>Ko SY</i> 2012, <i>Patra JK</i> 2015
Piascledine 300 [<i>Persea americana</i> Mill. + <i>Glycine max</i> (L.) Merr. unverseift]	3	Tier (n=3): <i>Oliveira GJ</i> 2017, <i>Oliveira GJ</i> 2016, <i>Tsurumaki JDN</i> 2019
<i>Plantago major</i> L.	3	Zell (n=1): <i>Sharma H</i> 2016 Human (n=1): <i>Farrer S</i> 2013 Literatur (n=1): <i>Milovanova-Palmer J</i> 2018
Rosmarinsäure	3	Zell (n=2): <i>Ehrnhöfer-Ressler MM</i> 2015, <i>Zdarilová A</i> 2009 Literatur (n=1): <i>Bunte K</i> 2019

Pflanze / Wirkstoff	Tests (Anzahl)	Versuchsarten und Artikel
<i>Salvadora persica</i> L.	3	Zell (n=2): <i>Al-Otaibi M</i> 2004, <i>Vahabi S</i> 2011 Human (n=1): <i>Al-Otaibi M</i> 2004
<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	3	Zell (n=2): <i>Feldman M</i> 2012, <i>La VD</i> 2010 Literatur (n=1): <i>Bunte K</i> 2019
<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	3	Literatur (n=3): <i>Bunte K</i> 2019, <i>Milovanova-Palmer J</i> 2018, <i>Skoczek-Rubińska A</i> 2018

Resveratrol wurde in 8 Tier- und 4 Zellversuchen untersucht.

Es fanden sich einerseits zahlreiche positive Ergebnisse, und zwar bezüglich der Erhöhung des Zellüberlebens (hPDLCs) (*Rizzo A* 2012) und der Reduktion von IL-8 (*Rizzo A* 2012, *Zhen L* 2015) wie von MMP-2 und MMP-9 (*Bhattarai G* 2016). Auch gab es für diesen Wirkstoff eine der wenigen ausdrücklichen Statements zur Verneinung einer systemischen Toxizität (*Cirano FR* 2016).

Andererseits gab es aber auch zu mehreren Punkten widersprüchliche Ergebnisse aus unterschiedlichen Artikeln:

- Abschwächung des alveolären **Knochenabbaus**: vorhanden laut *Corrêa MG* 2017, *Casati MZ* 2013, *Tamaki N* 2014, *Zhen L* 2015, *Ribeiro FV* 2017 und *Bhattarai G* 2016; nicht vorhanden laut *Chin YT* 2016
- Reduktion von **IL-1 β** : bejahend: *Chin YT* 2016, *Corrêa MG* 2017, *Horie N* 2014, *Tamaki N* 2014, *Rizzo A* 2012, *Zhen L* 2015; verneinend: *Casati MZ* 2013, *Ribeiro FV* 2017
- Reduktion von **IL-6**: vorhanden laut *Chin YT* 2016, *Tamaki N* 2014, *Rizzo A* 2012, *Zhen L* 2015; nicht vorhanden laut *Ribeiro FV* 2017
- Reduktion von **TNF- α** : Reduktion gefunden: *Chin YT* 2016, *Tamaki N* 2014, *Rizzo A* 2012, *Zhen L* 2015; keine Reduktion gefunden: *Corrêa MG* 2017, *Ribeiro FV* 2017.

Schließlich fand sich noch ein eindeutig negatives Ergebnis: *Cirano et al.* (*Cirano FR* 2016) konnten keine Abnahme der lokalen Konzentration und Infektionshäufigkeit von Sites für Aa, Pg oder Tf feststellen.

Hinsichtlich ***Vaccinium macrocarpon* Aiton (nicht-dialysierbares Material)** gab es ein breites Spektrum positiver Ergebnisse aus 6 Artikeln. Hierzu gehörten u. a.:

- Inhibition der Biofilmbildung und Wachstum von Pg (*Labrecque J* 2006)
- Tierversuch: Abschwächung des PAR-Schweregrades und Reduktion des alveolären Knochenverlustes (*Polak D* 2013)
- Funktionell:
 - Aufhebung der Adhäsion (*Polak D* 2013)
 - Inhibition von Proteolyse und Kollagenase-Aktivität (*Bodet C* 2006)
- Behinderung der Co-Aggregation mit Fn (*Polak D* 2013)
- Verdoppelung des phagozytierten Anteils (*Polak D* 2013)
 - Einschränkung: Im Gegenzug Reduktion der Phagozytose von Fn
- Inhibition von:
 - MMP-3 und MMP-9 (*Bodet C* 2007a)
 - IL-8 (*Bodet C* 2007b)
- Außerdem: Funktionelle Behinderungen der Aktivitäten von Td und Tf (*Bodet C* 2006)

Bezüglich ***Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel** war das Bild ähnlich gemischt wie zu Resveratrol: Einerseits gab es einige positive Ergebnisse. So wurde in Literaturarbeiten eine Wirksamkeit gegen parodontopathogene Bakterien allgemein (*Allaker RP* 2009) als auch gegen Pg (*Graziano TS* 2016) sowie Aa (*Casarin M* 2018) im Speziellen beschrieben. Hinsichtlich der Zytokine wurde eine Reduktion von IL-1 β und IL-6 berichtet (*Casarin M* 2018). Klinisch wurde schließlich im Humanversuch eine Reduktion der ST bei zusätzlicher Gabe des Wirkstoffs im Rahmen von SGI angegeben, und zwar bis zu 6 Monate (*Elgendy EA* 2013).

Letztgenanntes Ergebnis konnte allerdings in einer anderen Studie bereits für einen Nachuntersuchungszeitpunkt von 7 Tagen nicht bestätigt werden (*Raut CP* 2016). Auch TNF- α werde durch den Wirkstoff nicht reduziert. Weiterhin lägen Hinweise auf eine

Zytotoxizität in höheren Dosen vor. Schließlich zeichne die Substanz ein schlechter Geschmack aus (alle *Casarin M* 2018).

Für ***Psidium guajava* L.** ist eine Verwendung gegen parodontale Infektionen beschrieben (*Morais-Braga MF* 2016, *Ranjarisoa LN* 2016, *Rosas-Piñón Y* 2012).

Weiterhin wurde in einem Zellversuch (*Kwamin F* 2012) eine gute Wirkung gegen Aa (u. a. vollständige Neutralisation der Zelltoxizität und -lyse) berichtet. Ergänzend konnte eine Wirksamkeit gegen Pi festgestellt werden, welche andererseits jene von CHX nicht übersteige (*Mehta VV* 2014). Umgekehrt habe sich weder eine Wirkung gegen Aa (*Kwamin F* 2012) noch gegen Pg (*Mehta VV* 2014) feststellen lassen. Schließlich habe sich eine Reduktion von IL-1 β feststellen lassen (*Kwamin F* 2012).

Der Gebrauch der Substanz sei nur mit geringen Risiken verbunden (*Kwamin F* 2012).

Quercetin zeigte eine Palette positiver Ergebnisse. Neben einer Reduktion des Knochenverlusts im Mausmodell (*Palaska I* 2013) zählten hierzu Reduktionen der Aktivität von Pg-Gingipains (*Kariu T* 2017), IL-1 β (*Napimoga MH* 2013), IL-6, TNF- α und der RANKL-Expression (*Palaska I* 2013). Schließlich sind bereits MIC- und MBC-Werte gegen Aa, Fn und Pg bestimmt worden (*Shahzad M* 2015). Andererseits wurde auch eine fehlende Reduktion bezüglich der CFUs von Aa beschrieben (*Napimoga MH* 2013).

Für **Myricetin** gab es verschiedene positive Ergebnisse. So ließ sich gegen Pg eine, allerdings sehr hohe, MIC von 200 μ g/ml bestimmen (*Azelmat J* 2015). Weiterhin fanden sich Reduktionen verschiedener MMPs, von IL-1 β und TNF- α (*Ko SY* 2012). Gleichzeitig konnte eine Toxizität nicht festgestellt werden (*Ko SY* 2012). Eine Reduktion der Osteoklasten-Vitalität und -Aktivität war allerdings nicht zu finden (*Ko SY* 2012).

Die Ergebnisse der drei Studien zu **Piascledine 300** [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift] (*Oliveira GJ* 2016, *Oliveira GJ* 2017, *Tsurumaki JDN* 2019, alles Tierversuche) waren uneinheitlich. Zusammengefasst stellen sie sich wie folgt dar:

- Gleichsinnig:
 - Höheres Knochenvolumen im Furkationsbereich (alle 3 Artikel)

- Einschränkung: Bei *Oliveira GJ 2017* andererseits keine Reduktion des Abstands Schmelz-Zement-Grenze zu krestalem Knochenniveau
- Kein Einfluss auf TNF- α (*Oliveira GJ 2016, Oliveira GJ 2017*)
- Widersprüchlich:
 - RANKL:
 - Reduktion: *Oliveira GJ 2016, Tsurumaki JDN 2019*
 - *Oliveira GJ 2017*: Gruppen mit späterem Beginn der Behandlung mit niedrigerem RANKL
 - Osteoklastenzahl:
 - Reduktion: *Oliveira GJ 2016, Tsurumaki JDN 2019*
 - Keine Reduktion: *Oliveira GJ 2017*
 - IL-1 β und IL-6:
 - Reduktion: *Oliveira GJ 2016*
 - Keine Reduktion: *Oliveira GJ 2017*

Für **Rosmarinsäure** wurden in zwei Artikeln (*Zdarilová A 2009, Bunte K 2019*) Reduktionen von IL-1 β und TNF- α angegeben. Hinsichtlich IL-6 gab es hingegen widersprüchliche Ergebnisse. Während die Arbeit von *Zdarilová* hier eine Senkung maß (*Zdarilová A 2009*), konnte in einer anderen Zellarbeit (*Ehrnhöfer-Ressler MM 2015*) keine Reduktion festgestellt werden. Letztgenannte Arbeit fand außerdem keine Senkung von IL-8.

Für ***Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)** konnte bezüglich Pg in zwei Zellarbeiten eine Hemmung der Biofilm-Bildung gezeigt werden (*Feldman M 2012, La VD 2010*). Funktionell wurde eine Hemmung des Kollagen-Abbaus beschrieben (*Feldman M 2012*). Schließlich fand sich bei den Zytokinen eine Reduktion von IL-6, IL-8 und TNF- α (*Feldman M 2012, Bunte K 2019*) sowie für NF- κ B und MMP-3 (*Bunte K 2019*).

Auf der anderen Seite konnte keine Reduktion von IL-1 β festgestellt werden (*Feldman M 2012*). Hinsichtlich Pg ließ sich außerdem in beiden Zellstudien keine Reduktion der Adhärenz an orale Epithelzellen feststellen (*Feldman M 2012, La VD 2010*). Die Arbeit von La et al. verneinte schließlich eine Reduktion der Migration von Pg (*La VD 2010*).

Bei den übrigen Pflanzen / Wirkstoffen aus Tabelle 7, also **Icariin**, ***Plantago major* L.**, ***Punica granatum* L.**, ***Salvadora persica* L.** und ***Vaccinium myrtillus* L.**, gab es jeweils zwar ebenfalls mindestens drei Tests, jedoch waren die Fragestellungen so unterschiedlich, dass es sich letztlich um eine Reihe von Einzelergebnissen handelt. Daher entfällt eine weitere Vorstellung.

3.3.2 Wirkstoffe mit nur 2 Tests, aber gleichsinnigen Ergebnissen

7 Wirkstoffe wurden zwar je nur 2-mal getestet; die Ergebnisse wiesen aber jeweils gleichsinnig auf Wirksamkeit gegen eine PAR-Komponente hin. Bei Kaffeesäurephenylester und *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Polyphenole) gab es diese Konstellation jeweils bei zwei PAR-Komponenten (Tabelle 8):

Tabelle 8: Wirkstoffe mit nur 2 Tests, aber gleichsinnigen Ergebnissen

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	PAR-Komp.	Ergebnisse
Li L 2016	Z	<i>Humulus lupulus</i> L. (Polyphenole)	Pg	Hemmung Kgp und Rgp
Inaba H 2006	Z	<i>Humulus lupulus</i> L. (Polyphenole)		Hemmung: Kgp > RgP
Li L 2016	Z	Kaffeesäurephenethylester	IL-6	<i>In vitro</i> : Pg: hGF: Dosisabhängige Hemmung der LPS- induzierten Produktion von IL-6
Choi EY 2015	Z	Kaffeesäurephenethylester		Pi: RAW264.7-Zellen: Reduktion der LPS- induzierten Produktion von IL-6 (ab 0,5 µM; bei 10 µM 72%) Konzentrationsabhängig e Reduktion der LPS- induzierten mRNA- Expression von IL-6 ab

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	PAR-Komp.	Ergebnisse
				einer Konzentration von 0,5 µM
Li L 2016	Z	Kaffeesäurephenethylester	NF-κB	hGF: Dosisabhängige Hemmung der Translokation von NF-κB p65 vom Zytosol in den Nukleus und Blockade der DNA-Bindungskapazität von p65
Choi EY 2015	Z	Kaffeesäurephenethylester		Pi: RAW264.7-Zellen: Reduktion der nukleären Translokation der NF-κB-Untereinheiten p65 und p50
Li L 2016	Z	<i>Ulmus</i> L.	Pg	Neutralisation der proteolytischen Aktivitäten
Song SE 2003	Z	<i>Ulmus</i> L.		Bei Konzentrationen zwischen 100-1000 µg/ml starke Hemmung sezernierter und trypsinierter Enzyme
Yanti 2010	L	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Polyphenole)	Pg	Hemmung der Biofilmbildung und der proteolytischen Aktivität
Petti S 2009	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Polyphenole)		Hemmung der Biofilmbildung und einiger Proteasen
Yanti 2010	L	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Polyphenole)	Fn	Hemmung der Biofilmbildung

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	PAR-Komp.	Ergebnisse
Petti S 2009	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Polyphenole)		Hemmung der Biofilmbildung
Gaultier F 2005	Z	<i>Lupinus albus</i> L.	MMP	Reduktion
Gaultier F 2005	Z	<i>Lupinus albus</i> L.		Reduktion von MMP-1, -2 und -9
Tominari T 2012	T	Nobiletin	Osteoklasten	Wiederherstellung der alveolären Knochenmasse durch Hemmung der LPS- induzierten Knochenresorption Schlussfolgerung: Möglicherweise neuer therapeutischer Ansatz für parodontalen Knochenverlust
Tominari T 2012	Z	Nobiletin		RAW 264.7- Makrophagen: Unterdrückung der LPS- und der RANKL- induzierten Osteoklastogenese sowie des LPS- induzierten Knochenverlustes Schlussfolgerung: Möglicherweise neuer therapeutischer Ansatz für parodontalen Knochenverlust

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	PAR-Komp.	Ergebnisse
<i>Tominari</i> T 2012	T	Tangeretin	Osteoklasten	Wiederherstellung der alveolären Knochenmasse durch Hemmung der LPS-induzierten Knochenresorption Schlussfolgerung: Möglicherweise neuer therapeutischer Ansatz für parodontalen Knochenverlust
<i>Tominari</i> T 2012	Z	Tangeretin		RAW 264.7-Makrophagen: Unterdrückung der LPS- und der RANKL-induzierten Osteoklastogenese sowie des LPS-induzierten Knochenverlustes Schlussfolgerung: Möglicherweise neuer therapeutischer Ansatz für parodontalen Knochenverlust

Ergänzung: Bei den 365 Pflanzen / Wirkstoffen, die jeweils nur einmal getestet wurden, ließen sich für den einzelnen Wirkstoff keine diskussionswürdigen Schlussfolgerungen ziehen. Daher entfällt eine separate Darstellung der Ergebnisse. In Zusammenhang mit anderen Substanzen relevante Ergebnisse fließen statt dessen in die folgenden Ergebnissen mit ein.

3.3.3 Die 5 Wirkstoffe mit den meisten ausschließlichen Hinweisen auf Wirksamkeit gegen PAR-Komponenten

Diese zeigten die meisten ausschließlichen Hinweisen auf Wirksamkeit gegen PAR-Komponenten, ohne dass bezüglich anderer PAR-Komponenten Ergebnisse vorgelegen hätten, die auf diese auf Wirkungslosigkeit hingedeutet hätten. Dies waren (Tabelle 9):

Tabelle 9: Die 5 Wirkstoffe mit den meisten ausschließlichen Hinweisen auf Wirksamkeit gegen PAR-Komponenten

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Art	PAR- Komp.	Ergebnis
<i>Ben Lagha A</i> 2017	Theaflavin	Z	Pg	Behinderung der Expression der Virulenz-Gene <i>fimA</i> und <i>hagA</i> ab einer Konzentration von 50 µg/ml ... <i>Gingipains rgpA</i> (ab einer Konzentration von 25 µg/ml) und <i>kgp</i> (ab einer Konzentration von 50 µg/ml) ... Adhärenz an gingivale Keratinozyten ab einer Konzentration von 125 µg/ml von Pg
<i>Ben Lagha A</i> 2017		Z	IL-1β	Reduktion der Sekretion durch Pg- stimulierte Makrophagen ab einer Konzentration von 15,63 µg/ml
<i>Ben Lagha A</i> 2017		Z	IL-6	Reduktion der Sekretion durch Pg- stimulierte Makrophagen ab einer Konzentration von 125 µg/ml
<i>Ben Lagha A</i> 2017		Z	MMP	Reduktion der Sekretion durch Pg- stimulierte Makrophagen von MMP-3, MMP-8 und MMP-9 jeweils ab einer Konzentration von 31,25 µg/ml sowie des Gelatine-Abbaus durch MMP-9 ab einer Konzentration von 13,25 µg/ml

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Art	PAR- Komp.	Ergebnis
<i>Ben Lagha A 2017</i>		Z	NF-κB	Reduktion der Pg-vermittelten Aktivierung des NF-κB-Pfades ab einer Konzentration von 15,63 µg/ml
<i>Ben Lagha A 2017</i>		Z	TNF-α	Reduktion der Sekretion durch Pg-stimulierte Makrophagen ab einer Konzentration von 15,63 µg/ml
<i>Ben Lagha A 2015</i>	<i>Vaccinium angustifolium Ait. Extract (BlueCan NV Pure)</i>	Z	Fn	Fn: MIC und MBC: 1 mg/ml Reduktion (geringste signifikante Konzentration in µg/ml): -Wachstum (500; um 29,9%) -Biofilm-Bildung (62,5); Effekt vermutlich vermittelt über Chelat-Bildung mit Eisen; Störung der Biofilm-Architektur
<i>Ben Lagha A 2015</i>		Z	IL-1β	Fn: Reduktion um 87,3% bei einer Konzentration von 62,5 µg/ml
<i>Ben Lagha A 2015</i>		Z	IL-6	Fn: Reduktion um 28,2% bei einer Konzentration von 62,5 µg/ml
<i>Ben Lagha A 2015</i>		Z	MMP	Fn: Reduktion (geringste signifikante Konzentration in µg/ml): - MMP-8: (62,5); bei einer Konzentration von 125 / 250 / 500 µg/ml um 60,2 / 66,9 / 67,7 % - MMP-9 (125); bei einer Konzentration von 125 / 250 / 500 µg/ml um 26,7 / 62,7 / 93,0 % - Gelatinase-2-Aktivität von MMP-9: bei

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Art	PAR- Komp.	Ergebnis
				einer Konzentration von 125 / 250 / 500 µg/ml um 56,7 / 82,6 / 99,7 %
<i>Ben Lagha A</i> 2015		Z	NF-κB	Fn: Reduktion (geringste signifikante Konzentration in µg/ml) der NF-κB-Aktivierung ab einer Konzentration von 125 µg/ml (um 17,46%); bei einer Konzentration von 250 µg/ml um 33,19 %
<i>Ben Lagha A</i> 2015		Z	TNF-α	Fn: Reduktion um 80,7% bei einer Konzentration von 62,5 µg/ml
<i>Ben Lagha A</i> 2018	<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Proanthocyanidine)	Z	Aa	Aa: Dosisabhängige Reduktion von (niedrigste Konzentration in µg/ml): -Wachstum (31,25); bei einer Konzentration von 500 µg/ml um 62,5% -Biofilm-Bildung (3,9); bei einer Konzentration von 31,25 µg/ml um 93,98 % -Zellvitalität (250) -Leukotoxin-Aktivität auf Makrophagen-artige Zellen (15,625) -Störung der Architektur des Biofilms - Keine Desorption des Biofilms
<i>Ben Lagha A</i> 2018		Z	IL-1β	Aa: Sekretion durch Makrophagen um 75,34% bei einer Konzentration von 125 µg/ml
<i>Ben Lagha A</i> 2018		Z	IL-6	Aa: Dosisabhängige Reduktion der Sekretion durch Makrophagen um 48,27 % bei einer Konzentration von 125 µg/ml

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Art	PAR- Komp.	Ergebnis
<i>Ben Lagha A</i> 2018		Z	MMP	Aa: Dosisabhängige Reduktion der Sekretion durch Makrophagen; um 93,04 % (MMP-3) und 68,78% (MMP-9) bei einer Konzentration von 125 µg/ml
<i>Ben Lagha A</i> 2018		Z	NF-κB	Aa: Dosisabhängige Reduktion der Aktivierung des NF-κB-Signalweges ab einer Konzentration von 3,9 µg/ml
<i>Ben Lagha A</i> 2018		Z	TNF-α	Aa: Dosisabhängige Reduktion der Sekretion durch Makrophagen; um 81,64 % bei einer Konzentration von 125 µg/ml
<i>Feldman M</i> 2012	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Z	Pg	Pg (Konzentration in µg/ml): Synergistische Hemmung von Wachstum und Biofilm-Bildung Synergistische Hemmung der Adhäsion an orale Epithelzellen (50+2,5) Additive, nicht-synergistische Reduktion des Abbaus von Kollagen (6,25+2,5) Reduktion des Abbaus von Gelatine durch MMP-9 (6,25+2,5) ohne additiven oder synergistischen Effekt
<i>Feldman M</i> 2012		Z	IL-1β	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen (µg/ml): Synergistische Reduktion der LPS-stimulierten Sekretion bei Konzentrationen von 25+2,5 µg/ml
<i>Feldman M</i> 2012		Z	IL-6	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen: Synergistische Reduktion der LPS-stimulierten Sekretion bei Konzentrationen von 25+5 µg/ml
<i>Feldman M</i> 2012		Z	IL-8	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen: Synergistische Reduktion der LPS-

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Art	PAR- Komp.	Ergebnis
				stimulierten Sekretion bei einer Konzentration von 25+2,5 µg/ml
<i>Feldman M 2012</i>		Z	MMP	Pg (µg/ml): Reduktion des Abbaus von Gelatine durch MMP-9 bei einer Konzentration von 6,25+2,5 µg/ml
<i>Feldman M 2012</i>		Z	TNF-α	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen: Synergistische Reduktion der LPS-stimulierten Sekretion bei einer Konzentration von 25+2,5 µg/ml
<i>Skoczek-Rubińska A 2018</i>	<i>Vaccinium myrtillus L.</i>	L	BOP	Reduktion
<i>Skoczek-Rubińska A 2018</i>		L	ST	Reduktion
<i>Skoczek-Rubińska A 2018</i>		L	CAL	Reduktion
<i>Bunte K 2019</i>		L	Fn	Reduktion des Wachstums
<i>Bunte K 2019</i>		L	IL-1β	Reduktion
<i>Bunte K 2019</i>		L	IL-6	Reduktion
<i>Bunte K 2019</i>		L	IL-8	Reduktion
<i>Bunte K 2019</i>		L	MMP	Reduktion

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Art	PAR- Komp.	Ergebnis
<i>Bunte K</i> 2019		L	NF-κB	Reduktion der Aktivierung
<i>Bunte K</i> 2019		L	TNF-α	Reduktion

3.3.4 Tests an Menschen

61 Tests in 15 Artikeln erfolgten an Menschen. 4 Pflanzen bzw. Wirkstoffe wurden jeweils zweimal an Menschen getestet, mit allerdings jeweils uneinheitlichen Ergebnissen (Tabelle 10):

Tabelle 10: Wirkstoffe mit > 1 Tests an Menschen

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirksamkeit
<i>Elgendy EA</i> 2013	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	Als Adjuvans (5%, Applikation in parodontale Taschen) bei SRP, Vergleich mit nur-SRP: Nach 1 / 3 / 6 Monaten: ST: Reduktion: signifikant / sehr signifikant / sehr signifikant CAL: Verbesserung: signifikant / sehr signifikant / sehr signifikant Schlussfolgerung: Möglicherweise günstige therapeutische Effekte bei lokaler Applikation	Teilweise
<i>Raut CP</i> 2016	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	Als Adjuvans (Applikation in parodontale Taschen) bei SGI, Vergleich mit Placebo und Coenzym Q10 nach 7 Tagen / 1 Monat:	Nein

3 Ergebnisse

		CAL und ST: jeweils kU / kU Leichte Geschmacksveränderung	
<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Psidium guajava</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt
<i>Ranjarisoa LN</i> 2016	<i>Psidium guajava</i> L.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt
<i>Batista AL</i> 2014	<i>Punica granatum</i> L.	Gingivaler Blutungsindex: kU nach 7 und 15 Tagen	Nein
<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Punica granatum</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt
<i>Dodington DW</i> 2015	Vitamin C	Inverse Assoziation zwischen Einnahme und Anzahl von Taschen mit ST > 3mm bei Follow-Up Stärkste Assoziation aller untersuchten Substanzen Verbessertes Ansprechen bei einer Dosis von > 150 mg/d	Ja
<i>Abou Sulaiman AE</i> 2010	Vitamin C	Keine Wirksamkeit als Adjuvans bei nicht-chirurgischer PAR-Therapie	Nein

kU: kein (statistisch signifikanter) Unterschied

In die interventionellen Humanstudien wurden insgesamt 626 Probanden eingeschlossen. In zwei Befragungen (*Ranjarisoa LN* 2016 und *Rosas-Piñón Y* 2012) wurden zudem 551 Personen befragt.

Alle Tests an Menschen finden sich im Anhang in Tabelle 48.

3.4 PAR-Komponenten

3.4.1 Bakterien

3.4.1.1 MIC / MBC

Zu **MIC** fanden sich Angaben bei 410 Tests. Der Großteil entfiel dabei auf 3 PAR-Bakterien: 231 bezogen sich auf Pg, 105 auf Fn, und 57 auf Aa. Zu Td gab es keine Untersuchungen (Tabelle 11).

Zu **MBC** wurden insgesamt 165 Tests veröffentlicht. Auch hier bezog sich der Großteil auf Pg (82 Tests), Aa (43) und Fn (33) (Tabelle 12).

Dem entgegengesetzt fanden sich zu Pi nur wenige Tests und zu Td und Tf gar keine Untersuchungen.

Tabelle 11: Anzahl Tests zur MIC

Pg	231
Fn	105
Aa	57
Pi	11
Tf	6
Summe	410

Tabelle 12: Anzahl Tests zur MBC

Pg	82
Aa	43
Fn	33
Pi	7
Summe	165

Eine Übersicht über die 10 niedrigsten MIC-Werte pro PAR-Bakterium gibt Tabelle 13:

Tabelle 13: Die 10 niedrigsten MIC-Werte pro PAR-Bakterium (planktonisch)

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MIC (µg/ml)
Aa	Shahzad M 2015	Pyrogallol	2,4
	Zeida 'n-Chulia ' F 2012	Juniperus communis L. (etherisches Öl)	4
	Zeida 'n-Chulia ' F 2012	Lavandula stoechas L. (etherisches Öl)	4
	Shahzad M 2015	Pyrocatechol	4,88

3 Ergebnisse

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MIC (µg/ml)
	<i>Zeida 'n-Chulia</i> ' F 2012	<i>Salvia fruticosa</i> Miller (etherisches Öl)	8
	<i>Shahzad M</i> 2015	Gallussäure	9,6
	<i>Shahzad M</i> 2015	Hesperidin	31,25
	<i>Shahzad M</i> 2015	Quercetin	31,25
	<i>Shahzad M</i> 2015	Hesperitin	62,5
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaffeesäure	62,5
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvidin	62,5
	<i>Shahzad M</i> 2015	Pelargonidin	62,5
Fn	<i>Zeida 'n-Chulia</i> ' F 2012	<i>Juniperus communis</i> L. (etherisches Öl)	4
	<i>Zeida 'n-Chulia</i> ' F 2012	<i>Lavandula stoechas</i> L. (etherisches Öl)	4
	<i>Zeida 'n-Chulia</i> ' F 2012	<i>Salvia fruticosa</i> Miller (etherisches Öl)	8
	<i>Liu C</i> 2018	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Compound 2	9,6
	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L.	15,6
	<i>Liu C</i> 2018	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Compound 1	26
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaffeesäure	62,5
	<i>Pilna J</i> 2015	<i>Myristica fragrans</i> Houtt.	64
	<i>Pilna J</i> 2015	<i>Punica granatum</i> L.	64
	<i>Shahzad M</i> 2015	Hesperitin	125
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Rutinosid	125
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-7-O-Neohesperidosid	125
Pg	<i>Liao J</i> 2013	Rhein	0,78
	<i>Liu C</i> 2018	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Compound 2	1,2
	<i>Liu C</i> 2018	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Compound 1	1,63

3 Ergebnisse

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MIC (µg/ml)
	<i>Azelmat J 2015</i>	Rhein	2,5
	<i>Zeida ´n-Chulia ´ F 2012</i>	<i>Juniperus communis</i> L. (etherisches Öl)	4
	<i>Zeida ´n-Chulia ´ F 2012</i>	<i>Lavandula stoechas</i> L. (etherisches Öl)	4
	<i>Hernández DM 2012</i>	Xantorrhizol	6,8
	<i>Zeida ´n-Chulia ´ F 2012</i>	<i>Salvia fruticosa</i> Miller (etherisches Öl)	8
	<i>Azelmat J 2015</i>	Glabridin	10
	<i>Azelmat J 2015</i>	Licochalcon A	10
Pi	<i>Zeida ´n-Chulia ´ F 2012</i>	<i>Myrtus communis</i> L. (etherisches Öl)	2
	<i>Zeida ´n-Chulia ´ F 2012</i>	<i>Juniperus communis</i> L. (etherisches Öl)	4
	<i>Zeida ´n-Chulia ´ F 2012</i>	<i>Lavandula stoechas</i> L. (etherisches Öl)	4
	<i>Zeida ´n-Chulia ´ F 2012</i>	<i>Salvia fruticosa</i> Miller (etherisches Öl)	8
	<i>Benso B 2015</i>	<i>Malva sylvestris</i> L., Chloroform-Extrakt	125
	<i>Benso B 2015</i>	<i>Malva sylvestris</i> L., Ethanol-Extrakt	250
	<i>Garcia-Palencia P 2016</i>	<i>Psacalium decompositum</i> (A.Gray) H.Rob. & Brettell, Methanol-Extrakt	500
	<i>More G 2012</i>	Scopoletin	500
	<i>More G 2012</i>	Pentacyclische triterpene Betulinsäure	1000
Tf	<i>Ocheng F 2014</i>	<i>Helichrysum odoratissimum</i> (L.) Sw. (sichtbarer Pflanzenanteil), Hexan-Extrakt	500
	<i>Ocheng F 2014</i>	<i>Lantana trifolia</i> L. (Blätter), Methanol-Extrakt	500

3 Ergebnisse

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MIC (µg/ml)
	<i>Ocheng F 2014</i>	<i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Rendle (sichtbarer Pflanzenanteil), Methanol-Extrakt	1000
	<i>Ocheng F 2014</i>	<i>Zanthoxylum chalybeum</i> Engl. (Wurzelborke), Hexan-Extrakt	1000
	<i>Ocheng F 2014</i>	<i>Zanthoxylum chalybeum</i> Engl. (Wurzelborke), Methanol-Extrakt	1000
	<i>Gunjal S 2015</i>	<i>Morus alba</i> L.	15630

Anmerkungen: Gab es für den 10.-niedrigsten MIC-Wert eines PAR jeweils mehrere Wirkstoffe mit dem gleichen MIC-Wert, wurden alle Wirkstoffe aufgenommen (Bsp.: Aa: Kaffeesäure, Malvidin und Pelargonidin). Zu Td gab es keine Studien, in denen MIC oder MBC getestet worden wären. Zu Tf gab es nur die abgedruckten 6 Tests mit MIC ohne Resistenz.

Auf der anderen Seite wurden viele Wirkstoffe als resistent bewertet, insbesondere bei Aa, Fn und Pg. Alle gefundenen Resistenzen bei MIC-Testung sind im Anhang in Tabelle 49 aufgelistet.

Eine Übersicht über die 10 niedrigsten MBC-Werte (planktonischer Ansatz) gibt Tabelle 14:

Tabelle 14: Die 10 niedrigsten MBC-Werte pro PAR-Bakterium (planktonisch)

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MBC (µg/ml)
Aa	<i>Shahzad M 2015</i>	Pyrogallol	2,4
	<i>Shahzad M 2015</i>	Pyrocatechol	4,88
	<i>Shahzad M 2015</i>	Hesperidin	31,25
	<i>Shahzad M 2015</i>	Quercetin	31,25
	<i>Shahzad M 2015</i>	Hesperitin	62,5

3 Ergebnisse

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MBC (µg/ml)
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Kaffeesäure	62,5
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Malvidin	62,5
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Oenin	62,5
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Pelargonidin	62,5
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Malvidin 3-O-galactosid	125
Fn	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Hesperitin	125
	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L.	125
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Pyrocatechol	312,5
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Kaffeesäure	500
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Phloroglucinol	750
	<i>Ben Lagha</i> 2015 <i>A</i>	<i>Vaccinium angustifolium</i> Ait. Extract (BlueCan NV Pure)	1000
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Syringasäure	1500
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Vanillinsäure	1500
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Gallussäure	2500
	<i>Shahzad</i> 2015 <i>M</i>	Pyrogallol	2500

3 Ergebnisse

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MBC (µg/ml)
Pg	<i>Marquis A</i> 2012	Lacinartin	12,5 (Biofilm)
	<i>Hernández DM</i> 2012	Xantorrhizol	18,2
	<i>Marquis A</i> 2012	Lacinartin	50 (Biofilm)
	<i>Nittayananta W</i> 2018	Lawson-Methylether, Orales Spray	62,5
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Haematoxylon brasiletto</i> Karst, Wasser-Extrakt	125
	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Ethanol-Extrakt	125
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Haematoxylon brasiletto</i> Karst, Ethanol-Extrakt	250
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Iostephane heterophylla</i> (Cav.) Benth., Ethanol-Extrakt	250
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Iostephane heterophylla</i> (Cav.) Benth., Wasser-Extrakt	250
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Punica granatum</i> L., Ethanol-Extrakt	250
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Punica granatum</i> L., Wasser-Extrakt	250
Pi	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Chloroform-Extrakt	500
	<i>More G</i> 2012	Phytol	1000
	<i>More G</i> 2012	Scopoletin	1000

Anmerkungen: Zu Td und Tf gab es keine Studien, in denen MBC getestet worden wären. Zu Pi gab es nur 3 Tests mit MBC ohne Resistenz. Testung jeweils in planktonischer Form, außer wo Angaben „Biofilm“.

Alle gefundenen Resistenzen bei MBC-Testung finden sich in Tabelle 50.

3.4.1.2 Pg

Bei diesem PAR-Bakterium betrafen die weiteren Tests der Wirksamkeit, also neben MIC und MBC, zum einen die Hemmung der Aktivität der *Gingipains* Rgp und Kgp. Hier wurde in einigen Studien für beide *Gingipains* eine Hemmung festgestellt (Tabelle 15):

Tabelle 15: Wirkstoffe mit Hemmung der *Gingipains* Kgp und Rgp

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Details
Kariu T 2017	Icarisid II	Getestete Konzentration: 10 µM
Kariu T 2017	Limonianin	Getestete Konzentration: 10 µM
Kariu T 2017	Neophellamuretin	Getestete Konzentration: 10 µM
Yanti 2010	<i>Humulus lupulus</i> L. (Polyphenole)	Hemmung vorhanden
Yanti 2010	<i>Malus domestica</i> Borkh. (Polyphenole)	Hemmung vorhanden
Inaba H 2006	<i>Humulus lupulus</i> L. (Polyphenole)	Hemmung: Kgp > Rgp
Inaba H 2006	<i>Malus</i> Mill. (kondensiertes Tannin)	Hemmung: Kgp > Rgp
Inaba H 2006	<i>Malus</i> Mill. (Polyphenole)	Hemmung: Kgp > Rgp
Schmuck J 2015	<i>Rumex acetosa</i> L.	Hemmung: Kgp > Rgp
Schmuck J 2015	Procyanidin B2-Digallat	Hemmung: Kgp > Rgp
Bodet C 2006	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	Hemmung; Kgp > Rgp

Auf der anderen Seite ließ sich in der Studie von Kariu et al. aus 2017 für Icarin, Icarisid I, Korepimidosid A und Sagittatosid A jeweils weder eine Hemmung der Aktivität von Kgp

noch von Rgp feststellen; eine Reduktion nur von Rgp gab es hier beim Wirkstoff Icarisosid A (*Kariu T* 2017).

Auch die Hemmung der Expression verschiedener Gene von Pg wurde mit einigen Wirkstoffen untersucht (Tabelle 16):

Tabelle 16: Tests zur Hemmung der Genexpression von Pg

Artikel	Gen	Pflanze / Wirkstoff	Benötigte Konzentration (µg/ml) / Details
<i>Ben Lagha A</i> 2017	fimA	Theaflavin	50
<i>Fournier-Larente J</i> 2016	fimA	TJ-84 (Daiokanzoto)	400 µg/ml; bei 800 µg/ml um 50,3% / 54,8%
<i>Azelmat J</i> 2015	fimA	Rhein	0,125
<i>Azelmat J</i> 2015	hagA und hagB	Rhein	0,5
<i>Ben Lagha A</i> 2017	rgpA	Theaflavin	25
<i>Fournier-Larente J</i> 2016	rgpA	TJ-84 (Daiokanzoto)	100 µg/ml; bei 800 µg/ml um 74,9 %
<i>Azelmat J</i> 2015	rgpA	Rhein	0,125
<i>Schmuck J</i> 2015	rgpA	<i>Rumex acetosa</i> L.	Keine Reduktion
<i>Fournier-Larente J</i> 2016	rgpB	TJ-84 (Daiokanzoto)	100 µg/ml; bei 800 µg/ml um 67,6 %
<i>Azelmat J</i> 2015	rgpB	Rhein	Keine Reduktion
<i>Schmuck J</i> 2015	rgpB	<i>Rumex acetosa</i> L.	Keine Reduktion
<i>Ben Lagha A</i> 2017	kgp	Theaflavin	50
<i>Azelmat J</i> 2015	kgp	Rhein	0,5

Weitere Untersuchungen wurden bezüglich der Reduktion der **Kollagenase-Aktivität** durchgeführt (Tabelle 17):

Tabelle 17: Wirkstoffe mit Hemmung der Kollagenase-Aktivität von Pg

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Benötigte Konzentration (µg/ml) / Details
Feldman M 2012	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	6,25
Bin 2015	<i>Osmanthus fragrans</i> (Thun.) Lour.	31,25
Bodet 2006	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	30% bei einer Konzentration von 50 µg/ml Vollständige Hemmung des Abbaus von Kollagen I bei einer Konzentration von 100 µg/ml
Liao 2013	Physcion	62,5
Liao 2013	Rhein	62,5
Liao 2013	<i>Rheum officinalis</i> / <i>palmatum</i>	62,5
Liao 2013	TJ-113 (Sa'oshashinto)	62,5 µg/ml: um 49%, bei 500 µg/ml um 90%
Liao 2013	TJ-126 (Mashiningan)	62,5
Liao 2013	TJ-133 (Daijokito)	62,5
Liao 2013	TJ-135 (Inchinkoto)	62,5
Liao 2013	TJ-61 (Tokakujokito)	62,5
Liao 2013	TJ-84 (Daiokanzoto)	62,5

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Benötigte Konzentration (µg/ml) / Details
Taiyoji M 2013	<i>Oryza sativa</i> L. (Proteine)	Behinderung des Abbaus humaner Proteine
Marquis A 2012	Lacinartin	Reduktion
Feldman M 2012	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Additiv, nicht-synergistisch (6,25+2,5)

Dann gab es einige Untersuchungen, die eine Hemmung der Adhäsion von Pg an orale Epithelzellen durch unterschiedliche Wirkstoffe festgestellt hatten (Tabelle 18):

Tabelle 18: Wirkstoffe mit Hemmung der Adhäsion von Pg an orale Epithelzellen

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Benötigte Konzentration (µg/ml)/ Details
Feldman M 2012	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Synergistische Hemmung (50+2,5)
Feldman M 2012	Emodin	3,125
Feldman M 2012	Chrysophanol	3,125
Feldman M 2012	Physcion	3,125
Feldman M 2012	Rhein	3,125
Feldman M 2012	<i>Rheum officinalis / palmatum</i>	15,625
Feldman M 2012	TJ-61 (Tokakujokito)	15,625

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Benötigte Konzentration (µg/ml)/ Details
<i>Feldman M 2012</i>	TJ-84 (Daiokanzoto)	15,625
<i>Feldman M 2012</i>	TJ-113 (Sa'oshashinto)	15,625
<i>Feldman M 2012</i>	TJ-133 (Daijokito)	15,625
<i>Feldman M 2012</i>	TJ-134 (Keishikashakuyakudaioto)	15,625
<i>Feldman M 2012</i>	TJ-126 (Mashiningan)	15,625, bei 250 µg/ml 83% Reduktion
<i>Feldman M 2012</i>	TJ-135 (Inchinkoto)	31,25
<i>Polak D 2013</i>	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	4000 (!)

La VD 2010 verneinten auf der anderen Seite eine Reduktion der Adhärenz durch *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin).

In Tabelle 51 im Anhang sind die übrigen Ergebnisse bezüglich Pg aufgeführt.

3.4.1.3 Andere

Bei 40 Tests fanden sich Ergebnisse zur Wirksamkeit gegen die weiteren PAR-Bakterien (Aa 20, Fn 11, Td 4, Pi 3, Tf 2).

Insbesondere wurde eine etwaige Hemmung der Leukotoxizität von Aa untersucht. Hierzu fanden sich 8 Studien, leider mit ebenso vielen Wirkstoffen. 4 Tests bejahten eine Hemmung der Leukotoxizität von Aa, ebenso viele verneinten sie. Hervorzuheben ist die ausführliche Untersuchung von *Psidium guajava* L. bei *Kwamin F 2012* (Tabelle 19):

Tabelle 19: Tests zur Hemmung der Leukotoxizität von Aa

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Kwamin</i> <i>F</i> 2012	Z	<i>Psidium guajava</i> L.	Aa-Wirkung auf Leukozyten: Vollständige ... - Neutralisation der Zelltoxizität und -lyse - Verhinderung der Leukotoxin-induzierten Freisetzung von IL-1 β und der morphologischen Veränderungen durch Bindung der Leukotoxin-neutralisierenden Komponenten an das Leukotoxin Vorhandensein der Leukotoxin-neutralisierenden Komponenten in Blättern und Zweigen, Abwesenheit in der Frucht Vermutlich nur geringe Risiken des Gebrauchs
<i>Al-Otaibi M</i> 2004	Z	<i>Salvadora persica</i> L.	Reduktion der Leukotoxizität
<i>Ben Lagha A</i> 2018	Z	<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Proanthocyanidine)	Dosisabhängige Reduktion der Leukotoxin-Aktivität auf Makrophagen-artige Zellen ab einer Konzentration von 15,625 μ g/ml
<i>Cheng Q</i> 2014	H	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Vollständige Neutralisation der Aa-induziert zytolytischen, proinflammatorischen Reaktion humaner Leukozyten
<i>Kwamin</i> <i>F</i> 2012	Z	<i>Garcinia</i> L.-Familie 1	Keine Reduktion
<i>Kwamin</i> <i>F</i> 2012	Z	<i>Garcinia</i> L.-Familie 2	Keine Reduktion
<i>Kwamin</i> <i>F</i> 2012	Z	<i>Terminalia catappa</i> L.	Keine Reduktion
<i>Kwamin</i> <i>F</i> 2012	Z	Zellulosefaser-Kauschwamm	Keine Reduktion

Eine besonders interessante Studie fand sich bezüglich ***Vaccinium corymbosum* L.** (Proanthocyanidine) (Ben Lagha A 2018). Dies war zwar die einzige Studie hinsichtlich einer Wirksamkeit gegen Aa. Es wurden dabei jedoch auch die klinisch vermutlich besonders relevante Wirkungen auf Wachstum und Biofilm geprüft. Hierbei konnte jeweils eine Wirksamkeit *in vitro* festgestellt werden. Ein weiterer Vorteil dieser Arbeit ist, dass sie auch die Wirkung auf andere PAR-Beteiligte wie NF-κB untersuchte.

Weiterhin erwähnenswert sind folgende beschriebene Wirksamkeiten von Wirkstoffen gegen mehrere PAR-Bakterien oder aus mehreren Arbeiten (Tabelle 20):

Tabelle 20: Wirkstoffe mit Wirksamkeit gegen mehrere andere PAR-Bakterien als Pg oder aus mehreren Studien

Artikel	PAR-Bakt	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
González OA 2013	Aa	Z	<i>Rubus eubatus</i> cv. 'Hull'	Erhöhung der metabolischen Aktivität von Aa
Al-Otaibi M 2004	Aa	Z	<i>Salvadora persica</i> L.	Wachstumshemmung, stärkere Inhibition in der subgingivalen Plaque als durch Zähneputzen
Groppa FC 2008	Aa	H	<i>Salvadora persica</i> L.	Große Wirksamkeit
González OA 2013	Fn	Z	<i>Rubus eubatus</i> cv. 'Hull'	Reduktion der metabolischen Aktivität ab 350 µg/ml; bei 700 µg/ml um ca. 40%; um 84% bei 1400 µg/ml
Polak D 2013	Fn	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	Abschwächung des PAR-Schweregrades Reduktion des alveolären Knochenverlustes Schlussfolgerung: Möglicherweise therapeutische Eigenschaften

Artikel	PAR-Bakt	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Polak D</i> 2013	Fn	T	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	Aufhebung der Adhäsion bei einer Konzentration von 4 mg/ml Reduktion der Phagozytose Dosisabhängige Behinderung der Co-Aggregation mit Fn (ab 1 mg/ml)
<i>Bodet C</i> 2006	Td	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	Inhibition der Trypsin-ähnlichen Aktivität
<i>Bodet C</i> 2006	Tf	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	Inhibition der Chymotrypsin-ähnlichen-Aktivität

Zur Wirksamkeit gegen Td gab es 4 Tests. Alle fanden eine Wirksamkeit, wurden jedoch jeweils mit unterschiedlichen Substanzen durchgeführt (*Garcinia mangostana* L. von *Mahendra J* 2017; *Ulmus* L. und *Ulmus* L. (Procyanidinoligomer) von *Song SE* 2003; *Vaccinium macrocarpon* Aiton (nicht-dialysierbares Material) von *Bodet C* 2006).

3.4.2 Osteoblasten und Osteoklasten

Untersuchungen zu **Osteoblasten** gab es nur vier. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 21:

Tabelle 21: Tests zu Osteoblasten

Artikel	Art	Wirkstoff	Ergebnis
<i>Kim MH</i> 2017	Ratte	<i>Zanthoxylum piperitum</i> DC	Erhöhung der Osteoblasten-Proliferation

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Wirkstoff	Ergebnis
<i>Im NK</i> 2016	Z	Lupeol	Bis zu einer Konzentration von 20 µM keine Toxizität auf Osteoblasten über 5 Tage
<i>Saglam M</i> 2015	R	<i>Rhus coriaria</i> L.	Keine Veränderung der Osteoblasten-Zahl verglichen mit unbehandelten Tieren
<i>Feghali K</i> 2012	L	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Proanthocyanidine)	Erhöhung der Mineralisationskapazität von Osteoblasten

Es gab zwar noch zwei weitere Arbeiten mit Osteoblasten: *Im NK* 2016 führten jedoch eine Toxizitäts-Untersuchung durch (Wirkstoff: Lupeol), und Arbeiten zu Toxizitäten werden wie gesagt separat aufgeführt werden. Und *Lee J* 2017 untersuchten in Osteoblasten die RANKL-Expression (von *Terminalia chebula* Retz.), die ebenfalls eigenständig aufgeführt wird.

Bei Tests, die den Einfluss auf **Osteoklasten** untersuchten, überwogen Tierversuche mit 11 von 16 Tests. Die *in-vitro*-Versuche ergaben dabei bis auf eine Ausnahme (*Myricetin*, *Ko SY* 2012) eine Reduktion der Osteoklastenzahl durch den getesteten Wirkstoff. Auch 8 der 11 Tierversuche fanden eine Reduktion der Osteoklasten. Ausnahmen waren *Piascledine 300* [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift] in einer „Ratten-Studie“ von *Oliveira GJ* 2017, *Gnetum gnemon* L. (Samen) in einer Arbeit mit Mäusen von *Ikeda E* 2018 (bzw. Reduktion nur nach vorheriger Beendigung der PAR-Induktion), und die Substanz Thymoquinon, die über eine Behandlungszeit von 11 Tagen bei Ratten keinen Unterschied hinsichtlich der Zahl der Osteoklasten, vgl. mit gesunden Tieren, erbrachte (*Ozdemir H* 2012) (Tabelle 22):

Tabelle 22: Tests zu Osteoklasten

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Ikeda E</i> 2018	Maus	<i>Gnetum gnemon</i> L. (Samen)	Intraperitoneale Applikation 14 d nach PAR-Induktion, Opferung nach 17 / 20 / 22 Tagen: Osteoklasten-Aktivität: kU; Reduktion nach vorheriger Beendigung der PAR-Induktion

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
Taddei SR 2014	Maus	<i>Lithothamnium</i> Phil.	KFO-/Aa-induzierte PAR für 12 Tage: Reduktion der Osteoklastenzahl mit konsekutiv vermindertem alveolarem Knochenverlust
Im NK 2016	Z	Lupeol	Deutliche Reduktion der Osteoklasten- Differenzierung und -Zahl
Ko SY 2012	Z	Myricetin	kU: Vitalität und -Aktivität
Tominari T 2012	Z	Nobiletin	RAW264.7-Makrophagen: Unterdrückung der LPS- und der RANKL-induzierten Osteoklastogenese
Palaska I 2013	Maus	Nobiletin	Wiederherstellung der alveolären Knochenmasse durch Hemmung der LPS- induzierten Knochenresorption Schlussfolgerung: Möglicherweise neuer therapeutischer Ansatz für parodontalen Knochenverlust
Kim MH 2015	Ratte	PerioH-035	Reduktion der Zahl
Oliveira GJ 2017	Ratte	Piascledine 300 [<i>Persea americana</i> Mill. + <i>Glycine max</i> (L.) Merr. unverseift]	PAR-Induktion für 7 Tage, dann SRP, Analyse nach 7, 15 und 30 Tagen; Therapie mit Piascledine 300; 4 Gruppen: Therapie ab PAR- Induktion (I), ab SRP (II), ab 7 Tagen nach SRP (III); NaCl (Kontrolle) (IV). Zahl: kU über alle Gruppen
Oliveira GJ 2016	Ratte	Piascledine 300 [<i>Persea americana</i> Mill. + <i>Glycine max</i> (L.) Merr. unverseift]	4 Gruppen: Kontrolle (CTR), tägliche Behandlung ab 7 d vor (ASU/-7) / am Tag der PAR-Induktion (ASU/0) / 7 d danach (ASU/+7) bis 7, 15 und 30 Tage (Zahlen in Klammern; fehlende Angaben: alle Tage) nach Ligatur-Entfernung (erfolgte 7d nach PAR-Induktion):

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
			Zahl: CTR (15) > ASU/+0; CTR (15, 30), ASU/-7 (30) > ASU/+7
<i>Bhattarai G</i> 2016	Ratte	Resveratrol	Reduktion der Zahl
<i>Saglam M</i> 2015	Ratte	<i>Rhus coriaria</i> L.	Reduktion der Zahl
<i>Tominari T</i> 2012	Z	Tangeretin	RAW264.7-Makrophagen: Unterdrückung der LPS- und der RANKL-induzierten Osteoklastogenese
<i>Palaska I</i> 2013	Maus	Tangeretin	Unterdrückung der NF-κB-Ligand-induzierten Osteoklasten-Produktion
<i>Lee J</i> 2017	Z	<i>Terminalia chebula</i> Retz.	Durch Stimulation Plaque-Bakterien-abhängiger LPS Inhibierung der Osteoklasten-Bildung in Osteoklasten-Vorläuferzellen
<i>Ozdemir H</i> 2012	Ratte	Thymoquinon	Behandlung über 11 Tage: Quantitativ: kU zu gesunden Tieren; qualitativ: glattere Zellränder
<i>Kim MH</i> 2017	Ratte	<i>Zanthoxylum piperitum</i> DC	Reduktion der Osteoklasten-Aktivität

3.4.3 Osteoprotegerin

5 Wirkstoffe in ebenso vielen Artikeln wurden auf eine Wirkung auf OPG untersucht (Tabelle 23):

Tabelle 23: Tests zu Osteoprotegerin

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Ribeiro FV</i> 2017	Ratte	Resveratrol	Ratten-Modell "PAR + inhalatives Rauchen": kein Unterschied
<i>Pei Z</i> 2013	Z	Icariin	<i>Human Periodontal Ligament Cells</i> : Bei einer Konzentration von 0,01 µg/ml und

3 Ergebnisse

			Inkubationsdauer von 4 Tagen (bei höheren Konzentrationen jeweils kein Unterschied): Proteinproduktion und mRNA-Expression: Erhöhung: OPG, Reduktion: RANKL/OPG
<i>Im NK</i> 2016	Z	Lupeol	Keine Reduktion der mRNA-Expression
<i>Saglam M</i> 2015	Ratte	<i>Rhus coriaria</i> L.	Reduktion von RANKL/OPG-Quotient Erhöhung der OPG-positiven Zellen
<i>Kim MH</i> 2017	Z	<i>Zanthoxylum piperitum</i> DC	Erhöhung der Expression

3.4.4 Zytokine

3.4.4.1 IL-1 β

Bei den Interleukinen gab es 41 Tests mit Angaben zum Einfluss auf IL-1 β . Hier waren 27 Tests als Zellstudien durchgeführt worden und 13 im Tiermodell²⁹. Bezüglich des Effekts auf IL-1 β waren die Ergebnisse heterogen. Es wurden sowohl Reduktionen als auch fehlende Effekte publiziert.

Eine Wirksamkeit fand sich bei den folgenden Tests (Tabelle 24):

Tabelle 24: Wirkstoffe mit Reduktion von IL-1 β

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Details
<i>Granica S</i> 2016	Z	Gemin A	Neutrophile Granulozyten: Reduktion der LPS-induzierten Freisetzung bei einer Konzentration von 50 μ M
<i>Granica S</i> 2016	Z	<i>Geum urbanum</i> L., Äther-Extrakt	Neutrophile Granulozyten: Reduktion der LPS-induzierten

²⁹ Außerdem fanden sich eine Humanarbeit (*Cheng Q* 2014) und eine Literaturstudie (*Bunte K* 2019).

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Details
			Freisetzung bei einer Konzentration von 50µM
Cheng Q 2014	H	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Verhinderung der Freisetzung und Aktivierung
Andriamanalijaona R 2006	Z	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	Inhibition
Ikeda E 2018	Maus	<i>Gnetum gnemon</i> L. (Samen)	Intraperitoneale Applikation 14 d nach PAR-Induktion, Opferung nach 17 / 20 / 22 Tagen: Nach 22 Tagen: mRNA-Expression: Reduktion, Einschränkung: kU nach vorheriger Beendigung der PAR-Induktion
Choi EY 2015	Z	Kaffeesäurephenethylester	Pi: Reduktion der LPS-induzierten Produktion (ab 1 µM; bei 5 µM 77%) Konzentrationsabh. Reduktion der LPS-induzierten mRNA-Expression (ab 0,5 µM)
Feldman M 2012	Z	Licochalcon A	Mit LPS von Aa stimulierte Makrophagen: Reduktion der Sekretion bei einer Konzentration von 5 µg/ml
Botelho MA 2007	Ratte	<i>Lippia sidoides</i> Cham.	Reduktion

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Details
<i>Botelho MA 2007</i>	Ratte	<i>Lippia sidoides</i> Cham. + <i>Myracrodruon urundeuva</i> M. Allemão	Reduktion der Aktivität
<i>Gaultier F 2005</i>	Z	<i>Lupinus albus</i> L.	Reduktion
<i>Benso B 2015</i>	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Chloroform-Extrakt	Bei 75 µg/ml: Gen- Expression und Proteinspiegel: Reduktion
<i>Benso B 2015</i>	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser- Extrakt	Bei 75 µg/ml: Gen- Expression: Reduktion, Einschränkung: Proteinspiegel: kU
<i>Casarin M 2018</i>	L	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	Wirksamkeit gegen Aa: bei Monozyten: Reduktion
Ko SY 2012	Z	Myricetin	Reduktion der Expression bei einer Konzentration von 10 µM
<i>Andriamanalijaona R 2006</i>	Z	<i>Persea americana</i> Mill.	Inhibition
<i>Kwamin F 2012</i>	Z	<i>Psidium guajava</i> L.	Aa-Wirkung auf Leukozyten: Vollständige Verhinderung der Leukotoxin-induzierten Freisetzung von IL-1β
<i>Napimoga MH 2013</i>	Maus	Quercetin	Reduktion
<i>Gomez-Florit M 2015</i>	Z	Quercitrin	Partielle Wiederherstellung des durch IL-1β eingeschränkten Kollagen-Metabolismus

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Details
Horie N 2014	Z	Rikkosan, Kombination der Wirkstoffe	RAW264.7-Zellen: Reduktion: Saishin + Bofu + Kanzo + Ryutan; Saishin + Bofu + Kanzo + Shoma
Bunte K 2019	L	Rosmarinsäure	Reduktion
Zdarilová A 2009	Z	Rosmarinsäure	Inhibition der LPS-induzierten Erhöhung
Kostic M 2017	Ratte	<i>Salvia sclarea</i> L	Statistisch signifikante Reduktion des Spiegels von IL-1 β verglichen mit Ratten ohne Behandlung Zusätzlicher protektiver Effekt durch präventive Behandlung über drei Tage
Kim MH 2018	Ratte	<i>Scutellaria baicalensis</i> Huds.	Reduktion der mRNA-Expression
Ben Lagha A 2017	Z	Theaflavin	Reduktion der Sekretion von IL-1 β ab einer Konzentration von 15,63 μ g/ml
Ben Lagha A 2015	Z	<i>Vaccinium angustifolium</i> Ait. Extract (BlueCan NV Pure)	Reduktion, bei Konzentrationen von 62,5 μ g/ml um 87,3 %
Ben Lagha A 2018	Z	<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Proanthocyanidine)	Dosisabhängige Reduktion der Sekretion durch Makrophagen (bei einer Konzentration von 125 μ g/ml um 75,34%)

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Details
<i>Feldman M</i> 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Mit LPS von Aa stimulierte Makrophagen: Synergistische Reduktion der LPS-stimulierten Sekretion (25+2,5 µg/ml)

Keine Wirksamkeit wurde für folgende Substanzen beschrieben (Tabelle 25).

Tabelle 25: Wirkstoffe ohne Reduktion von IL-1β

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Details
<i>Benso B</i> 2015	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Ethanol-Extrakt	Bei 75 µg/ml: Gen-Expression und Proteinspiegel: kU
<i>Benso B</i> 2015	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt	Bei 75 µg/ml: Proteinspiegel: kU Einschränkung: Gen-Expression: Reduktion
<i>Horie N</i> 2014	Z	<i>Ryuton</i>	Keine Reduktion der Sekretion
<i>Horie N</i> 2014	Z	<i>Saishin</i>	Keine Reduktion der Sekretion
<i>Horie N</i> 2014	Z	<i>Shoma</i>	Keine Reduktion der Sekretion
<i>Feldman M</i> 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	Keine Reduktion der Sekretion

Gemischte Ergebnisse gab es für Piascledine 300 [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift] (Wirksamkeit bejaht in *Oliveira GJ* 2016; keine Wirksamkeit in *Oliveira GJ* 2017) und für Resveratrol (Wirksamkeit bejaht: *Corrêa MG* 2017, *Horie N* 2014, *Rizzo A* 2012, *Zhen L* 2015; verneint in *Casati MZ* 2013 und *Ribeiro FV* 2017)

3.4.4.2 IL-6, IL-8, IL-10, IL-12

Bei **IL-6** wurde der Großteil (25 von 39) der Tests an Zellen durchgeführt. Bis auf 2 Tests (Quercitrin bei hGF, *Gomez-Florit M* 2015; Wasser-Extrakt von *Malva sylvestris* L., *Benso B* 2015, nur Gen-Expression, hingegen Reduktion des Protein-Spiegels vorhanden) ergaben dabei alle Tests eine Reduktion der Freisetzung.

Alle Ergebnisse zu diesem Zytokin finden sich im Anhang in Tabelle 53.

Auch bei **IL-8** entfielen die allermeisten, nämlich 24 von 28, Tests auf Zellstudien. In 24 wurde über eine vollständige oder teilweise Reduktion berichtet. *Houttuynia cordata* Thunb. (*Feldman M* 2012, *Sekita Y* 2016) und Resveratrol (*Rizzo A* 2012, *Zhen L* 2015) zeigten dabei in zwei Tests Reduktion von IL-8. Außerdem zeigten die verwandten Wirkstoffe *Vaccinium macrocarpon* Aiton (*Bunte K* 2019), *Vaccinium macrocarpon* Aiton (nicht-dialysierbares Material) (*Bodet C* 2007b), sowie *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) und *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A (beide in *Feldman M* 2012) ebenfalls durchgängig Reduktionen von IL-8.

Alle Ergebnisse zu diesem Zytokin finden sich im Anhang in Tabelle 54.

IL-10 wurde nur in 4 Tests aus 2 Artikeln getestet. Eine Reduktion von IL-10 wird in der Literaturarbeit von Casarin durch *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel angegeben (*Casarin M* 2018). In dieser Arbeit wurde allerdings auch eine Zytotoxizität auf Makrophagen ab einer Konzentration von 0,25 % angegeben. In einer Zellstudie über *Malva sylvestris* L. (*Benso B* 2015) führte der Chloroform-Extrakt hinsichtlich der Gen-Expression zu einer Reduktion, beim Protein-Spiegel jedoch nicht. Für Ethanol- und Wasser-Extrakt der Pflanze wurden in dieser Arbeit weder eine Gen- noch eine Protein-Expression beobachtet.

Für **IL-12** fand sich nur eine Studie (*Rizzo A* 2012). Es handelte sich um einen Zellversuch mit Resveratrol an HPDLC. Er zeigte zum einen eine Reduktion von IL-12 nach 72 h ab einer Konzentration von 25 µM, zum anderen eine dosisabhängige Reduktion der mRNA-Expression.

3.4.4.3 RANKL

12 Artikel untersuchten den Effekt auf RANKL, und zwar 8 Tierversuche und 4 Zellversuche. Hierbei fanden sich weit überwiegend Reduktionen der Expression bzw.

Konzentration. Die Ausnahme stellten höhere Konzentrationen von Icariin (*Pei Z 2013*, hier als möglicher zelltoxischer Effekt interpretiert) sowie nicht-phosphorylierte MAPK-Formen und JNK (C-Jun N-terminal Proteinkinase) in einer Studie mit Myricetin (*Ko SY 2012*) dar (Tabelle 26).

Tabelle 26: Tests zur Wirkung auf RANKL

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Tsurumaki JDN 2019</i>	Ratte	<i>Glycine max</i> (L.) Merr. + <i>Persea americana</i> Mill.	Reduktion der Expression
<i>Im NK 2016</i>	Z	Lupeol	Reduktion der RNA-Expression bei einer Konzentration von 10µM
<i>Pei Z 2013</i>	Z	Icariin	HPDLC: Bei einer Konzentration von 0,01 µg/ml und Inkubationsdauer von 4 Tagen (bei höheren Konzentrationen jeweils kein Unterschied): Reduktion: RANKL und RANKL/OPG; mRNA-Expression Reduktion: RANKL und RANKL/OPG Schlussfolgerung: Möglicherweise Wiederanstieg der RANKL/OPG-Ratio bei höheren Konzentrationen Hinweis auf Zelltoxizität
<i>Benatti BB 2012</i>	Ratte	<i>Mikania laevigata</i> Schultz Bip. ex Baker	Reduzierte Expression im Furkationsbereich
<i>Ko SY 2012</i>	Z	Myricetin	RAW 264.7-Zellen: Reduktion (geringste effektive Konzentration in µM) der RANKL-

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
			induzierten: Mehrkernige TRAP(+)-Zellen (0,01); Phosphorylierung: p38, ERK MAPK (kU bei nicht-phosphorylierten MAPK-Formen und JNK), cSrc; Abbau von IκBα Expression: NFATc1-Transkriptions-Faktoren, mRNA (10): cFOS, TRAP, Cathepsin K, GAPDH
<i>Oliveira GJ</i> 2016	Ratte	Piascledine 300 [<i>Persea americana</i> Mill. + <i>Glycine max</i> (L.) Merr. unverseift]	4 Gruppen: Kontrolle (CTR), tägliche Behandlung ab 7 d vor (ASU/-7) / am Tag der PAR-Induktion (ASU/0) / 7 d danach (ASU/+7) bis 7, 15 und 30 Tage (Zahlen in Klammern; fehlende Angaben: alle Tage) nach Ligatur- Entfernung (erfolgte 7d nach PAR-Induktion): Immunhistochemie: CTR (7, 15) > ASU/+7, CTR (15) > ASU/+0 mRNA-Expression: CTR > ASU/-7, ASU/0, ASU/+7
<i>Oliveira GJ</i> 2017	Ratte	Piascledine 300 [<i>Persea americana</i> Mill. + <i>Glycine max</i> (L.) Merr. unverseift]	PAR-Induktion für 7 Tage, dann SRP, Analyse nach 7, 15 und 30 Tagen; 4 Gruppen: Therapie ab PAR-Induktion (I), ab SRP (II), ab 7 Tagen nach SRP (III); NaCl (Kontrolle) (IV): II+III vs. I+IV.: Niedrigere mRNA-Expression
<i>Napimoga MH</i> 2013	Maus	Quercetin	Reduktion der Expression
<i>Ribeiro FV</i> 2017	Ratte	Resveratrol	"PAR + inhalatives Rauchen": Reduktion: mRNA
<i>Saglam M</i> 2015	Ratte	<i>Rhus coriaria</i> L.	Reduktion des Quotienten RANKL/OPG

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
Lee J 2017	Z	<i>Terminalia chebula</i> Retz.	Durch Stimulation Plaque-Bakterien- abhängiger LPS Inhibierung der Expression in Osteoblasten
Kim MH 2017	Ratte	<i>Zanthoxylu m piperitum</i> DC	Reduktion der Expression

3.4.4.4 *TNF- α*

TNF- α wurde etwas häufiger in Zellversuchen (25 von 43) als im Tiermodell (16) getestet. Bei den Zellversuchen überwogen zwar Ergebnisse mit einer **Reduktion** der Sekretion. Neben wenigen Wirkstoffen ohne Effekt wie z. Bsp. *Kanzo* (Horie N 2014; auf LPS-stimulierte RAW 264.7-Zellen, Senkung bei nicht-stimulierten Zellen) fanden sich jedoch auch Tests, die eine Erhöhung der TNF- α -Sekretion feststellten (Granica S 2016: Gemin A, *Geum urbanum* L., Butanol-, Ethylacetat- und Wasser-Extrakt).

Bei den **Tierversuchen** war das Bild **gemischt** zwischen festzustellender Reduktion der Sekretion und Wirkungslosigkeit.

Alle Ergebnisse zu TNF- α finden sich im Tabellenanhang (Tabelle 55).

3.4.5 *MMP*

In-vitro-Versuche dominierten bei MMP (28 von 36). Bis auf eine Untersuchung mit drei unterschiedlichen Extrakten von *Malva sylvestris* L. (Benso B 2015) fanden hierbei alle Untersuchungen erfolgreiche Hemmungen der entsprechenden Sekretion oder Aktivität. Allerdings fanden sich nur zu einem Wirkstoff, *Lupinus albus* L., mehrere Untersuchungen (Tabelle 27):

Tabelle 27: Zelltests zur Wirkung auf MMPs

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
Granica S 2016	Gemin A	Neutrophile Granulozyten: Reduktion der LPS-induzierten Freisetzung von MMP-9-, IL-1 β und IL-8 (jeweils 50 μ M)
Kabir MA 2015	<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	Reduktion: MMP-3 ab einer Konzentration von 0,5 μ g/ml
Kou Y 2008	<i>Humulus lupulus</i> L.	Dosisabhängige Reduktion der mRNA-Expression von MMP-1 und -3
Zeida $\acute{n}$ - Chulia $\acute{F}$ 2012	<i>Juniperus communis</i> L. (etherisches Öl)	Reduktion der MMP-2-Freisetzung aus Keratinozyten Schlussfolgerung: Möglicherweise Agens zur Inhibition exzessiver MMP-2- und -9-Ausschüttung
Yanti 2010	<i>Kaempferia pandurata</i> Roxb.	hGF-1-Zellen: MMP-2: Reduktion von Aktivität, Sekretion und Proteinexpression
Yanti 2009b	<i>Kaempferia pandurata</i> Roxb.	MMP-9: Expression: Dosisabhängige Reduktion auf mRNA- und Proteinebene durch Herunterregulierung der MAPK-Phosphorylierung (extrazelluläre signalabhängige Kinase 1/2, p38-Kinase und c-Jun-N-terminale Kinase)
Marquis A 2012	Lacinartin	Pg: Behinderung der MMP-9-Aktivität Dosisabhängige Reduktion der Sekretion von MMP-8 und MMP-9 durch Aa-LPS-stimulierte Makrophagen jeweils ab einer Konzentration von 12,5 μ g/ml
Zeida $\acute{n}$ - Chulia $\acute{F}$ 2012	<i>Lavandula stoechas</i> L. (etherisches Öl)	Reduktion der MMP-2- und -9-Freisetzung aus Keratinozyten

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
		Schlussfolgerung: Möglicherweise Agens zur Inhibition exzessiver MMP-2- und -9-Ausschüttung
<i>Gaultier F 2005</i>	<i>Lupinus albus</i> L.	Reduktion
<i>Gaultier F 2003</i>	<i>Lupinus albus</i> L.	hGFs: Reduktion: MMP-1, -2 und -9
<i>Benso B 2015</i>	<i>Malva sylvestris</i> L., Chloroform-Extrakt	Bei 75 µg/ml: Gen-Expression: MMP-1: kein Unterschied
<i>Benso B 2015</i>	<i>Malva sylvestris</i> L., Ethanol-Extrakt	Bei 75 µg/ml: Gen-Expression: MMP-1: kein Unterschied
<i>Benso B 2015</i>	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt	Bei 75 µg/ml: Gen-Expression: MMP-1: kein Unterschied
<i>Ko SY 2012</i>	Myricetin	Reduktion (geringste effektive Konzentration in µM): hGFs: - LPS-induzierte Aktivität [MMP-2 (2), MMP-8 (2); MMP-1 (50)] und der mRNA-Expression von MMP-1, MMP-2 und MMP-8
<i>Zeida ´n- Chulia ´ F 2012</i>	<i>Myrtus communis</i> L. (etherisches Öl)	Reduktion der MMP-2- und 9-Freisetzung aus Keratinozyten Schlussfolgerung: Möglicherweise Agens zur Inhibition exzessiver MMP-2- und-9-Ausschüttung
<i>Yanti 2009a</i>	Panduratin A	MMP-9: Reduktion der Protein- und mRNA-Spiegel
<i>Bhattarai G 2016</i>	Resveratrol	hGFs: Reduktion von MMP-2 und -9 ab einer Konzentration von 50 µM
<i>Zeida ´n- Chulia ´ F 2012</i>	<i>Salvia fruticosa</i> Miller (etherisches Öl)	Reduktion der MMP-2-Freisetzung aus Keratinozyten Schlussfolgerung: Möglicherweise Agens zur Inhibition exzessiver MMP-2-Ausschüttung

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
Zeida ⁿ - Chulia ^F 2013	<i>Satureja hortensis</i> L.	Humane Keratinozyten: Behinderung der H ₂ O ₂ -induzierten MMP-2- und MMP-9 Aktivität (jeweils ab 1 µl/ml) und des Zelltodes (bei 1 µl/ml)
Ben Lagha A 2017	Theaflavin	Reduktion der Sekretion von MMP-3, MMP- 8 und MMP-9 durch Pg-stimulierte Makrophagen ab einer Konzentration von 31.25 µg/ml und des Gelatin-Abbaus durch MMP-9 (ab einer Konzentration von 13.25 µg/ml)
Fournier- Larente J 2016	TJ-84 (Daiokanzoto)	Pg: Hemmung (niedrigste effektive Konzentration, µg/ml): Fibroblasten: Hemmung der Aktivität von MMP-1 und -9 (jeweils ab einer Konzentration von 250 µg/ml; bei 500 µg/ml um 72% / 83,1%)
Song SE 2003	<i>Ulmus</i> L.	Bei Konzentrationen zwischen 100-1000 µg/ml: Reduktion, hauptsächlich MMP-8 und -9; MMP-2 inkl. Vorformen
Song SE 2003	<i>Ulmus</i> L. (Procyanidinoligomer)	Bei Konzentrationen zwischen 100-1000 µg/ml: Reduktion, hauptsächlich MMP-8 und -9; MMP-2 inkl. Vorformen
Ben Lagha A 2015	<i>Vaccinium angustifolium</i> Ait. Extract (BlueCan NV Pure)	Fn: Reduktion (geringste signifikante Konzentration in µg/ml): - MMP-8: (62,5); bei einer Konzentration von 125 / 250 / 500 µg/ml um 60,2 / 66,9 / 67,7 % - MMP-9 (125); bei einer Konzentration von 125 / 250 / 500 µg/ml um 26,7 / 62,7 / 93,0

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
		% - Gelatinase-2-Aktivität von MMP-9: bei einer Konzentration von 125 / 250 / 500 µg/ml um 56,7 / 82,6 / 99,7 %
Ben Lagha A 2018	<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Proanthocyanidine)	Aa: Dosisabhängige Reduktion der Sekretion von MMP-3 (93,04 %) und MMP-9 (68,78%) durch Makrophagen ab einer Konzentration von 62,5 µg/ml
Bodet C 2007a	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	Fibroblasten: Konzentrationsabhängige Inhibition: MMP-3-Produktion-/Aktivität MMP-9-Aktivität
Feldman M 2012	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Pg (µg/ml): Reduktion des Abbaus von Gelatine durch MMP-9 (6,25+2,5) ohne additiven oder synergistischen Effekt
Koontongkaew S 2013	<i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.	hGFs: Reduktion der LPS-induzierten MMP-2-Aktivität (100 µg/ml) Abschwächung der MMP-2-Induktion durch LPS (100 µg/ml)

Außerhalb von Zellversuchen wurde die Wirkung auf MMPs nur in 8 Studien mit zudem jeweils unterschiedlichen Wirkstoffen untersucht (Daten nicht gezeigt). Aus diesen ist lediglich zu ergänzen, dass *Bhattacharai G 2016* neben dem in der Tabelle aufgeführten Zellversuch auch einen Tierversuch durchgeführt hatten. Dieser ergab ebenfalls eine Reduktion von MMP-2 und MMP-9 durch Resveratrol.

3.4.6 NF-κB

Bei NF-κB waren 9 von 14 Tests Zellversuche. Bis auf eine Studie zu Isorhamnetin (*Jin JY 2013*) fanden alle erfolgreiche Hemmungen der entsprechenden Sekretion oder Aktivität.

Und selbst bei dieser Arbeit blieb hierbei auch nur ein Versuch, nämlich zur nukleären NF- κ B-p65-Translokation und DNA-Bindungskapazität, ohne Nachweis eines Effekts (Tabelle 28):

Tabelle 28: Tests zu NF- κ B

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
Cheng Q 2014	H	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Verhinderung der Freisetzung und Aktivierung von NF- κ B
Jin JY 2013	Z	Isorhamnetin	Pi: RAW264.7-Zellen: Abschwächung der nukleären Translokation und Reduktion der DNA-Bindungsaktivität (bei 50 μM) der NF-κB-Untereinheit p50 Keine Beeinflussung der nukleären NF-κB-p65-Translokation oder deren DNA-Bindungskapazität Einschränkung: Verwendetes Modell aufgrund der Untersuchung nur eines Zelltyps ohne realistische Imitation der Situation <i>in vivo</i>
Yanti 2009b	Z	<i>Kaempferia pandurata</i> Roxb.	Pg: Blockierung der Aktivität
Li L 2016	Z	Kaffeesäurephenethylester	hGF: Dosisabhängige Hemmung der Aktivierung des TLR4-vermittelten NF-κB-Signalweges Unterdrückung der LPS-induzierten NF-κB-Aktivierung Hemmung der Phosphorylierung von NF-κB p65 Dosisabhängige Hemmung der

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
			Translokation von NF- κ B p65 vom Zytosol in den Nukleus
Choi EY 2015	Z	Kaffeesäurephenethylester	Reduktion der nukleären Translokation der NF- κ B-Untereinheiten p65 und p50
Park HJ 2009	Z	Resveratrol	Inhibition der LPS-stimulierten I κ B α -Phosphorylierung und der nukleären Translokation der p65-Untereinheit von NF- κ B in HMECs
Tamaki N 2014	Ratte	Resveratrol	Reduktion: NF- κ B und des Verhältnisses NF- κ B/ β -Actin
Zhen L 2015	Maus	Resveratrol	Reduktion der LPS-induzierten Phosphorylierung
Ben Lagha A 2017	Z	Theaflavin	Reduktion der Pg-vermittelten Aktivierung des NF- κ B-Pfades ab einer Konzentration von 15,63 μ g/ml
Fournier -Larente J 2016	Z	TJ-84 (Daiokanzoto)	Pg: Hemmung des NF- κ B Signalweg ab einer Konzentration von 250 μ g/ml
Ben Lagha A 2015	Z	<i>Vaccinium angustifolium</i> Ait. Extract (BlueCan NV Pure)	Fn: Reduktion der NF- κ B-Aktivierung ab einer Konzentration von 125 μ g/ml (um 17,46%; bei einer Konzentration von 250 μ g/ml um 33,19 %)
Ben Lagha A 2018	Z	<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Proanthocyanidine)	Aa: Dosisabhängige Reduktion der Aktivierung des NF- κ B-Signalweges ab einer Konzentration von 3,9 μ g/ml
Bunte K 2019	L	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton	Reduktion der Aktivierung

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
Bunte K 2019	L	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Inhibition der Aktivierung

3.4.7 PGE2

Für PGE2 wurden 7 Zellarbeiten mit jeweils unterschiedlichem Wirkstoff gefunden. Alle Ergebnisse ergaben eine Hemmung (Tabelle 29):

Tabelle 29: Zelltests zu PGE2

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
Lee J 2017	<i>Terminalia chebula</i> Retz.	Reduktion der Expression
Kato T 2016	Hangeshashinto	Dosisabhängige Reduktion der PGE2-Produktion IL-1 β -stimulierter Humaner Parodontales-Ligament-Fibroblasten HPLF und hGF ab einer Konzentration von 2 mg/ml
Inaba H 2008	<i>Humulus lupulus</i> L.	Potente Hemmung der Produktion
Gomez -Florit M 2015	Quercitrin	hGF: Reduktion der IL-1 β -stimulierten Freisetzung
Horie N 2014	Rikkosan	Reduktion der IL-1 β -stimulierten Produktion: hGFs: bei 1 und 2 mg/ml; Fibroblasten des humanen parodontalen Ligamentes: ab 1 mg/ml
Kaneko T 2009	<i>Scutellaria baicalensis</i> Huds.	Nahezu vollständige Reduktion der LPS-stimulierten Produktion bei einer Konzentration von 1 μ g/ml
Kaneko T 2009	Wogonin	Nahezu vollständige Reduktion der LPS-stimulierten Produktion bei einer Konzentration von 1 μ g/ml

3.5 Klinische Parameter

Tests auf Veränderungen des *Bleeding on Probing* (**BOP**) fanden sich nur in zwei Arbeiten. Eine Studie beschrieb für *Terminalia chebula* Retz. eine signifikante Reduktion, verglichen mit Placebo (Jayashankar S 2011). Die andere Angabe fand sich in einer Literaturarbeit und berichtete für *Vaccinium myrtillus* L. ebenfalls über eine Reduktion (Skoczek-Rubińska A 2018).

Angaben zu **CAL** fanden sich bei 9 Versuchen, und zwar 5 Humanversuche und 4 Tierversuche. Die Humanversuche fanden in 3 Fällen eine Reduktion des CAL (Mahendra J 2017, Elgendy EA 2013, Raut CP 2016), einmal war das Ergebnis gemischt, je nach Versuchsansatz bzw. Auswertung (Deore GD 2014). Die 4 Tierstudien zeigten alle eine Reduktion des CAL (Tabelle 30):

Tabelle 30: Tests zu CAL

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
Mahendra J 2017	H	<i>Garcinia mangostana</i> L.	Als Adjuvans (4% Gel) nach SRP, systemisch gesunde Patienten mit Möglichkeit zur optimalen Mundhygiene, Vergleich mit Placebo nach 3 Monaten: Reduktion
Tsurumaki JDN 2019	Ratte	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	Reduktion 7 und 30 Tage nach Ligatur-Entfernung
Botelho MA 2007	Ratte	<i>Lippia sidoides</i> Cham. + <i>Myracrodruon urundeuva</i> M. Allemão	Reduktion
Elgendy EA 2013	H	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	Als Adjuvans (5%, Applikation in parodontale Taschen) bei SRP, Vergleich mit nur-SRP: Nach 1 / 3 / 6 Monaten: Verbesserung: signifikant / sehr signifikant / sehr signifikant
Raut CP 2016	H	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Als Adjuvans (Applikation in parodontale Taschen) bei SRP, Vergleich mit Placebo und

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
		(Maiden & Betcher) Cheel	Coenzym Q10 nach 7 Tagen / 1 Monat: Zu Placebo: Jeweils Reduktion / Reduktion; zwischen den Testsubstanzen: Jeweils kein Unterschied / kein Unterschied
Deore GD 2014	H	Omega-3- Fettsäuren (mehrfach ungesättigt, Mega-3)	Nach SRP, Nahrungsergänzung (300 mg/d), Vergleich mit Placebo nach 6 / nach 12 Wochen: kein Unterschied / Reduktion (ca. 20% höherer Anteil mit Werten von 2-3 mm)
Tamura H 2019	Maus	<i>Oryza spec. L.</i>	Reduktion
Chiang CY 2016	Ratte	<i>Salvia miltiorrhiza Bunge</i>	Reduktion: Nicht-dosisabhängig: Histologisch: Bindegewebiges Attachment, Alveolarer Knochenverlust Dosisabhängig: Radiologisch: Abstand von Schmelz- Zement-Grenze zu Alveolarknochen
Skoczek- Rubińska A 2018	L	<i>Vaccinium myrtillus L.</i>	Reduktion

Zur Frage der Verbesserung von gingivalen **Rezessionen** fanden sich in den ausgewerteten Artikeln keine Informationen.

Für die **Sondierungstiefen** wurden in 9 Tests Reduktionen gefunden. *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betcher) Cheel wurde dabei als einziger Wirkstoff zweimal getestet (Elgandy EA 2013, Raut CP 2016). 2 Untersuchungen konnten keine Reduktion feststellen (Tabelle 31):

Tabelle 31: Tests zur Reduktion der Sondierungstiefe

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Redukt .	Details
<i>Dodington</i> <i>DW 2015</i>	α -Tocopherol	Ja	Assoziation von mittlerem und häufigem täglichem Verzehr mit reduzierter Anzahl von Taschen mit ST > 3 mm bei Follow-Up
<i>Dodington</i> <i>DW 2015</i>	β -Carotin	Ja	Assoziation von mittlerem und häufigem täglichem Verzehr mit reduzierter Anzahl von Taschen mit ST > 3 mm bei Follow-Up
<i>Dodington</i> <i>DW 2015</i>	Vitamin C	Ja	Inverse Assoziation zwischen Einnahme und Anzahl von Taschen mit ST > 3mm bei Follow-Up Stärkste Assoziation aller untersuchten Substanzen Verbessertes Ansprechen bei einer Dosis von > 150 mg/d
<i>Feng HS</i> 2011	Thymol (etherisches Öl)	Ja	Reduktion
<i>Deore GD</i> 2014	Omega-3-Fettsäuren (mehrfach ungesättigt, Mega-3)	Ja	Nach SRP, Nahrungsergänzung (300 mg/d), Vergleich mit Placebo nach 6 / nach 12 Wochen: Reduktion / Reduktion
<i>Mahendra J</i> 2017	<i>Garcinia mangostana</i> L.	Ja	Als Adjuvans (4% Gel) nach SRP, systemisch gesunde Patienten mit Möglichkeit zur optimalen Mundhygiene, Vergleich mit Placebo nach 3 Monaten: Reduktion
<i>Elgendy EA</i> 2013	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Ja	Als Adjuvans (5%, Applikation in parodontale Taschen) bei SRP, Vergleich

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Redukt .	Details
	(Maiden & Betcher) Cheel		mit nur-SRP: Nach 1 / 3 / 6 Monaten: Reduktion: signifikant / sehr signifikant / sehr signifikant
Raut CP 2016	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	Ja	Als Adjuvans (Applikation in parodontale Taschen) bei SRP, Vergleich mit Placebo und Coenzym Q10 nach 7 Tagen / 1 Monat: Zu Placebo: Jeweils Reduktion / Reduktion; zwischen den Testsubstanzen: Jeweils kein Unterschied / kein Unterschied
Skoczek- Rubińska A 2018	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Ja	Reduktion
Dodington DW 2015	α -Linolsäure	Nein	Keine Assoziation zwischen Konsum und reduzierter Anzahl von Taschen mit ST >3mm

3.6 Toxizitäten

Angaben zu Toxizitäten fanden sich bei 61 *in-vitro*-Tests, 22 Tierversuchen, und in einer Literaturarbeit.

In den Zellversuchen wurde in 13 Fällen eine Toxizität bejaht (bzw. bei *Pei Z* 2013 für Icarin für möglich gehalten) und in 48 Fällen verneint.

Bei den Tierversuchen fand sich eine Toxizität in einer Studie (*Akhalwala S* 2018) mit 6 Tests (sämtlich an *Artemia franciscana*); bei 16 Tests wurde sie verneint.

Die Wirkstoffe, bei denen eine Toxizität gefunden wurde, zeigt Tabelle 32.

Tabelle 32: Tests mit Hinweisen auf Toxizität

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Details / geringste toxische Dosis in µg/ml / getesteter Zelltyp
Kato T 2016	Z	Hangeshashinto	- / 4000 / hPLF (<i>human Periodontal Ligament Fibroblasts</i>)
Pei Z 2013	Z	Icariin	Möglicherweise Wiederanstieg der RANKL / OPG-Ratio ab einer Konzentration von 0,1 µg/ml Hinweis auf Zelltoxizität / - / hPDLC
Alshammari A 2017	Z	Kava-241	Geringere Zelltoxizität als Kavain / 300 / RAW 264.7
Alshammari A 2017	Z	Kavain	Höhere Zelltoxizität als Kava-241 / 300 / RAW 264.8
Nittayananta W 2018	Z	Lawson-Methylether	- / 12,5 / RAW 264.7
Benso B 2015	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Ethanol-Extrakt	- / 100 / hGF-1
Casarin M 2018	L	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel	Zytotoxisch auf Makrophagen ab einer Konzentration von 0,25%
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Myrothamnus flabellifolius</i> Welw. (etherisches Öl)	Hohe nach 24h / LC ₅₀ 136 / -
Lee BA 2013	Z	<i>Panax notoginseng</i> (Burkill) F. H. Chen ex C. Y. Wu & K. M. Feng + <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch	- / 1250 / hGF und hPDLC

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Details / geringste toxische Dosis in µg/ml / getesteter Zelltyp
<i>Bhattarai</i> G 2016	Z	Resveratrol	- / 200 µM über 24h / hGF
<i>More</i> G 2012	Z	Scopoletin	- / 132,5 / Fibroblasten
<i>Akhalwaya</i> S 2018	<i>Artemia</i>	<i>Spirostachys africana</i> Sond. (Blätter), Dichlormethan : methanolischer Extrakt	Moderate nach 24h / LC ₅₀ : 385 / -
<i>Akhalwaya</i> S 2018	<i>Artemia</i>	<i>Spirostachys africana</i> Sond. (Stamm), Dichlormethan : methanolischer Extrakt	Moderate nach 24h / LC ₅₀ : 297 / -
<i>Akhalwaya</i> S 2018	<i>Artemia</i>	<i>Tarchonanthus Campheratus</i> L. (etherisches Öl)	Hohe nach 24h / LC ₅₀ : 216 / -
<i>Akhalwaya</i> S 2018	<i>Artemia</i>	<i>Tetradenia riparia</i> Hochst. (etherisches Öl)	Hohe nach 24h / LC ₅₀ : 229 / -
<i>Liu</i> C 2018	Z	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Compound 1	- / 100 / hGF
<i>Liu</i> C 2018	Z	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Compound 2	- / 50 / hGF
<i>Akhalwaya</i> S 2018	<i>Artemia</i>	<i>Warburgia salutaris</i> G. Bertol. (Borke), Dichlormethan : methanolischer Extrakt	Hohe nach 24h / LC ₅₀ : 164 / -

Tabelle 52 im Anhang zeigt umgekehrt alle Testergebnisse, in denen keine Toxizität gefunden werden konnte.

Hingewiesen sei darauf, dass sich bei Resveratrol als einzigem Wirkstoff sowohl ein Test mit gefundener Toxizität fand (*Bhattarai G* 2016, s. o.), als andererseits ein Tierversuch ohne toxische Zeichen (*Cirano FR* 2016).

Bei den **Humanstudien** fanden sich bei 6 der 15 Artikel mit Humantests Angaben zu adversen Ereignissen. Nur in einem Fall wurde ein entsprechendes AE bejaht, nämlich ein „unangenehmer Geschmack“ für *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel in der Veröffentlichung von *Elgendy EA* 2013.

3.7 Zellarten und Versuchstiere

Die folgenden Zellarten kamen in mindestens 3 Artikeln zum Einsatz (Tabelle 33):

Tabelle 33: Zellarten, die in mindestens 3 Artikeln verwendet wurden.

Zellart	Anzahl Artikel	Artikel
hGF	16	<i>Benso B</i> 2015, <i>Bodet C</i> 2007a, <i>Bodet C</i> 2007b, <i>Ehrnhöfer-Ressler MM</i> 2015, <i>Fournier-Larente J</i> 2016, <i>Gaultier F</i> 2003, <i>Gomez-Florit M</i> 2015, <i>Horie N</i> 2014, <i>Kato T</i> 2016, <i>Ko SY</i> 2012, <i>Koontongkaew S</i> 2013, <i>Li L</i> 2016, <i>Liao J</i> 2014, <i>Liu C</i> 2018, <i>Yanti</i> 2010, <i>Yun CS</i> 2013
Orale Epithelzellen	11	<i>Ben Lagha A</i> 2018, <i>Feldman M</i> 2012, <i>Fournier-Larente J</i> 2016, <i>González OA</i> 2013, <i>La VD</i> 2010, <i>Liao J</i> 2013, <i>Liao J</i> 2014, <i>Marquis A</i> 2012, <i>Sekita Y</i> 2016, <i>Zeida ´n-Chulia ´ F</i> 2012, <i>Zeida ´n-Chulia ´ F</i> 2013
hPDLC / hPDLSC	10	<i>Boonananantasam K</i> 2014, <i>Gaultier F</i> 2005, <i>Horie N</i> 2014, <i>Kato T</i> 2016, <i>Kim SY</i> 2013, <i>Kim SY</i> 2015, <i>Liu Y</i> 2017, <i>Pei Z</i> 2013, <i>Rizzo A</i> 2012, <i>Rattanapisit K</i> 2017
RAW264.7	7	<i>Choi EY</i> 2015, <i>Horie N</i> 2014, <i>Jin JY</i> 2013, <i>Kaneko T</i> 2009, <i>Ko SY</i> 2012, <i>Nittayananta W</i> 2018, <i>Taniguchi M</i> 2013
Makrophagen	4	<i>Ben Lagha A</i> 2015, <i>Ben Lagha A</i> 2017, <i>Ben Lagha A</i> 2018, <i>Marquis A</i> 2012
Neutrophile Granulozyten	3	<i>Dias IHK</i> 2013, <i>Granica S</i> 2016, <i>Kwamin F</i> 2012

hPDLC: human Periodontal Ligament Cells hPDLSC: human Periodontal Ligament Stem Cells

Aus allen Tierversuchen ließ sich die Verwendung von 1019 Ratten und 323 Mäusen rekonstruieren. Aus der Arbeit von *Akhalwaya et al.* (*Akhalwaya S 2018*) ließ sich zudem ein Verbrauch von ca. 7050 Exemplaren einer Kiemenfüßer-Art (*Artemia franciscana*) rekonstruieren³⁰.

3.8 Statistische Berechnungen

In etwa 81 % (126 von 156) der Artikel wurden statistische Berechnungen durchgeführt (Tabelle 34):

Tabelle 34: Artikel mit statistischen Tests

Statistische Tests	Absolut	Relativ
Ja	126	80,8%
Nein	30	19,2%
Summe	157	100,0%

Signifikanzkorrekturen fanden sich bei 57 der 126 Artikel, entsprechend 45,2 %. Bei weiteren etwa 21% (n=26) fehlten sie zwar, waren aber auch nicht erforderlich im Sinne des von uns o. g. Kriteriums³¹. Bei 24,1% der Artikel (n=43) Artikeln fehlten sie, und wären nach der genannten Definition erforderlich gewesen (Tabelle 35).

Tabelle 35: Signifikanzkorrekturen bei statistischen Tests

Signifikanzkorr.	Absolut	Relativ
Ja	57	45,2%
nicht erforderlich	26	20,6%
Nein	43	34,1%
Summe	126	100,0%

³⁰ 40-60 Exemplare pro Ansatz; 3 Exemplare pro Pflanze / Wirkstoff; 45 Pflanzen / Wirkstoffe und 2 Kontrollen getestet (siehe „Table 4“ der Veröffentlichung) $\rightarrow 50 \cdot 3 \cdot (45+2) = 7050$.

³¹ Erforderlichkeit ab 20 statistischen Tests auf Unterschiedlichkeit bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

3.9 Gender Medicine

Angaben zu Aspekten der *Gender-Medizin* fanden sich keine. Im Gegenteil gab es Studien, bei denen die Gleichverteilung der Geschlechter auf die Studiengruppen hervorgehoben wurde (Feng HS 2011, Abou Sulaiman AE 2010). In die Arbeit Al-Otaibi M 2004 wurden sogar von vornherein nur Männer eingeschlossen 😊.

3.10 Studienzeitraum 2020-2022

3.10.1 Recherche

Hier konnten insgesamt 239 unterschiedliche Artikel gefunden werden, davon 173 in *PubMed*, und zusätzliche 35 in *Web of Science* bzw. 27 in der *Cochrane Library*. Durch Recherche im Volltext der Datenbank-Treffer ließen sich 4 Artikel sichern (Tabelle 36):

Tabelle 36: Recherche Artikel 2020-2022

<i>PubMed</i>	173
<i>Web of Science</i>	35
<i>Cochrane Library</i>	27
händisch	4
Artikel (gesamt)	239

Von den 239 Artikeln waren 64 nicht verfügbar („N“).

Immerhin 135 waren als „F“ einzustufen, passten also thematisch nicht. Die häufigsten Gründe hierfür waren fehlender direkter PAR-Bezug (n=35), Wirkstoffe mit Anfangsbuchstaben außerhalb von G-Z (n=33) und fehlende ausschließlich pflanzliche Therapie (n=18). Alle Ausschlüsse aus thematischen Gründen sehen Sie in Tabelle 37:

Tabelle 37: Gründe für Zuordnung zu Kategorie „F“, Studienzeitraum 2020-2022

Ausschlussgrund	Anzahl
Kein (direkter) PAR-Bezug	35
Falscher Anfangsbuchstabe	33

Ausschlussgrund	Anzahl
Keine ausschließlich pflanzliche Therapie	18
Falscher Studienzeitraum	12
Plaques oder Gingivitis	10
Keine PAR-Bakterien	8
Prävention	8
Zahntrauma	3
Mykologie	2
Onkologie	2
Diagnostik	1
Kein pflanzlicher Wirkstoff	1
KFO	1
Noxe, sonstige	1
Summe	135

Letztlich konnten 34 Artikel in die Auswertung aufgenommen werden.

3.10.2 Testarten

Bezüglich der Versuchsarten dominierten Zellversuche (n=22). 2 Studien waren Humanversuche. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Artikelkategorisierungen zeigt Abbildung 15:

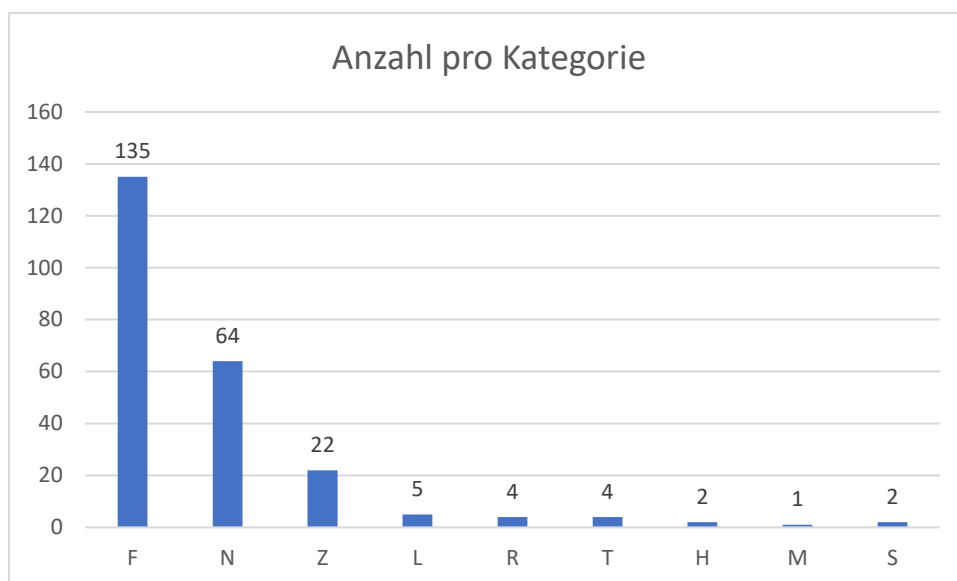


Abbildung 15: Artikelkategorisierungen 2020-2022

F: Falsches Thema; N: nicht verfügbar; Z: Zellversuch; L: Literaturauswertung; R: Redundant³²; T: Tierversuch; H: Humanversuch; M: Mehrere³³; S: Sprache (weder Englisch noch Deutsch)

3.10.3 Wirkstoffe und ihre Tests

Insgesamt wurden **74 verschiedene Pflanzen** bzw. Wirkstoffe getestet. Quercetin wurde in 3 Tests überprüft (*He Z* 2020 und zweimal in *Wei Y* 2021), Litcubanine A in 2 (*Xia H* 2021 und *Liu Y* 2021). Letztlich wurden also 77 Tests durchgeführt.

40 der getesteten Substanzen waren in keinem der Tests aus 2002-2019 verwendet worden. Zu weiteren 23 Wirkstoffen existierten im Zeitraum 2002-2019 verwandte Wirkstoffe: Z. Bsp. wurde in *Zeida ´n-Chulia ´ F* 2012 das etherische Öl von *Myrtus communis* L. getestet, in *Dib K* 2021 aus dem Jahr 2021 hingegen der Methanol- und der Wasser-Extrakt von *Myrtus communis* L. (Daten nicht gezeigt)³⁴.

11 Wirkstoffe waren somit sowohl in 2002-2019, also auch in 2020-2022 getestet worden (Tabelle 38):

³² Literaturauswertungen, deren relevante Ergebnisse sich auf bereits aufgenommene Artikel bezogen.

³³ Kombination verschiedener Versuchsarten in einem Artikel, z. Bsp. Zellversuch + Tierversuch.

³⁴ Von den 23 Wirkstoffen dieser Kategorie waren allerdings 11 „Verwandte“ von *Salvia officinalis* L., davon wiederum 10 aus einer einzelnen Studie (*Mendes FSF* 2020).

Tabelle 38: Wirkstoffe, die in beiden Studienzeiträumen getestet wurden.

Artikel 2002-2019	Pflanze / Wirkstoff	Artikel 2020-2022
<i>Mahendra J</i> 2017	<i>Garcinia mangostana</i> L.	<i>Manjunatha</i> VA 2022
<i>Kabir MA</i> 2015, <i>Sharma H</i> 2016	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	<i>Milutinovici</i> RA 2021
<i>Boonananantanasam K</i> 2014	<i>Morinda citrifolia</i> L.	<i>Rafi Shaik M</i> 2021
<i>Napimoga MH</i> 2013, <i>Palaska I</i> 2013, <i>Saglam M</i> 2015, <i>Kariu T</i> 2017	Quercetin	<i>He Z</i> 2020, <i>Wei Y</i> 2021
<i>Liao J</i> 2013, <i>Azelmat J</i> 2015	Rhein	<i>Müller-Heupt</i> LK 2022
<i>Patra JK</i> 2015	Rutin	<i>Ng MY</i> 2022
<i>Ehrnhöfer-Ressler MM</i> 2015, <i>Milovanova-Palmer J</i> 2018	<i>Salvia officinalis</i> L.	<i>Gościński A</i> 2021
<i>Cruz Martínez C</i> 2017	<i>Theobroma cacao</i> L.	<i>Ben Lagha A</i> 2021a
<i>Botelho MA</i> 2016	Thymol	<i>Tada A</i> 2020
<i>Ozdemir H</i> 2012	Thymoquinon	<i>Tada A</i> 2020
<i>Abou Sulaiman AE</i> 2010, <i>Dodington DW</i> 2015	Vitamin C	<i>Ng MY</i> 2022

3.10.4 PAR-Bakterien

Zu **MICs** fanden sich außer für Td jeweils für jedes von uns ausgewertete PAR-Bakterium mindestens 3 Tests. Die meisten gab es für Pg mit 27, Aa (n=25) und Fn (n=16). Für 3 PAR-Bakterien zeigte dabei **Isothiocyanat** die niedrigsten Werte: 10 µg/ml gegen Fn, 20 µg/ml gegen Pi, und 5 µg/ml gegen Tf. Bei Pg hatte die Substanz außerdem den drittniedrigsten Werte mit 5 µg/ml. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass diese Ergebnisse alle einer Studie (*Eichel V* 2020) entstammen. Eine Darstellung über die jeweils 5 niedrigsten MIC-Werten pro PAR-Bakterium zeigt Tabelle 39:

Tabelle 39: Die 5 niedrigsten MIC-Werte pro PAR-Bakterium (planktonisch), Studienzeitraum 2020-2022

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MIC (µg/ml)
Aa	<i>Dib K 2021</i>	<i>Myrtus communis</i> L.. Methanol-Extrakt	0,18
	<i>Volpato LER 2022</i>	<i>Senna martiana</i> H. S. Irwin & Barneby	1
	<i>Volpato LER 2022</i>	<i>Spiranthera odoratissima</i> St. Hil	1
	<i>Mendes FSF 2020</i>	Manool	3,12
	<i>Abrão F 2021</i>	Kaurensäure	6,25
Fn	<i>Eichel V 2020</i>	Isothiocyanat	10
	<i>Mendes FSF 2020</i>	Manool	50
	<i>Mendes FSF 2020</i>	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion, Unterfraktion 1 (SODD1)	125
	<i>Mendes FSF 2020</i>	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH1)	150
	<i>Mendes FSF 2020</i>	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH3)	150
Pg	<i>Müller-Heupt LK 2022</i>	Rhein	0,125
	<i>Müller-Heupt LK 2022</i>	<i>Rheum palmatum</i> L., Ethanol-Extrakt	4
	<i>Eichel V 2020</i>	Isothiocyanat	5
	<i>Yoshino N 2022</i>	Petroselinensäure	6
	<i>Abrão F 2021</i>	Kaurensäure	6,25
Pi	<i>Eichel V 2020</i>	Isothiocyanat	20

3 Ergebnisse

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MIC (µg/ml)
	<i>Mendes FSF</i> 2020	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH1)	R
	<i>Mendes FSF</i> 2020	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH2)	R
	<i>Mendes FSF</i> 2020	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH3)	R
	<i>Mendes FSF</i> 2020	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH4)	R
Td	<i>Abullais Saquib S</i> 2021	<i>Punica granatum</i> L., ethanolischer Extrakt	2080
	<i>Ahmad I</i> 2021	<i>Nepeta deflersiana</i> , ethanolischer Extrakt	3120
Tf	<i>Eichel V</i> 2020	Isothiocyanat	2,5
	<i>Ahmad I</i> 2021	<i>Nepeta deflersiana</i> , ethanolischer Extrakt	1500
	<i>Abullais Saquib S</i> 2021	<i>Punica granatum</i> L., ethanolischer Extrakt	8330

Anmerkung: Bei den PAR-Bakterien, bei denen weniger als 5 Werte genannt werden (z. Bsp. Td), ließen sich jeweils keine 5 MIC-Werte im Zeitraum 2020-2022 finden.

MBCs fanden sich ebenfalls vor allem für Aa (n=22), Pg (n=20) und Fn (n=15). Auch bei den MBCs zeigte **Isothiocyanat** aus der Studie von *Eichel V* 2020 zweimal die niedrigsten Werte, nämlich 180 µg/ml für Pi und 5 µg/ml für Tf. Die Dichlormethan-lösliche Fraktion von *Salvia officinalis* L. (SODH1) hatte den niedrigsten Wert für Fn (100 µg/ml), und den fünftbesten Wert für Aa (25 µg/ml) (beide von *Mendes FSF* 2020). Die jeweils 5 niedrigsten MBC-Werten pro PAR-Bakterium sind in Tabelle 40 aufgeführt:

Tabelle 40: Die 5 niedrigsten MBC-Werte pro PAR-Bakterium (planktonisch), 2020-2022

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MBC (µg/ml)
Aa	<i>Abrão F 2021</i>	Kaurensäure	6,25
	<i>Mendes FSF 2020</i>	Manool	6,25
	<i>Abrão F 2021</i>	Polylaktid	7,81
	<i>Abrão F 2021</i>	Hardwickiasäure	13,295
	<i>Mendes FSF 2020</i>	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH1)	25
Fn	<i>Mendes FSF 2020</i>	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH1)	100
	<i>Mendes FSF 2020</i>	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH3)	200
	<i>Eichel V 2020</i>	Isothiocyanat	340
	<i>Mendes FSF 2020</i>	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion (SODH2)	400
	<i>Mendes FSF 2020</i>	Manool	R
Pg	<i>Abrão F 2021</i>	Kaurensäure	6,35
	<i>Abrão F 2021</i>	Polylaktid	7,81
	<i>Abrão F 2021</i>	Hardwickiasäure	13,295
	<i>Eichel V 2020</i>	Isothiocyanat	70
	<i>Mendes FSF 2020</i>	<i>Salvia officinalis</i> L., Dichlormethan lösliche Fraktion, Unterfraktion 1 (SODD1)	125
Pi	<i>Eichel V 2020</i>	Isothiocyanat	180
	<i>Mendes FSF 2020</i>	Manool	R
	<i>Mendes FSF 2020</i>	Salvigenin	R

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff	MBC (µg/ml)
	<i>Mendes FSF</i> 2020	Viridiflorol	R
Td	<i>Ahmad I</i> 2021	<i>Nepeta deflersiana</i> , ethanolischer Extrakt	12500
	<i>Abullais Saquib S</i> 2021	<i>Punica granatum</i> L., ethanolischer Extrakt	21450
Tf	<i>Eichel V</i> 2020	Isothiocyanat	5
	<i>Ahmad I</i> 2021	<i>Nepeta deflersiana</i> , ethanolischer Extrakt	7000
	<i>Abullais Saquib S</i> 2021	<i>Punica granatum</i> L., ethanolischer Extrakt	78330

Anmerkung: Bei den PAR-Bakterien, bei denen weniger als 5 Werte genannt werden (z. Bsp. Td), ließen sich jeweils keine 5 MBC-Werte im Zeitraum 2020-2022 finden.

Hinsichtlich anderer Informationen zur Wirksamkeit gegen PAR-Bakterien fanden sich mindestens 3 Tests nur zu Pg (n=21), Fn (n=20) und Aa (n=10). Für Pg traten dabei gehäuft Tests zur Inhibition seiner Enzymaktivität auf (n=4). Dabei gab es für alle genannten Bakterien jeweils nur einen Test pro Pflanze / Wirkstoff.

3.10.5 Sonstige PAR-Komponenten

Unter den **übrigen** ausgewerteten PAR-Komponenten und **klinischen Parametern** gab es mindestens 3 Tests nur zu **IL-1β** (4 Tests: *Xia H* 2021, *Aslroosta H* 2021, *Azeez SH* 2020, *Tanideh N* 2020) (Tabelle 41) und **CAL** (*Aslroosta H* 2021, *Azeez SH* 2020, *Lin SK* 2022, *Manjunatha VA* 2022) (Tabelle 42):

Tabelle 41: Tests zu IL-1β, Studienzeitraum 2020-2022

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Xia H</i> 2021	Z	Litcubanine A	Reduktion der mRNA-Expression

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Aslroosta H</i> 2021	H	<i>Melilotus officinalis</i> L. Pall.	Nach SRP, 2*/Tag 100 mg p. o. für 3 Monate vs. Kontrollgruppe: • Intra: Stärkere Verbesserung • Inter: Kein Unterschied
<i>Azeez SH</i> 2020	Ratte	<i>Pistacia eurycarpa</i> Yalt.	PAR durch Pg, 30 Tage, Vergleich mit unbehandelten Tieren: 117-fache Reduktion (p <0,001)
<i>Tanideh N</i> 2020	Ratte	<i>Hypericon perforatum</i> L., Wasser-Alkohol-Extrakt	4 Gruppen à 10 Tiere, 1000 mg/kg/d p. o. für 10 Tage: Reduktion (p <0,001)

Tabelle 42: Tests zu CAL, Studienzeitraum 2020-2022

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Aslroosta H</i> 2021	H	<i>Melilotus officinalis</i> L. Pall.	Nach SRP, 2*/Tag 100 mg p. o. für 3 Monate vs. Kontrollgruppe; CAL: • Intra: Stärkere Verbesserung • Inter: kein Unterschied
<i>Azeez SH</i> 2020	Ratte	<i>Pistacia eurycarpa</i> Yalt.	PAR durch Pg, 30 Tage, Vergleich mit unbehandelten Tieren: • Dicke des parodontalen Weichgewebes („ <i>periodontal ligament</i> “): Erhöhung o Faktor 8,67 o Besseres Ergebnis als CHX • Reduktion: Alveolärer Knochenverlust (p <0,001)
<i>Lin SK</i> 2022	Ratte	<i>Sapindus mukorossi</i> Gaertn.	Tag 7: Reduktion: Abstand Schmelz-Zement-Grenze zu knöchernem Alveolarkamm Tag 14:

3 Ergebnisse

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
			Reduktion: Knochenverlust insgesamt, CEJ-ABC-Distanz Dickeres und durchgängiges Epithel sowie dichtere <i>Lamina mucosa</i> und <i>submucosa</i>
<i>Manjunatha</i> VA 2022	H	<i>Garcinia mangostana</i> L.	25 Patienten, PAR Stadium II Grad B, 50 Test-Sites post SRP, randomisiert auf 2 Gruppen, einmalige Behandlung mit 4%-Gel vs. Placebo: Innerhalb / zwischen den Gruppen (jeweils $p < 0,001$), 3 Monate vs. Baseline: Jeweils Verbesserung

3.10.6 Toxizitäten, Statistische Tests, Materialien, Gender-Medicine

Angaben zu **Toxizitäten** fanden sich in 14 Tests [bis auf *Wei Y* 2021 (Maus, Quercetin) allesamt Zellstudien). Bei 4 Versuchen, die alle Zelluntersuchungen waren, wurden Hinweise auf eine Toxizität bejaht, bei weiteren 3 waren die Ergebnisse uneinheitlich. Keine dieser Substanzen hatte bereits in 2002-2019 Hinweise auf Toxizität gezeigt oder wäre umgekehrt in diesem Zeitraum „negativ auf Toxizität getestet“ worden (Tabelle 43):

Tabelle 43: Tests zu Toxizitäten, Studienzeitraum 2020-2022

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Zellart / Tier	Details	Hinweis auf Toxizität
<i>Porter</i> GC 2021	<i>Leptospermum scoparium</i> J.R.Forst. & G.Forst., etherisches Öl	HGF	Toxizität, Vergleich mit Kontrolle ohne Wirkstoff: - Lebensfähigkeit von HGFs: Reduktion um > 50% ab einer Konzentration von 0,1% und Inkubationszeit von 6h - Zytotoxizität gegen HGFs:	Ja

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Zellart / Tier	Details	Hinweis auf Toxizität
			Bei einer Konzentration; Inkubationsdauer von 6 h / 48 h / 96 h: 0,001%: kein Unterschied / kein Unterschied / vorhanden 0,01%: jeweils kein Unterschied 0,1%: Vorhanden / kein Unterschied / Reduktion 1%: kein Unterschied / Reduktion / Reduktion • Caspase 3/7-Aktivierung: Erhöhung ab einer Konzentration von 0,1% und Inkubationszeit von 6h → Hinweis auf Apoptose	
Idir F 2022	<i>Origanum vulgare</i> L., Blätter	B11	Reduktion des Anteils überlebender Zellen in % nach 5 / 120 Minuten ab einer Konzentration von (mg/ml): 12,5 / 1,563	Ja
Wei Y 2021	Quercetin	<i>Periodontal Ligament Cells</i>	Zytotoxizität vorhanden ab einer Konzentration von 10 µM	Ja
Ben Lagha A 2021a	<i>Theobroma cacao</i> L.	3χκB-LUC, B11, GSM-K	Zellüberleben, statistisch sehr signifikante Reduktion ab einer Konzentration von (µg/ml), verglichen mit	Ja

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Zellart / Tier	Details	Hinweis auf Toxizität
			Kontrollen: • Orale Epithelzellen (B11): 250 • GSM-K-Zelllinie: 500 • 3XB-LUC-Zelllinie: 250	
<i>Abrão F</i> 2021	Kaurensäure	Humane Monozyten	Aa: Mortalitätsanteil humaner mononukleärer Zellen (%): Reduktion ab einer Konzentration von 12,5 µg/ml. Einschränkung: Bei höheren Konzentrationen erneuter Anstieg.	Teilweise
<i>Abrão F</i> 2021	Polylaktid	Humane Monozyten	Aa: Mortalitätsanteil humaner mononukleärer Zellen (%): Reduktion ab einer Konzentration von 3,12 µg/ml. Einschränkung: Bei höheren Konzentrationen erneuter Anstieg.	Teilweise
<i>Volpato</i> <i>LER</i> 2022	<i>Senna martiana</i> H. S. Irwin & Barneby	Fibroblasten	Mäuse-Fibroblasten: Keine Reduktion der Zellvitalität unter 85% bis einschließlich einer Konzentration von 100 µg/ml; Reduktion bei 1000 µg/ml	Teilweise

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Zellart / Tier	Details	Hinweis auf Toxizität
<i>Liu</i> Y 2021	Litcubanine A	Neutrophile Granulozyten	Toxizität: • Gering auf neutrophile Zellen bis zur maximal getesteten Konzentration von 1 μM • Kein Einfluss auf Apoptose-Anteil bei einer Konzentration von 100 nM	Nein
<i>Xia</i> H 2021	Litcubanine A	RAW264.7	Bei einer Konzentration von 100 nM: Kein Einfluss auf Zellproliferation oder Apoptose	Nein
<i>Rafi Shaik</i> M 2021	<i>Morinda citrifolia</i> L.	Fibroblasten	Toxizität: Wachstum von humanen parodontalen Fibroblasten nach 3 und 5 Tagen: kU zur Kontrolle	Nein
<i>Wei</i> Y 2021	Quercetin	Maus	Keine Organtoxizität nach Gabe über 10 Tage	Nein
<i>Volpato LER</i> 2022	<i>Spiranthera odoratissima</i> St. Hil.	Fibroblasten	Mäuse-Fibroblasten: Keine Reduktion der Zellvitalität unter 85% bis einschließlich einer Konzentration von 1000 μ g/ml	Nein
<i>Tada</i> A 2020	Thymol	THP-1	Keine Toxizität auf THP-1-Zellen (humane monozytische Zelllinie)	Nein

3 Ergebnisse

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Zellart / Tier	Details	Hinweis auf Toxizität
<i>Tada A</i> 2020	Thymoquinon	THP-1	Keine Toxizität auf THP-1- Zellen (humane monozytische Zelllinie)	Nein

Bezüglich der beiden Humanstudien wurden unerwünschte Ereignisse einmal verneint (*Melilotus officinalis* L. Pall., *Aslroosta H* 2021), in der anderen Studien wurden keine Angaben gemacht (*Manjunatha VA* 2022).

Statistische Tests wurden bei 16 Artikeln durchgeführt. *Post-hoc*-Korrekturen bei multiplem Testen fanden sich bei 6 Artikeln. Bei 7 Artikeln fehlten sie, wurden von unserer Seite aber auch nicht für erforderlich gehalten. Bei 3 Artikeln hingegen fehlten sie und wären wünschenswert gewesen.

Bei den verwendeten **Zellarten** dominierten B11-Zellen mit 3 Artikeln (*Ben Lagha A* 2020, *Ben Lagha A* 2021a, *Idir F* 2022). In 2 Artikeln kamen Fibroblasten (*Volpato LER* 2022, *Rafi Shaik M* 2021) zum Einsatz.

In die beiden Humanstudien wurden jeweils 25 Patienten eingeschlossen. Bei beiden Studien handelte es sich um RCTs (*Manjunatha VA* 2022, *Aslroosta H* 2021). In den Tierversuchen wurden insgesamt 79 Ratten und 90 Mäuse verbraucht.

Angaben zu *Gender*-medizinischen Aspekten fehlten erneut völlig.

4 Diskussion

Inhalt

4.1	Recherche	177
4.1.1	Datenbank-Abfrage	177
4.1.2	Eingeschlossene Artikel und Ausschlussgründe	180
4.2	Testarten.....	181
4.3	Wirkstoffe und ihre Tests	181
4.3.1	Wirkstoffe mit mehreren Tests.....	181
4.3.1.1	Mindestens 3 Tests	181
4.3.1.2	Wirkstoffe mit nur 2 Tests, aber gleichsinnigen Ergebnissen	185
4.3.2	Die 5 Wirkstoffe mit den meisten ausschließlichen Hinweisen auf Wirksamkeit gegen PAR-Komponenten	186
4.3.3	Tests an Menschen.....	188
4.4	PAR-Komponenten	189
4.4.1	PAR-Bakterien.....	189
4.4.1.1	MIC / MBC	189
4.4.1.2	Pg.....	191
4.4.1.3	Andere	196
4.4.2	Osteoblasten und Osteoklasten	197
4.4.3	Osteoprotegerin	199
4.4.4	Zytokine.....	200
4.4.4.1	IL-1 β	200
4.4.4.2	IL-6	202
4.4.4.3	IL-8	205
4.4.4.4	IL-10 und IL-12	205
4.4.4.5	RANKL	206
4.4.4.6	TNF- α	206
		175

4.4.5	MMP	209
4.4.6	NF-κB	211
4.4.7	PGE2	211
4.5	Klinische Parameter	212
4.5.1	BOP	212
4.5.2	CAL und gingivale Rezessionen	212
4.5.3	ST	215
4.6	Toxizitäten	216
4.7	Zellarten und Versuchstiere	218
4.8	Statistische Berechnungen	219
4.9	<i>Gender Medicine</i>	220
4.10	Studienzeitraum 2020-2022	221
4.11	Vorteile und Grenzen	225
4.12	Denkbare Anschlussuntersuchungen	229
4.13	Beantwortung der Fragen der Studie	230
4.14	Anregungen für wissenschaftliche Autorinnen	234
4.15	Ausblick - Zukunft solcher Literaturstudien in einer Zukunft mit AI	237

4.1 Recherche

4.1.1 Datenbank-Abfrage

Unsere Studie verwendete einen nach manuellen Voruntersuchungen ausgewählten Suchterminus (Trefferanzahl bei *PubMed* je Kombination von Schlagwörtern).

Es existiert jedoch auch ein Ansatz, bei dem zur Formulierung der Forschungsfrage ein Algorithmus vorgegeben wird, und zwar das PICO-Prinzip (*Methley et al.*, 2014). Die sich hinter dem Akronym verbergenden Begriffe bezeichnen dabei die Angaben zum Forschungsthema, die in der gestellten Datenbankabfrage enthalten sein sollen [*Population* (Patientengruppe), *Intervention* (zu untersuchende Behandlung), *Comparison* (Vergleichsbehandlung) and *Outcomes* (Endpunkte)] (*Frandsen et al.*, 2020). Verbunden werden die Stichworte mittels *boolescher* Operatoren (AND, OR usw.) (*Costa et al.*, 2022; *N. NIH, NCBJ*).

Die Idee ist mindestens seit Mitte der 1990er Jahre bekannt, als sie in einem Editorial vorgestellt wurde (*Richardson et al.*, 1995). Diese Fundstelle wird bis in die Gegenwart zitiert (*Bigby*, 2014; *Eriksen & Frandsen*, 2018).

PICO gilt als gängigstes Modell zur Generierung klinischer, insbesondere therapeutischer Fragen (*Eriksen & Frandsen*, 2018). Die am häufigsten benutzte Variante sei hierbei „PICO“ (*University*, 2024), bei der also für die Entwicklung der Forschungsfrage nur die ersten 3 Buchstaben des Akronyms berücksichtigt werden. *Rathbone et al.* aus Australien konnten sogar zeigen, dass es möglich ist, das Prinzip sogar nur in der Form „PI“ zu verwenden (*Rathbone et al.*, 2017).

Eriksen et al. aus Dänemark führten 2018 ein Literatur-Review zur Frage durch, ob die Verwendung von PICO Literatur-Recherchen verbessern könne (*Eriksen & Frandsen*, 2018). Dabei konnten die Autoren jedoch trotz breitem Screening von über 2000 Artikeln letztlich nur 3 Studien in ihre Auswertung einschließen. Daher sei keine statistische Analyse möglich gewesen. Mit dieser Einschränkung ergab ihre Analyse jedenfalls, dass PICO den Anteil gefundener relevanter Artikel an allen relevanten Artikeln (Sensitivität) erhöhen konnte. Uneinheitlich zwischen den ausgewerteten Studien war dabei allerdings, ob dies Einfluss auf die Zahl an Artikeln hat, die dafür ausgewertet werden müssen (Präzision). Zudem schwankten beide Maßzahlen je nach Fragestellung

erheblich: Bei der Sensitivität lag der Median zwischen 9,8% und 77,8%; bei der Präzision zwischen 0,1 % und 35,7%. Bevor sich ein praktischer Nutzen von PICO ergeben könne, seien weitere Untersuchungen erforderlich.

Nach *Rathbone et al.* stelle PICO eine strukturierte Findung von Suchanfragen dar, welche die Anzahl zu screenender Artikel reduziere. Damit könne es die Literatursuche beschleunigen, unter Erhalt des Auffindens relevanter Literaturstellen (*Rathbone et al.*, 2017).

Diese Autoren wiesen jedoch gleichzeitig auf verschiedene Limitationen von PICO hin:

- Zum einen müssten für die einzelnen Komponenten, ggf. zahlreiche, Synonyme berücksichtigt werden, die zudem aus mehreren Quellen recherchiert werden müssen.
- Außerdem könne die effektive Reduktion des Suchaufwands zwischen verschiedenen Forschern aufgrund möglicher unterschiedlicher resultierender Suchanfragen unterschiedlich sein.
- Schließlich sei es so, dass die Zeitersparnis für eine einzelne konkrete Literaturrecherche schlecht vorhersagbar sei.

Insgesamt sahen sie die Vorteile der verkürzten Variante von PICO darin, dass sie die Suche nach Literaturstellen beschleunige unter Erhalt des Auffindens relevanter Literaturstellen. Voraussetzung sei allerdings eine gründliche Herausarbeitung möglicher Synonyme und verwandter Begriffe.

Rogozńska et al. stellten 2020 für den außerzahnärztlichen humanmedizinischen Bereich fest, dass die Fragestellungen klinischer Studien in einem Großteil in das PICO-Schema (entsprechender Anteil in der Publikation: 87%) eingeordnet werden können (*Rogozńska et al.*, 2020).

Als Zwischenfazit handelt es sich also bei PICO einerseits um ein leicht zu merkendes, standardisiertes Verfahren zur Findung einer Forschungsfrage. Andererseits sind die Vorteile für wissenschaftliche Arbeiten fraglich bzw. scheinen gut geplante, frei formulierte Forschungsfragen zumindest gleichwertige Resultate bei der Datenbank-Recherche zu liefern.

In letzter Zeit wird PICO vereinzelt auch als Formel zur Entwicklung von Fragen für Literatur-Reviews allgemein empfohlen ("Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)"). Das aktuelle Statement der *McMaster University*, die die Verwendung von PICO empfiehlt, betont andererseits weiterhin die Nützlichkeit zur Übertragung klinischer Fragen auf Datenbank-Suchkonzepte (*University*, 2024).

In der Parodontologie wurde PICO bis zum Zeitpunkt unserer Studienkonzeption insgesamt eher selten angewendet³⁵. Bei allen Veröffentlichungen handelte es sich dabei um Anwendungen des Prinzips; Arbeiten, die zunächst die Geeignetheit für zahnmedizinische Studien an sich untersucht hätten, fehlten hingegen. Dies war auch noch zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Dissertation so³⁶. Beispiele für den Einsatz von PICO in der Parodontologie wären die Reviews von *Chatzopoulos et al.*, von *Oliveira et al.*, und von *Zhang Y et al.* (*Chatzopoulos et al.*, 2022; *Kommuri et al.*, 2022; *Oliveira et al.*, 2021; *Y. Zhang et al.*, 2022).

Rathbone et al. wiesen außerdem darauf hin, dass die Anwendbarkeit des PICO/-Pi-Prinzips bei heterogenen Datenbanken noch zu untersuchen sei (*Rathbone et al.*, 2017). Bei unserer Studie war aber im Rahmen der Studienplanung gerade mit einem heterogenen Satz von Artikeln als Ergebnis der Datenbankabfrage zu rechnen: Dies deswegen, weil sowohl unterschiedliche Versuchsansätze (Zell-, Tier-, Humanversuch und Literaturarbeit) als auch jegliche pflanzliche Behandlung in Frage kamen. Von daher wäre eine Orientierung an PICO nicht sinnvoll gewesen.

Der von uns genutzte Suchbegriff für die Datenbankabfrage „*periodontal treatment plant*“ entsprach außerdem ohnehin der von *Rathbone et al.* beschriebenen reduzierten „PI“-Version: „*periodontal*“ (als Alternative zu „*periodontitis*“, Tabelle 3: Suchbegriffe Tabelle 47) erfüllten das „P“ (*Population*), „*treatment*“ und „*plant*“ passten zum „I“ (*Intervention*).

Das „C“ (*Comparison*) wäre bei uns nicht sinnvoll gewesen, da wir keine spezifischen

³⁵ 24 Treffer bei *PubMed* für „*pico criteria periodontology*“ bis 01.10.2020.

³⁶ Zum 30.06.2023 gab es 53 *PubMed*-Treffer für „*PICO criteria periodontology*“, bei denen es sich sämtlich um Anwendungen des PICO-Prinzips handelte.

Therapien miteinander vergleichen wollten, sondern alle pflanzlichen PAR-Therapien infrage kamen.

Angaben zum *Outcome* schließlich fanden sich naturgemäß in fast allen Untersuchungen. Ausnahmen bildeten nur *Rosas Piñón Y* 2012 und *Ranjarisoa LN* 2016, die Bevölkerungsbefragungen zur pflanzlichen Eigentherapie bei PAR-typischen Beschwerden darstellten, und *Farrer S* 2013, in dem über das Verschreibungsverhalten bei PAR berichtet wurde (Tabelle 48).

Schließlich kommt hinzu, dass in unserer Arbeit Zell- und Tierversuche überwogen und nur 11,4% der eingeschlossenen Tests Humanstudien waren (Abbildung 14); im ergänzenden Zeitraum 2020-2022 waren es sogar nur 2 von 34 (Abbildung 15). Da das PICO-Prinzip aber wie gesagt insbesondere für klinische Fragestellungen gedacht ist, wäre mit einer strengen Anwendung der Großteil des gefundenen, relevanten Forschungsstandes vermutlich nicht im Ergebnis der Datenbankabfrage enthalten gewesen. Stattdessen hätten wir nur wenige Veröffentlichungen mit Humanversuchen gefunden. Dies wäre nicht sinnvoll gewesen (schlechte Sensitivität).

Abgesehen davon finden sich weiterhin auch durchaus aufwändige Reviews, die keine systematische Datenbank-Recherche durchführten (*Fakheran et al.*, 2021; *Kommuri et al.*, 2022; *Motallaei et al.*, 2021; *Pavanelli et al.*, 2022; *Schonknecht et al.*, 2021).

4.1.2 Eingeschlossene Artikel und Ausschlussgründe

Von den 1062 Studien, die für den Studienzeitraum 2002-2019 durch Datenbankrecherche und händische Suche in Volltexten / Literaturverzeichnissen gefunden worden waren, wurden über **beide Promotionen** letztlich 263 Artikel (24,8 %) verwendet. Dieser Anteil ist damit deutlich höher als beispielsweise in den aktuellen Arbeiten von *Ng* (28 Studien von 584 Screening-Treffer eingeschlossen → 4,8 % verwendet) (*Ng et al.*, 2022), *Safiaghdam* [(maximal) 104 / 1894 = 5,5%] (*Safiaghdam et al.*, 2018)³⁷ oder *Ramli* (7 / 212 = 3,3%) (*Ramli et al.*, 2022). Daher scheint eine computerbasierte Recherche in Datenbanken kombiniert mit Literatursuchen durch Menschen sowohl eine hohe initiale Trefferzahl als auch eine hohe „Konversionsrate“ gefundener Artikel in tatsächlich eingeschlossene Studien bieten zu können.

³⁷ Nach dem Text der Veröffentlichung könnten auch weniger Artikel verwendet worden sein.

Bei den Gründen, warum Artikel in die **Ausschlusskategorie „F“** („Falsches Thema“) einsortiert wurden, dominieren die Angaben „Plaque oder Gingivitis“ (70 von 353), „Kein (direkter) PAR-Bezug“ (50) und „Keine PAR-Bakterien“ (41). Die erste Gruppe ist dadurch zu erklären, dass bei PAR Plaque oder Gingivitis vorkommen, umgekehrt aber eine PAR nicht zwingend bei Plaque oder Gingivitis. Dadurch konnten bei der Datenbank-Recherche Artikel, die Gingivitis statt PAR untersuchten, als Treffer angezeigt werden.

Die zweite Gruppe umfasst v. a. Grundlagen-Arbeiten, die auch bei PAR eine Rolle spielen können, wobei im konkreten Studienaufbau aber kein Bezug zu PAR zu erkennen war. Beispiele sind Untersuchungen zu Osteoblasten-Differenzierung / allgemeine Wirkungen auf Knochen oder *Tissue engineering*.

Die dritte Gruppe schließlich wurde dominiert von Studien, in denen *Streptococcus-mutans* als Kariesbakterium untersucht wurden, statt der uns interessierenden PAR-Bakterien.

4.2 Testarten

Für die vorliegende **Dissertation** wurden für den Studienzeitraum 2002-2019 156 Artikel mit 534 Tests im Volltext ausgewertet. Nur 61 Tests (11,4 %) waren an Menschen durchgeführt worden. 70,8 % der Tests hingegen waren ausschließliche **Zelluntersuchungen** (n=378). Hinzu kommt, dass fast 85% aller Pflanzen / Wirkstoffe nur **einmal** getestet worden waren.

Umgekehrt waren nur 13 P / W in mindestens 3 Tests untersucht worden. Rückblickend betrachtet war daher von Anfang an davon auszugehen, dass der allergrößte Anteil der getesteten Pflanzen / Wirkstoffe deutlich vom **praktischen** Einsatz in der pflanzlichen PAR-Therapie **entfernt** sein würde.

4.3 Wirkstoffe und ihre Tests

4.3.1 Wirkstoffe mit mehreren Tests

4.3.1.1 Mindestens 3 Tests

Für **Resveratrol** sind die Ergebnisse zwar gemischt, so dass das Bild bezüglich einer etwaigen Wirksamkeit gegen PAR unklar ist. Angesichts von 12 gefundenen Tests ist aber eine weitere, eindeutige Aufklärung durch Zell- oder Tierversuche nicht mehr zu erwarten. Daher sind für diese Substanz **Humanstudien** sinnvoll. Dies erscheint auch

vertretbar, da Resveratrol in üblichen Dosierungen nicht als toxisch anzusehen ist (Cottart *et al.*, 2014; Sangeetha *et al.*, 2013). Lediglich in sehr hohen, für den Einsatz am Menschen aber nicht realistischen, Dosierungen wurde im Tierversuch Nephrotoxizität beobachtet (Cottart *et al.*, 2010; Crowell *et al.*, 2004).

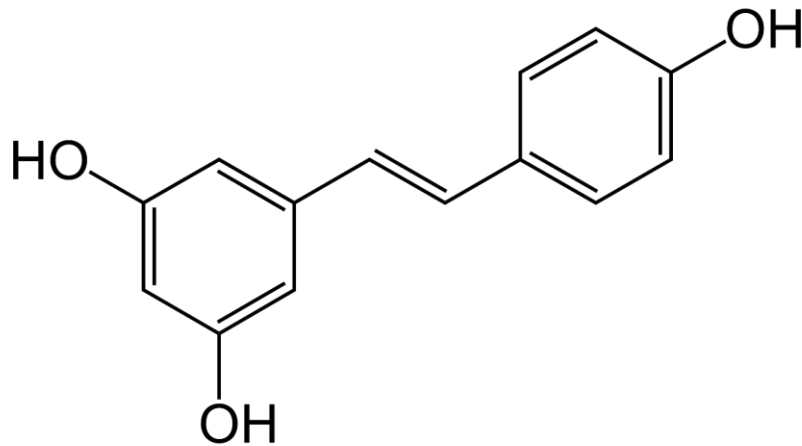


Abbildung 16: Strukturformel von Resveratrol (Fvasconcellos, 2007) (gemeinfrei)

Für ***Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel** gab es auf der einen Seite zahlreiche positive Ergebnisse. Andererseits sprechen die im Ergebnis-Teil genannten Hinweise auf Zytotoxizität in höheren als auch der berichtete schlechte Geschmack (Casarin M 2018) dagegen, dass es sich um eine erfolgsversprechende Substanz für die PAR-Therapie handelt.

Letztlich empfehlen wir hier zunächst **Tierversuche** zur Abklärung relevanter Toxizität, auch wenn tatsächlich bereits zwei Humanstudien durchgeführt wurden (Elgendy EA



2013, Raut CP 2016). Bei gesicherter Unbedenklichkeit sollten dann weitere Humanstudien zur Einschätzung der klinischen Wirksamkeit erfolgen.

Abbildung 17: *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betcher) Cheell (Australischer Teebaum) (*Tangopaso - Eigenes Werk*) (gemeinfrei)

Für ***Psidium guajava* L.** liegen positive Ergebnisse aus 5 Studien vor (*Kwamin F* 2012, *Mehta VV* 2014, *Morais-Braga MF* 2016, *Ranjarisoa LN* 2016, *Rosas-Piñón Y* 2012). Von diesen waren allerdings nur zwei Humanstudien (*Ranjarisoa LN* 2016, *Rosas-Piñón Y* 2012). Zudem wurde mehrfach lediglich die faktische Verwendung der Substanz in der Naturheilkunde dokumentiert (*Morais-Braga MF* 2016, *Ranjarisoa LN* 2016, *Rosas-Piñón Y* 2012). Daher sind für diese Substanz weitere **Humanstudien** anzuraten.

Abgesehen davon, dass zu **Quercetin** die Arbeit von *Napimoga et al.* (*Napimoga MH* 2013) nicht nur positive Ergebnisse lieferte, wurden die in den jeweiligen Artikeln gefundenen positiven Ergebnisse bisher jeweils nicht bestätigt. Dies ist zu wenig, um bereits von einer verwertbaren Wirksamkeit der Substanz auszugehen. Es sind aber bezüglich TNF- α und der Reduktion des PAR-bedingten Knochenverlusts weitere **Tier-** und im Übrigen **Zellversuche** sinnvoll.

Bezüglich **Rosmarinsäure** gibt es ermutigende Hinweise auf eine Reduktion von IL-1 β und TNF- α aus den Zellversuchen und Literaturlauswertungen (*Zdarilová A* 2009, *Bunte K* 2019). Diesbezüglich sollten weitere Zellversuche erfolgen.

Zu ***Salvadora persica* L.** lagen zwar 3 Tests aus 2 Veröffentlichungen vor (*Vahabi S* 2011, *Al-Otaibi M* 2004). Allerdings wurden jeweils unterschiedliche Fragen untersucht. Daher können keine belastbaren Schlussfolgerungen gezogen werden, sondern die Substanz sollte weiter untersucht werden, zunächst in **Zellversuchen**.

Die Ergebnisse bezüglich ***Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)** würden wir insgesamt als mittelmäßig bezeichnen. Aktuell sind allerdings ohnehin noch keine Humanstudien zu empfehlen, da nur zwei Zellarbeiten und eine Literaturstudie vorlagen. Insofern sind für diesen Wirkstoff weitere **Zell-** als auch **Tierversuche** zu empfehlen.

Zu ***Vaccinium macrocarpon* Aiton (nicht-dialysierbares Material)** gab es zwar zahlreiche positive Ergebnisse. Bis auf Pg (*Polak D* 2013 (Z + T), *Labrecque J* 2006, *Bodet*

C 2006) entstammen diese aber jeweils einem Bericht. Es fehlen also Bestätigungen aus weiteren Studien. Zudem handelte es sich bis auf den Tierversuchs-Anteil von *Polak et al.* (*Polak D* 2013) nur um Zellstudien. Als Schlussfolgerung sind hier für **Pg** bereits **Tierversuche** möglich. Für alle anderen PAR-Komponenten sind zunächst weitere **Zellversuche** zur Bestätigung der bisherigen positiven Ergebnisse sinnvoll. Hierbei sollte angesichts der Ergebnisse der Arbeit von *Bodet et al.* (*Bodet C* 2007b) auf eine etwaig vorhandene **Zelltoxizität** geachtet werden.



Abbildung 18: *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Großfrüchtige Moosbeere) (*contributors*) (gemeinfrei)

Bei **Myricetin** gab es zwar verschiedene positive Wirkungen. Diese wurden jedoch jeweils nur in einer Veröffentlichung beschrieben. Außerdem handelte es sich in allen Fällen um Zellversuche. Hieraus lassen sich keine Schlussfolgerungen ziehen. Daher sollten zunächst weitere **Zellversuche** erfolgen.

Es gibt zwar zahlreiche Ergebnisse aus den bisherigen Tierversuchen (*Oliveira GJ* 2016, *Oliveira GJ* 2017, *Tsurumaki JDN* 2019) zu **Piascledine 300** [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift]. Einheitlich stellt sich, wie im Ergebnisteil gezeigt, aber nur der fehlende Effekt auf TNF- α dar, wobei diese PAR-Komponente auch nur in den Arbeiten von *Oliveira GJ et al.* untersucht wurde. Im Übrigen sind die Ergebnisse zu widersprüchlich, als dass bereits eine Empfehlung zur Durchführung von Humanversuchen gerechtfertigt erschiene. Hier sollten zum Einfluss auf **Osteoklastenzahl** weitere Zellversuche und bezüglich **Knochenverlust, IL-1 β / IL-6** jeweils weitere **Tierversuche** erfolgen. Für **RANKL** wären angesichts von zwei positiven Ergebnissen im Tierversuch schon **Humanstudien** möglich.

Zu den Wirkstoffen, für die nur **Einzelergebnisse** vorlagen (*Plantago major* L., *Punica granatum* L. und *Vaccinium myrtillus* L.), sind keine sicheren Schlussfolgerungen möglich. Hier sind jeweils weitere **Zellstudien** zu verschiedenen PAR-Komponenten zu empfehlen.

4.3.1.2 Wirkstoffe mit nur 2 Tests, aber gleichsinnigen Ergebnissen

7 Wirkstoffe wiesen wie im Ergebnisteil gezeigt zwar nur 2 Tests auf, erbrachten dabei aber jeweils bezüglich einer oder mehrere PAR-Komponenten gleichsinnige Ergebnisse (Tabelle 8). Angesichts von insgesamt 433 getesteten Wirkstoffen zeigt dies ebenfalls, dass einerseits bereits zwar eine breite Palette von Kandidaten-Pflanzen getestet worden ist, dass andererseits aber zu wenige Wirkstoffe von unterschiedlichen Autoren gegen gleiche PAR-Komponenten getestet worden sind, bzw. jeweils mehrere PAR-Komponenten parallel, so dass sich Überschneidungen zwischen Artikeln ergeben würden. Hier ist zu empfehlen, bei zukünftigen Studienplanungen zunächst eine **Recherche** in aktuellen Literaturreviews (oder unseren Dissertationen) durchzuführen, um Substanzen auswählen zu können, zu denen **bereits vielversprechende**, aber noch zu wenige Ergebnisse vorliegen.

Bezüglich der Einzelsubstanzen aus dieser Gruppe können für ***Vaccinium macrocarpon* Aiton (Polyphenole)** als nächster Schritt **Tierversuche** empfohlen werden. Denn für diese Substanz ließ sich aus je 2 Artikeln Wirksamkeit gegen die wichtigen PAR-Bakterien Pg und Fn entnehmen. Dies spricht dafür, dass womöglich auch bei Versuchstieren eine relevante Wirksamkeit gegen PAR gefunden werden könnte.

Für alle **anderen** Substanzen dieser Kategorie hingegen sind weitere, und „breitere“, also bezüglich mehr PAR-Komponenten, Tests in **Zellversuchen** sinnvoll. Denn selbst für Kaffeesäurephenethylester (je 2 Tests mit Reduktion von IL-6 als auch NF-κB) erscheint der Schritt zu Tierversuchen bei dieser Lage, in der auf nur 2, zudem recht spezielle PAR-Komponenten, positive Wirkungen vorliegen, übereilt. Für alle anderen Substanzen dieser Kategorie [*Humulus lupulus* L. (Polyphenole), *Ulmus* L., *Lupinus albus* L., Nobiletin und Tangeretin) gilt dies dann erst recht.

4.3.2 Die 5 Wirkstoffe mit den meisten ausschließlichen Hinweisen auf Wirksamkeit gegen PAR-Komponenten

Theaflavin

Theaflavin zeigte eine Wirksamkeit gegen 6 PAR-Komponenten. Stärken der Datenlagen sind, dass für **Pg** detaillierte Untersuchungen durchgeführt wurden, und drei Unterformen von **MMP** untersucht wurden (MMP-3, MMP-8, MMP-9). Hilfreich sind auch die Angaben zu den jeweils benötigten Dosierungen. Hier waren bei IL-1 β und NF- κ B bereits besonders niedrige Konzentrationen wirksam. Deutlich eingeschränkt wird die Aussagekraft der Ergebnisse aber dadurch, dass sie einer einzigen Arbeit entstammen, die zudem eine *in-vitro*-Studie war (*Ben Lagha A 2017*). Mit diesem Datenbild kann nur von einem ersten Hinweis der Wirksamkeit gegen mehrere PAR-Komponenten durch Theaflavin gesprochen werden. Für Theaflavin sind daher grundsätzlich noch einige weitere **Zellversuche** zur Bestätigung / Wiederlegen der positiven Ergebnisse aus Zellstudien erforderlich.

***Vaccinium angustifolium* Ait. Extract (BlueCan NV Pure)**

Bei diesem Wirkstoff zeigte sich eine Wirkung gegen 6 PAR-Komponenten in der Zellstudie von *Ben Lagha A 2015*. Positiv sind die verschiedenen Angaben zur Wirksamkeit gegen Fn, weiterhin zu den Unterformen von MMP inkl. Beschreibung der Hemmung einer diesbezüglichen Enzymaktivität. Nachteilig bei der Bewertung ist andererseits, dass alle Ergebnisse einer einzigen Veröffentlichung entstammen (*Ben Lagha A 2015*). Relativierend ist ebenfalls anzumerken, dass einige der signifikanten Reduktionen nur bei 20-60% lagen. Hier ist es daher fraglich, ob diese Ergebnisse aus Zellversuchen klinisch überhaupt mit fassbaren Effekten korrespondieren würden.

Diese Situation bewerten wir insgesamt so, dass es gewisse Hinweise auf eine breite Wirksamkeit der Substanz gibt. Mit der vorliegenden Studie ist jedoch vorläufig anzunehmen, dass die erzielbare Aktivitäts-Reduktion teilweise weniger als die Hälfte beträgt.

Vaccinium angustifolium Ait. Extract (BlueCan NV Pure) sollte daher in **Tierversuchen** untersucht werden, um herauszufinden, ob tatsächlich eine Wirksamkeit gegen zahlreiche PAR-Komponenten vorliegt. Wichtig wird dabei sein, auf die tatsächlich

erzielbaren Aktivitäts-Reduktionen zu achten. Zudem sollten Versuche zur Wirksamkeit gegen mehrere PAR-Bakterien³⁸ durchgeführt werden.

***Vaccinium corymbosum* L. (Proanthocyanidine)**

Die Substanz zeigte eine Wirksamkeit gegen 6 Komponenten der PAR. Einige Reduktionen waren ausgeprägt mit Werten zwischen ca. 75 und knapp 94%. Die ausgeprägtesten Reduktionen betreffen die Biofilm-Bildung von **Aa** und die **TNF- α** -Sekretion. Bei diesem Wirkstoff sind die verfügbaren Angaben zu den benötigten Konzentrationen vorteilhaft.

Ein großer Nachteil der vorliegenden Ergebnisse ist jedoch, dass sie nur einer Studie entstammen, die zudem eine reine *in-vitro*-Arbeit war (*Ben Lagha A* 2018). Hinzu kommt, dass das nur gegen das gering pathogene Aa getestet wurde.

Es wäre hingegen sehr problematisch, wenn keine Wirksamkeit gegen die Bakterien der "*Roten Gruppe*" vorliegen sollte.

Insgesamt ist die Einschätzung möglich, dass *Vaccinium corymbosum* L. (Proanthocyanidine) eine Substanz darstellt, deren möglicher Wirksamkeit gegen mehrere PAR-Komponenten nachgegangen werden sollte. Daher sollten weitere **Zellversuche** angeschlossen werden, um herauszufinden, ob die Substanz in der Tat gegen mehrere PAR-Komponenten wirksam ist. Günstig wären weiterhin Untersuchungen zur Frage einer Wirksamkeit gegen andere **PAR-Bakterien** als Aa.

***Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A** zeigte eine Wirksamkeit gegen 6 PAR-Komponenten in der Zellstudie von *Feldman M* 2012. Hier ist die vielfältige Wirksamkeit gegen das zentrale PAR-Bakterium **Pg** als günstig anzusehen. Es fehlen jedoch Angaben zur prozentualen Reduktion der Aktivität bzw. Sekretion der attackierten PAR-Komponenten. Unklar ist auch, wie ausgeprägt die Reduktion im Hinblick auf einen etwaigen klinischen Effekt ist. Ein weiterer Nachteil ist schließlich auch bei dieser Substanz, dass alle Ergebnisse nur einer Studie entstammen.

Zusammengefasst könnte die Substanz eine vielfältige Wirksamkeit gegen mehrere PAR-Komponenten inkl. verschiedener Ansatzpunkte gegen Pg aufweisen. Es sollten jedoch

³⁸ Bis jetzt: Hinweise auf Nutzen gegen Fn.

zunächst weitere **Zellversuche** erfolgen. Hierbei sollte auch die Wirksamkeit gegen andere PAR-beteiligte Bakterien als Pg untersucht werden.

***Vaccinium myrtillus* L.**

Für diesen Wirkstoff fanden sich Hinweise auf Wirksamkeit gegen 10 PAR-Komponenten. Die Ergebnisse entstammen 2 Literaturstudien (*Skoczek-Rubińska A* 2018, *Bunte K* 2019). Daraus folgt einerseits, dass die zugrundeliegenden Arbeiten vor dem Studienzeitraum oder in Journals mit geringem Bekanntheitsgrad veröffentlicht wurden. Andererseits bilden sie als Literatúrauswertung weit mehr als nur zwei Studien ab.

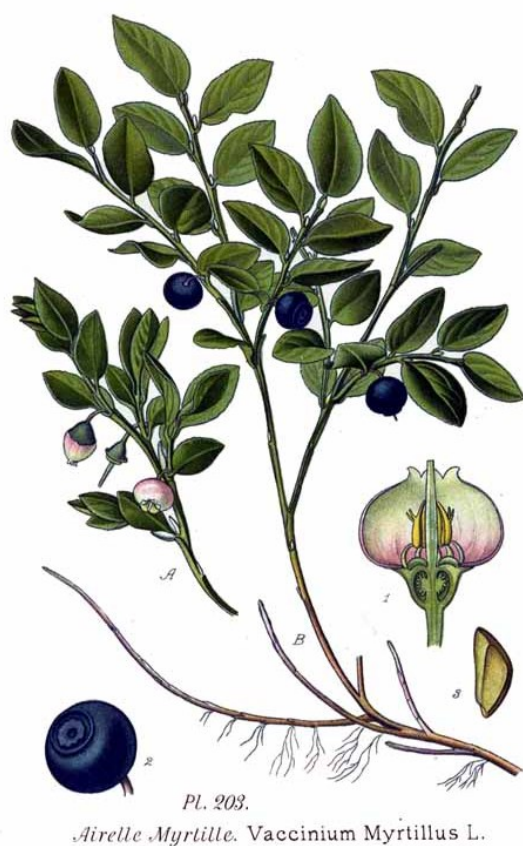


Abbildung 19: *Vaccinium myrtillus* L. (Heidelbeere) (*Amédée Masclef* - *Atlas des plantes de France*. 1891) (gemeinfrei)

Im Ergebnis würden wir diese Lage so bewerten, dass es für *Vaccinium myrtillus* L. insgesamt einen starken Hinweis auf eine Wirksamkeit gegen mehrere PAR-Komponenten zumindest im Zellversuch gibt. Als nächstes sollten daher jeweils **Tierversuche** zur Abklärung der Wirksamkeit erfolgen.

4.3.3 Tests an Menschen

Ca. 10% der Artikel / Tests waren jeweils Humanstudien (15 von 156 Artikeln; 61 von 534 Tests). Angesichts des beschriebenen diffusen Bilds der Testung von Pflanzen / Wirkstoffen erscheinen diese Verhältnisse nachvollziehbar. Zu berücksichtigen ist bei den Tests jedoch, dass 41 Tests aus den Arbeiten von *Rosas-Piñón Y* 2012 und *Ranjarisoa LN* 2016 stammen. Diese stellten „nur“ Befragungen zur Verwendung von Pflanzen bei Beschwerden, die als PAR zu interpretieren waren, in Mexico und Madagaskar dar. Der

Anteil klinischer Studien mit Menschen ist also noch kleiner. Allerdings bleibt es dabei, dass Substanzen zunächst in Zell- und Tierversuchen vielversprechende Ergebnisse zeigen müssen, um für Humanstudien in Frage zu kommen. Erst auf solch gesicherte Datenbasis werden mehr Veröffentlichungen mit Humanversuchen zu erwarten sein.

4.4 PAR-Komponenten

4.4.1 PAR-Bakterien

4.4.1.1 MIC / MBC

Bei **MIC** überwogen Tests zu Pg deutlich; mehr als die Hälfte der entsprechenden Tests entfiel auf Pg (231 von 410 Tests insgesamt). Eine hohe Testzahl gab es außerdem für Fn (105) und Aa (57). Dem entgegengesetzt fanden sich zu Pi und Tf nur wenige Tests und zu Td gar keine Studie.

Bei **MBC** gab es neben Pg (82 Tests) eine höhere Testzahl für Aa und Fn (43 bzw. 33).

Die beobachtete Dominanz von Pg, Fn und Aa ist dadurch zu erklären, dass naheliegender häufig gleichzeitig MIC und MBC getestet wurden (bei Pg 189 von 313 Testungen für MIC bzw. MBC). Das Auftreten von MIC, MBC bezogen auf die PAR-Bakterien einer Studie war also nicht unabhängig. Ergänzt man, dass innerhalb einer Studie häufig noch weitere Untersuchungen an der für MIC und MBC gewählten PAR-Bakterienspezies durchgeführt wurden, bietet dies auch eine Erklärung dafür, dass Untersuchungen an Pg auch im Übrigen dominierten (82 von 122 sonstigen Untersuchungen zu PAR-Bakterien).

Bezüglich der **MIC-/MBC**-Testungen wäre es wünschenswert, zukünftig neben Untersuchungen zu Pg deutlich mehr Tests zu Td und Tf durchzuführen, um zumindest alle Vertreter der roten Gruppe zu erfassen. Dies wäre auch unter dem Aspekt, den PAR-unterhaltenden Biofilm an mehreren Komponenten zu schwächen, folgerichtig.

Für **Rhein** fanden sich in 2 Studien sehr niedrige MICs von 0,78 (*Liao J* 2013) und 2,5 µg/ml (*Azelmat J* 2015). Diese Substanz erscheint daher sehr vielversprechend bezüglich einer Wirkung gegen Pg. Für Rhein sollten daher die nächsten Untersuchungen im **Tierversuch** erfolgen.

Die **MBC** wurde für keinen Wirkstoff gegen ein PAR-Bakterium in mehreren Tests bestimmt. Daher sollte die Bestimmung dieses Werts, der neben der MIC ein klassischer

Parameter zur Bestimmung der Wirksamkeit gegen einzelne Bakterien ist, dringend in mehreren Studien pro Wirkstoff erfolgen.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass fast alle zusammengestellten MIC- und MBC-Werte sich auf **planktonische** Zustände der mittels pflanzlicher Wirkstoffe „attackierten“ PAR-Bakterien bezogen.

Aus ermutigenden Ergebnissen in Untersuchungen an Zellsuspensionen lassen sich jedoch nicht unmittelbar ähnlich starke Effekte beim klinischen Einsatz ableiten:

Bei der **Biofilmbildung** *in vivo* verbinden sich Bakterien nämlich in funktionell günstiger Weise untereinander innerhalb eines extrazellulären Gerüsts, welches an einer Oberfläche haftet („Matrix“). Dieses bilden sie aus im Wirt vorgefundenen Substanzen. Eine Eigenschaft von Biofilmen ist dabei die Verleihung von Schutz gegen den Zutritt von Substanzen, die für die Bakterien giftig sind, wie eben Antibiotika (*Di Bonaventura & Pompilio, 2022*).

Oettinger-Barak et al. konnten dies für Aa vs. eine Kombination von Amoxicillin und Metronidazol zeigen: In ihren Versuchen lag die MIC bei 12 mg/l, der entsprechende Wert für den Biofilm lag jedoch um fast 70% höher bei 20,2 mg/l (*Oettinger-Barak et al., 2013*). Noch deutlich drastischer war das Verhältnis bei Doxycyclin - 0,21 mg/l für die MIC (planktonische Form von Aa), vs. 2,10 mg/l (Faktor 10!) gegen die Biofilm-Form. Die Autoren sahen diese Ergebnisse in Übereinstimmung mit der von ihnen recherchierten Literaturlage. In einem späteren Review wurde sogar eine Relation bis Faktor 1000 genannt (*Luo et al., 2021*). Dies könnte *in vivo* aus Sicht eines Behandlers schließlich deswegen besonders prekär sein, da sich *Oettinger-Barak et al.* außerdem zeigte, dass niedrige Antibiotika-Konzentrationen die Biofilm-Bildung verstärkten.

Vergleichbare Effekte konnten durch andere Autoren auch für den MBC gezeigt werden (*Larsen, 2002*). Zur Vollständigkeit sei hinzugefügt, dass auch etwaige Antibiotika-Resistenzen zwischen Mitgliedern des Biofilms weitergegeben werden können (*Ciofu et al., 2022*).

Als Schlussfolgerung sollte daher bei Wirkstoffen, die aufgrund eines niedrigen MIC / MBC in der planktonischen Form [z. Bsp. aus Tabelle 13 oder Tabelle 14] Kandidaten für die pflanzliche Therapie von PAR sein könnten, zunächst untersucht werden, ob auch der

entsprechende Wert für den Biofilm günstig ist, bevor die Wirkung der Substanz im Tierversuch beobachtet wird.

Allgemein sollte außerdem bei MIC- / MBC-Tests gegen PAR-Bakterien die Testung eines Wirkstoffs gegen mehrere PAR-Bakterien angestrebt werden.

4.4.1.2 *Pg*

Pg war das PAR-Bakterium, gegen das die meisten Tests auf Wirksamkeit gefunden werden konnten.

Besonders interessant und gleichzeitig aussagekräftig sind dabei diejenigen Wirkstoffe, für die mehrere Testergebnisse existieren, die eine Wirksamkeit gegen *Pg* anzeigen, während es gleichzeitig möglichst wenige Ergebnisse gibt, die gegen eine Wirksamkeit des Wirkstoffes gegen das PAR-Bakterium sprechen.

Es gab so viele Wirkstoffe, deren Tests diese Anforderungen erfüllten, dass sogar nur jene diskutiert werden können, die mindestens 3 Testergebnisse mit gefundener Wirksamkeit gegen *Pg* aufwiesen. Dies war bei den folgenden 5 Wirkstoffen der Fall (Tabelle 44):

Tabelle 44: Wirkstoffe mit mindestens 3 Ansatzpunkten gegen *Pg*

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Kategorie	Wirkung / Konzentration (µg/ml)
<i>Liao J</i> 2013	Z	Rhein	Adhäsion an orale Epithelzellen	3,125
<i>Azelmat J</i> 2015	Z		Genexpression fimA	0,125
<i>Azelmat J</i> 2015	Z		Genexpression kgp	0,5
<i>Liao J</i> 2013v	Z		Kollagenase-Aktivität	62,5
<i>Azelmat J</i> 2015	Z		Genexpression rgpA	0,125
<i>Azelmat J</i> 2015	Z		Genexpression hagA und hagB	0,5

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Kategorie	Wirkung / Konzentration (µg/ml)
<i>Azelmat J</i> 2015	Z		Genexpression rgpB	Ausnahme: Keine Reduktion
<i>Ben Lagha</i> <i>A</i> 2017	Z	Theaflavin	Genexpression fimA	50
<i>Ben Lagha</i> <i>A</i> 2017	Z		Adhäsion an orale Epithelzellen	125
<i>Ben Lagha</i> <i>A</i> 2017	Z		Genexpression rgpA	25
<i>Ben Lagha</i> <i>A</i> 2017	Z		Genexpression kgp	50
<i>Liao J</i> 2013	Z	TJ-84 (Daiokanzoto)	Adhäsion an orale Epithelzellen	15,625
<i>Fournier- Larente J</i> 2016	Z		Genexpression fimA	Ab 400 µg/ml; bei 800 um 50,3% / 54,8%
<i>Liao J</i> 2013	Z		Kollagenase- Aktivität	62,5
<i>Fournier- Larente J</i> 2016	Z		Genexpression rgpA	ab 100 µg/ml; bei 800 µg/ml um 74,9 % / 67,6 %
<i>Fournier- Larente J</i> 2016	Z		Genexpression rgpB	ab 100 µg/ml; bei 800 µg/ml um 74,9 % / 67,6 %
<i>Bodet C</i> 2006	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht- dialysierbares Material)	Gingipains und Enzymaktivitäten	Inhibition des Transferrin-Abbaus bei einer Konzentration von 100 µg/ml
<i>Bodet C</i> 2006	Z		Hemmung der Kollagenase- Aktivität	100

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Kategorie	Wirkung / Konzentration (µg/ml)
<i>Labrecque</i> J 2006	Z		Sonstige Ergebnisse	Konzentrationsabhängige Reduktion der Biofilmbildung
<i>Polak D</i> 2013	Z		Adhäsion an orale Epithelzellen	4000 (!)
<i>Polak D</i> 2013	Z		Sonstige Ergebnisse	Inhibition der Proteolyse
<i>Polak D</i> 2013	Z		Sonstige Ergebnisse	Dosisabhängige Behinderung der Co-Aggregation mit Fn (ab 1 mg/ml)
<i>Polak D</i> 2013	Z		Sonstige Ergebnisse	Makrophagen: Verdoppelung des phagozytierten Anteils von Pg
<i>Polak D</i> 2013	Maus		Sonstige Ergebnisse	Abschwächung des PAR-Schweregrades und Reduktion des alveolären Knochenverlustes
<i>Feldman M</i> 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Adhäsion an orale Epithelzellen	Synergistische Hemmung der Adhäsion an orale Epithelzellen (50+2,5)
<i>Feldman M</i> 2012	Z		Sonstige Ergebnisse	Reduktion des Abbaus von Gelatine durch MMP-9 (6,25+2,5)
<i>Feldman M</i> 2012	Z		Hemmung der Kollagenase-Aktivität	Additiv, nicht-synergistisch (6,25+2,5)

Die Inhalte der Tabelle können wie folgt bewertet werden:

- Zu **Rhein** wurden gleich 8 Tests durchgeführt. Allerdings verteilten sie sich auf nur 2 Studien (*Azelmat J* 2015, *Liao J* 2013), die beide Zellarbeiten waren. Die Haupte Erkenntnis ist die gute Senkung der Genexpression verschiedener Gingipains von Pg (Ausnahme: rgpB). Die niedrigste notwendige Konzentration waren dabei 0,125 µg/ml gegen rgpA (*Azelmat J* 2015). Zudem wurde eine Reduktion der fimA-Genexpression (*Azelmat J* 2015) und der Adhäsion an orale Epithelzellen festgestellt (*Liao J* 2013).

Zusammengefasst sollte bei Rhein die Wirksamkeit gegen Gingipains auf der Stufe von Zellarbeiten als gesichert angesehen werden. Daher sind als nächstes **Tierstudien** sinnvoll, um etwaige klinische Wirkungen abschätzen zu können.

- Die 3 Tests zu **Theaflavin** entstammen aller einer Zellarbeit (*Ben Lagha A* 2017). Alle zeigten eine Wirksamkeit gegen die Genexpression (fimA, rgpA, kgp). Die niedrigste erforderliche Konzentration waren 25 µg/ml für RgpA.

3 Ergebnisse, die eine Wirksamkeit der Substanz zeigten, sind zwar einerseits ein deutlicher Hinweis auf eine Hemmung der Genexpressionen von Pg. Andererseits sind Ergebnisse aus nur einer Studie, die zudem auch eine Zellarbeit war, zu wenig, um schon von einer entsprechenden Wirkung auszugehen.

Für Theaflavin sind daher weitere **Zelluntersuchungen** bezüglich der Hemmung von Gingipain- und fimA-Expression wünschenswert.

- Es gab 5 Tests zu **TJ-84** (Daikanzoto) aus 2 Zellstudien (*Fournier-Larente J* 2016, *Liao J* 2013). Die Autoren konnten Hemmungen in funktioneller (Kollagenase-Aktivität, Adhäsion an orale Epithelzellen) wie auch auf genetischer Ebene feststellen (rgpA, rgpB, fimA). Diese Substanz sollte zunächst in weiteren **Zelluntersuchungen** überprüft werden. Im Falle der Bestätigung der bisherigen Ergebnisse sind im Anschluss **Tierversuche** mit dieser Substanz sinnvoll.

- Bei **Vaccinium macrocarpon Aiton (nicht-dialysierbares Material)** fanden sich bezüglich Pg 8 Tests aus 3 Artikeln (*Polak D* 2013, *Labrecque J* 2006, *Bodet C* 2006). Davon waren 7 Zellversuche.

In der Arbeit von *Bodet et al.* wurde die Hemmung der Kollagenase-Aktivität untersucht. Hier fand sich eine 30%ige Hemmung bei einer Konzentration von 50mg/ml, und eine vollständige Hemmung bei einer Konzentration von 100 µg/ml

(Bodet C 2006). Auch Polak 2013 beschrieb passend hierzu eine Hemmung der Proteolyse. Diese Ergebnisse werten wir als Hinweise auf eine Kollagenase-Hemmung gegen Pg im Zellversuch.

Die übrigen 6 Versuche untersuchten jeweils einzelne Aspekte. Diese sollten zur Kenntnis genommen werden, stellen aber keine belastbaren Ergebnisse dar. Insgesamt sind für diesen Wirkstoff bezüglich seiner PG-Wirkung weitere **Zelluntersuchungen** zu fordern.

- *Vaccinium macrocarpon* Aiton (**Polyphenole**) (weitere Tierversuche) wurde oben schon [angesprochen](#).
- Für *Vaccinium macrocarpon* Aiton (**Typ-A-Proanthocyanidin**) + **Licochalcon A** gab es zwar 3 Tests mit Ergebnissen einer Wirksamkeit gegen Pg. Da diese Tests allerdings einer Studie entstammten (Feldman M 2012; Zellarbeit), gab es für jeden einzelnen Ansatzpunkt letztlich nur ein positives Testergebnis. Aus dieser Datenlage können keine gesicherten Erkenntnisse abgeleitet werden. Auch hier sind daher zunächst weitere **Zellstudien** zu empfehlen.

In der Tabelle nicht aufgeführt wird **Malus Mill. (Polyphenole)**, weil es zum exakten Wirkstoff nur ein Ergebnis gab (Inaba H 2006). In dieser Zell-Untersuchung wurde zum einen eine Hemmung von Kgp, in schwächerem Ausmaß auch eine von Rgp, gefunden, zum anderen ein Schutz vor der Zelltoxizität von Pg. Letzterer bestätigte sich in derselben Veröffentlichung bei der Untersuchung der *high molecular weight fraction* der Substanz. Andererseits ließ sich bei der *low molecular weight fraction* kein Schutz vor Zelltoxizität nachweisen. Zusammenfassend erscheint möglich, dass *Malus* Mill. zellschützende Eigenschaften gegenüber Angriffen von Pg verleihen könnte. Hier sind jedoch zunächst weitere **Zelluntersuchungen** erforderlich.

Eine auf den ersten Blick naheliegende weitere Gruppierung der Wirkstoffe nach Angriffspunkten gegen Pg unterbleibt hier bewusst. Denn für eine etwaige entsprechende klinische Anwendung müssten dann verschiedene Wirkstoffe zu einer Art "Cocktail" kombiniert werden. Zu diesem Konzept liegen aus der Allgemeinmedizin insbesondere für kardiovaskuläre Erkrankungen zwar durchaus positive Studienergebnisse vor (Castellano et al., 2022; Ibraheem & Goldstein, 2020; Wald & Morris, 2014), sein praktischer Einsatz wird aber bisher durchaus skeptisch bewertet (Floyd & Wierzbicki,

2020; Muscente & De Caterina, 2016; Roy et al., 2017; Sanz & Fuster, 2011) [zustimmend: (Liu et al., 2015)]. Außerdem ist nicht sicher, ob solche Ansätze zu mehr unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen (Bahiru et al., 2017; Castellano et al., 2014; Huffman et al., 2014), oder nicht (Coca et al., 2017). Entsprechende therapeutische Versuche für PAR sind uns nicht bekannt. Hier müsste ggf. erst allgemein untersucht werden, ob dies in der Parodontologie evtl. anders sein könnte.

4.4.1.3 Andere

Als Vorbemerkung ist einschränkend zu erinnern, dass Aa zumindest bei der chronischen PAR älterer Patienten keine hohe Pathogenität aufweist. Bei Vorliegen einer Parodontitis stellt es v. a. eine Säule für einen Biofilm, der parodontopathogene Bakterien enthält, dar (Fine et al., 2019). Eine relevante eigene Pathogenität hat es allerdings bei der PAR jüngerer Patienten und bei der aggressiven Krankheitsvariante (Haubek & Johansson, 2014; Kriswandini et al., 2020). Im Übrigen wird es jedoch auch bei etwa der Hälfte der parodontal Gesunden gefunden (Dogan et al., 2016).

Der einzige Wirkstoff, der in mehreren Studien eine Wirksamkeit gegen Aa zeigte, war **Salvadora persica L.** Dies war der Fall in einer Zell- und in einer Humanstudie (Al-Otaibi M 2004; Groppo FC 2008).



Abbildung 20: *Salvadora persica* L. (Zahnbürstenbaum) (Illustration) (William Roxburgh (1751-1815)) (gemeinfrei)

Dies sind noch zu wenige Daten, um einen klinischen Einsatz am Menschen zu empfehlen. Hierbei wären zunächst einige

Tierversuche

sinnvoll, um etwaige Nebenwirkungen vor einer intensiveren

Testung an Menschen erkennen zu können. Eine relevante Toxizität

ist bei dieser, generell gut untersuchten Substanz (*Al-sieni*, 2014; *Alaraj et al.*, 2021; *Elmhalli et al.*, 2019) allerdings unwahrscheinlich.

Im Anschluss sind für *Salvadora persica* L. weitere Humanstudien zu empfehlen, die die bisher gefundene Wirksamkeit gegen Aa untersuchen.

Als Schlussfolgerung aus der im Ergebnisteil referierten Arbeit von *Ben Lagha A* 2018 sollte ***Vaccinium corymbosum* L. (Proanthocyanidine)** in weiteren **Zellstudien** auf eine Wirksamkeit gegen Aa untersucht werden.

Zu Fn lagen zwar noch immerhin 11 Studien mit detaillierten Tests vor. Diese untersuchten jedoch jeweils unterschiedliche Wirkstoffe, so dass hieraus keine weiterführenden Erkenntnisse resümiert werden können. Bei Pi und Td ist diese Situation mit 3 bzw. 4 Tests noch eindeutiger stimmt. Zu **Fn**, **Pi** und **Td** sollten daher zunächst deutlich mehr **Zellarbeiten** durchgeführt werden, wobei alle potenziell in Frage kommenden Wirkstoffe verwendet werden können.

Für Pi (*Mehta VV* 2014) und Td (*Bodet C* 2006, *Song SE* 2003, *Mahendra J* 2017) gab es bisher pro Wirkstoff jeweils nur eine Untersuchung. Hier müssen zunächst **Zellversuche** in ausreichender Zahl erfolgen, um Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Bereits weiter oben wurden diskutiert:

- *Vaccinium angustifolium* Ait. Extract (BlueCan NV Pure) (weitere Tierversuche zu [FN](#))
- Dort ebenso auf *Vaccinium corymbosum* L. (Proanthocyanidine) (weitere Zellversuche zu Aa)
- *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Polyphenole) (Tierversuche zu [Fn](#))

4.4.2 Osteoblasten und Osteoklasten

Zu Osteoblasten gab es insgesamt nur 4 Studien mit ebenso vielen Wirkstoffen. Aus dieser Lage lassen sich keine Erkenntnisse gewinnen. Daher können für beliebige, vielversprechende Wirkstoffe jeweils **Zellversuche** empfohlen werden.

Für Osteoklasten gab es immerhin 5 Zellversuche und 11 Tierstudien. Wie aus ersichtlich, hatten hier 2 Wirkstoffe in jeweils 2 Tests eine Wirkung gegen Osteoklasten:

- Für **Nobiletin** fand sich *in-vitro* (Tominari T 2012) wie im Mausmodell (Palaska I 2013) eine Unterdrückung der Osteoklastenproduktion. Wir bewerten die beiden Studien so, dass sie Hinweise auf eine erfolgreiche Unterdrückung der Osteoklastenproduktion durch Nobiletin geben. Andererseits ist eine erfolgreiche Testung an Tieren noch zu wenig, um bereits Humanstudien zu empfehlen. Daher sollten hier zunächst weitere **Tierversuche** erfolgen.
- **Tangeretin** wurde in denselben Arbeiten untersucht. Beide Veröffentlichungen beschrieben eine Reduktion der Osteoklastenzahl. Diese Situation werten wir als ersten Hinweis auf eine entsprechende Wirkung von Tangeretin. Auch für diesen Wirkstoff schlagen wir daher weitere **Tierversuche** vor.

Piascledine 300 [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift] wies zwar ebenfalls zwei Studien auf, wurde nämlich in zwei schon bei der Diskussion der Interleukine beschriebenen Rattenexperimenten der Arbeitsgruppe um Oliveira getestet (Oliveira GJ 2016, Oliveira GJ 2017). Hier waren die Ergebnisse allerdings gemischt:

In der ersten Studie (Oliveira GJ 2016) erfolgte die Induktion einer PAR, welche dann mit Piascledine 300 behandelt wurde. Im Ergebnis war zum einen die Osteoklastenzahl bei den Tieren, die ab dem Tag der PAR-Induktion mit der Substanz behandelt wurden, 15 Tage danach niedriger gegenüber der Kontrolle. Zum anderen lag sie in der Gruppe, die erst ab 7 Tage nach der PAR-Induktion behandelt worden waren, an allen Messzeitpunkten unter jenen der Kontrollgruppe sowie der Gruppe, die bereits ab 7 Tage vor der PAR-Induktion mit Piascledine 300 behandelt worden waren.

Unklar ist dabei, wieso die längere Gabe, also vor der PAR-Induktion, ein schlechteres Ergebnis erbrachte als die mit Beginn der Anwendung am Tag der PAR-Induktion oder sogar später. Die Autoren diskutieren zwar hierzu direkt keine Erklärung. Bezogen auf die ähnlichen Ergebnisse beim Verlauf des Knochenvolumens kommt aber ihrer Meinung nach als Erklärung in Frage, dass der Wirkstoff bei der früher beginnenden Applikation zu einer Immunsuppression geführt haben könnte, während die PAR-induzierenden Ligaturen noch *in situ* waren. Dies hätte also die Bedingungen für einen stärkeren Knochenabbau verbessert. Ähnliche Phänomene seien auch in anderen Studien aufgetreten.

Es könnte sich außerdem um ein statistisches Artefakt aufgrund multiplen Testens handeln: In der Studie wurden 4 Gruppen bezüglich 9 verschiedener Parameter untereinander statistisch getestet. Allein daraus ergeben sich 54 Testdurchgänge auf Unterschiedlichkeit³⁹. Bei der üblichen, auch hier zur Anwendung gekommenen Signifikanzgrenze von $p = 0,05$ war daher bereits zufällig in einem von 20 Tests ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erwarten, also ohne dass ein echter Unterschied zwischen den Gruppen vorgelegen hätte (Victor *et al.*, 2010).

In der zweiten Studie (Oliveira *GJ* 2017) war der Versuchsaufbau ähnlich, allerdings erfolgte hier eine SGI-Behandlung: Ratten wurden in 3 Verum- und 1 Kontrollgruppe untersucht. Die Behandlung setzte frühestens mit dem Tag der PAR-Induktion ein. Nach der PAR-Induktion wurde eine SGI-Behandlung durchgeführt, und zwar 7 Tage später. In dieser Arbeit fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Diese Ergebnisse relativieren den schwachen Hinweis auf Wirksamkeit von Piascledine 300 gegen Osteoklasten weiter. Zur Klärung der Relevanz der erläuterten Studienergebnisse sollten daher zunächst weitere **Zellversuche** angestrebt werden sollten. Sollten diese positive Ergebnisse erbringen, könnten weitere Tierversuche erfolgen. Bei diesen sollte der Behandlungsbeginn relativ zur SGI zeitlich variiert werden.

Die übrigen Wirkstoffe wurden nur jeweils einmal getestet. Hier sollten daher jeweils zunächst Zellstudien erfolgen.

4.4.3 Osteoprotegerin

Zu OPG gab es insgesamt nur 5 Tests mit ebenso vielen Substanzen. Hieraus lassen sich keine Schlussfolgerungen ziehen. Es sollten weitere **Zellversuche** mit interessanten Wirkstoffen erfolgen.

Festgehalten werden kann bis jetzt, dass die Ergebnisse von Pei *Z* 2013 zu Icariin und Saglam *M* 2015 zu *Rhus coriaria* L. vielversprechend sind, weil beide Studien sowohl eine Erhöhung von OPG als auch, passend hierzu, eine Reduktion des Quotienten

³⁹ $[(4*3)/2]*9=54$.

RANKL/OPG feststellten. Die Arbeit *Saglam M* 2015 stellte zudem bereits einen Tierversuch da.

4.4.4 Zytokine

4.4.4.1 IL-1 β

Auffällig ist, dass es hier zwar 27 Zell- und 13 Tierversuche gab, aber nur eine Humanstudie. Dies überrascht angesichts der bekannten zentralen Rolle von IL-1 β bei der PAR [(*Jiang et al.*, 2013; *McDevitt et al.*, 2003; *Nedzi-Gora et al.*, 2017; *Pani et al.*, 2021a) verneinend allerdings: (*Nedzi-Gora et al.*, 2020)].

Mehrere Tests fanden sich für Piascledine 300 [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift], Resveratrol und Rosmarinsäure:

- Bezüglich **Piascledine 300** [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift] konnten zwei Tierversuche gefunden werden (*Oliveira GJ* 2016, *Oliveira GJ* 2017), die den Einfluss auf die mRNA-Expression untersuchten. In der ersten Studie (*Oliveira GJ* 2017) wurden 4 Gruppen gebildet. Neben der unbehandelten Kontrollgruppe wurde bei 3 Gruppen jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach einer PAR-Induktion mit der Piascledine-300-Behandlung begonnen und bis 7, 15 und 30 Tage nach der Induktion fortgesetzt. In dieser Studie, also mit SGI, ließen sich keine Unterschiede feststellen. Eine Wirksamkeit der Substanz fand sich nur in der anderen Studie, in der lediglich eine PAR-Induktion ohne SGI durchgeführt worden war (*Oliveira GJ* 2016). Dies spricht dafür, dass die Ergebnisse entweder zufällig waren oder der Effekt der SGI jenen der pflanzlichen Medikation stark überlagerte. Letzteres ist ohne weiteres plausibel, weil eine mechanische Reinigung der PAR-Taschen verlässlich und quasi unmittelbar wirkt. Selbst in der für einen etwaigen Nutzen von Piascledine 300 am besten geeigneten Gruppe der Studie von (*Oliveira GJ* 2017), nämlich jener, die vom Tag der PAR-Induktion 7 Tage bis zur SGI behandelt wurde, ist hingegen schwer vorstellbar, dass diese Therapie einen Nutzen hätte haben sollen, der über den der im Anschluss durchgeführten SGI hätte hinausgehen können. Insgesamt ist es daher plausibel, dass Piascledine 300 lediglich in der "Nur-PAR"-Studie (*Oliveira GJ* 2016) eine Wirksamkeit zeigte. In der klinischen Behandlung von Menschen ist aber bis auf weiteres nicht damit zu rechnen, dass die

mechanische subgingivale Therapie durch eine Medikamenteneinlage ersetzt würde. Dazu ist sie zu etabliert. Insofern war die Studie, die eine Wirkung zeigte, aus klinischer Sicht wenig realitätsnah. Daher steht einerseits letztlich die Studie, die keine Wirksamkeit von Piascledine 300 fand, im Vordergrund. Angesichts von nur zwei Studien kann andererseits festgehalten werden, dass die Substanz bisher zu wenig untersucht worden ist. Hier sind daher weitere **Tierversuche** zu empfehlen.

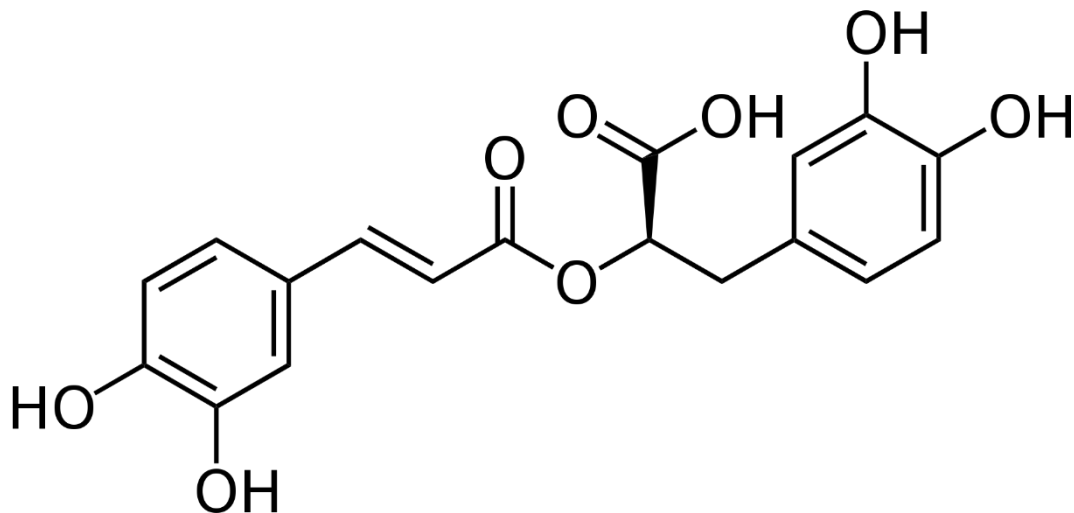


Abbildung 21: Strukturformel von Rosmarinsäure (*Calvero. - Selfmade with ChemDraw.*) (gemeinfrei)

- **Resveratrol** zeigte in zwei Zellstudien (*Horie N 2014, Rizzo A 2012*), einer Ratten-Untersuchung (*Corrêa MG 2017*) und einer Mausstudie (*Zhen L 2015*) Reduktionen der Sekretion bzw. der mRNA-Expression von IL-1 β . Andererseits fanden sich in 2 Studien an Ratten keine Reduktionen (*Casati MZ 2013, Ribeiro FV 2017*). Verglichen mit der Zahl von Ergebnissen bezüglich anderer Wirkstoffe und PAR-Beteiligter ist die Studienlage zu IL-1 β bei Resveratrol also gut, allerdings sind die Ergebnisse gemischt. Man kann daher hier davon ausgehen, dass Resveratrol womöglich eine gewisse Reduktion der IL-1 β -Produktion bewirken könnte, jedoch ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht von einer durchschlagenden Wirksamkeit auszugehen. Dieser Wirkstoff sollte bezüglich IL-1 β daher in **Humanstudien** untersucht werden, sofern er anlässlich anderer PAR-Komponenten **ohnehin** untersucht werden soll. Eine selbständige Untersuchung

der Wirksamkeit zur Reduktion von IL-1 β durch Resveratrol erscheint hingegen übertrieben.

- Für **Rosmarinsäure** ergab sich in einer Zellarbeit (*Zdarilová A 2009*) und einer Literaturstudie (*Bunte K 2019*) eine Reduktion von IL-1 β . Diese Ergebnisse können als Hinweis auf eine Anti-IL-1 β -Wirkung dieses Wirkstoffes aufgefasst werden, und sollten in **Tierversuchen** verifiziert werden.

Ginkgo biloba L. schließlich zeigte zwar eine Wirksamkeit im Humanversuch, wurde allerdings nur in einer Studie (*Cheng Q 2014*) getestet. Hier ist aktuell noch nicht von einer therapeutischen Wirksamkeit auszugehen, so dass weitere Untersuchungen an **Menschen** sinnvoll sind.

Allgemein sind für IL-1 β deutlich mehr **Humanstudien** wünschenswert.

4.4.4.2 IL-6

Aus den Ergebnissen zu dieser PAR-Komponente (Tabelle 53 im Tabellenhang) lassen sich 4 Wirkstoffe filtern, die mindestens 2 Testergebnisse mit Nachweis einer Wirkung zeigten (Tabelle 45):

Tabelle 45: Wirkstoffe, die in mindestens 2 Tests IL-6 reduzierten.

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis zu IL-6
<i>Choi EY</i> 2015	Z	Kaffeesäurephenethylester	Pi: Konzentrationsabhängige Reduktion der LPS-induzierten mRNA-Expression ab einer Konzentration von 0,5 μ M
<i>Li L</i> 2016	Z	Kaffeesäurephenethylester	hGF: Dosisabhängige Hemmung der LPS-induzierten Produktion
<i>Oliveira GJ</i> 2016	T	Resveratrol	Reduktion der mRNA-Expression im parodontalen Gewebe
<i>Chin YT</i> 2016	Z	Resveratrol	hGF: Reduktion der durch Pg-LPS-induzierten mRNA-Expression (p<0,001)
<i>Tamaki N</i> 2014	T	Resveratrol	Reduktion der mRNA-Expression

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis zu IL-6
Zhen L 2015	T	Resveratrol	PAR durch Pg / Diabetes-mellitus-Typ 2-Modell Maus: Reduktion der mRNA-Expression in gingivalem Gewebe und der LPS-induzierten mRNA-Expression in gingivalen Epithelzellen
Rizzo A 2012	Z	Resveratrol	LPS von Pg-exponierte hPDLs: Reduktion nach 72 h ab einer Konzentration von 25 µM Dosisabhängige Reduktion der mRNA-Expression
Lee BA 2013	T	Resveratrol	Ausnahme: "Ratte + inhalatives Rauchen": kU
Zdarilová A 2009	Z	Rosmarinsäure	Inhibition der LPS-induzierten Erhöhung
Choi EY 2015	Z	Rosmarinsäure	Reduktion der Freisetzung
Bunte K 2019	L	Rosmarinsäure	Reduktion
Feldman M 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen: Reduktion der Sekretion
Bunte K 2019	L	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	Reduktion: Sekretion: IL-6, IL-1β-stimuliertes IL-6, IL-17 stimuliertes IL-6

- Zu **Kaffeesäurephenethylester** fanden sich 2 Tests mit positiven Ergebnissen (Li L 2016, Choi EY 2015). Die Substanz zeigte in einem Test eine Hemmung der Sekretion, im anderen eine Reduktion der mRNA-Expression. Die gefundene Wirksamkeit und Kaffeesäurephenethylester sollte in weiteren **Zellstudien** bestätigt werden. Im Anschluss wären **Tierversuche** sinnvoll.

- Für **Resveratrol** lagen 6 Tests vor. 4 Tests waren Tierversuche (*Lee BA* 2013, *Oliveira GJ* 2017, *Tamaki N* 2014, *Zhen L* 2015), 2 waren Zellversuche (*Chin YT* 2016, *Rizzo A* 2012). 5 Tests zeigten eine Reduktion der mRNA-Expression, ein Test eine Reduktion der Sekretion von IL-6 (*Rizzo A* 2012), und ein Test keinen Unterschied (*Lee BA* 2013). Bei dieser Lage kann die Reduktion der mRNA-Expression von IL-6 für Tierversuche als gesichert angenommen werden. Die Wirkung von Resveratrol gegen IL-6 sollte daher nach den positiven, zahlreichen Tests aus Zell- und Tierversuchen jetzt im **Menschen** überprüft werden.
- **Rosmarinsäure** wurde in 3 Tests überprüft (*Zdarilová A* 2009, *Ehrnhöfer-Ressler MM* 2015, *Bunte K* 2019). Zwei davon (*Zdarilová A* 2009, *Bunte K* 2019) zeigten eine Reduktion der Sekretion. Dieses Ergebnis spricht für eine Wirksamkeit gegen IL-6. Zu beachten ist zwar, dass es sich bei den Studien um 2 Zellarbeiten und eine Literaturanalyse handelte. Dies ist zu wenig, um bereits von der Wirksamkeit gesichert auszugehen. Der nächste Schritt, also die Testung in **Tierversuchen**, halten wir aber für vertretbar.
- Zu ***Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)** fand sich eine Literaturstudie mit Hinweis auf Reduktion der Sekretion (*Bunte K* 2019). Dieses Ergebnis ist auch insofern besonders interessant, als dass die Reduktion auch bei Stimulation von IL-6 mit anderen Interleukinen (IL-1 β , IL-17) erhalten blieb. Zum anderen gibt es eine weitere Zellstudie, die ebenfalls eine Reduktion der Sekretion beschrieb (*Feldman M* 2012). Deswegen sollten weitere **Zellstudien** durchgeführt werden, um herauszufinden, ob *Vaccinium macrocarpon* Aiton und / oder sein Typ-A-Proanthocyanidin zu einer Reduktion der IL-6-Sekretion führen könnten.

Ergänzung: Zu **Piascledine 300** [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift] fanden sich 2 Tests einer Arbeitsgruppe in Form von Tierstudien (*Oliveira GJ* 2016, *Oliveira GJ* 2017). Eine Untersuchung davon fand jedoch keine Wirksamkeit (*Oliveira GJ* 2017). In der anderen Arbeit fand sich eine Reduktion von IL-6 bei Applikation der Substanz ab demselben Tag wie die PAR-Induktion oder bei Gabe eine Woche später, verglichen mit der Gabe ab eine Woche vor PAR-Induktion und der Kontrollgruppe.

Eine Hypothese der Autoren für dieses, auf den ersten Blick überraschenden Ergebnisse wurde bereits für [Osteoklasten](#) erläutert.

Zu beachten ist hierbei auch noch mal, dass IL-6, wie in der Einleitung erläutert, nicht ausschließlich proentzündliche Wirkungen hat. Dies könnte insbesondere die Ergebnisse der Studie aus 2017, bei der eine SGI durchgeführt wurde, beeinflusst haben. Insgesamt gehen wir hier nur von einem sehr schwachen Hinweis auf eine etwaige Wirksamkeit der Substanz aus. Für Piascledine 300 [*Persea americana* Mill. + Glycine max (L.) Merr. unverseift] sind weitere **Tierversuche** erforderlich, um eine etwaige Wirkung gegen IL-6 bestätigen zu können.

4.4.4.3 IL-8

Aus Tabelle 54 lässt sich erkennen, dass es bei 3 Wirkstoffen mehrere Tests mit Wirkungsnachweis ohne widersprüchliche andere Tests gab, und zwar für *Houttuynia cordata* Thunb., Resveratrol und *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin):

- Für ***Houttuynia cordata* Thunb.** ergab sich in zwei Zellstudien eine Reduktion der mRNA-Expression (Feldman M 2012) bzw. der Produktion (Sekita Y 2016). Hier sind als nächstes **Tierversuche** vertretbar. Darüber hinaus sollten noch mehr Zellversuche durchgeführt werden, die die Hinweise auf Reduktion der IL-8-Produktion weiter belegen könnten.
- Für **Resveratrol** lagen Zelltests (Rizzo A 2012) sowie ein Tierversuch (Zhen L 2015) vor. Beide Untersuchungen ergaben eine Reduktion der mRNA-Expression. Die Zellarbeit zeigten darüber hinaus eine Reduktion der Produktion. Hier sollten sowohl **Zell-** als auch Tierversuche angeschlossen werden.
- Für ***Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)** fand sich in einer Zellstudie (Feldman M 2012) eine Reduktion der IL-8-Sekretion, außerdem wurde in einer Literaturschau über eine Wirksamkeit berichtet (Bunte K 2019). Hier würden wir weitere **Zellversuche** empfehlen.

4.4.4.4 IL-10 und IL-12

Für **IL-10** ist bei ***Malva sylvestris* L.** das Bild in den Zellversuchen aus der Studie von (Benso B 2015) zwar insofern eindeutig, als dass nur der Chloroform-Extrakt, und dort auch nur hinsichtlich der Gen-Expression zu einer Reduktion führte. Bei IL-10 besteht allerdings, wie in der Einleitung erläutert, die Besonderheit, dass das Zytokin zwar einerseits in einer PAR-Läsion erhöht ist - so gesehen wäre eine Reduktion therapeutisch

anzustreben. Andererseits wird der Substanz aber eine Anti-Osteoklasten-Wirkung zugeschrieben. Dies wäre im Rahmen einer PAR hingegen vorteilhaft. Insofern sind auch jedenfalls weitere Untersuchungen über die Effekte von IL-10 im Rahmen von PAR anzustreben. Deshalb sind für diese Substanz weitere **Zelluntersuchungen** anzuraten.

Auch für ***Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel** sind **Zellversuche** sinnvoll. Hierbei sollte auch auf etwaige toxische Wirkungen angesichts der Informationen aus der Arbeit von *Casarin et al.* geachtet werden.

Für **IL-12** können angesichts nur einer gefundenen Studie keine Rückschlüsse gezogen werden. Hier sind zunächst weitere Zelluntersuchungen mit verschiedenen Wirkstoffen erforderlich.

4.4.4.5 RANKL

Bei RANKL wurde nur **Piascledine 300 [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift]** in mehreren Tests untersucht, und zwar in den schon mehrfach erwähnten „Rattenstudien“ *Oliveira GJ* 2016 und *Oliveira GJ* 2017. Beide fanden eine Reduktion der mRNA-Expression; die Arbeit aus 2016 zusätzlich eine Reduktion der Sekretion. Wir bewerten diese Ergebnisse als Hinweise auf eine Reduktion von RANKL durch Piascledine 300 in Tests mit Ratten. Hier sind als nächstes **Humanstudien** möglich.

4.4.4.6 TNF- α

Hier ist zunächst auffällig, dass es zwar 43 Tests gab (Tabelle 55), sich aber aus den Ergebnissen nur 3 Substanzen mit mehreren Tests filtern lassen (Tabelle 46) :

Tabelle 46: TNF- α , Wirkstoffe mit mehreren Tests

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis / benötigte Konzentration	Wirkung
<i>Oliveira GJ</i> 2017	Ratte	Piascledine 300 [<i>Persea americana</i> Mill. + <i>Glycine max</i> (L.) Merr. unverseift]	PAR-Induktion für 7 Tage, dann SRP, Analyse nach 7, 15 und 30 Tagen; Therapie mit Piascledine 300; 4 Gruppen: Therapie ab PAR-Induktion (I), ab SRP (II), ab 7 Tagen nach	Nein

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis / Konzentration	benötigte Wirkung
			SRP (III); NaCl (Kontrolle) (IV). Keine Unterschiede über alle Gruppen bezüglich der mRNA- Expression	
<i>Oliveira</i> GJ 2016	Ratte	Piascledine 300 [Persea americana Mill. + Glycine max (L.) Merr. unverseift]	4 Gruppen: Kontrolle (CTR), tägliche Behandlung ab 7 d vor (ASU/-7) / am Tag der PAR- Induktion (ASU/0) / 7 d danach (ASU/+7) bis 7, 15 und 30 Tage (Zahlen in Klammern; fehlende Angaben: alle Tage) nach Ligatur-Entfernung (erfolgte 7d nach PAR-Induktion): mRNA-Expression: kU	Nein
<i>Chin</i> YT 2016	Z	Resveratrol	hGF: Reduktion der durch Pg- LPS-induzierten mRNA- Expression	Ja
<i>Rizzo</i> A 2012	Z	Resveratrol	LPS von Pg-exponierte hPDLCs: Reduktion nach 72h ab einer Konzentration von 25 µM Dosisabhängige Reduktion der mRNA-Expression	Ja
<i>Zhen</i> L 2015	Maus	Resveratrol	PAR durch Pg / Diabetes- mellitus-Typ 2-Modell: Unterdrückung der mRNA- Expression in gingivalem Gewebe und der LPS- induzierten mRNA-Expression in gingivalen Epithelzellen	Ja

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis / Konzentration	benötigte	Wirkung
<i>Corrêa MG 2017</i>	Ratte	Resveratrol	Keine Veränderung der Konzentration		Nein
<i>Ribeiro FV 2017</i>	Ratte	Resveratrol	Inhalatives Rauchen: kU		Nein
<i>Zdarilová A 2009</i>	Z	Rosmarinsäure	Inhibition der LPS-induzierten Erhöhung		Ja
<i>Bunte K 2019</i>	L	Rosmarinsäure	Reduktion		Ja

Piascledine 300 wurde in den zu RANKL bereits beschriebenen Rattenstudien der Arbeitsgruppe um *Oliveira* getestet (*Oliveira GJ 2017, Oliveira GJ 2016*). In beiden Tests fanden sich keine Unterschiede bezüglich der mRNA-Expression zur jeweiligen Kontrollgruppe. Dies werten wir als deutlichen Hinweis auf die Wirkungslosigkeit von Piascledine 300 gegen TNF- α . Daher sollten bezüglich der Wirkung auf TNF- α mit Piascledine 300 **keine weiteren** Studien erfolgen. Allenfalls könnte der Parameter bei Studien, die aus anderen Gründen durchgeführt werden sollen, ergänzend bestimmt werden.

Resveratrol wurde diesbezüglich in drei Tierversuchen getestet, und zwar zwei Rattenstudien (*Corrêa MG 2017, Ribeiro FV 2017*) und einer Arbeit mit Versuchen an Mäusen (*Zhen L 2015*). Außerdem fanden sich zwei Zellarbeiten (*Chin YT 2016, Rizzo A 2012*).

Der Tierversuch von *Zhen L 2015* und beide Zellstudien ergaben eine Reduktion der TNF- α -mRNA-Sekretion oder der Produktion. Die beiden anderen Arbeiten konnten andererseits keine Wirksamkeit feststellen. Die Studie von *Ribeiro et al.* wies dabei insofern ein spezielles Design auf, als dass die PAR durch inhalatives Rauchen verstärkt wurde.

Wir werten die Studienlage so, dass sie trotz einiger Tierversuche widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Reduktion von TNF- α enthält. Dies spricht am ehesten dafür,

dass die Wirksamkeit gegen TNF- α zwar grundsätzlich vorhanden sein mag, aber nur unter bestimmten Bedingungen auftritt und / oder eher schwach ausgeprägt ist. Für Resveratrol sind daher zwar einerseits weitere eigenständige Studien zur Bestimmung der Wirksamkeit gegen TNF- α **nicht mehr** sinnvoll, weil nur eine mäßige oder auf bestimmte Situationen beschränkte Wirkung anzunehmen ist. Andererseits ist Resveratrol der Wirkstoff, der am nächsten zum klinischen Einsatz an Patienten steht. Es sind daher aus anderen Gründen noch zahlreiche Humanstudien zu erwarten. Insofern könnte dann je nach Möglichkeiten der Studien die Wirksamkeit gegen TNF- α doch ergänzend untersucht werden.

Zu **Rosmarinsäure** sei verwiesen auf die Ausführungen im Kapitel „Wirkstoffe mit mindestens 3 Tests“ (Empfehlung: weitere Zellversuche).

4.4.5 MMP

Hier wurde für ***Kaempferia pandurata* Roxb.** zwar in zwei Studien der Arbeitsgruppe um *Yanti* eine Wirksamkeit gegen MMPs gefunden, und zwar sowohl bezüglich der mRNA-Expression als auch der Produktion (*Yanti* 2010, *Yanti* 2009b). Allerdings handelte es sich hierbei einmal um MMP-2, einmal um MMP-9, so dass aus den Ergebnisse nur eingeschränkt gemeinsame Schlussfolgerungen gezogen werden können. Hier sind weitere ***in-vitro***-Untersuchungen zur Hemmung von MMPs inkl. MMP-2 und MMP-9 sinnvoll.

Für ***Lupinus albus* L.** ergab sich in zwei Zell-Studien *Gaultier* eine Reduktion (*Gaultier F* 2003, *Gaultier F* 2005) von MMP. In der Studie aus 2003 wurden hierbei MMP-1, -2 und -9 untersucht (*Gaultier F* 2003). In der anderen Studie der Arbeitsgruppe (*Gaultier F* 2005) war jedoch nicht klar, welche MMP-Subtypen genau in den Arbeiten analysiert wurden. Diese Situation sehen wir als ersten Hinweis darauf, dass diese Substanz MMPs reduziert. *Lupinus albus* L. sollte daher in weiteren **Zellversuchen** auf eine Reduktion von MMPs untersucht werden. Tierversuche sind auch schon sinnvoll, sofern diese Untersuchungen in Studien stattfinden, in denen auch andere Fragestellungen beantwortet werden sollen.

Ergänzend, da grundsätzlich zwei Substanzen, fanden sich für ***Ulmus* L.** und ***Ulmus* L. (Procyanidinoligomer)** in zwei Tests derselben Zellstudie (*Song SE* 2003) jeweils eine Reduktion, und zwar hauptsächlich von MMP-8 und -9; bei MMP-2 inkl. wurden auch

Vorformen gehemmt. Daher werten wir die Testergebnisse als aktuell schwachen Hinweis auf eine Wirksamkeit von *Ulmus* L., ggf. auch nur seines Procyanidinoligomers, gegen MMPs. Vielversprechend ist auch, dass zwei bis drei MMP-Varianten erfolgreich attackiert werden konnten. Als Schlussfolgerung sollten *Ulmus* L. wie *Ulmus* L. (Procyanidinoligomer) in weiteren *in-vitro*-Untersuchungen auf eine Wirksamkeit gegen MMPs untersucht werden.

Ähnlich liegt der Fall für die jeweils ähnlichen Wirkstoffe ***Vaccinium macrocarpon* Aiton (nicht-dialysierbares Material)**, *Vaccinium macrocarpon* Aiton (**Polyphenole**) sowie *Vaccinium macrocarpon* Aiton (**Typ-A-Proanthocyanidin**) und *Vaccinium macrocarpon* Aiton (**Typ-A-Proanthocyanidin**) + **Licochalcon A**. Für diese wurde in zwei Literaturstudien [*Bonifait L* 2010 (Polyphenole), *Bunte K* 2019 (Typ-A-Proanthocyanidin)] und zwei Zellstudien [*Bodet C* 2007a (nicht-dialysierbares Material), *Feldman M* 2012 (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A)] jeweils über eine Reduktion der Sekretion berichtet. Für *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) und *Vaccinium macrocarpon* Aiton (nicht-dialysierbares Material) wurde dabei eine spezifische Inhibition von MMP-3 und MMP-9 gefunden; für *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A gab es eine spezielle Reduktion des Abbaus von Gelatine durch MMP-9.

Wir interpretieren die Studienlage so, dass *Vaccinium macrocarpon* Aiton und / oder Varianten der Substanz MMP hemmen könnten.

Für die genannten Substanzen sowie die Kombination mit Licochalcon A sollten daher **Zellstudien** zur Wirksamkeit gegen MMPs erfolgen. Günstig wäre hierbei die Untersuchung verschiedener MMP-Varianten wie MMP-3 und -9.

Bereits zuvor diskutiert wurden:

- [Theaflavin](#) (Zellversuche angesichts der Ergebnisse von *Ben Lagha A* 2017)
- [Vaccinium myrtillus L.](#) (weitere Tierversuche)
- [Vaccinium angustifolium Ait. Extract \(BlueCan NV Pure\)](#) (weitere Tierversuche).

4.4.6 NF- κ B

Für **Kaffeesäurephenethylester** fand sich in Zellstudien (*Li L* 2016, *Choi EY* 2015) jeweils eine Reduktion der nukleären Translokation der Untereinheit p65 vom Zytosol in den Zellkern. Dies spricht für eine entzündungshemmende Wirkung von CAPE, da NF- κ B eine proentzündliche genregulatorische Wirkung hat (*Du et al.*, 2019; *Pathak et al.*, 2021; *J. Zhang et al.*, 2022).

Für Kaffeesäurephenethylester wäre es sinnvoll, in **Tierstudien** zu untersuchen, ob sich die Reduktion der **nukleären Translokation** der Untereinheit p65 vom Zytosol in den Zellkern durch Kaffeesäurephenethylester bestätigt oder nicht.

Resveratrol zeigte in einer Zellarbeit (*Park HJ* 2009) und zwei Tierstudien (*Tamaki N* 2014, *Zhen L* 2015) eine Wirksamkeit gegen NF- κ B.

Wir werten diese Ergebnisse als Hinweis darauf, dass Resveratrol eine Wirksamkeit gegen NF- κ B besitzt. Unklar ist allerdings, ob sich diese im Menschen bestätigen würde bzw. dort von relevantem Ausmaß wäre.

Für Resveratrol sind nunmehr **Humanstudien** sinnvoll. Hierbei sollte auch versucht werden zu klären, ob sich auch in diesem Ansatz eine Inhibition der LPS-stimulierten I κ B α -Phosphorylierung und der nukleären Translokation der p65-Untereinheit von NF- κ B zeigen lässt.

Auf *Vaccinium myrtillus* L. (Tierversuche) wurde schon [hingewiesen](#).

4.4.7 PGE2

Hier wurde jeder Wirkstoff nur einmal getestet, und dies nur im Zellversuch.

Wir hätten zwar angesichts der Bekanntheit von Prostaglandinen bei Entzündungen häufigere Bestimmungen von PGE2 erwartet. PGE2 ist andererseits eine allgemeine Entzündungskomponente, z. Bsp. bei Entzündungen des Darmes (*Montrose et al.*, 2015), der Brust (*Montrose et al.*, 2015), oder der Lunge (*Alba-Loureiro et al.*, 2006). Insofern ist nachvollziehbar, dass dieser Wert keine prominente Rolle in den gefundenen Studien spielte.

Dennoch sind noch keine gesicherten Aussagen möglich, so dass **weitere Zellversuche** für die bisher getesteten Substanzen empfohlen werden.

4.5 Klinische Parameter

4.5.1 BOP

Das BOP wurde nur in 2 Tests ermittelt, nämlich von *Jayashankar S* 2011 zu *Terminalia chebula* Retz. sowie von *Skoczek-Rubińska A* 2018 zu ***Vaccinium myrtillus L.*** Zu diesem Parameter lassen sich daher keine belastbaren Aussagen treffen. Es sind weitere **Humanstudien** mit Wirkstoffen, die zuvor in Zell- und Tierversuche Wirkungen gegen PAR / PAR-Komponenten bei günstigem Risikoprofil gezeigt haben, sinnvoll.

4.5.2 CAL und gingivale Rezessionen

Es fanden sich nur 4 Versuche an Menschen bezüglich des CAL. Dies überrascht auf den ersten Blick angesichts der hohen pathophysiologischen Aussagekraft des CAL bei einer PAR (*Imrey et al.*, 1994) (*Papapanou et al.*, 2018a), zitiert in: (*DG PARO*, 2020) (S. 1). Problematisch bezüglich wissenschaftlicher Versuche ist allerdings von vorneherein, dass der Parameter zuverlässig nicht im Zellversuch, sondern nur im **histologischen Modell** und im 3-D-radiologischen Datensatz gemessen werden kann. In der Studie von *Chiang CY* 2016 erfolgte zwar zusätzlich eine radiologische 2D-Messung. Diese Methode bringt allerdings den Nachteil von Ungenauigkeiten durch Überlagerungen mit sich, wie sich in einer Abbildung der Autoren erkennen lässt (Fig. 1B, p. 135). In dieser Studie wurde außerdem für den Gegenkiefer ein Mikro-CT-Verfahren genutzt.

Klinische Untersuchungen sind demgegenüber wenig objektiv. Dies betrifft zum einen die Messung als solche (*Imrey et al.*, 1994) als auch die Auswahl an Zähnen, die für den CAL repräsentativ sein könnten, um die zeitaufwändige Messung jedes Zahnes vermeiden zu können (*Locker et al.*, 1998). Bei den hier eingeschlossenen Tierversuchen erfolgten Micro-CT-Untersuchungen (*Tsurumaki JDN* 2019 und *Tamura H* 2019), oder die zu untersuchenden Kiefer wurden sogar histologisch aufbereitet (Ratte, *Botelho MA* 2007). Das erste Verfahren wäre für den Routine-Einsatz, in jedem Fall am Patienten, vermutlich jedoch bereits bei Studien-Probanden, zu strahlenbelastend, und die zweite Methode kommt nur im Tierversuch zum Einsatz.

Bei den Humanstudien beruhte die Bestimmung des CAL statt dessen auf klinischen Messungen mittels unterschiedlichen mechanischen Handsonden [*Williams-Sonde*

(Mahendra J 2017), UNC-15-Sonde (Deore GD 2014)], oder sie erfolgte „klinisch“ ohne Bezeichnung der Sonde (Elgendy EA 2013, Raut CP 2016).

Schließlich fehlt es an der präzisen Übertragbarkeit von klinischen auf radiologische Messwerte und umgekehrt.

Es fällt auf, dass die beschriebenen Limitationen in keiner der zu diesem Parameter gefundenen Studien diskutiert wurden. Bei einem solchen Vorgehen ist fraglich, wie aussagekräftig der Vergleich verschiedener Studienergebnisse sein könnte. Dennoch überrascht die geringe Zahl an Tests.

Hinsichtlich der gefundenen Ergebnisse ergaben interessanterweise alle vier Tierversuche und drei der vier Humanstudien sowie die Literaturlauswertung Verbesserungen des CAL. Bei den anderen Humanstudien waren die Ergebnisse zumindest gemischt.

Dies, obwohl der längste Studienzeitraum im Tierversuch bei 30 Tagen (*Glycine max* (L.) Merr., Tsurumaki JDN 2019) und in den Humantests bei 6 Monaten lag (*Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel Elgendy EA 2013). Bei den Tierversuchen lagen die kürzesten Studiendauern sogar bei nur 7 Tagen (Tamura H 2019, *Oryza spec. L.*, Mausmodell; Tsurumaki JDN 2019, *Glycine max* (L.) Merr., Ratten-Modell; *Salvia miltiorrhiza* Bunge Chiang CY 2016).

Diese Ergebnisse überraschen angesichts dessen, dass deutliche Veränderungen des CAL viele Monate, eher Jahre benötigen (Jeffcoat & Reddy, 1991; Lamster et al., 1988; Mdala et al., 2014) bei Rhesusaffen 1 Jahr: (Smith et al., 1993) Hunde: 5 Monate (Kryshtalskyj et al., 1986).

Entweder hatten diese Wirkstoffe also eine starke therapeutische Wirkung auf die Entwicklung der PAR, oder es gab einen *belief-bias*. Dieser hätten durch die Studienplanungen zwar möglichst vermieden, ein etwaiges Vorhanden aber nicht bewiesen werden können.

Die gefundenen Verbesserungen des CAL sind somit nur mit Vorbehalt zu akzeptieren. Hinzu kommt, dass auch dieser Parameter bezüglich verschiedener Wirkstoffe untersucht worden ist, und somit für einen konkreten Wirkstoff keine verlässlichen Aussagen möglich sind.

Für den CAL wären grundsätzlich weitere Humanstudien mit Untersuchungszeitraum von zumindest einem Jahr zu fordern, um den Verlauf einer PAR unter pflanzlicher Therapie über eine Dauer zu untersuchen, die den langsamen Veränderungen bei PAR Rechnung trägt. Hierbei wären die genannten Schwierigkeiten bei der Durchführung von Langzeitstudien zu berücksichtigen. Daher wäre eine Filterung der in Frage kommenden Substanzen durch zuvor durchgeführte Tierversuche sinnvoll.

Lange Studiendauern bringen allerdings verschiedene Nachteile mit sich. Neben einer erschwerten Teilnehmerrekrutierung und höheren Anteilen an *drop-outs* wäre besonders problematisch, dass Substanzen über einen langen Studienzeitraum verabreicht werden müssten, deren Toxizität in einem solchen Langsatzeinsatz nicht eindeutig auszuschließen wäre. Langzeitstudien wären somit auch aus ethischen Gründen problematisch.

Schon eher könnte man die Nachuntersuchungszeiträume ausdehnen. Dies hätte zunächst den Vorteil, dass man von vorneherein nach Wirkstoffen suchen würde, die nur kurzfristig gegeben werden müssten, aber eine längere Wirkung auf die PAR zeigen.

In den hier gefundenen Humanstudien erfolgte nämlich nur in einer (Deore GD 2014) eine wiederholte Wirkstoffgabe (hier tägliche Gabe als Tablette über 12 Wochen). Bei den anderen Studien wurde nur eine Einmalgabe durchgeführt. Angesichts der klinischen Progression einer PAR über viele Jahre (Eley & Cox, 1996; Schatzle et al., 2009) wären auch Nachuntersuchungszeiträume von z. Bsp. 2 Jahren rein wissenschaftlich wünschenswert.

Andererseits würde desto mehr der Verlauf der PAR unter konventioneller Therapie untersucht, je länger der Abstand zur letzten Wirkstoff-Applikation zurückliegt. Als Kompromiss wäre daher die wiederholte Gabe des zu untersuchenden Wirkstoffs nach längerem zeitlichen Abstand zu erwägen, beispielsweise zum Zeitpunkt einer Therapie wie SGI, und dann in Abständen von 3 Monaten bis zum Ende des Studienzeitraumes.

Die Möglichkeit einer starken therapeutischen Wirksamkeit bestimmter Wirkstoffe auf den CAL in den Humanstudien sollte nicht ohne weitere Untersuchungen zugunsten der Annahme eines *Rosenthal*-Effekts bei den Untersuchern ausgeschlossen werden.

Angesichts der Aussagekraft des CAL kombiniert mit der leichten Bestimmbarkeit im Tierversuch sind diesbezüglich zunächst weitere **Tierstudien** anzuraten.

Zumindest die positiven Studienergebnisse zu ***Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel** sollten dann in größeren Studien am **Menschen** bestätigt werden. Bisher wurden hier nur 15 (*Raut CP 2016*) bzw. 40 (*Elgendy EA 2013*) Probanden eingeschlossen. ***Vaccinium myrtillus* L.** sollte [wie gesagt](#) im Tierversuch bewertet werden.

Auf den ersten Blick überrascht, dass es keine Artikel gab, in denen Veränderungen **gingivaler Rezessionen** dokumentiert worden wären. Hierzu ist aber anzumerken, dass die Verbesserung einer Rezession durch einen pflanzlichen nicht zu erwarten war. Denn der Nachweis eines „Nachwachsen“ von Gingiva und Parodontal-Fasern bei einem PAR-Erkrankten, verursacht durch einen pflanzlichen Wirkstoff, wäre pharmakodynamisch kaum zu erwarten, und würde eher Sorgen hinsichtlich einer Gingiva-hyperplastischen oder neoplastischen Wirkung der Substanz auslösen.

Zudem wären Überlagerungen durch entsprechende therapeutische Effekte durch SGI oder offene Behandlung zu erwarten gewesen. Reduktionen von gingivalen Rezessionen durch die entsprechende Therapie einer PAR sind grundsätzlich seit langem beschrieben (*Claffey et al., 2004*) (*Shakoush et al., 2023*), auch wenn die Erfolge ohne spezifische chirurgische Rezessionsdeckung (*Potharaju et al., 2022*) (*Hema et al., 2022*) eher gering zu sein scheinen (*Klokkevold et al., 2022*) (*Kitamura et al., 2022*).

Daher **raten** wir von Studien mit pflanzlichen Wirkstoffen und primärem Endpunkt „Rezessionsverbesserung“ mangels Erfolgsaussichten auch **ab**.

4.5.3 ST

Für ***Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel** fanden zwei Tests eine Reduktion der ST bei Anwendung dieser Substanz, wenn auch nur verglichen mit Placebo bzw. SGI ohne zusätzliche medikamentöse Behandlung (*Elgendy EA 2013, Raut CP 2016*).

Diese Situation bewerten wir so, dass es im Humanversuch deutliche Hinweise auf eine Reduktion der ST bei Anwendung von *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel zusätzlich zur SGI gibt, diese aber nicht als gesichert angenommen werden können.

Hier sind als nächstes Humanstudien zur Frage, ob sich durch Anwendung der Substanz die ST reduzieren lässt, sinnvoll.

4.6 Toxizitäten

Vorüberlegungen: Bei systemisch gegebenen oder lokal in höherer Stoffmenge bzw. Volumina zu applizierenden Medikamenten spielen Untersuchungen zu Toxizitäten zwar für den Zulassungsprozess eine erhebliche Rolle⁴⁰. Bei Wirkstoffen in der PAR ist jedoch relativierend die besondere Anwendungssituation zu berücksichtigen: In der DMS V (Jordan, 2016) wiesen bei den 35-44jährigen durchschnittlich 2,7 Zähne eine Sondierungstiefe von ≥ 4 mm auf (S. 325, Tab. 12-3-6), bei den jüngeren Senioren (65-74 Jahre) waren es 7,9 Zähne (S. 404, Tabelle 13-3-5, „100%-Sample“). Man stelle sich daher beispielhaft eine realistische klinische Situation vor, in der es 5 PAR-betroffene Zähne gebe, die behandelt werden sollen:

Es werden je 1 ml der Substanz initial appliziert, somit 5 ml insgesamt. Hinsichtlich einer etwaigen toxischen Wirkung wären dabei noch versäuerbare Überschüsse abzuziehen. Das Volumen einer parodontalen **Tasche** beträgt je nach parodontaler Gesundheit bzw. Periodontitis jedoch nur etwa **0,2 bis 1 μ l** (Bevilacqua et al., 2016).

Daher wäre trotz ggf. ausreichender lokaler Wirkkonzentration die applizierte Menge an Substanzen äußerst gering. Hinzu käme ein erheblicher Spül- und Verdünnungseffekt durch das Sulkusfluid. Relevante systemische Toxizitäten (aufgrund der vernachlässigbaren systemischen Konzentration) als auch nachhaltige lokaltoxische Wirkungen (aufgrund von Versäuerung, Spül- und Verdünnungseffekten) wären daher in der Parodontologie *a priori* nur bei hochtoxischen Substanzen zu erwarten.

Von den 378 eingeschlossenen **Zelltests** fanden sich in den Artikeln in 61 Fällen Angaben zu Toxizitäten (16,1 %). Dieser Anteil ist einerseits nicht unbeachtlich. Andererseits wären bei Zellstudien, bei denen die Versuchsobjekte quasi beliebig niedrigen bis hohen Konzentrationen ausgesetzt werden können, ein höherer Anteil wünschenswert gewesen.

Bei 13 Substanzen, die in Zellversuchen getestet worden waren, deuteten die entsprechenden Ergebnisse auf Toxizität hin. Hier ist zu ergänzen, dass die *in-vitro*-Tests v. a. an hGF, oralen Epithelzellen, und hPDLC / hPDLSC durchgeführt wurden. Dies sind jeweils Zellen, die in der klinischen Situation einer PAR auch beteiligt sind. Angesichts

⁴⁰ Arzneimittelgesetz § 22 II S. 1 Nr. 2.

der klinisch ggf. lokal erfolgenden Applikation ist daher grundsätzlich plausibel, dass sich die Zellergebnisse in Tier- wie Humanstudien reproduzieren lassen würden.

Bei 22 **Tierversuchen** gab es Angaben zu toxischen Wirkungen. Von diesen Tests entfielen allerdings 20 auf eine Studie (Akhawaya S 2018). In dieser Veröffentlichung wurden Kiemenfüßer der Art *Artemia franciscana* verschiedenen Dosierungen über Zeiträume von 24-48h ausgesetzt. Es traten in 14 Tests keine toxischen Wirkungen auf, in 6 Tests konnte eine LC₅₀ festgestellt werden.

In den *ausschließlich* als Tierversuchen klassifizierten Tests fanden sich somit nur in 2 Tests überhaupt Angaben zu Toxizitäten. In beiden Fällen wurden diese verneint. Insgesamt wurden in die Arbeit 55 Tests, die Tierversuche waren, eingeschlossen. Angaben dazu, ob Toxizitäten im Tierversuch zu finden waren, finden sich in der ausgewerteten Literatur also mit einer Häufigkeit von < 5%.

Dies könnte zunächst daran liegen, dass die jeweiligen Autoren aufgrund der Experimente mit natürlichen Substanzen von vornherein keine relevante Toxizitäten erwarteten. In diesen Fällen wäre die Annahme jedoch kühn gewesen. Auch Naturwirkstoffe können nämlich erhebliche Toxizitäten aufweisen [statt vieler: gezeigt für: *Glycyrrhiza glabra* L. (Störung des Schwefel-Wasserstoff-Metabolismus im Dickdarm mit erhöhtem Risiko für Entzündungen und verschiedenen Erkrankungen (Yu et al., 2019); Kava (Lebertoxizität) (Stickel & Shouval, 2015); *Ginkgo biloba* L. (Hyphaema)(Fraunfelder, 2005)].

Diese Möglichkeit ist allerdings heutzutage meistens bekannt, so dass diese Erklärung eher unwahrscheinlich ist. Eine andere Erklärung könnte daher sein, dass eindeutig toxische Wirkungen angesichts der Dauer der Einwirkung und den verwendeten kleinen Dosen⁴¹ *a priori* unwahrscheinlich waren. Vielleicht wurde deswegen auf entsprechende ausdrückliche Angaben verzichtet?

In den **Humanstudien** wurde nur in einem der sieben Artikel, die Angaben zu Toxizitäten bzw. unerwünschten Ereignissen machten, ein -geringfügiges- „adverses Ereignis“ berichtet, nämlich „unangenehmer Geschmack“ für *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betcher) Cheel von Elgendy EA 2013. Dies muss, kann aber ein Hinweis auf Toxizität sein:

⁴¹ Lediglich lokale Applikation in Zahnfleischtaschen ohne systemische Belastung.

Auch Koffein schmeckt schließlich bitter, wird in geringen Dosen aber als Genussmittel genutzt.

3 Wirkstoffe wurden jeweils in zwei Tests auf Toxizitäten untersucht: Für *Houttuynia cordata* Thunb. (Kabir MA 2015, Sekita Y 2016) und Kaffeesäurephenethylester (Choi EY 2015, Li L 2016) wurden Toxizitäten jeweils beide Male verneint. Für Resveratrol wurde eine Zytotoxizität ab 200 µM bei Einwirkung über 24h auf hGFs (Bhattarai G 2016) bejaht, im Tierversuch (Ratte) von Cirano FR 2016 allerdings verneint.

Die geringe Zahl von Substanzen mit Toxizitäts-Tests in mehreren Artikeln zeigt ebenfalls, dass diesbezügliche Untersuchungen bisher nur in geringer Zahl durchgeführt wurden. Und das „gemischte“ Ergebnis für die bekannte Substanz Resveratrol unterstreicht, dass bei diesen Experimenten durchaus mit Hinweisen auf Toxizität zu rechnen ist. Auf der anderen Seite ist immer zu bedenken, dass die Toxizität jeglicher Substanz letztlich bekanntlich nur von der Dosis abhängt [(Theophrast.) zitiert in:]. Und gerade in Zellversuchen können sowohl hohe Dosen appliziert, als auch die insoweit zu belastenden Zellen der Einwirkung der Testsubstanz geradezu „schutzlos ausgeliefert“ werden können.

Untersuchungen zu Toxizitäten von pflanzlichen Wirkstoffen in der PAR-Therapie sollten im Ergebnis daher nachhaltig etabliert werden.

4.7 Zellarten und Versuchstiere

In unseren Ergebnissen dominierten humane gingivale Fibroblasten, orale Epithelzellen und hPDLC bzw. hPDLSC. Weiterhin kamen RAW264.7-Zellen, Makrophagen und Neutrophile Granulozyten zum Einsatz (Tabelle 33).

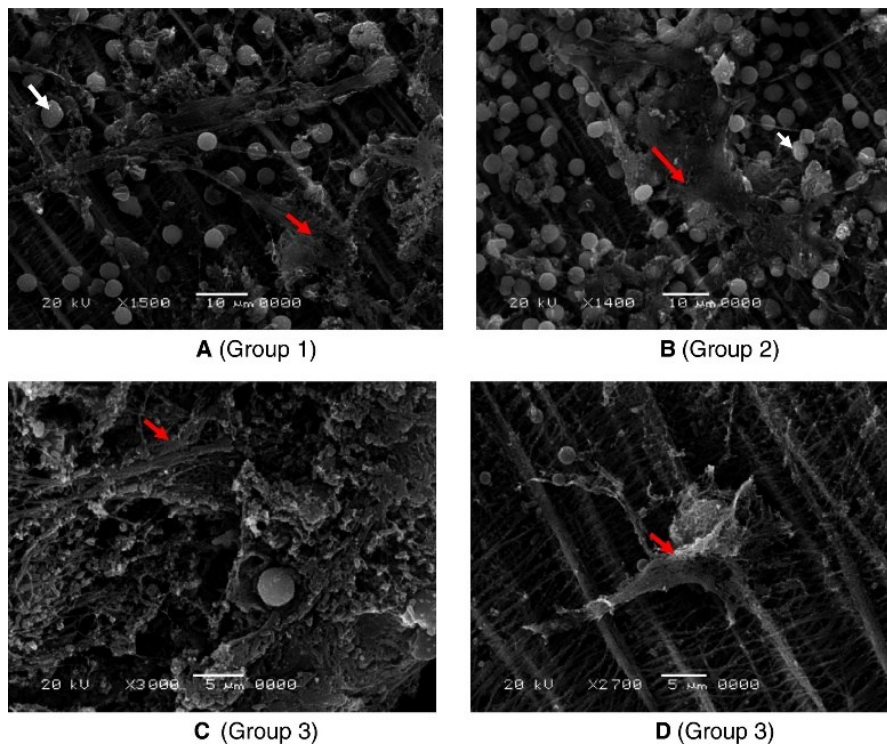


Abbildung 22: Humane gingivale Fibroblasten durchwandern Membranen unterschiedlicher Porengröße. (elektronenmikroskopische Aufnahmen) (Gamal et al., 2017) ([Reproduktionslizenz](#))

Es erscheint sinnvoll, bei zukünftigen *in-vitro*-Studien auf Zellarten zurückzugreifen, die für den zu untersuchenden Gewebetyp möglichst spezifisch sind. Unter Anwendung dieses Kriteriums ist die sich aus den Studien ergebene Auswahl sinnvoll. RAW 264.7-Zellen stellen allerdings keine spezifischen parodontologischen Zellen dar, sondern sind Schweinemakrophagen (Choi EY 2015), die sich zu Osteoklasten entwickeln (Tominari T 2012).

Insgesamt kann empfohlen werden, bei der Planung von Zellversuchen zur Wirksamkeit pflanzlicher Wirkstoffe gegen PAR auf die bisherigen Zellarten zurückzugreifen.

4.8 Statistische Berechnungen

Der genannte hohe Anteil statistischer Berechnungen von 80,8% der Artikel (126 von 156) belegt den begrüßenswerten Versuch, gefundene Ergebnisse objektiv zu bewerten.

Bei ca. 1/3 der Artikel, in denen statistische Tests auf Unterschiedlichkeit verwendet wurden, fehlten *post-hoc*-Korrekturen bei multiplen Testen. Diesen Anteil empfinden wir einerseits als nicht ideal, andererseits angesichts des weit in die Vergangenheit

zurückreichenden Studienzeitraumes erklärlich. Zukünftige Studien sollten jedoch darauf achten, statistische Berechnungen auf Unterschiedlichkeit zielgerichtet einzusetzen und eine Korrektur des Signifikanzniveaus durchzuführen. Zum einen kann auch die Verneinung von Unterschieden zwischen behandelten und Kontrollgruppen ein wertvolles Ergebnis sein, zum anderen können auch Ergebnisse, die knapp eine statistische Signifikanz verpassen, Anlass zu weiteren Untersuchungen sein.

4.9 Gender Medicine

Unerwartet war, dass sich überhaupt keine Berücksichtigung gendermedizinischer Aspekte fanden. Dies dürfte eher nicht daran liegen, dass das Thema zu wenig in der Diskussion gewesen wäre. Denn bei PubMed fanden sich zur Suchphrase „*gender medicine periodontology*“ für die Jahre 2002 bis 2019 immerhin 331 Treffer⁴². Vermutlich liegt es eher daran, dass die Kombination des Aspektes mit der pflanzlichen Therapie von PAR noch ungewöhnlich war.

In zukünftigen Human-Arbeiten wäre die Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den Geschlechtern im Sinne der *Gender Medicine* empfehlenswert. Hierzu könnten separate Frauen-/Männer-Gruppen gebildet und deren Ergebnisse verglichen werden. Wichtig wäre dabei, sie abseits des Geschlechtsunterschieds möglichst homogen zu gestalten und / oder Gruppengrößen zu erreichen, bei denen sich etwaige *confounder* durch Randomisierung ausreichend gleich verteilen.

Vorbereitend wären gendermedizinische Untersuchungen grundsätzlich zunächst auch im Tiermodell denkbar, was bereits für Untersuchungen zum chronischen Schmerz gezeigt werden konnte (*Izadi et al.*, 2018) (*Vacca et al.*, 2021).

Zuzugeben ist allerdings, dass das Forschungsthema aktuell noch von Zelluntersuchungen dominiert wird (70,8 % der Tests in unserer Studie; umgekehrt nur 11,4% Anteil Humantests an allen Tests). Sollte jedoch der breite klinische Einsatz von pflanzlichen Wirkstoffen in der PAR grundsätzlich realistisch erscheinen, sollten rechtzeitig vorher Studien auch unter *Gender-Medicine*-Aspekten geplant werden.

⁴² Suchdatum: 08.06.2023.

4.10 Studienzeitraum 2020-2022

Auf den ersten Blick erscheint die Verwertungsquote der für diesen Zeitpunkt gefundenen Artikel von 14,2 % (34 von 239 Artikeln) niedrig, verglichen mit den 26,3% der Recherche für den Zeitraum 2002-2019 (263 von 1062 Artikeln).

Dies liegt aber zum einen daran, dass 33 der Artikel aus 2020-2022 lediglich wegen des falschen Anfangsbuchstabens der Pflanze / des Wirkstoffs in „F“ einsortiert werden mussten. Ursache war also lediglich die spezifische Situation der Dissertation, für die nur Wirkstoffe mit bestimmten Anfangsbuchstaben in Frage kamen. Rechnet man diese 33 Artikel aus, erhöht sich die „usage rate“ auf 16,5 %⁴³. Hinzu kommt, dass -erwartbar- im aktuellen, kurzen Studienzeitraum einige Literaturarbeiten aufgrund eines falschen Studienzeitraums ausgeschlossen werden mussten wurden. Dies betraf 12 Artikel, also etwa weitere 5%. Und dann ist noch zu berücksichtigen, dass der Suchterminus aus dem Zeitraum 2002-2019 ohne erneuten Vorversuch übernommen worden war. Evtl. haben sich also bevorzugte Begrifflichkeiten in den letzten 20 Jahren etwas geändert.

2020-2022 war „kein (direkter) PAR-Bezug“ der häufigste Grund, warum ein Artikel unter „F“ (**„Falsches Thema“**) einsortiert und damit nicht in die Studie eingeschlossen wurde (n=35). Er lag also wie 2002-2019 (damals Platz 2) an der Spitze der entsprechenden Detailgründe für „F“. Platz 2, „Falscher Anfangsbuchstabe“ (33 Fälle) konnte im ersten Studienzeitraum nicht vorkommen, weil solche Studien vom anderen Doktoranden ausgewertet wurden.

Der Grund auf dem dritten Platz, „Keine ausschließlich pflanzliche Therapie“ (18 entsprechende Artikel) hatte 2002-2019 auf Platz 4 gelegen. Umgekehrt lag der damalige Spitzenreiter „Plaques oder Gingivitis“ nunmehr auf Platz 5, wobei wie gesagt vor ihm noch „Falscher Anfangsbuchstabe“ lag, der aber in 2002-2019 nicht vorkommen konnte.

Insgesamt lässt sich sagen, dass das Verhältnis der Detailgründe, aus denen ein Artikel via Kategorie „F“ aussortiert wurde, zwischen beiden Untersuchungszeiträumen konstant sind. Das spricht für ähnliche Bewertungskriterien in beiden Studienzeiträumen.

⁴³ 34/(239-33)

Interessant ist, dass im aktuellen, ja nur 3jährigen Studienzeitraum von 74 getesteten Pflanzen / Wirkstoffen immerhin 40 vollständig neu gegenüber 2002-2019 waren. Legt man strenge Maßstäbe an und trennt auch noch Varianten derselben Pflanzenart wie ätherisches Öl vs. Extrakte mit unterschiedlichen Chemikalien, waren es sogar 63. Dies spricht dafür, dass auch in der Gegenwart noch intensiv neue Pflanzen bzw. Wirkstoffe getestet werden, und umgekehrt dafür, dass erst wenige Kandidaten für eine pflanzliche Therapie der PAR allgemein als vielversprechend angesehen werden. Die „Jagd“ nach durchschlagenden pflanzlichen Wirkstoffen in der PAR-Therapie ist also nicht bei weitem abgeschlossen, sondern in vollem Gange, und auch zukünftig sind neue, womöglich vielversprechenden Kandidaten-Pflanzen zu erwarten.

Hierzu passt auch, dass von den 14 Substanzen aus 2002-2019, die mindestens 3 Tests aufwiesen, nur eine (Quercetin in *He Z* 2020 und *Wei Y* 2021) im Zeitraum 2020-2022 erneut getestet wurde. Zumindest verwandte Wirkstoffe wurden hinsichtlich *Punica granatum* L. (Testung des ethanolischen Extrakts durch *Abullais Saquib S* 2021) und *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betcher) Cheel (Öl, durch *Porter GC* 2021) getestet.

Hinsichtlich der **MIC**-Werte ist für die aktuellen Studien aus 2020-2022 **Isothiocyanat** als vielversprechend zu bewerten. Diese Substanz zeigte nämlich für Fn (10 µg/ml), Pi (20 µg/ml) und Tf (2,5 µg/ml) jeweils den niedrigsten MIC-Wert dieser aktuellen Studien. Bei Pg „holte“ sie mit einem MIC von 5 µg/ml immerhin „Bronze“. Teils korrespondierend wies der Wirkstoff bei den MBC für zwei PAR-Bakterien (Pi und Tf) ebenfalls die niedrigsten Werte auf. Einschränkend ist zum einen zu sagen, dass alle diese Werte einer Studie, nämlich jener von *Eichel V* 2020, entstammen. Zudem gab es für Pi nur eine weitere Studie mit MIC-Werten (*Mendes FSF* 2020), die zudem für alle dort getesteten Wirkstoffe eine Resistenz von Pi ergab. Die Ergebnisse dieses Wirkstoffes sollte daher von anderen Autoren in weiteren **Zellstudien** überprüft werden.

Erwähnenswert ist weiterhin die Kaurensäure aus der Studie von *Abrão F* 2021, die sowohl für Aa und Pg mit 6,25 µg/ml jeweils den 5.-niedrigsten MIC-Wert der Studien aus 2020-2022 hatte. Im Zeitraum 2002-2019 war sie nicht getestet worden. Hier sind Tests mit weiteren PAR-Bakterien empfehlenswert.

Bei den **MBC** ist die Dichlormethan-lösliche Fraktion von ***Salvia officinalis* L. (SODH1)**, für Fn den niedrigsten und für Aa immerhin den fünftbesten Wert aufwies (jeweils von

Mendes FSF 2020), weitere Untersuchungen wert. Auch für diese Substanz sind Bestätigungen aus **Zellversuchen** wünschenswert.

Im Zeitraum 2002-2019 hatten Untersuchungen zur Wirksamkeit gegenüber Pg, verglichen mit anderen PAR-Bakterien, klar dominiert (82 von 121 Tests). Die Wirksamkeit gegen Fn hatten nur 11 Tests untersucht. In den Jahren 2020-2022 gab es zwar wieder die meisten Tests gegen Pg, nämlich 21. Knapp damit folgte diesmal aber Fn mit 20 Tests. Womöglich etabliert sich Fn somit gerade als weiteres Standard-Bakterium zur Untersuchung der Wirksamkeit pflanzlicher Wirkstoffe.

Auffällig ist, dass Hinweise auf **Toxizitäten** anteilmäßig zugenommen haben. Und zwar gab es im Zeitraum 2002-2019 insgesamt 20 Angaben zu gefundenen Hinweisen auf Toxizität (13 aus Zellversuchen, 6 aus Tierversuchen, 1 Humanarbeit) bei 83 Angaben zu Toxizitäten insgesamt, somit in 24,1% der Fälle. Im aktuellen Zeitraum waren es hingegen 50% (4 mit Bejahung von Toxizität, 3 mit teilweiser Toxizität, von 14). Dagegen, dass lediglich das Dunkelfeld kleiner geworden wäre, spricht, dass Tests auf Toxizität, bezogen auf die Gesamtzahl an Tests, in etwa gleich geblieben sind, somit nicht zugenommen haben (2002-2019: 83 von 534 Tests → 15,5%; 2020-2022: 14 von 77 Tests → 18,2%). Wahrscheinlicher ist als Ursache, dass im gegenwärtigen Zeitraum fast nur in Zellversuchen auf Toxizität untersucht wurde (13 von 14), während im Zeitraum 2002-2019 mit 22 von 82 einschlägigen Versuchen immerhin etwa ein Viertel Tierversuche waren. Im Zellversuch lässt sich angesichts geringerer Kompensationsmöglichkeiten von einzelnen Zellen vgl. mit einem tierischen Organismus, ggf. auch durch die Verabreichung höherer Dosen, eine Toxizität womöglich leichter erkennen als im Tierversuch. Denkbar ist außerdem, dass in den aktuellen Arbeiten durch die deutliche Verbreiterung der Palette bisher getesteter Wirkstoffe / Pflanzen nun mehr auch Substanzen getestet wurden, welche weniger anderweitig erprobt sind. Dadurch könnte es wahrscheinlicher geworden sein, dass auch toxische Substanzen in Tests eingesetzt wurden.

Der Anteil von Artikeln, bei denen angesichts von multiplen statistischen Tests auf Unterschiedlichkeit **post-hoc-Korrekturen** des Signifikanzniveaus sinnvoll gewesen wären, aber nicht durchgeführt wurden, lag bei ca. 19%, und damit etwa 15% niedriger als noch im Studienzeitraum 2002-2019. Es scheint also so, dass die Problematik der

reduzierten Aussagekraft von p-Werten bei zahlreichen durchgeführten statistischen Tests auf Unterschiedlichkeit in der Gegenwart bekannter ist als noch in der Vergangenheit, also im Studienzeitraum 2002-2019, und zu Anpassungen bei der statistischen Analyse geführt zu haben scheint⁴⁴. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass 2020-2022 überhaupt nur 16 Artikel entsprechende statistische Tests enthielten. Von daher ist der dort resultierende Prozentwert nur eingeschränkt aussagekräftig. Für die Zukunft sollte wie schon oben erwähnt versucht werden, den Anteil dieses, prinzipiell vollständig vermeidbaren Nachteils von Ergebnisanalysen weiter zu reduzieren.

Für den Zeitraum 2020-2022 wäre grundsätzlich sicherlich zu erwarten gewesen, dass die **Gender Medicine** bei der Studiendurchführung zumindest in einigen Studien berücksichtigt worden wäre. Dass sich weiterhin keine entsprechenden Informationen in den Studien fanden, mag daher zunächst verblüffen. Allerdings konnten wie gesagt überhaupt nur zwei Humanarbeiten gefunden werden. Das Fehlen einschlägiger Ergebnisse könnte also auch schlicht zufällig gewesen sein. Immerhin fanden sich bei PubMed zur Suchphrase „*gender medicine periodontology*“ für die Jahre 2020 und 2022 nunmehr 212 Treffer, also etwa 2/3 so viele Treffer wie im 6-mal so langen Zeitraum 2002 bis 2019⁴².

Es sollte außerdem noch berücksichtigt werden, dass der aktuelle Studienzeitraum mitten in die Corona-Pandemie fiel. In dieser Zeit dürfte es schwierig gewesen sein, Teilnehmer für wissenschaftliche Studien zu gewinnen. Die Bildung getrenntgeschlechtlicher Gruppen wäre daher besonders anspruchsvoll gewesen. Dennoch sollten gendermedizinische Fragestellungen wie gesagt bei zukünftigen Humanstudien berücksichtigt werden.

Für die in diesem Unterkapitel **nicht diskutierten** PAR-Komponenten und klinischen Parameter lagen, wie im Ergebnisteil erläutert, für den Studienzeitraum 2020-2022 zu wenige Tests vor, um sinnvolle Schlussfolgerungen zu ziehen.

⁴⁴ Statistisch lässt sich diese Aussage allerdings nicht sichern, denn die Verteilung auf die Kategorien „Ja“ / „Nicht erforderlich“ / „Nein“ ist über beide Studienzeiträume zufällig ($p=0,14$; *Fisher's Exact Test*) nach Soper, D. D. *Free Statistics Calculators, version 4.0: FISHER'S EXACT TEST FOR A 2X3 CONTINGENCY TABLE*. Retrieved 24.07.2023 from <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=58>.

4.11 Vorteile und Grenzen

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die systematische Vorgehensweise. Diese kombinierte die Stärken einer Recherche in Suchmaschinen mit Auswertung von Literaturverzeichnissen und Prosatexten durch einen Menschen.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studie den allergrößten Teil der im Untersuchungszeitraum veröffentlichten relevanten Untersuchungen untersucht hat. Entsprechend wurden über beide Studienzeiträume nahezu 190 Studien sorgfältig ausgewertet – und dies bei zu erwartender Abdeckung von nur der Hälfte aller Wirkstoffe aufgrund der alphanumerischen Aufteilung der Pflanzen / Wirkstoffe unter den Doktoranden. Womöglich stellen unsere Auswertungen zusammen genommen die mit Abstand größte einschlägige Untersuchung dar.

Vorteile der Arbeit sind entsprechend die große Zahl der eingeschlossenen Tests (534) und der erfassten Wirkstoffe (433) im Studienzeitraum 2002-2019 kombiniert mit der Gegenüberstellung mit dem aktuellen Studienzeitraum 2020-2022.

Die Aussagekraft der Empfehlungen der Studie darf allerdings nicht überschätzt werden. Zu berücksichtigen ist, dass die **statistische Aussagekraft** der gefundenen Arbeiten insgesamt **mittelmäßig** ist bzw. sein musste. Zum Beispiel waren zwar 56 % der Humanstudien 2002-2019 RCTs, was absolut aber nur 9 Artikeln entsprach (*Cheng Q* 2014, *Batista AL* 2014, *Feng HS* 2011, *Abou Sulaiman AE* 2010, *Deore GD* 2014, *Jayashankar S* 2011, *Mahendra J* 2017, *Elgendy EA* 2013, *Raut CP* 2016). Von diesen waren auch nur vier verblindet (*Batista AL* 2014, *Feng HS* 2011, *Deore GD* 2014, *Jayashankar S* 2011). Des Weiteren wurden wie bereits erwähnt nur 62 (11,4%) Tests an Menschen durchgeführt. Und diesen Arbeiten standen fast immer nur kleine Probandenzahlen⁴⁵ zur Verfügung.

Eine Limitation stellt auch die **Heterogenität** der über alle Studien untersuchten **Patientengruppen** dar. Die Untersuchungen fanden auf verschiedenen Kontinenten und somit auch in sehr unterschiedlichen Gesellschaften und Gesundheitssystemen statt. Dies ist nicht verwunderlich, weil ein erheblicher Teil der untersuchten Wirkstoffe

⁴⁵ Mittelwert: 40,1 Probanden pro Studie; Maximum: 86 Probanden (*Dodington DW* 2015); Minimum: 15 (*Al-Otaibi M* 2004, *Raut CP* 2016) Probanden. Die Arbeit von *Ranjarisoa LN* 2016 hatte zwar 446 Teilnehmer, stellte aber nur eine Befragung dar.

subtropischen und tropischen Pflanzen entstammt und vor der wissenschaftlichen Untersuchung ein etwaiger medizinischer Nutzen in den entsprechenden Ländern deutlich bekannter war als in Deutschland / Europa.

Es kann jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Bevölkerung in Deutschland und anderen Industrienationen stark einschränken. Die Studie von *Ranjarisoa et al.* erfolgte beispielsweise in Madagaskar. Dieser Staat belegt 2020 im Index der menschlichen Entwicklung den 164. Platz (von 189 Nationen), Deutschland hingegen liegt auf Rank 6 (*UNDP*, 2020) (Table 1).

Aus dem Verhältnis von **Testzahl** zur Zahl der erfassten Wirkstoffe ($534/433=1,23$) im Studienzeitraum 2002-2019 ergibt sich weiterhin, dass pro Wirkstoff wenig mehr als ein Test ausgewertet werden konnte. Daher war im Nachhinein bereits vor der weiteren Datenextraktion aus den Studien zu erwarten, dass aus der Analyse der Tests nur in wenigen Fällen abgesicherte Schlussfolgerungen für den klinischen Einsatz möglich sein würden.

Tatsächlich waren fast 85 % der Wirkstoffe ($365 = 84,3\%$) nur einmal getestet worden. Nur etwa 3% aller Wirkstoffe ($n=14$) waren mindestens 3 Mal getestet worden. Angesichts des langen Studienzeitraums von fast zwei Jahrzehnten folgt hieraus, dass zwar eine Vielzahl von Wirkstoffen untersucht wurden, diese Untersuchungen aber unkoordiniert erfolgten.

Diese Situation hat zunächst zwar den Vorteil, dass viele Substanzen und unterschiedliche Hypothesen getestet werden können. Es entspricht auch dem Gedanken der Wissenschaftsfreiheit.

Stark nachteilig ist allerdings zu bewerten, dass vorbehaltlich außergewöhnlich positiver Ergebnisse bei einzelnen Wirkstoffen durch das bisher gängige Verfahren noch auf lange Sicht keine Erkenntnisse zu erwarten wären, die in der Folge einen abgesicherten Einsatz pflanzlicher Wirkstoffe in der klinischen Routine-Therapie der PAR ermöglichen würde. Dies ist aber ein wichtiges Ziel medizinischer Wissenschaft. Es ist auch aus ethischer Sicht zu fordern:

Eine Fokussierung von Studienbemühungen ist zunächst wünschenswert zur **Reduktion der Versuche** mit menschlichen Probanden: In den untersuchten Arbeiten aus 2002-

2019 wurden nämlich in 16 Artikeln mit interventionellen Humanstudien 626 Probanden eingeschlossen, also fast 39 pro Studie. Außerdem fanden bei 551 ProbandInnen Befragungen statt (*Rosas-Piñón Y* 2012: 105; *Ranjarisoa LN* 2016: 446).

Im Gegensatz zu dem im Hinblick auf den klinischen Einsatz geringen Erkenntnisgewinn wurden in den ausgewerteten Studien außerdem neben 7050 *Artemia*-Exemplaren zusammen über 1300 Mäuse und Ratten „verbraucht“.

Dieses Verhältnis aus getöteten Versuchstieren im deutlich 4-stelligen Bereich einerseits und unkoordiniertem Vorgehen erscheint in der Gegenwart unter tierethischen Gesichtspunkten problematisch: Das Prinzip des „*Refine-reduce-replace*“ postuliert, dass Tierversuche nur noch durchgeführt werden sollen, wenn sie strikt notwendig sind (*Diaz et al.*, 2020; *Gorzalczany & Rodriguez Basso*, 2021). Die Einhaltung dieses Prinzips wird auch vom Tierschutzgesetz gefordert⁴⁶. Ebenso ist diese Lage aus ökonomischen Gründen unbefriedigend.

Diskussionswürdig wäre als Schlussfolgerung grundsätzlich eine zentrale, internationale, breit bekannte **Online-Datenbank** mit folgenden Eigenschaften (Auswahl):

- Zuordnung von vorhandenen Studien zu untersuchten Wirkstoffen
- Bewertung von Wirkstoffen nach therapeutischem Potenzial und weiterem Forschungsbedarf inkl. Empfehlung, welche Wirkstoffe nicht weiter untersucht werden sollten.
- Unkomplizierte Kontaktaufnahme zwischen beteiligten Forschungseinrichtungen

Hierbei sollte klargestellt werden, dass sie als Referenz und Erleichterung positioniert werden, nicht als Kontrolleinrichtung bezüglich „guter“ Wissenschaft. Zu klären wäre allerdings, welche unabhängige Institution eine solche Datenbank finanzieren, aufbauen und pflegen könnte. Naheliegend wären auch „Diskussionen“ bezüglich geistigen Eigentums bei Veröffentlichungen, die dann auf der Datenbank beruhen.

⁴⁶ § 7 I S. 2 f. TierSchG: „[...] Tierversuche [sind] auf das unerlässliche Maß zu beschränken [...]“; „Die Pflicht zur Beschränkung von Tierversuchen [...] beinhaltet auch die Pflicht zur Verbesserung der Methoden, die in Tierversuchen angewendet werden.“, § 7a I Nr. 2 TierSchG: „Es ist zu prüfen, ob der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden oder Verfahren erreicht werden kann.“

Ein weiterer Nachteil ist die kleine Zahl von Studien, die Angaben zu etwaigen *adverse events* (AE) machten. Vor dem Einsatz von pflanzlichen Wirkstoffen in der klinischen Routine-Behandlung ist aber entsprechendes, gesichertes Wissen zu fordern.

Etwaige Effekte auf **Furkationsbeteiligungen** wurden nicht gesondert erfasst. Dies wäre interessant gewesen, da einerseits eine Furkationsbeteiligung einen deutlich fortgeschrittenen Knochenverlust impliziert, der andererseits aber mechanisch nur schwer zu erreichen ist. Das Einbringen pflanzlicher Wirkstoffe hingegen könnte hier jedoch noch mit Effekt möglich sein. Allerdings ließ sich bei der Auswertung rekonstruieren, dass sich nur in 3 Studien (*Oliveira GJ* 2017, *Benatti BB* 2012, *Oliveira GJ* 2016) überhaupt Angaben zu diesem Punkt fanden.

Zu bedenken ist bei der Bewertung von Studienergebnissen bezüglich PAR-Komponenten (einzelne Messwerte, Zytokine, PAR-Bakterien etc.), dass die Erkrankung einen komplexen Pathomechanismus hat.

Daher dürften positive Effekte auf einzelne Beteiligte größer sein als Verbesserungen bezogen auf das klinische Gesamtbild.

Außerdem werden sich die Effekte auf die gesamte Erkrankung je nach der Wichtigkeit eines einzelnen Faktors unterscheiden. Dessen Stellenwert ist aber zumindest im konkreten Behandlungsfall unbekannt.

Man könnte es auf den ersten Blick für erwägenswert halten, angesichts der hohen Zahl von Tests wie getesteten Pflanzen / Wirkstoffen als nächstes die Erstellung einer S1-**Leitlinie** (AWMF) (Abbildung 1, p. 12) zum Thema anzustreben. Davon würden wir jedoch bis auf weiteres **abraten**. Dies liegt daran, dass zu wenige Pflanzen / Wirkstoffe überhaupt in zahlreichen Studien getestet wurden. Würde man für die Annahme gesicherter Erkenntnisse zu einer Substanz das Vorliegen von mindestens 5 Tests für erforderlich halten, träfe dies im gesamten (!) Zeitraum 2002-2022 nur auf 5 Pflanzen / Wirkstoffe [*Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel, *Psidium guajava* L., *Punica granatum* L., Resveratrol, *Vaccinium macrocarpon* Aiton (nicht-dialysierbares Material)] zu. Hinzu kommt, dass von den insoweit in Frage kommenden Tests zu wenige Humanstudien waren.

Stattdessen sollte der Schwerpunkt auf der wiederholten Prüfung von Substanzen mit vielversprechenden Ergebnissen in Tierversuchen, und bei weiter günstiger Studienlage in Humanversuchen liegen.

4.12 Denkbare Anschlussuntersuchungen

Zunächst sind die Vorschläge für weitere Studien im Anhang synoptisch zusammengefasst (Tabelle 56).

Zu ergänzen ist:

- Wünschenswert wäre zunächst die genaue pharmakodynamische Aufklärung des Wirkmechanismus klinisch effektiver Substanzen.
- Es sind darüber hinaus Studien zum Einsatz pflanzlicher Wirkstoffe insbesondere an deutschen Patienten bzw. solchen aus Gesundheitssystemen, deren Situation und Standard mit Deutschland vergleichbar ist, erforderlich. Hierbei sollte auf eine ausreichend große Probandenzahl und die Dokumentation etwaiger Nebenwirkungen geachtet werden.
- Im Hinblick auf einen breiten klinischen Einsatz pflanzlicher Wirkstoffe in der Parodontitis-Therapie sind Experimente erforderlich, deren Konzeption bereits eine etwaige spätere arzneimittelrechtliche Zulassung berücksichtigt.
- Sobald sich die grundsätzliche Wirksamkeit eines pflanzlichen Wirkstoffs in der PAR-Therapie gezeigt haben sollte, sollten vor einer etwaigen Markteinführung / allgemeinen Therapieempfehlung noch weitere Studien an Patienten mit den in der Einleitung vorgestellten Risiko-Polymorphismen bezüglich PAR wie IL-1B(3954) oder IL-10-592C>A durchgeführt werden.

4.13 Beantwortung der Fragen der Studie

Welche pflanzlichen Wirkstoffe zeigen eine gesicherte therapeutische Wirkung gegen Parodontitis?

Kurz gesagt, lautet die Antwort: „Keine“. Dies liegt vor allem daran, dass bisher kein (!) Wirkstoff ausreichend am Menschen getestet wurde. Und wie sich aus der Diskussion zusammenfassen lässt, können wir überhaupt nur bei sechs Wirkstoffen bereits Humanversuche empfehlen:

- *Ginkgo biloba* L. (IL-1 β)
- Resveratrol (12 Tests insgesamt; IL-1 β , IL-6, NF- κ B)
- *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel (5 Tests insgesamt; CAL und ST)
- *Psidium guajava* L. (5 Tests insgesamt)
- *Salvadora persica* L. (gegen Aa)
- Piascledine 300 [*Persea americana* Mill. + *Glycine max* (L.) Merr. unverseift (RANKL)]

Unter Auswertung des Studienzeitraumes ist also noch mit erheblichem Zeitbedarf bis zu einer wissenschaftlich begründbaren Markteinführung pflanzlicher Wirkstoffe in der PAR-Therapie zu rechnen.

Kann ihre Wirksamkeit pharmakodynamisch erklärt werden?

Diese Frage muss im Ergebnis verneint werden. Auffällig ist nämlich, dass die Auswahl der getesteten Wirkstoffe nur selten auf spezifischen chemisch-pharmakodynamischen Überlegungen beruhte bzw. sich entsprechende Erläuterungen zur Wirksamkeit finden:

In der Arbeit von *Feldman* (*Feldman M* 2012) wird zwar erläutert, dass die antiadhäsive Wirkung der hier getesteten Proanthocyanidine auf einer besonderen chemischen Verbindung (*A-linkage*) beruhe.

Und die Studie von *Ben Lagha* (*Ben Lagha A* 2015) gibt als mögliche Wirkung von *Vaccinium angustifolium* Ait. Extract (BlueCan NV Pure) eine Chelat-Wirkung bezüglich Eisen, welches konsekutiv zu für die PAR-Bakterien ungünstigen Eisen-Mangel führen könne.

Im Übrigen wird aber selbst bei den Wirkstoffen, die die stärksten Wirksamkeiten zeigten, häufig stattdessen mit Verweis auf jeweils zitierte Literatur etwas unbestimmt von der Förderung oraler Gesundheit (*Ben Lagha A 2017*), „*beneficial effects*“ (*Ben Lagha A 2017*, *Ben Lagha A 2018*) bzw. „*health effects*“ (*Ben Lagha A 2018*), oder gar nur „gesundheitsfördernden Bestandteilen“ („*health-promoting compounds*“) (*Ben Lagha A 2015*) als Grund für die Auswahl der Testsubstanz gesprochen.

Dies lässt es als möglich erscheinen, dass bei vielen Studien zu testende Substanzen recht ungefähr aufgrund bekannter allgemeinmedizinischer Wirksamkeit ausgewählt werden, ohne dass detaillierte theoretische Vorüberlegungen zu einer möglichen spezifisch parodontologischen Wirksamkeit erfolgen. Dann ist eine Wirksamkeit bei PAR nur möglich, wenn die allgemeinmedizinischen Wirkmechanismen auch die PAR reduzieren können, oder es allgemeinmedizinische und zusätzlich parodontologische Wirkmechanismen gibt. Ob etwas hiervon zutrifft oder nicht, ist dann zufallsabhängig.

Und im Rahmen der durchgeführten Tests wird dann, letztlich explorierend, untersucht, ob der untersuchte Wirkstoff eine PAR-Komponente beeinflusst oder nicht, ohne dass der dahinterstehende Mechanismus weiter analysiert würde.

Für zukünftige Studien wäre es daher sinnvoll, Wirkstoffe auch nach **Vorüberlegungen** zur spezifischen parodontologischen Wirksamkeit auszuwählen. Hierzu müssten dann allerdings zunächst überhaupt Kriterien aufgestellt werden.

Wie evidenzbasiert ist die therapeutische Wirksamkeit abgesichert?

Zwar wurden im Studienzeitraum 2002-2019 in etwa 81 % (126 von 156) der Artikel statistische Berechnungen durchgeführt.

96,8% (!) (419 von 433) der untersuchten Substanzen wurden jedoch in maximal zwei Studien getestet. Hinzu kommt, dass nur 11,4 % aller Tests Humanexperimente und 10,3 % zumindest Tierexperimente waren. Demgegenüber stand jedoch ein Anteil an Zellarbeiten von etwa 71% aller Tests. Diese Zahlen sprechen deutlich dagegen, dass Schlussfolgerungen aus diesen Studien auf den Menschen belastbar möglich wären, auch wenn die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien aus Zell- und Tierexperimenten auf Menschen deutlich überwiegend bejaht wird [(*Graves et al.*, 2012; *Takao & Miyakawa*, 2015); zweifelnd: (*Seok et al.*, 2013)].

Das Evidenzniveau ist im Ergebnis jedenfalls als unbefriedigend zu bezeichnen.

Wie gut sind etwaige Toxizitäten der Substanzen dokumentiert?

Bei den Tierversuchen wurden bei 22 von 55 Tests Toxizitäten dokumentiert. Immerhin bejahten 6 dieser Tierversuche eine Toxizität, wobei diese Tests alle einer Studie entstammen und nicht am Säugetier erfolgten (*Akhalwaya S 2018; Artemia franciscana*). Toxizität pflanzlicher Wirkstoffe in der PAR-Therapie scheint also grundsätzlich vorzukommen.

Immerhin 40% (6 von 15 Artikeln) aller Human-Studien dokumentierten das Auftreten adverser Ereignisse. Das einzige entsprechende berichtete Ereignis waren Klagen der Probanden über einen unangenehmen Geschmack des applizierten *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel in der Studie von *Elgendy et al.* (*Elgendy EA 2013*).

Zwar kann konstatiert werden, dass aufgrund kurzer Studienzeiträume und kleiner Patientenkollektive die Dokumentation von Nebenwirkungen *a priori* nur mit Einschränkungen aufschlussreich sein konnte. Insbesondere das Nicht-Auftreten von Nebenwirkungen hätte nur bedingte Verlässlichkeit gehabt.

Dennoch ist die in weiten Teilen fehlende Befassung mit etwaigen Nebenwirkungen als sehr unbefriedigend zu bezeichnen: Angesichts der hohen Prävalenz der PAR wäre bei kommerzieller Verfügbarkeit einer Substanz schnell mit hunderttausendfachem Einsatz zu rechnen, insbesondere bei Substanzen, die in der praktischen klinischen Anwendung offensichtliche Wirksamkeit zeigen. Daher wäre das nachträgliche Auftreten seltener Nebenwirkungen sehr wahrscheinlich. Entsprechend wichtig wäre die sorgfältige Dokumentation von etwaigen Nebenwirkungen an möglichst großen Probandenzahlen bereits im Rahmen klinischen Testungen.

Welche Substanzen sind therapeutisch gesichert nicht indiziert?

Auf der anderen Seite können letztlich keine der getesteten Wirkstoffe als definitiv unwirksam gegen PAR ausgeschlossen werden.

Es kann lediglich für Piascledine 300 als auch Resveratrol eine Wirkungslosigkeit gegen TNF- α angenommen werden. Dies verneint für beide Substanzen jedoch nicht die Sinnhaftigkeit jeglicher weiterer Untersuchungen. Denn hinsichtlich zahlreicher anderer

PAR-Komponenten (Piascledine 300: RANKL, IL-1 β , Osteoklasten ...; Resveratrol: IL-6, IL-8, NF- κ B) sind weitere Studien in der Tat sinnvoll.

Welche Substanzen bedürfen und rechtfertigen weitere Erforschung?

Hierzu sei auf Kapitel 4.12 und Tabelle 56 verwiesen.

4.14 Anregungen für wissenschaftliche Autorinnen

Für die vorliegende Arbeit wurde eine große Zahl von Artikeln im Volltext ausgewertet. Zahlreiche Publikationen wurden dabei viele Male studiert. Aus diesen Erfahrungen werden im Folgenden Anregungen an Verlage und Autorinnen formuliert, wie Artikel in Journals gestaltet werden können, damit sie im Rahmen von Literatur-Reviews leicht auswertbar sind:

Zunächst möchten viele Literaturarbeiten nur Artikel aus einem vorher definierten Zeitraum einschließen. Im Rahmen der Datenbank-Suche ist dies unkompliziert durch entsprechende Filtereinstellung möglich. Sollen aber, wie bei uns, zusätzlich die Volltexte von Artikeln aus einer Datenbankrecherche händisch nach weiteren, zitierten Studien durchsucht werden, ist es vorteilhaft, wenn die **Zitate** im **Volltext** bereits das **Veröffentlichungsjahr** nennen, und dieses **hervorgehoben** wird. Sehr gut umgesetzt wurde dies in den Arbeiten von *Palaska I* 2013, *Morais-Braga MF* 2016 und *Cruz Martínez C* 2017.

Im Rahmen einer Literaturstudie werden schnell viele Hundert Artikel gelesen, mit entsprechendem Lese- und Zeitaufwand. Daher ist es vorteilhaft, wenn Artikel die Prosatexte kurz halten. Insbesondere sollten **Redundanzen** zwischen Daten, die der Leser bereits informativ aus Ergebnis-**Tabellen** und -Abbildungen entnehmen kann, und der **Prosa** im „*Results*“-Kapitel vermieden werden. Fließtext in diesem Teil eines Artikels sollte möglichst nur wichtige zusätzliche Informationen oder Klarstellungen zu abgebildeten Ergebnissen enthalten.

Ähnlich zu diesem Punkt sollten **Abbildung** / Tabelle und dazugehöriger **Prosatext** immer auf **derselben Seite** stehen, oder bezüglich des Prosatextes zumindest seine wesentlichen Teile. Dadurch kann der Leser Prosa und Element abgleichen, ohne im Artikel scrollen zu müssen. Begünstigen kann man dies, in dem man Prosa im Kapitel „*Results*“ gestückelt unter die jeweils beschriebenen bildlichen Elemente verteilt.

In fast jedem Artikel werden **Abkürzungen** verwendet. Dabei ist zwar zu beobachten, dass Akronyme durchaus penibel beim ersten Gebrauch aufgelöst werden, und zwar meistens im *Abstract* oder in der Einleitung. Dennoch würden wir vom Gebrauch **nicht allgemein bekannter** Abkürzungen **abraten**: Denn beim raschen Erfassen eines Artikels im Rahmen eines Literaturreviews wäre es erstens zeitlich ineffizient, sich jede

Abkürzung einprägen zu wollen, zumal der Leser dann zunächst einmal jede zugehörige Textstelle der Auflösung finden müsste. Andererseits ist es ebenfalls mühselig, nur bedarfsweise von hinteren Seiten einer Studie wieder an den Anfang springen zu müssen, um sich dort über die Bedeutung eines für die eigene Auswertung des Artikels relevanten „Großbuchstaben-Codes“ zu informieren.

Bei einer Dissertation ist dieses Ziel angesichts der Textlänge schwieriger umzusetzen. Dennoch wurde zwar, wie auch in der Dissertationsvorlage enthalten (*Hamburg-Eppendorf*, 2015), ein Abkürzungsverzeichnis erstellt, jedoch versucht, in dieses nur solche Abkürzungen aufzunehmen, die der Leser ohnehin richtig aufgelöst hätte.⁴⁷

Für Literatur-Reviews werden die eingeschlossenen Artikel häufig detailliert ausgewertet. Die Darstellung erfolgt dann häufig übersichtlich in Tabellenform. Schnell enthält eine Tabelle dabei so viele Spalten, dass sie im Standard-Hochformat nicht mehr auf eine Seite passt, so dass auf das **Querformat** gewechselt wird. Falls die quer beschriebene Seite aber weiterhin im Hochformat in den Artikel einsortiert wird, verläuft die Leserichtung auf den betreffenden Seiten nunmehr von oben nach unten. Als Beispiele mögen die Artikel von *Casarin M* 2018 (siehe dort „Table 2“), und *Milovanova-Palmer J* 2018 (siehe dort „Appendix A“) dienen. Als es noch Standard war, Fachzeitschriften in gedruckter Form zu lesen, war dies kein Problem, weil der Leser dann eben das Heft kurz quer legte. Im „PDF-Zeitalter“ ist dies hingegen ungünstig, weil man die betreffende Seite manuell drehen muss, und auf der nächsten Seite in Schreibweise von rechts nach links erneut. Empfehlenswert erscheint es daher, quer beschriebene Seiten auch **quer** ins PDF **einzusortieren**. Siehe hierzu die Artikel von *Li C* 2016 (dort „Table 3“) und *Pytko-Polończyk J* 2021 (dort „Table 1“).

Als nächstes würden wir zur Publikation **kurzer Veröffentlichungen** raten. Arbeiten wie die von *Rosas-Piñón Y* 2012 oder von *Granica S* 2016 mit zahlreichen Tests stellen zwar aufwändige Arbeiten dar, die für sich genommen sehr interessant zu lesen sind. Erstellt man jedoch ein Literatur-Review, sind wie gesagt schnell Hunderte von Artikeln relevant. Dann ist es aber mühselig, aus einer einzigen Studie zahlreiche Tests zu extrahieren. Für die Veröffentlichung als solche erscheint es außerdem nachteilig, wenn so viele

⁴⁷ Ausnahme: „kU = kein (statistisch signifikanter) Unterschied“, weil dieser Begriff zu häufig vorkam.

Ergebnisse enthalten sind, dass der Leser im Anschluss keine einprägsame Kernaussage mitnehmen kann, weil er damit beschäftigt ist, sich möglichst viele der Resultate aus den einzelnen Tests zu merken.

Hinzu kommt, dass solch aufwändige Arbeiten auch mehr Zeit zwischen Durchführung der Versuche und schlussendlicher Veröffentlichung eines Artikels erfordern dürften, was eine Zeitverzögerung des wissenschaftlichen Fortschritts bedeutet.

Heutzutage schließen nur noch wenige PDFs Berechtigungen zu farblichen **Textmarkierungen** und „**copy & paste**“ aus. Beispiele wären noch Arbeiten wie *Beyer A 2020* und *Wei Y 2021*. Daher soll nur noch kurz darauf hingewiesen werden, dass diese Berechtigungen die Verwertung eines Artikels für ein Literatur-Review deutlich vereinfachen. Sie dürften außerdem im Interesse der Autoren und des Verlags der Original-Publikation liegen, erleichtern Sie doch das Zitieren und erhöhen damit die Wahrscheinlichkeit, dass die eigenen Forschungsergebnisse bzw. die Publikation verbreitet werden.

4.15 Ausblick- Zukunft solcher Literaturstudien in einer Zukunft mit AI

Noch 2021 bewerteten zwar *Kharawala et al.* Verfahren der AI als unzureichend hinsichtlich des Screenens von Texten und Datenextraktion aus Artikeln. Schon sie wiesen aber auf die grundsätzlichen Möglichkeiten, AI die genannten Aufgaben übernehmen zu lassen, sofern Publikationen in entsprechend auswertbaren Formaten erstellt würden, hin (*Kharawala et al.*, 2021).

Feng et al. hielten 2022 fest, dass die AI-gestützte Literaturrecherche bislang nur hinsichtlich spezieller Daten zum Einsatz gekommen sei und betonten, dass die manuelle Literatursuche bei einer Review-Erstellung im Moment noch unverzichtbar sei. Eine gewisse Arbeitsentlastung stelle das automatisierte Screening von Publikationen allerdings bereits jetzt dar (*Feng et al.*, 2022).

AI-Anwendungen wie z. Bsp. ChatGPT (*OpenAI*) scheinen aus heutiger Sicht das grundsätzliche Potenzial zu haben, Verfasser von Literatur-Reviews bei der Recherche durch Artikel-Suche und -Zusammenfassung sowie bei der Erstellung der Veröffentlichung durch Entwurf eines Manuskripts inkl. Übersetzung in die Publikationssprache zu unterstützen. Denkbar erscheint sogar eine Analyse gefundener Artikel hinsichtlich verbliebener offener Fragen zum Forschungsthema (*Salvagno et al.*, 2023).

Zu berücksichtigen ist hierbei, dass ChatGPT ein allgemeines AI-Tool darstellt, und noch gar keine spezialisierte, zahnmedizinisch-wissenschaftliche Anwendung. Es ist aber wahrscheinlich, dass AI-Angebote, die auf spezifische Anwendungen zugeschnitten sind, entwickelt werden: Zum Beispiel bietet Elicit.org (*Ought*) schon jetzt die Möglichkeit, den Stand der Literatur zu einem Thema AI-gestützt auswerten zu lassen.

Gibt man beispielhaft die zu unserer Fragestellung passende Suchphrase „*What was the status of plant therapy for periodontitis between 2002 and 2019?*“ auf der Seite ein, erhält man auf den ersten Blick durchaus ansprechende Ergebnisse (siehe Screenshot) – und dies innerhalb von Sekunden statt Monaten:

Elicit 🔍 What was the status of plant therapy for periodontitis between 2002 and 2019?

What was the status of plant therapy for periodontitis between 2002 and 2019?

SUMMARY OF TOP 4 PAPERS **BETA**

The papers suggest that plant therapy can be effective in managing periodontal diseases. [Pai 2019](#) and [Shah 2015](#) both review the literature on the use of herbal products in the management of periodontal diseases, highlighting the antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant properties of various plant extracts. [Gościński 2021](#) provides a practical review of the use of selected plant materials in periodontitis management, including Baikal skullcap root, Pomegranate fruit peel and root cortex, Tea leaves, Chamomile flowers, Magnolia bark, Blackberry leaves and fruits, Cranberry fruits, and Lippia sidoides essential oil. [Sastravaha 2005](#) reports on a study that found that a combination of Centella...

Add information about all papers

- Abstract summary ✓
- Intervention
- Outcomes measured

Search for paper information

🔍 What was the...

Paper title
☆ Phytotherapeutics in the management of periodontal disease - A review 🔗 P. Pai, M. Dayakar, A. Nath, G. Ashwini 📄 SRM Journal of Research in Dental Sciences 2019 Review 9 Citations DOI
☆ Can Plant Materials Be Valuable in the Treatment of Periodontal Diseases? Practical Review 🔗 A. Gościński, Magdalena Paczkowska-Walendowska, Agnieszka Skotnicka, M. Ruchała, J. Cielecka-Piontek 📄 Pharmaceutics 2021 Review 7 Citations DOI PDF
☆ Application of herbal products in management of periodontal diseases: A mini review 🔗 Rucha J. Shah, G. Gayathri, D. Mehta 2015 Review 12 Citations DOI
☆ Adjunctive periodontal treatment with Centella asiatica and Punica granatum extracts in supportive periodontal therapy. 🔗 Grindwit Sastravaha, G. Gassmann, Preecha Sangtherapitkul, W. Grimm 📄 Journal of the International Academy of Periodontology 2005 RCT 106 Citations
☆ Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. 🔗 J. Slots, P. Mashimo, M. Levine, R. Genco 📄 The Journal of Periodontology

Abbildung 23: Elicit.org. Anfrage „*What was the status of plant therapy for periodontitis between 2002 and 2019?*“⁴⁸ [Zitat gestattet nach (Ought)]

Zu den gefundenen Paper können dabei thematisch abgestimmte **Zusammenfassungen** der *Abstracts* durch die AI erstellt werden (Ought).

Sehr interessant ist auch die Möglichkeit, einzelne gefundene Artikel **nach weiteren**, dort zitierten Publikationen durchsuchen zu lassen, die zur eigenen Forschungsfrage passen. Hätte es diese Option zum Beispiel zum Zeitpunkt unserer Studienplanung schon gegeben, hätte sie zum Einsatz kommen können.

Ebenso attraktiv für Literatur-Arbeiten ist die in Grundzügen bestehende Möglichkeit, gefundene Paper hinsichtlich etwaiger **Schwachstellen analysieren** zu lassen (Ought)⁴⁹.

Andererseits zeigt ein solcher Test aber auch die aktuell noch existierenden Limitationen dieser Technologie auf: „Mit Erschrecken“ musste der Autor zunächst feststellen, dass von den in obigem Screenshot aufgelisteten 5 Artikeln keiner (!) in unsere Auswertung der

⁴⁸

URL:

<https://elicit.org/search?q=What+was+the+status+of+plant+therapy+for+periodontitis+between+2002+and+2019%3F&token=01H2QFM47FHJRCAG01VJB9878E>

Zugriffsdatum: 12.06.2023 11:41 Uhr.

⁴⁹ Beide beschriebenen Möglichkeiten werden in dem in der Endnote referierten Video vorgestellt.

Jahre 2002-2019 eingeflossen war. Dies klärte sich nach, dann wiederum „human-manueller“, Recherche allerdings wie folgt auf: Und zwar waren drei der in der Treffermaske gezeigten Artikel (jene der Erstautoren *Pai*, *Sha* und *Sastravaha*⁵⁰) nicht in den in unserer Studie verwendeten Datenbanken, also *PubMed*, *Web of Science* oder *Cochrane Library* verfügbar.

Die Arbeit von *Gosciniak* wurde erst 2021 publiziert, passte also nicht zur Frage, die der „Maschine“ gestellt worden war. In unserer Studie fand er sich daher erst in der Auswertung der aktuellsten Studien, also der Jahre 2020-2022. Besonders interessant war schließlich der letzte der aufgeführten Artikel, nämlich von *Slots et al.* Dieser wurde in Wirklichkeit nämlich bereits 1979 (!) veröffentlicht, wäre heutzutage also eher von Zahnmedizin-historischem Interesse. Zusammengefasst hat die gegenwärtige AI also 5 Artikel an prominenter Stelle vorgeschlagen, von denen drei aus unserer Position nicht verfügbar waren, und zwei nicht dem in der Frage an die Website genannten Studienzeitraum entsprachen, somit unter „F“ gefallen wären bzw. erst in den Studien aus 2020-2022 eingeschlossen werden konnten. Der vielversprechende Weg des AI-geführten Literaturreviews hat also gegenwärtig noch „Startschwierigkeiten“.

In einer heute noch entfernten, aber nicht utopischen Zukunft erscheint es jedoch möglich, dass Literatur-Reviews durch AI-generierte leitlinienähnliche Zusammenstellungen, die jederzeit den tagesaktuellen Stand der wissenschaftlichen Publikationen auswerten und zusammenfassend abbilden, abgelöst werden.

⁵⁰ Zum Artikel von *Sastravaha* gab es immerhin ein *Abstract* bei *PubMed*. Die Artikel von *Pai* und *Sha* hingegen konnten gar nicht gefunden werden.

5 Anhang

Inhalt

5.1	Ergänzende Tabellen	241
5.1.1	Datenbankrecherche	241
5.1.2	Tests an Menschen	241
5.1.3	MIC / MBC	256
5.1.4	Pg	264
5.1.5	Toxizitäten	266
5.1.6	Interleukine	271
5.1.7	TNF- α	280
5.2	Synopsis der Vorschläge für weitere Studien	285
5.3	Tabellenverzeichnis	298
5.4	Abbildungsverzeichnis	301
5.5	Eingeschlossene Artikel	302
5.5.1	Studienzeitraum 01.01.2002-31.12.2019	302
5.5.2	Studienzeitraum 01.01.2020-31.12.2022	330
5.6	Literaturverzeichnis	336
5.7	Reproduktionslizenzen	368
	Danksagung	370

5.1 Ergänzende Tabellen

5.1.1 Datenbankrecherche

Tabelle 47: Kombinationen von Suchbegriffen und Trefferanzahl der *PubMed*-Recherche

Terminus	Anzahl Treffer 01.01.2002 – 31.12.2019
<i>periodontal treatment plant</i>	695
<i>periodontal therapy plant</i>	538
<i>periodontal treatment plant drug</i>	483
<i>periodontal therapy plant drug</i>	396
<i>periodontal treatment plant agent</i>	337
<i>periodontal therapy plant agent</i>	270
<i>periodontal treatment herbal</i>	198
<i>periodontal therapy herbal</i>	160
<i>periodontal treatment herbal drug</i>	124
<i>periodontal therapy herbal drug</i>	107
<i>periodontal treatment herbal agent</i>	83
<i>periodontal therapy herbal agent</i>	69
<i>periodontal treatment plant substance</i>	33
<i>periodontal therapy plant substance</i>	23
<i>periodontal treatment herbal substance</i>	7
<i>periodontal therapy herbal substance</i>	5

5.1.2 Tests an Menschen

Tabelle 48: Alle Tests an Menschen (beide Studienzeiträume)

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
<i>Mahendra J</i> 2017	<i>Garcinia mangostana</i> L.	Als Adjuvans (4% Gel) nach SGI, systemisch gesunde Patienten mit Möglichkeit	Teilweise	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
		zur optimalen Mundhygiene, Vergleich mit Placebo nach 3 Monaten: Reduktion: CAL, Gingivaler Blutungsindex, ST, Nachweis von Td in der subgingivalen Plaque; kein Unterschied: Plaque-Index Schlussfolgerung: - Deutliche Besserung der parodontalen Situation - Erhalt niedriger Plaque-Anteile von Td für 3 Monate nach SGI - In baldiger Zukunft adjuvanter Einsatz als neue Dimension in der PAR-Therapie möglich, aber noch weitere klinische Studien erforderlich		
Cheng Q 2014	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Vollständige Neutralisation der Aa-induziert zytolytischen, proinflammatorischen Reaktion humaner Leukozyten Verhinderung der Freisetzung und Aktivierung von IL-1β	Ja	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
		Inhibition von iNOS, COX-2 und NF-κB Schlussfolgerung: Notwendigkeit experimenteller und klinischer Studien zur biologischen Verfügbarkeit, effektiver und sicherer Dosen		
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Haematoxylon</i> <i>brasiletto</i> Karst	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Heterotheca</i> <i>inuloides</i> Cass.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Indigofera</i> <i>tinctoria</i> L.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Iostephane</i> <i>heterophylla</i> (Cav.) Benth.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Jatropha</i> <i>curcas</i> L.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Justicia</i> <i>spicigera</i> Schlechtendahl	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Abraham S</i> 2005	Kamillosan (Rohextrakt)	Reduktion: MMP-9 um 46,36 % bei einer Konzentration von 1500 µg/ml	Ja	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Liquidambar</i> <i>macrophylla</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Lysiloma</i> <i>candidum</i> Brandege	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Mangifera</i> <i>indica</i> L.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
Batista AL 2014	<i>Matricaria recutita</i> L.	Gingivaler Blutungsindex: kein Unterschied nach 7 und 15 Tagen	Nein	2002-2019
Raut CP 2016	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	Als Adjuvans (Applikation in parodontale Taschen) bei SGI, Vergleich mit Placebo und Coenzym Q10 nach 7 Tagen / 1 Monat: CAL, Gingivaler Blutungsindex, Plaque- Index, ST: jeweils kein Unterschied / kein Unterschied Leichte Geschmacksveränderung	Nein	2002-2019
Elgendy EA 2013	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	Als Adjuvans (5%, Applikation in parodontale Taschen) bei SGI, Vergleich mit nur-SGI: Nach 1 / 3 / 6 Monaten: Plaque-Index: kein Unterschied / kein Unterschied / kein Unterschied Gingivalindex: Reduktion: sehr signifikant / sehr signifikant / hoch signifikant ST: Reduktion: signifikant / sehr signifikant / sehr signifikant	Teilweis e	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
		Pentraxin 3: Reduktion: Sehr signifikant / hoch signifikant / hoch signifikant CAL: Verbesserung: signifikant / sehr signifikant / sehr signifikant Schlussfolgerung: Möglicherweise günstige therapeutische Effekte bei lokaler Applikation		
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Mentha</i> × <i>piperita</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Mentha viridis</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Milleria</i> <i>quinqueflora</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Moringa</i> <i>oleifera</i> Lam.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Nicotiana</i> <i>tabacum</i> L.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Ocimum</i> <i>gratissimum</i> L.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Olneya tesota</i> Gray	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Deore GD</i> 2014	Omega-3- Fettsäuren (mehrfach ungesättigt, Mega-3)	Nach SGI, Nahrungsergänzung (300 mg/d), Vergleich mit Placebo nach 6 / nach 12 Wochen: <i>Simplified Oral Hygiene</i> <i>Index</i> (OHIS): Erhöhung / Erhöhung Gingivalindex (GI): Reduktion / Reduktion Sulkus-Blutungs-Index (SBI): Reduktion / Reduktion ST: Reduktion / Reduktion CAL: kein Unterschied /	Teilweis e	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
		Reduktion (ca. 20% höherer Anteil mit Werten von 2-3 mm) Schlussfolgerung: Hinweis auf antiinflammatorische Wirkung durch Verbesserung von GI und SBI trotz schlechterer Mundhygiene (OHIS) Möglicherweise Nutzen in Form eines Nahrungsergänzungsmittels bei der adjuvanten PAR-Therapie		
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Paederia thouarsiana</i> Baill.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Persea americana</i> Mill.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Piper nigrum</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der	nicht beurteilt	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
		mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)		
Rosas-Piñón Y 2012	<i>Piper sanctum</i> (Miq.) Schltdl. ex C.DC.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
Farrer S 2013	<i>Plantago major</i> L.	Häufige Verschreibung bei chronischer PAR	Ja	2002-2019
Rosas-Piñón Y 2012	<i>Prosopis</i> <i>juliflora</i> Presl	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
Rosas-Piñón Y 2012	<i>Psidium</i> <i>guajava</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
Ranjarisoa LN 2016	<i>Psidium</i> <i>guajava</i> L.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
Batista AL 2014	<i>Punica</i> <i>granatum</i> L.	Gingivaler-Blutungs-Index: kein Unterschied nach 7 und 15 Tagen	Nein	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Punica granatum</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Quercus elliptica</i> Nee.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Rhus standleyi</i> Barkley	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Al-Otaibi M</i> 2004	<i>Salvadora persica</i> L.	Aa: Stärkere Inhibition in der subgingivalen Plaque als durch Zähneputzen	Ja	2002-2019
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Sclerocarya birrea</i> (A. Rich.)	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Sedum dendroideum</i> Moc & Sessé	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Selaginella lepidophylla</i> (Hook. & Grev.)	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Selaginella nothohybrida</i> Valdespino	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Senecio sessilifolius</i> (H. et A.) Hemsley	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Farrer S</i> 2013	Silicea	Häufige Verschreibung bei chronischer PAR	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Solanum auriculatum</i> Aiton	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Spondias purpurea</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019

5 Anhang

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Strychnos</i> <i>spinosa</i> Lam.	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Syzygium</i> <i>aromaticum</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Tagetes lucida</i> Cav.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Jayashankar</i> S 2011	<i>Terminalia</i> <i>chebula</i> Retz.	Signifikante Abnahme von Plaque-Index, BOP und anaerober Bakterienzahl	Ja	2002-2019
<i>Farrer</i> S 2013	<i>Thuja</i>	Häufige Verschreibung bei akuter PAR	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Feng</i> HS 2011	Thymol (etherisches Öl)	Nur in tieferen PAR- Taschen: Reduktion: ST und BOP Erhöhung: CAL Im Übrigen kein Unterschied. Schlussfolgerung: Eignung als Adjuvans signifikante für CAL-Zunahme und ST-	Teilweis e	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
		Reduktion in tiefen Resttaschen		
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Tournefortia hartwegiana</i> Standley.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Ranjarisoa</i> LN 2016	<i>Trema orientalis</i> (L.) Blume	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Abraham S</i> 2005	Triphala	Reduktion: MMP-9 um 76,6 %	Ja	2002-2019
<i>Rosas-Piñón</i> Y 2012	<i>Verbena carolina</i> L.	Verwendung in der Bevölkerung der mexikanischen Hochebene gegen Zahnfleischerkrankungen (Gingivitis und PAR)	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Dodington</i> DW 2015	Vitamin C	Inverse Assoziation zwischen Einnahme und Anzahl von Taschen mit ST > 3mm bei <i>Follow-Up</i> Stärkste Assoziation aller untersuchten Substanzen Verbessertes Ansprechen bei einer Dosis von > 150 mg/d	Ja	2002-2019

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
<i>Abou Sulaiman AE</i> 2010	Vitamin C	Keine Wirksamkeit als Adjuvans bei nicht-chirurgischer PAR-Therapie	Nein	2002-2019
<i>Ranjarisoa LN</i> 2016	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Verwendung durch die Bevölkerung der Region Mahajanga auf Madagaskar	nicht beurteilt	2002-2019
<i>Dodington DW</i> 2015	α -Linolsäure	Keine Assoziation zwischen Konsum und reduzierter Anzahl von Taschen mit ST >3mm	Nein	2002-2019
<i>Dodington DW</i> 2015	α -Tocopherol	Assoziation von mittlerem und häufigem täglichem Verzehr mit reduzierter Anzahl von Taschen mit ST > 3 mm bei Follow-Up	Ja	2002-2019
<i>Dodington DW</i> 2015	β -Carotin	Assoziation von mittlerem und häufigem täglichem Verzehr mit reduzierter Anzahl und Anteil von Taschen mit ST > 3 mm bei Follow-Up	Ja	2002-2019
<i>Manjunatha VA</i> 2022	<i>Garcinia mangostana</i> L.	25 Patienten, PAR Stadium II Grad B, 50 Test-Sites post SGI, randomisiert auf 2 Gruppen, einmalige Behandlung mit 4%-Gel vs. Placebo: Innerhalb / zwischen den Gruppen (jeweils $p < 0,001$), 3 Monate vs. Baseline:	Ja	2020-2022

5 Anhang

Artikel	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Wirkung	Zeitraum
		• ST und relatives <i>Attachment</i>-Level: Jeweils Reduktion / jeweils Reduktion • <i>Total Antioxidant Capacity</i>: Anstieg / Anstieg		
<i>Aslroosta H</i> 2021	<i>Melilotus officinalis</i> L. Pall.	Nach SGI, 2*/Tag 100 mg p. o. für 3 Monate vs. Kontrollgruppe; CAL, IL-1β, ST jeweils: • Intra: Stärkere Verbesserung • Inter: kein Unterschied	Teilweis e	2020-2022

5.1.3 MIC / MBC

Tabelle 49: Alle berichteten Resistenzen (MIC)

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff
Aa	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Glucuronid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Rutinosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-7-O-Neohesperidosid
	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Naringin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Pelargonin
	<i>More G</i> 2012	Pentacyclische triterpene Betulinsäure
	<i>More G</i> 2012	Phytol
	<i>Shahzad M</i> 2015	Procyanidin B2
	<i>Shahzad M</i> 2015	Quercetin 3-O-Glucuronid
	<i>More G</i> 2012	Scopoletin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Theaflavin
Fn	<i>Shahzad M</i> 2015	Hesperidin
	<i>Liu C</i> 2018	Kaempferol
	<i>Liu C</i> 2018	Kaempferol-3-O-Glucosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Glucuronid
	<i>Liu C</i> 2018	Kaempferol-3-O-Neohesperidosid
	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvidin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvidin 3-O-galactosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Oenin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Pelargonidin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Pelargonin

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff
	<i>Shahzad M 2015</i>	Procyanidin B2
	<i>Akhalwaya S 2018</i>	<i>Sansevieria hyacinthoides</i> L. (Blätter), Wasser-Extrakt
	<i>Akhalwaya S 2018</i>	<i>Sansevieria hyacinthoides</i> L. [Blätter (RHN)], Wasser-Extrakt
	<i>Akhalwaya S 2018</i>	<i>Siphonochilus aethiopicus</i> Schweinf. (Wurzeln), Wasser-Extrakt
	<i>Akhalwaya S 2018</i>	<i>Spirostachys africana</i> Sond. (Blätter), Wasser-Extrakt
	<i>Akhalwaya S 2018</i>	<i>Tecomaria capensis</i> Lindl. (Stamm), Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M 2015</i>	Theaflavin
	<i>Liu C 2018</i>	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Ethanol-Extrakt
	<i>Liu C 2018</i>	<i>Thesium chinense</i> Turcz, EtOAc-Fraktion
Pg	<i>Akhalwaya S 2018</i>	<i>Heteropyxis natalensis</i> Harv. (Blätter), Wasser-Extrakt
	<i>Akhalwaya S 2018</i>	<i>Heteropyxis natalensis</i> Harv. (Stamm), Wasser-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Justicia spicigera</i> Schlechtendahl, Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Justicia spicigera</i> Schlechtendahl, Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M 2015</i>	Kaempferol-3-O-Glucuronid
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Lysiloma candidum</i> Brandegee, Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Lysiloma candidum</i> Brandegee, Wasser-Extrakt
	<i>Benso B 2015</i>	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M 2015</i>	Malvidin
	<i>Shahzad M 2015</i>	Malvin
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Milleria quinqueflora</i> L., Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Milleria quinqueflora</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Patra JK 2015</i>	Myricetin

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff
	Shafiei Z 2012	<i>Myristica fragrans</i> Houtt (Kolben), Ethylacetat-Extrakt
	Mehta VV 2014	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.
	Shahzad M 2015	Oenin
	Rosas-Piñón Y 2012	<i>Olneya tesota</i> Gray, Ethanol-Extrakt
	Rosas-Piñón Y 2012	<i>Olneya tesota</i> Gray, Wasser-Extrakt
	Liao J 2013	Physcion
	More G 2012	Phytol
	Wongsariya K 2014	Pinen
	Shahzad M 2015	Procyanidin B2
	Rosas-Piñón Y 2012	<i>Prosopsis juliflora</i> Presl, Ethanol-Extrakt
	Rosas-Piñón Y 2012	<i>Prosopsis juliflora</i> Presl, Wasser-Extrakt
	Mehta VV 2014	<i>Psidium guajava</i> L. (keine Inhibitionszone nachweisbar)
	Mehta VV 2014	<i>Punica granatum</i> L. Mesokarp (keine Inhibitionszone nachweisbar)
	Shahzad M 2015	Quercetin 3-O-Glucuronid
	Patra JK 2015	<i>Robinia pseudoacacia</i> L., Butanol-Extrakt
	Schmuck J 2015	<i>Rumex acetosa</i> L.
	Patra JK 2015	Rutin
	Shahzad M 2015	Rutinhidrat
	Akhalwaya S 2018	<i>Sansevieria hyacinthoides</i> L. [Rhizom (RHN)], Wasser-Extrakt
	More G 2012	Scopoletin
	Rosas-Piñón Y 2012	<i>Selaginella lepidophylla</i> (Hook. & Grev.), Ethanol-Extrakt
	Rosas-Piñón Y 2012	<i>Selaginella lepidophylla</i> (Hook. & Grev.), Wasser-Extrakt

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Selaginella nothohybrida</i> Valdespino, Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Selaginella nothohybrida</i> Valdespino, Wasser-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Senecio sessilifolius</i> (H. et A.) Hemsley, Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	<i>Senecio sessilifolius</i> (H. et A.) Hemsley, Wasser-Extrakt
	<i>Akhalwaya S 2018</i>	<i>Spirostachys africana</i> Sond. (Blätter), Wasser-Extrakt
	<i>Patra JK 2015</i>	Taxifolin
	<i>Shahzad M 2015</i>	Theaflavin
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-9
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-14
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-15
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-16
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-29
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-34
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-41
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-45
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-48
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-50
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-55
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-58
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-68
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-77
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-87
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-100
	<i>Liao J 2013</i>	TJ-114

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff
	<i>Liao J</i> 2013	TJ-120
	<i>Liao J</i> 2013	TJ-124
	<i>Liao J</i> 2013	TJ-138
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Tournefortia hartwegiana</i> Standley., Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Tournefortia hartwegiana</i> Standley., Wasser-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Verbena carolina</i> L., Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Verbena carolina</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>More G</i> 2012	α -Amyrin
	<i>Feldman M</i> 2012	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)
	<i>La VD</i> 2010	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)
	<i>Taniguchi M</i> 2013	Hsp70(158-170) (keine IC ₅₀ nachweisbar)
Pi	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>More G</i> 2012	Phytol

Tabelle 50: Alle berichteten Resistenzen (MBC)

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff
Aa	<i>Shahzad M</i> 2015	Gallussäure
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Glucuronid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Rutinosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-7-O-Neohesperidosid
	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvin
	<i>Shafiei Z</i> 2012	<i>Myristica fragrans</i> Houtt (Kolben), Ethylacetat-Extrakt

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff
	<i>Shahzad M</i> 2015	Naringin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Pelargonin
	<i>More G</i> 2012	Pentacyclische triterpene Betulinsäure
	<i>More G</i> 2012	Phytol
	<i>Shahzad M</i> 2015	Procyanidin B2
	<i>Shahzad M</i> 2015	Quercetin 3-O-Glucuronid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Rutinhidrat
	<i>More G</i> 2012	Scopoletin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Theaflavin
	<i>More G</i> 2012	α -Amyrin
Fn	<i>Shahzad M</i> 2015	Hesperidin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Hippursäure
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Glucuronid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Rutinosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-7-O-Neohesperidosid
	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvidin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvidin 3-O-galactosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Naringin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Oenin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Pelargonidin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Pelargonin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Phenyllessigsäure
	<i>Shahzad M</i> 2015	Procyanidin B2
	<i>Shahzad M</i> 2015	Quercetin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Quercetin 3-O-Glucosid

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff
	<i>Shahzad M</i> 2015	Quercetin 3-O-Glucuronid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Rutinhydrat
	<i>Shahzad M</i> 2015	Theaflavin
Pg	<i>Shahzad M</i> 2015	Hesperidin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Hesperitin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Glucuronid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-3-O-Rutinosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaempferol-7-O-Neohesperidosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Kaffeesäure
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Liquidambar macrophylla</i> L., Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Liquidambar macrophylla</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvidin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvidin 3-O-galactosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Malvin
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Mentha × piperita</i> L., Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Mentha viridis</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Shafiei Z</i> 2012	<i>Myristica fragrans</i> Houtt (Kolben), Ethylacetat-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Oenin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Pelargonidin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Pelargonin
	<i>More G</i> 2012	Pentacyclische triterpene Betulinsäure
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Persea americana</i> Mill., Wasser-Extrakt
	<i>More G</i> 2012	Phytol
	<i>Wongsariya K</i> 2014	Pinen
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Piper nigrum</i> L., Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Piper nigrum</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Procyanidin B2

PAR-Bakt.	Artikel	Pflanze / Wirkstoff
	<i>Shahzad M</i> 2015	Quercetin
	<i>Shahzad M</i> 2015	Quercetin 3-O-Glucosid
	<i>Shahzad M</i> 2015	Quercetin 3-O-Glucuronid
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Rhus standleyi</i> Barkley, Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Rutinhidrat
	<i>More G</i> 2012	Scopoletin
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Sedum dendroideum</i> Moc & Sessé, Wasser-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Spondias purpurea</i> L., Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Spondias purpurea</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Syringasäure
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Tagetes lucida</i> Cav., Ethanol-Extrakt
	<i>Rosas-Piñón Y</i> 2012	<i>Tagetes lucida</i> Cav., Wasser-Extrakt
	<i>Shahzad M</i> 2015	Theaflavin
	<i>Liu C</i> 2018	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Compound 1
	<i>Liu C</i> 2018	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Compound 2
	<i>Liu C</i> 2018	<i>Thesium chinense</i> Turcz, Ethanol-Extrakt
	<i>Liu C</i> 2018	<i>Thesium chinense</i> Turcz, EtOAc-Fraktion
	<i>Shahzad M</i> 2015	Vanillinsäure
	<i>More G</i> 2012	α -Amyrin
Pi	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Ethanol-Extrakt
	<i>Benso B</i> 2015	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt
	<i>More G</i> 2012	Pentacyclische triterpene Betulinsäure
	<i>More G</i> 2012	α -Amyrin

5.1.4 Pg

Tabelle 51: Sonstige Ergebnisse zur Wirksamkeit gegen Pg

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Taniguchi</i> M 2013	Z	Hsp70(158-170)	43% Wachstumshemmung bei einer Konzentration von 145 µM
<i>Inaba</i> H 2006	Z	<i>Humulus lupulus</i> L.	Schutz vor bakterieller Zytotoxizität
<i>Palaska</i> I 2013	L	Luteolin	<i>In vitro</i> : Behinderung des Effektes von LPS aus Pg durch Inhibition der Mitogen-aktivierten-Proteinkinase MAPK und der COX-2-Expression
<i>Inaba</i> H 2006	Z	<i>Malus domestica</i> Borkh. (Polyphenole)	Stimulation von PDL-Zellen via geschütztem Schmelzmatrix-Derivat
<i>Inaba</i> H 2006	Z	<i>Malus</i> Mill. (Polyphenole)	Schutz vor Zelltoxizität
<i>Inaba</i> H 2006	Z	<i>Malus</i> Mill. (Polyphenole, <i>high molecular weight fraction</i>)	Schutz vor Zelltoxizität
<i>Inaba</i> H 2006	Z	<i>Malus</i> Mill. (Polyphenole, <i>low molecular weight fraction</i>)	Kein Schutz vor Zelltoxizität
<i>Taiyoji</i> M 2009	Z	<i>Oryza spec.</i> L.	Inhibition: Wachstum und Biofilmbildung
<i>Rizzo</i> A 2012	Z	Resveratrol	LPS von Pg-exponierte hPDLs: Erhöhung des Zellüberleben nach 24 h ab einer Konzentration von 50 µM

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
González OA 2013	Z	<i>Rubus eubatus</i> cv. 'Hull'	Reduktion der metabolischen Aktivität ab einer Konzentration von 350 µg/ml
Song SE 2003	Z	<i>Ulmus</i> L.	Reduktion der Enzymsekretion
Yanti 2010	Z	<i>Ulmus</i> L.	Neutralisation der proteolytischen Aktivitäten
Bodet C 2006	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht- dialysierbares Material)	Inhibition des Transferrin-Abbaus bei einer Konzentration von 100 µg/ml
Labrecque J 2006	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht- dialysierbares Material)	Konzentrationsabhängige Reduktion der Biofilmbildung
Polak D 2013	M	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht- dialysierbares Material)	Dosisabhängige Behinderung der Co- Aggregation (ab 1 mg/ml) Makrophagen: Verdoppelung des phagozytierten Anteils von Pg PAR-Modell Maus: Abschwächung des PAR-Schweregrades und Reduktion des alveolären Knochenverlustes
Bonifait L 2010	L	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Polyphenole)	Inhibition der Biofilmbildung
Petti S 2009	L	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Polyphenole)	Inhibition der Biofilmbildung

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
La VD 2010	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	Signifikante Hemmung der Biofilmbildung bei einer Konzentration von 50 bzw. 100 g / ml Reduktion der Migration um 23,9% (3,6%) bzw. 27,5% (3,0%) bei einer Konzentration von 50 bzw. 100 g / ml
Feldman M 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Reduktion des Abbaus von Gelatine durch MMP-9 (6,25+2,5 µg/ml)
Grosso FC 2008	L	<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i> (Lam.) Zepern. & Timler	Teste bezüglich antibakterieller Wirkung gegen <i>Porphyromonas gingivalis</i> beschrieben, aber keine Ergebnisse veröffentlicht.

5.1.5 Toxizitäten

Tabelle 52: Tests ohne Hinweise auf Toxizität

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Höchste getestete Dosis in µg/ml / getesteter Zelltyp
Granica S 2016	Z	Gemin A	50 / Neutrophile Granulozyten
Granica S 2016	Z	<i>Geum urbanum</i> L.	50 / Neutrophile Granulozyten
Akhalwaya 2018	S	<i>Artemia heteropyxis natalensis</i> Harv. (Blätter)	50 Vol.-% über 48h / -
Akhalwaya 2018	S	<i>Artemia heteropyxis natalensis</i> Harv. (Stamm)	50 Vol.-% über 48h / -

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Höchste getestete Dosis in µg/ml / getesteter Zelltyp
Kabir MA 2015	Z	<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	50 / humane gingivale Epithelzellen
Sekita Y 2016	Z	<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	10% / orale Keratinozyten
Taniguchi M 2013	Z	Hsp70(241-258)	300 / RAW264.7
Barrella GE 2012	Ratte	<i>Ipomoea alba</i> L. (OE 1493)	0,3 ml 3x/d über 11 Tage / LD ₅₀ = 2.19g/kg
Jin JY 2013	Z	Isorhamnetin	n.b. / RAW 264.7
Zeida ´n- Chulia ´ F 2012	Z	<i>Juniperus communis</i> L. (etherisches Öl)	5 µl/ml / HaCaT
Choi EY 2015	Z	Kaffeesäurephenethylester	n.b. / RAW 264.7
Li L 2016	Z	Kaffeesäurephenethylester	40 µM; /hGF
Zeida ´n- Chulia ´ F 2012	Z	<i>Lavandula stoechas</i> L. (etherisches Öl)	5 µl/ml / HaCaT
Im NK 2016	Z	Lupeol	20 µM über 5 Tage / Osteoblasten
Benso B 2015	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt	1000 / hGF-1
Ko SY 2012	Z	Myricetin	10 µM / hGF
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Myrothamnus flabellifolius</i> Welw. (Blätter)	50 Vol.-% über 48h / -
Zeida ´n- Chulia ´ F 2012	Z	<i>Myrtus communis</i> L. (etherisches Öl)	5 µl/ml / HaCaT
Yun CS 2013	Z	<i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews (Wurzelborke)	40 / hGF
More G 2012	Z	Pentacyclische triterpene Betulinsäure	30,96 / Fibroblasten
Liao J 2013	Z	Physcion	50 / orale Epithelzellen

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Höchste getestete Dosis in µg/ml / getesteter Zelltyp
<i>Granica S</i> 2016	Z	Procyanidin B3	50 / Neutrophile Granulozyten
<i>Granica S</i> 2016	Z	Procyanidin B6	50 / Neutrophile Granulozyten
<i>Granica S</i> 2016	Z	Procyanidin C2	50 / Neutrophile Granulozyten
<i>Granica S</i> 2016	Z	Procyanidin C2-3'-O- Gallat	50 / Neutrophile Granulozyten
<i>Gomez-Florit M</i> 2015	Z	Quercitrin	200 µM / hMC
<i>Cirano FR</i> 2016	Ratte	Resveratrol	10 mg/kg KG über 30 Tage [19 Tage vor bis 11 Tage nach PAR-Induktion)] / -
<i>Liao J</i> 2013	Z	Rhein	50 / orale Epithelzellen
<i>Ehrnhöfer- Ressler MM</i> 2015	Z	Rosmarinsäure	n.b. / hGF
<i>González OA</i> 2013	Z	<i>Rubus eubatus</i> cv. 'Hull'	1400 / orale Epithelzellen
<i>Zeida 'n- Chulia ' F</i> 2012	Z	<i>Salvia fruticosa</i> Miller (etherisches Öl)	5 µl/ml / HaCaT
<i>Ehrnhöfer- Ressler MM</i> 2015	Z	<i>Salvia officinalis</i> L.	n.b. / hGF
<i>Akhalwaya S</i> 2018	<i>Artemia</i>	<i>Sansevieria hyacinthoides</i> L. (Blätter)	50 Vol.-% über 48h / -
<i>Akhalwaya S</i> 2018	<i>Artemia</i>	<i>Sansevieria hyacinthoides</i> L. (Stamm)	50 Vol.-% über 48h / -

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Höchste getestete Dosis in µg/ml / getesteter Zelltyp
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Siphonochilus aethiopicus</i> Schweinf. (Blätter)	50 Vol.-% über 48h / -
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Siphonochilus aethiopicus</i> Schweinf. (Wurzeln)	50 Vol.-% über 48h / -
Dias IHK 2013	Z	Sulforaphan	5 µM, 16 h Inkubation / Neutrophile Granulozyten von Patienten und dHL60 (neutrophilenartige Zelllinie)
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Tarchonanthus</i> <i>Campheratus</i> L. (Stamm)	50 Vol.-% über 48h / -
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Tecomaria capensis</i> Lindl. (Blätter)	50 Vol.-% über 48h / -
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Tecomaria capensis</i> Lindl. (Stamm)	50 Vol.-% über 48h / -
Granica S 2016	Z	Tellimagrandin II	50 / Neutrophile Granulozyten
Lee J 2017	Z	<i>Terminalia chebula</i> Retz.	40 / YD38
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Tetradenia riparia</i> Hochst. (Blätter)	50 Vol.-% über 48h / -
Ben Lagha A 2017	Z	Theaflavin	125 / Makrophagen
Liao J 2013	Z	TJ-113 (Sa'oshashinto)	500 / orale Epithelzellen
Liao J 2013	Z	TJ-126 (Mashiningan)	500 / orale Epithelzellen
Liao J 2013	Z	TJ-133 (Daijokito)	500 / orale Epithelzellen
Liao J 2013	Z	TJ-134 (Keishikashakuyakudaioto)	500 / orale Epithelzellen
Liao J 2013	Z	TJ-135 (Inchinkoto)	500 / orale Epithelzellen
Liao J 2013	Z	TJ-61 (Tokakujokito)	500 / orale Epithelzellen

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Höchste getestete Dosis in µg/ml / getesteter Zelltyp
Liao J 2013	Z	TJ-84 (Daiokanzoto)	500 / orale Epithelzellen
Ben Lagha A 2015	Z	<i>Vaccinium angustifolium</i> Ait. Extract (BlueCan NV Pure)	n.b. / Makrophagen
Ben Lagha A 2018	Z	<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Proanthocyanidine)	125 / Makrophagen
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Warburgia salutaris</i> G. Bertol. (Zweige)	50 Vol.-% über 48h / -
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Zanthoxylum capense</i> Harv. (Blätter)	50 Vol.-% über 48h / -
Akhalwaya S 2018	Artemia	<i>Zanthoxylum capense</i> Harv. (Stamm)	50 Vol.-% über 48h / -
Kim SY 2015	Z	<i>Zanthoxylum schinifolium</i> L, Ethylacetat-Fraktion	50 / hPDLSC
Kim SY 2015	Z	<i>Zanthoxylum schinifolium</i> L., Methylenchlorid- Fraktion	50 / hPDLSC
Kim SY 2015	Z	<i>Zanthoxylum schinifolium</i> L., n-Butanol-Fraktion	50 / hPDLSC
Kim SY 2015	Z	<i>Zanthoxylum schinifolium</i> L., n-Hexan-Fraktion	50 / hPDLSC
Kim SY 2015	Z	<i>Zanthoxylum schinifolium</i> L., Wasser-Fraktion	50 / hPDLSC
de Sousa FO 2012	Z	Zein	20 / fibroblastenartige murine Bindegewebszellen
Koontongkaew S 2013	Z	<i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.	125 / hGF

5.1.6 Interleukine

Tabelle 53: Alle Ergebnisse zu IL-6

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Ikeda E</i> 2018	Maus	<i>Gnetum gnemon</i> L. (Samen)	Intraperitoneale Applikation 14 d nach PAR-Induktion, Opferung nach 17 / 20 / 22 Tagen: Nach 22 Tagen: mRNA-Expression: kU
<i>Kabir MA</i> 2015	Z	<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	Aa-exponierte humane gingivale epitheliale Zellen: Reduktion der mRNA-Expression ab einer Konzentration von 0,5 µg/ml; auch nach TNF-α-Stimulation
<i>Kou Y</i> 2008	Z	<i>Humulus lupulus</i> L.	Dosisabhängige Reduktion der mRNA-Expression
<i>Jin JY</i> 2013	Z	Isorhamnetin	Pi: RAW264.7-Zellen: Bezüglich LPS-Induktion dosisabhängige Inhibition der Produktion (ab einer Konzentration von 12,5 µg/ml; bei 50 µM um 84%) und mRNA-Expression (ab einer Konzentration von 25 µg/ml) Bei kompetitiver Hemmung der HO-1 durch Protoporphyrin IX Erhöhung der IL-6-Produktion ab einer Protoporphyrin-IX-Konzentration von 25 µM
<i>Choi EY</i> 2015	Z	Kaffeesäurephenethylester	Pi: Konzentrationsabhängige Reduktion der LPS-induzierten mRNA-Expression ab 0,5µM

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
<i>Li L</i> 2016	Z	Kaffeesäurephenethylester	hGF: Dosisabhängige Hemmung der LPS-induzierten Produktion
<i>Feldman M</i> 2012	Z	Licochalcon A	Pg: Aa-LPS-stimulierte Makrophagen ($\mu\text{g/ml}$): Reduktion der Sekretion ab einer Konzentration von 5 $\mu\text{g/ml}$
<i>Gaultier F</i> 2005	Z	<i>Lupinus albus</i> L.	Reduktion
<i>Benso B</i> 2015	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Chloroform-Extrakt	Bei 75 $\mu\text{g/ml}$: Gen-Expression und Proteinspiegel: Reduktion
<i>Benso B</i> 2015	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Ethanol-Extrakt	Bei 75 $\mu\text{g/ml}$: Gen-Expression und Proteinspiegel: Reduktion
<i>Benso B</i> 2015	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt	Bei 75 $\mu\text{g/ml}$: Gen-Expression: kU Protein-Spiegel: Reduktion
<i>Casarin M</i> 2018	L	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	<i>In vitro</i> : Monozyten: Reduktion
<i>Bin H</i> 2015	Z	<i>Osmanthus fragrans</i> (Thun.) Lour.	Pg: Abschwächung der LPS-induzierten Produktion ab 125 $\mu\text{g/ml}$
<i>Lee BA</i> 2013	Ratte	<i>Panax notoginseng</i> (Burkill) F. H. Chen ex C. Y. Wu & K. M. Feng + <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch	Dosisabhängige Reduktion der Freisetzung aus hGFs (ab 0,156 $\mu\text{g/ml}$)
<i>Oliveira GJ</i> 2016	Ratte	Piascledine 300 [<i>Persea americana</i> Mill. + <i>Glycine max</i> (L.) Merr. unverseift]	4 Gruppen: Kontrolle (CTR), tägliche Behandlung ab 7 d vor (ASU/-7) / am Tag der PAR-Induktion (ASU/0) / 7 d danach (ASU/+7) bis 7, 15 und 30 Tage (Zahlen in Klammern; fehlende Angaben: alle Tage) nach Ligatur-Entfernung (erfolgte 7d nach PAR-

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
			Induktion): IL-6: CTR (15), ASU/-7 (15) > ASU/0 , ASU/+7
<i>Oliveira GJ 2017</i>	Ratte	Piascledine 300 [<i>Persea americana</i> Mill. + <i>Glycine max</i> (L.) Merr. unverseift]	PAR-Induktion für 7 Tage, dann SRP, Analyse nach 7, 15 und 30 Tagen; Therapie mit Piascledine 300; 4 Gruppen: Therapie ab PAR-Induktion (I), ab SRP (II), ab 7 Tagen nach SRP (III); NaCl (Kontrolle) (IV): Keine Unterschiede über alle Gruppen: mRNA-Expression
<i>Gomez-Florit M 2015</i>	Z	Quercitrin	hGF: Keine Reversion der IL-1 β -induzierten Hochregulation
<i>Zhen L 2015</i>	Maus	Resveratrol	PAR durch Pg / Diabetes-mellitus-Typ 2-Modell Maus: Reduktion der mRNA-Expression in gingivalem Gewebe und der LPS-induzierten mRNA-Expression in gingivalen Epithelzellen
<i>Oliveira GJ 2017</i>	Ratte	Resveratrol	Reduktion der mRNA-Expression im parodontalen Gewebe
<i>Ribeiro FV 2017</i>	Ratte	Resveratrol	Ratten-Modell "PAR + inhalatives Rauchen": kU
<i>Tamaki N 2014</i>	Ratte	Resveratrol	Reduktion der mRNA-Expression
<i>Chin YT 2016</i>	Z	Resveratrol	hGF: Reduktion der durch Pg-LPS-induzierten mRNA-Expression (p<0,001)
<i>Rizzo A 2012</i>	Z	Resveratrol	LPS von Pg-exponierte hPDLs: Reduktion nach 72 h ab einer Konzentration von 25 μ M

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
			Dosisabhängige Reduktion der mRNA-Expression
Liao J 2014	Z	Rokumigan	Hemmung der Sekretion durch LPS-stimulierte epitheliale Zellen und hGFs ab 25 µg/ml, maximaler Effekt 55% (epitheliale Zellen) und 71 % (hGFs) (bei einer Konzentration von >100 µg/ml) Geringfügige eigenständige Förderung der Sekretion Schlussfolgerung: Potenzielle Anwendung bei PAR durch Hemmung der IL-6-Sekretion gingivaler Epithelzellen und hGFs
Bunte K 2019	L	Rosmarinsäure	Reduktion
Choi EY 2015	Z	Rosmarinsäure	Reduktion der Freisetzung
Zdarilová A 2009	Z	Rosmarinsäure	Inhibition der LPS-induzierten Erhöhung
Choi EY 2015	Z	<i>Salvia officinalis</i> L.	Reduktion der Freisetzung: Infusion > Trockenmasse = wässriges Destillat; wässriges Destillat = wässriges Destillat + Trockenmasse; Infusion: 98,5 %ige Reduktion
Oliveira GJ 2016	Ratte	<i>Salvia sclarea</i> L.	Statistisch signifikante Senkung des Spiegels von IL-6, verglichen mit Ratten ohne Behandlung

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis
Ribeiro FV 2017	Ratte	<i>Scutellaria baicalensis</i> Huds.	Reduktion der mRNA-Expression
Ben Lagha A 2017	Z	Theaflavin	Reduktion der Sekretion durch Pg-stimulierte Makrophagen ab einer Konzentration von 125 µg/ml
Choi EY 2015	Z	Thujon	Reduktion der Freisetzung
Fournier -Larente J 2016	Z	TJ-84 (Daiokanzoto)	Pg: Hemmung der Sekretion
Ben Lagha A 2015	Z	<i>Vaccinium angustifolium</i> Ait. Extract (BlueCan NV Pure)	Fn: Bei einer Konzentration von 62,5 µg/ml Reduktion um 28,2%
Ben Lagha A 2018	Z	<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Proanthocyanidine)	Aa: Dosisabhängige Reduktion der Sekretion durch Makrophagen (bei einer Konzentration von 125 µg/ml um 48,27%)
Bunte K 2019	L	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	Reduktion: Sekretion: IL-6, IL-1β-stimuliertes IL-6, IL-17 stimuliertes IL-6
Feldman M 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen (µg/ml): Reduktion der Sekretion
Feldman M 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen (µg/ml): Synergistische Reduktion der LPS-stimulierten Sekretion (25+5)
Bunte K 2019	L	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Reduktion

Tabelle 54: Alle Tests zu IL-8

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Reduktion
Granica S 2016	Z	Gemin A	Neutrophile Granulozyten: Reduktion der LPS- induzierten Freisetzung (50 µM)	Ja
Granica S 2016	Z	<i>Geum urbanum</i> L., Ether-Extrakt	Neutrophile Granulozyten: Reduktion der LPS- induzierten Freisetzung (50 µM)	Ja
Granica S 2016	Z	<i>Geum urbanum</i> L., Ethylacetat-Extrakt	Neutrophile Granulozyten: Reduktion der LPS- induzierten Freisetzung (50 µM)	Ja
Sekita Y 2016	Z	<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	Inhibition der LPS- stimulierten Produktion durch halbstündige Vorbehandlung mit einer Konzentration von 0,1%	Ja
Feldman M 2012	Z	<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	Aa-exponierte Humane gingivale epitheliale Zellen: Reduktion der mRNA- Expression bei einer Konzentration von 0,5 µg/ml; auch nach TNF-α- Stimulation	Ja
Kou Y 2008	Z	<i>Humulus lupulus</i> L.	Dosisabhängige Reduktion der mRNA-Expression	Ja
Li L 2016	Z	Kaffeesäurephenethylester	hGF: Dosisabhängige Hemmung der LPS- induzierten Produktion	Ja

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Reduktion
Marquis A 2012	Z	Lacinartin	Pg: Dosisabhängige Reduktion der Sekretion	Ja
Bunte K 2019	L	<i>Magnolia</i> L.	Reduktion	Ja
Bin H 2015	Z	<i>Osmanthus fragrans</i> (Thun.) Lour.	Pg: Abschwächung der LPS-induzierten Produktion	Ja
Zhen L 2015	T	Resveratrol	PAR durch Pg / Diabetes- mellitus-Typ 2-Modell Maus: Reduktion der mRNA-Expression in gingivalem Gewebe und der LPS-induzierten mRNA- Expression in gingivalen Epithelzellen	Ja
Rizzo A 2012	Z	Resveratrol	LPS von Pg-exponierten hPDLCS: Nach 72 h Reduktion ab einer Konzentration von 25 µM; Dosisabhängige Reduktion der mRNA-Expression	Ja
Ehrnhöfer -Ressler MM 2015	Z	<i>Salvia officinalis</i> L.	hGF: Infusion, wässriges Destillat, Trockensubstanz und wässriges Destillat + Trockensubstanz: Jeweils Reduktion; Infusion: Reduktion um 99,2 %	Ja
Ehrnhöfer -Ressler MM 2015	Z	Thujon	hGF: Reduktion	Ja

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Reduktion
Bodet C 2007b	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	Fibroblasten: Konzentrationsabhängige Inhibition	Ja
Bunte K 2019	L	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	Reduktion: Sekretion: IL-17 stimuliertes IL-8, IL-8	Ja
Feldman M 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen: Reduktion der Sekretion bei einer Konzentration von 25 µg/ml	Ja
Feldman M 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen (µg/ml): Synergistische Reduktion der LPS-stimulierten Sekretion (25+2,5 µg/ml)	Ja
Bunte K 2019	L	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Reduktion	Ja
Benso B 2015	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Chloroform-Extrakt	Bei 75 µg/ml: Gen-Expression: kU Protein-Spiegel: Reduktion	Teilweise
Benso B 2015	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Ethanol-Extrakt	Bei 75 µg/ml: Gen-Expression: Reduktion Protein-Spiegel Ethanol-Extrakt: kU	Teilweise
Gomez-Florit M 2015	Z	Quercitrin	hGF: Nur nach 1 und 3 Tagen Reversion der IL-1β-induzierten Hochregulation	Teilweise

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis	Reduktion
<i>Feldman M 2012</i>	Z	<i>Glycyrrhiza</i> L.	Aa-exponierte Humane gingivale epitheliale Zellen: mRNA-Expression: kU bei einer Konzentration von 0,5 oder 5 µg/ml	Nein
<i>Feldman M 2012</i>	Z	Licochalcon A	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen (µg/ml): Keine Reduktion der Sekretion	Nein
<i>Benso B 2015</i>	Z	<i>Malva sylvestris</i> L., Wasser-Extrakt	Bei 75 µg/ml: Gen-Expression und Proteinspiegel: kU	Nein
<i>Feldman M 2012</i>	Z	<i>Rhizoma coptidis</i>	Aa-exponierte Humane gingivale epitheliale Zellen: mRNA-Expression: kU bei einer Konzentration von 10 µg/ml	Nein
<i>Liao J 2014</i>	Z	Rokumigan	Keine Sekretionshemmung LPS-stimulierter epithelialer Zellen oder hGFs Geringfügige eigenständige Förderung der IL-6- und IL-8-Sekretion	Nein
<i>Ehrnhöfer-Ressler MM 2015</i>	Z	Rosmarinsäure	hGF: Keine Reduktion	Nein

5.1.7 TNF- α Tabelle 55: Alle Ergebnisse zu TNF- α

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis / benötigte Konzentration
Granica 2016	S	Z	Gemin A Neutrophile Granulozyten: Stimulation der Freisetzung (50 μ M)
Granica 2016	S	Z	<i>Geum urbanum</i> L., Butanol-Extrakt Stimulation der LPS-induzierten Sekretion (50 μ M)
Granica 2016	S	Z	<i>Geum urbanum</i> L., Ether-Extrakt Neutrophile Granulozyten: Reduktion der LPS-induzierten TNF- α -Sekretion (50 μ M)
Granica 2016	S	Z	<i>Geum urbanum</i> L., Ethylacetat-Extrakt Stimulation der LPS-induzierten TNF- α -Sekretion (10 μ M)
Granica 2016	S	Z	<i>Geum urbanum</i> L., Wasser-Extrakt Stimulation der LPS-induzierten TNF- α -Sekretion (50 μ M)
Ikeda 2018	E	Maus	<i>Gnetum gnemon</i> L. (Samen) Intraperitoneale Applikation 14 d nach PAR-Induktion, Opferung nach 17 / 20 / 22 Tagen: Nach 22 Tagen: kU bezüglich der mRNA-Expression
Kabir 2015	MA	Z	<i>Houttuynia cordata</i> Thunb. Bei TNF- α -Stimulation Reduktion der Extrazelluläre Signal-regulierte Kinase-Kaskade ab einer effektiven Konzentration von 0,5 μ g/ml
Horie 2014	N	Z	<i>Kanzo</i> RAW 264.7-Zellen: Produktion: Mit / ohne LPS-Stimulation: kU / Reduktion
Alshammari A 2017	Maus	Kava-241	Reduktion der LPS (Pg)-induzierten Sekretion nach 1 h
Alshammari A 2017	Maus	Kavain	Geringere Reduktion der LPS(Pg)-induzierten Sekretion nach 1 h als Kava-241

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis / benötigte Konzentration
Marquis A 2012	Z	Lacinartin	Pg: Dosisabhängige Reduktion der Sekretion durch Aa-LPS-stimulierte Makrophagen ab einer Konzentration von 50 µg/ml (Stimulation bei 12,5 µg/ml)
Feldman M 2012	Z	Licochalcon A	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen: Reduktion der Sekretion bei einer Konzentration von 2,5 µg/ml
Botelho MA 2007	Ratte	<i>Lippia sidoides</i> Cham.	Reduktion
Taddei SR 2014	Maus	<i>Lithothamnium</i> Phil.	KFO-/Aa-induzierte PAR für 12 Tage: Reduktion des Spiegels nach 72h
Gaultier F 2005	Z	<i>Lupinus albus</i> L.	Reduktion
Casarin M 2018	L	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	Monozyten: kU
Ko SY 2012	Z	Myricetin	RAW 264.7-Zellen: Reduktion der Sekretion ab einer Konzentration von 10 µM
Lee BA 2013	Ratte	<i>Panax notoginseng</i> (Burkill) F. H. Chen ex C. Y. Wu & K. M. Feng + <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch	Dosisabhängige Reduktion der Freisetzung aus humanen Monozyten ab einer Konzentration von 0,312 pg/ml
Oliveira GJ 2017	Ratte	Piascledine 300 [Persea americana Mill. + Glycine max (L.) Merr. unverseift]	PAR-Induktion für 7 Tage, dann SRP, Analyse nach 7, 15 und 30 Tagen; Therapie mit Piascledine 300; 4 Gruppen: Therapie ab PAR-Induktion (I), ab SRP (II), ab 7 Tagen nach SRP (III); NaCl (Kontrolle) (IV).

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis / benötigte Konzentration
			Keine Unterschiede über alle Gruppen bezüglich der mRNA-Expression
<i>Oliveira GJ</i> 2016	Ratte	Piascledine 300 [<i>Persea americana</i> Mill. + <i>Glycine max</i> (L.) Merr. unverseift]	4 Gruppen: Kontrolle (CTR), tägliche Behandlung ab 7 d vor (ASU/-7) / am Tag der PAR-Induktion (ASU/0) / 7 d danach (ASU/+7) bis 7, 15 und 30 Tage (Zahlen in Klammern; fehlende Angaben: alle Tage) nach Ligatur-Entfernung (erfolgte 7d nach PAR-Induktion): mRNA-Expression: kU
<i>Napimoga MH</i> 2013	Ratte	Quercetin	Reduktion
<i>Zhen L</i> 2015	Maus	Resveratrol	PAR durch Pg / Diabetes-mellitus-Typ 2-Modell: Unterdrückung der mRNA-Expression in gingivalem Gewebe und der LPS-induzierten mRNA-Expression in gingivalen Epithelzellen
<i>Tamaki N</i> 2014	Ratte	Resveratrol	Reduktion der relativen mRNA-Expression
<i>Corrêa MG</i> 2017	Ratte	Resveratrol	Keine Veränderung der Konzentration
<i>Ribeiro FV</i> 2017	Ratte	Resveratrol	Inhalatives Rauchen: kU
<i>Chin YT</i> 2016	Z	Resveratrol	hGF: Reduktion der durch Pg-LPS-induzierten mRNA-Expression
<i>Rizzo A</i> 2012	Z	Resveratrol	LPS von Pg-exponierte hPDLs: Reduktion nach 72h ab einer Konzentration von 25 µM Dosisabhängige Reduktion der mRNA-Expression

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis / benötigte Konzentration
Horie 2014	N Z	Rikkosan	RAW264.7-Zellen: Produktion: Mit / ohne LPS-Stimulation: Erhöhung bei Konzentrationen von 0,04 und 0,4 mg/ml / Reduktion bei einer Konzentration von 4 mg/ml
Bunte 2019	K L	Rosmarinsäure	Reduktion
Zdarilová 2009	A Z	Rosmarinsäure	Inhibition der LPS-induzierten Erhöhung
Horie 2014	N Z	Ryutan	RAW 264.7-Zellen: Produktion: Mit / ohne LPS-Stimulation: kU / kU
Horie 2014	N Z	Saishin	RAW 264.7-Zellen: Produktion: Mit / ohne LPS-Stimulation: kU / kU
Kostic 2017	M Ratte	Salvia sclarea L.	Statistisch signifikante Reduktion des Spiegels verglichen mit Ratten ohne Behandlung
Kim 2018	MH Ratte	Scutellaria baicalensis Huds.	Reduktion der mRNA-Expression
Horie 2014	N Z	Shoma	RAW 264.7-Zellen: Produktion: Mit / ohne LPS-Stimulation: kU / kU
Ben Lagha A 2017	Z	Theaflavin	Reduktion der Sekretion ab einer Konzentration von 15,63 µg/ml
Moradi 2014	J Ratte	Transanethol	Dosisabhängige Reduktion ab einer Konzentration von 10mg/kg KG
Ben Lagha A 2015	Z	Vaccinium angustifolium Ait.	Fn: Reduktion der Sekretion bei einer Konzentration von 62,5 µg/ml um 80,7%;

Artikel	Art	Pflanze / Wirkstoff	Ergebnis / benötigte Konzentration
		Extract (BlueCan NV Pure)	bei höchster Konzentration vergleichbar mit der Positiv-Kontrolle
Ben Lagha A 2018	Z	<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Proanthocyanidine)	Dosisabhängige Reduktion der Sekretion durch Makrophagen, einer Konzentration von 125 µg/ml um 81,64%
Polak D 2013	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	Makrophagen: Aufhebung der Expression
Feldman M 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin)	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen: Reduktion der Sekretion ab einer Konzentration von 50 µg/ml
Feldman M 2012	Z	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Aa-LPS-stimulierte Makrophagen (µg/ml): Synergistische Reduktion der LPS-stimulierten Sekretion bei einer Konzentration 25+2,5 µg/ml
Bunte K 2019	L	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Reduktion

5.2 Synopsis der Vorschläge für weitere Studien

Vorbemerkungen:

- Tabelle 56 fasst die Vorschläge für weitere Studien, die in der „Diskussion“ hinsichtlich einzelner Pflanzen / Wirkstoffe getroffen wurden, zusammen. Dies heißt nicht, dass von Studien an anderen Pflanzen / Wirkstoffen abgeraten wird.
- Zu bedenken ist auch, dass wie gesagt zu den meisten Kombinationen aus Pflanze/Wirkstoff und PAR-Komponente nur wenige Studien vorliegen.
- Von daher soll die Tabelle Anregungen für zukünftige Studien geben, ohne umgekehrt Negativempfehlungen zu suggerieren.

Tabelle 56: Synopsis Vorschläge für weitere Studien

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
<i>Ginkgo biloba</i> L.	IL-1 β	H		Cheng Q 2014
<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	IL-8	Z / T		Feldman M 2012, Sekita Y 2016
<i>Humulus lupulus</i> L. (Polyphenole)	Allgemein	Z		Siehe Tabelle 8
Icariin	OPG	Z		Pei Z 2013
Isothiocyanat	Pg - MIC	Z		Eichel V 2020
<i>Kaempferia pandurata</i> Roxb.	MMP	Z		Yanti 2010, Yanti 2009b
Kaffeesäure-phenethylester	Allgemein	Z		Siehe Tabelle 8

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
	IL-6	Z	Falls weiterhin positive Ergebnisse → T	Li L 2016, Choi EY 2015
	NF-κB	T		Li L 2016, Choi EY 2015
<i>Lupinus albus</i> L.	Allgemein	Z		Siehe Tabelle 8
	MMP	Z		Gaultier F 2005, Gaultier F 2003
<i>Malus</i> Mill. (Polyphenole)	Pg - Kgp	Z		Inaba H 2006
	Pg - Rgp	Z		Inaba H 2006
<i>Malva sylvestris</i> L.	IL-10	Z		Benso B 2015
<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betcher) Cheel	CAL	H		Elgendy EA 2013, Raut CP 2016
	IL-10	Z	Auf etwaige toxische Wirkungen achten.	Casarin M 2018
	Toxizität	T	Toxizität oder nur schlechter Geschmack?	Casarin M 2018, Elgendy EA

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
			Falls keine Toxizität → H.	2013, Raut CP 2016
	ST	H		Elgendy EA 2013, Raut CP 2016
Myricetin	Allgemein	Z		Siehe Tabelle 7
Nobiletin	Allgemein	Z		Siehe Tabelle 8
	Osteoklasten	T		Palaska I 2013, Tominari T 2012
Piascledine 300 [Persea americana Mill. + Glycine max (L.) Merr. unverseift]	CAL	T		Siehe Tabelle 7
	IL-1 β	T		Oliveira GJ 2016, Oliveira GJ 2017
	IL-6	T		Oliveira GJ 2016, Oliveira GJ 2017
	Osteoklasten	Z	Falls weiterhin positive Ergebnisse → T	Oliveira GJ 2016, Oliveira GJ 2017
	RANKL	H		Oliveira GJ 2016,

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
				<i>Oliveira GJ</i> 2017
	TNF- α	Keine	Wirkungs-losigkeit wahrscheinlich	<i>Oliveira GJ</i> 2016, <i>Oliveira GJ</i> 2017
<i>Psidium guajava</i> L.	Allgemein	H		Siehe Tabelle 7
Quercetin	CAL	Z		<i>Palaska I</i> 2013
	IL-1 β	Z		<i>Napimoga MH</i> 2013
	IL-6	Z		<i>Palaska I</i> 2013
	Pg - <i>Gingipain</i>	Z		<i>Kariu T</i> 2017
	Pg - MIC / MBC	Z		<i>Shahzad M</i> 2015
	RANKL	Z		<i>Palaska I</i> 2013
	TNF- α	T		<i>Palaska I</i> 2013
Resveratrol	Allgemein	H		Siehe Tabelle 7
	IL-1 β	H		<i>Casati MZ</i> 2013, <i>Corrêa MG</i> 2017, <i>Horie N</i>

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
				2014, <i>Ribeiro FV</i> 2017, <i>Rizzo A</i> 2012, <i>Zhen L</i> 2015
	IL-6	H		<i>Chin YT</i> 2016, <i>Lee BA</i> 2013, <i>Oliveira GJ</i> 2017, <i>Rizzo A</i> 2012, <i>Tamaki N</i> 2014, <i>Zhen L</i> 2015
	IL-8	Z / T		<i>Rizzo A</i> 2012, <i>Zhen L</i> 2015
	NF-κB	H		<i>Park HJ</i> 2009, <i>Tamaki N</i> 2014, <i>Zhen L</i> 2015
	TNF-α	Keine	Wirkungs- losigkeit wahrscheinlich	<i>Chin YT</i> 2016, <i>Corrêa MG</i> 2017, <i>Ribeiro FV</i>

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
				2017, Rizzo A 2012, Zhen L 2015
Rhein	Pg	T		Liao J 2013, Azelmat J 2015
	Pg - Adhäsion an orale Epithelzellen	T		Azelmat J 2015
	Pg – Genexpres-sion fimA	T		Azelmat J 2015
	Pg – Genexpres-sion hagA und hagB	T		Azelmat J 2015
	Pg – Genexpres-sion kgp	T		Azelmat J 2015
	Pg – Genexpres-sion rgpA	T		Azelmat J 2015
	Pg – Genexpres-sion rgpB	T	Ausnahme: Keine Reduktion	Azelmat J 2015

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor- Studien
	Pg - Kollagenase- Aktivität	T		<i>Azelmat J</i> 2015
<i>Rhus coriaria</i> L.	OPG	Z		<i>Saglam M</i> 2015
Rosmarinsäure	IL-1 β	T		<i>Bunte K</i> 2019, <i>Zdarilová A</i> 2009
	IL-6	T		<i>Bunte K</i> 2019, <i>Ehrnhöfer- Ressler MM</i> 2015, <i>Zdarilová A</i> 2009
	TNF- α	Z		<i>Bunte K</i> 2019, <i>Zdarilová A</i> 2009
<i>Salvadora persica</i> L.	Aa	T	Falls weiterhin positive Ergebnisse → H	<i>Al-Otaibi M</i> 2004, <i>Grosso FC</i> 2008
	Allgemein	Z		<i>Vahabi S</i> 2011, <i>Al- Otaibi M</i> 2004

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
<i>Salvia officinalis</i> L. (SODH1)	Pg - MBC	Z		<i>Mendes FSF 2020</i>
Tangeretin	Allgemein	Z		Siehe Tabelle 8
	Osteoklasten	T		<i>Palaska I 2013, Tominari T 2012</i>
Theaflavin	MMP	T		<i>Ben Lagha A 2017</i>
	Pg - Adhäsion an orale Epithelzellen	Z		<i>Ben Lagha A 2017</i>
	Pg – Genexpres-sion fimA	Z		<i>Ben Lagha A 2017</i>
	Pg – Genexpres-sion kgp	Z		<i>Ben Lagha A 2017</i>
	Pg – Genexpres-sion rgpA	Z		<i>Ben Lagha A 2017</i>
TJ-84 (Daiokanzoto)	Pg - Adhäsion an orale Epithelzellen	Z	Falls weiterhin positive Ergebnisse → T	<i>Liao J 2013</i>
	Pg – Genexpres-sion fimA	Z	Falls weiterhin positive Ergebnisse → T	<i>Fournier-Larente J 2016</i>

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
	Pg – Genexpres-sion rgpA	Z	Falls weiterhin positive Ergebnisse → T	<i>Fournier-Larente J</i> 2016
	Pg – Genexpres-sion rgpB	Z	Falls weiterhin positive Ergebnisse → T	<i>Fournier-Larente J</i> 2016
	Pg - Kollagenase-Aktivität	Z	Falls weiterhin positive Ergebnisse → T	<i>Liao J</i> 2013
<i>Ulmus</i> L.	Allgemein	Z		Siehe Tabelle 8
<i>Ulmus</i> L.	MMP	Z		<i>Song SE</i> 2003
<i>Ulmus</i> L. (Procyanidinoligomer)	MMP	Z		<i>Song SE</i> 2003
<i>Vaccinium angustifolium</i> Ait. Extract (BlueCan NV Pure)	Fn	T		<i>Ben Lagha A</i> 2015
<i>Vaccinium angustifolium</i> Ait. Extract (BlueCan NV Pure)	MMP	T		<i>Ben Lagha A</i> 2015
<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Proanthocyanidine)	Allgemein	Z	Weitere PAR-Bakterien (bislang nur Aa)	
	Aa	Z		<i>Ben Lagha A</i> 2018
	TNF- α	Z		<i>Ben Lagha A</i> 2018

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (nicht-dialysierbares Material)	Allgemein	Z		Siehe Tabelle 7
	MMP	Z	Untersuchung verschiedener MMP-Varianten empfohlen.	<i>Bodet C</i> 2007a
	Pg	T		<i>Polak D</i> 2013, <i>Labrecque J</i> 2006, <i>Bodet C</i> 2006
	Pg - Adhäsion an orale Epithelzellen	Z		<i>Polak D</i> 2013
	Pg – Biofilmbildung	Z		<i>Labrecque J</i> 2006
	Pg - CAL	Z		<i>Polak D</i> 2013
	Pg - Co-Aggregation mit Fn	Z		<i>Polak D</i> 2013
	Pg - <i>Gingipains</i> und Enzymaktivitäten	Z		<i>Bodet C</i> 2006
	Pg - Kollagenase-Aktivität	Z		<i>Bodet C</i> 2006, <i>Polak D</i> 2013

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor- Studien
	Pg - Phagozytose durch Makrophagen	Z		<i>Polak D</i> 2013
<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Polyphenole)	Allgemein	Z		Siehe Tabelle 8
	Fn	T		<i>Petti S</i> 2009, <i>Yanti</i> 2010
	Pg	T		<i>Petti S</i> 2009, <i>Yanti</i> 2010
	MMP	Z	Untersuchung verschiedener MMP-Varianten empfohlen.	<i>Bonifait L</i> 2010
<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A- Proanthocyanidin)	Allgemein	T / Z		siehe Tabelle 7
	IL-6	Z		<i>Bunte K</i> 2019, <i>Feldman M</i> 2012
	IL-8	Z		<i>Bunte K</i> 2019, <i>Feldman M</i> 2012
	MMP	Z	Untersuchung verschiedener	<i>Bunte K</i> 2019

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor-Studien
			MMP-Varianten empfohlen.	
<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Typ-A-Proanthocyanidin) + Licochalcon A	Allgemein	Z	Weitere PAR-Bakterien (bislang nur Pg)	<i>Feldman M</i> 2012
	MMP	Z	Untersuchung verschiedener MMP-Varianten empfohlen.	<i>Feldman M</i> 2012
	Pg	Z		<i>Feldman M</i> 2012
	Pg - Adhäsion an orale Epithelzellen	Z		<i>Feldman M</i> 2012
	Pg - Gelatine-Abbau	Z		<i>Feldman M</i> 2012
	Pg - Kollagenase-Aktivität	Z		<i>Feldman M</i> 2012
<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	BOP	T		<i>Skoczek-Rubińska A</i> 2018
	CAL	T		<i>Skoczek-Rubińska A</i> 2018
	Fn	T		<i>Bunte K</i> 2019
	IL-1 β	T		<i>Bunte K</i> 2019

Pflanze / Wirkstoff	PAR-Kompon.	Vorschlag Studienart	Kommentar	Wichtige Vor- Studien
	IL-6	T		<i>Bunte K</i> 2019
	IL-8	T		<i>Bunte K</i> 2019
	MMP	T		<i>Bunte K</i> 2019
	NF-κB	T		<i>Bunte K</i> 2019
	ST	T		<i>Skoczek- Rubińska A</i> 2018
	TNF-α	T		<i>Bunte K</i> 2019

5.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CDC–AAP Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis	34
Tabelle 2: Synopsis PAR-Prävalenz Deutschland nach DMS V	37
Tabelle 3: Suchbegriffe	85
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien	86
Tabelle 5: Gründe für Zuordnung zu Kategorie "F", Studienzeitraum 2002-2019	100
Tabelle 6: Tests pro Pflanze / Wirkstoff	102
Tabelle 7: Ergebnisse der Wirkstoffe mit mindestens 3 Tests	103
Tabelle 8: Wirkstoffe mit nur 2 Tests, aber gleichsinnigen Ergebnissen	109
Tabelle 9: Die 5 Wirkstoffe mit den meisten ausschließlichen Hinweisen auf Wirksamkeit gegen PAR-Komponenten	113
Tabelle 10: Wirkstoffe mit > 1 Tests an Menschen	118
Tabelle 11: Anzahl Tests zur MIC	120
Tabelle 12: Anzahl Tests zur MBC	120
Tabelle 13: Die 10 niedrigsten MIC-Werte pro PAR-Bakterium (planktonisch)	120
Tabelle 14: Die 10 niedrigsten MBC-Werte pro PAR-Bakterium (planktonisch)	123
Tabelle 15: Wirkstoffe mit Hemmung der <i>Gingipains</i> Kgp und Rgp	126
Tabelle 16: Tests zur Hemmung der Genexpression von Pg	127
Tabelle 17: Wirkstoffe mit Hemmung der Kollagenase-Aktivität von Pg	128
Tabelle 18: Wirkstoffe mit Hemmung der Adhäsion von Pg an orale Epithelzellen	129
Tabelle 19: Tests zur Hemmung der Leukotoxizität von Aa	131
Tabelle 20: Wirkstoffe mit Wirksamkeit gegen mehrere andere PAR-Bakterien als Pg oder aus mehreren Studien	132
Tabelle 21: Tests zu Osteoblasten	133
Tabelle 22: Tests zu Osteoklasten	134
Tabelle 23: Tests zu Osteoprotegerin	136
Tabelle 24: Wirkstoffe mit Reduktion von IL-1 β	137
Tabelle 25: Wirkstoffe ohne Reduktion von IL-1 β	141
Tabelle 26: Tests zur Wirkung auf RANKL	143
Tabelle 27: Zelltests zur Wirkung auf MMPs	146
Tabelle 28: Tests zu NF- κ B	150
	298

Tabelle 29: Zelltests zu PGE2.....	152
Tabelle 30: Tests zu CAL.....	153
Tabelle 31: Tests zur Reduktion der Sondierungstiefe.....	155
Tabelle 32: Tests mit Hinweisen auf Toxizität	157
Tabelle 33: Zellarten, die in mindestens 3 Artikeln verwendet wurden.....	159
Tabelle 34: Artikel mit statistischen Tests	160
Tabelle 35: Signifikanzkorrekturen bei statistischen Tests.....	160
Tabelle 36: Recherche Artikel 2020-2022	161
Tabelle 37: Gründe für Zuordnung zu Kategorie „F“, Studienzeitraum 2020-2022	161
Tabelle 38: Wirkstoffe, die in beiden Studienzeiträumen getestet wurden.....	164
Tabelle 39: Die 5 niedrigsten MIC-Werte pro PAR-Bakterium (planktonisch), Studienzeitraum 2020-2022	165
Tabelle 40: Die 5 niedrigsten MBC-Werte pro PAR-Bakterium (planktonisch), 2020-2022	167
Tabelle 41: Tests zu IL-1 β , Studienzeitraum 2020-2022	168
Tabelle 42: Tests zu CAL, Studienzeitraum 2020-2022	169
Tabelle 43: Tests zu Toxizitäten, Studienzeitraum 2020-2022	170
Tabelle 44: Wirkstoffe mit mindestens 3 Ansatzpunkten gegen Pg.....	191
Tabelle 45: Wirkstoffe, die in mindestens 2 Tests IL-6 reduzierten.....	202
Tabelle 46: TNF- α , Wirkstoffe mit mehreren Tests	206
Tabelle 47: Kombinationen von Suchbegriffen und Trefferanzahl der <i>PubMed</i> -Recherche	241
Tabelle 48: Alle Tests an Menschen (beide Studienzeiträume)	241
Tabelle 49: Alle berichteten Resistenzen (MIC)	256
Tabelle 50: Alle berichteten Resistenzen (MBC)	260
Tabelle 51: Sonstige Ergebnisse zur Wirksamkeit gegen Pg	264
Tabelle 52: Tests ohne Hinweise auf Toxizität.....	266
Tabelle 53: Alle Ergebnisse zu IL-6	271
Tabelle 54: Alle Tests zu IL-8.....	276
Tabelle 55: Alle Ergebnisse zu TNF- α	280
Tabelle 56: Synopsis Vorschläge für weitere Studien	285
Tabelle 57: Eingeschlossene Artikel, Studienzeitraum 01.01.2002-31.12.2019	302
	299

Tabelle 58: Eingeschlossene Artikel, Studienzeitraum 01.01.2020-31.12.2022	330

5.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Eugenol	4
Abbildung 2: Von <i>Ji</i> et al. vorgeschlagenes Krankheitskonzept der PAR	8
Abbildung 3: Von <i>von Bartold & van Dyke</i> vorgeschlagenes Krankheitskonzept der PAR.	9
Abbildung 4: Das "Dendrogramm" aus der berühmten Studie von <i>Socransky</i> et al.	11
Abbildung 5: Struktur von IL-1 β	22
Abbildung 6: PAR-Klassifikation nach AAP 2018, Staging.....	35
Abbildung 7: PAR-Klassifikation nach AAP 2018, Grading	36
Abbildung 8: Behandlungsalgorithmus nach „PAR-Richtlinie“	78
Abbildung 9: Beispiele für die Aufteilung der Artikel nach Wirkstoffen / mehrere Versuche in einem Test.....	88
Abbildung 10: Studienkonzept bis zur Trennung der Promotionen	90
Abbildung 11: Screenshot Ergebnisliste PubMed-Suche " <i>periodontal treatment plant</i> ".	97
Abbildung 12: Verwendete MeSH-Begriffe	98
Abbildung 13: Ablauf der systematischen Literaturrecherche	99
Abbildung 14: Häufigkeit der Testarten.....	102
Abbildung 15: Artikelkategorisierungen 2020-2022	163
Abbildung 16: Strukturformel von Resveratrol	182
Abbildung 17: <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel (Australischer Teebaum)	183
Abbildung 18: <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Großfrüchtige Moosbeere)	184
Abbildung 19: <i>Vaccinium myrtillus</i> L. (Heidelbeere)	188
Abbildung 20: <i>Salvadora persica</i> L. (Zahnbürstenbaum) (Illustration).....	196
Abbildung 21: Strukturformel von Rosmarinsäure.....	201
Abbildung 22: Humane gingivale Fibroblasten durchwandern Membranen unterschiedlicher Porengröße.	219
Abbildung 23: Elicit.org. Anfrage „ <i>What was the status of plant therapy for periodontitis between 2002 and 2019?</i> “	238

5.5 Eingeschlossene Artikel

5.5.1 Studienzeitraum 01.01.2002-31.12.2019

Tabelle 57: Eingeschlossene Artikel, Studienzeitraum 01.01.2002-31.12.2019

Zitat im Text	Artikel
<i>Abou Sulaiman AE</i> 2010	Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. J Periodontol. 2010 Nov;81(11):1547-54. doi: 10.1902/jop.2010.100173. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20569170.
<i>Abraham S</i> 2005	Abraham S, Kumar MS, Sehgal PK, Nitish S, Jayakumar ND. Evaluation of the inhibitory effect of triphala on PMN-type matrix metalloproteinase (MMP-9). J Periodontol. 2005 Apr;76(4):497-502. doi: 10.1902/jop.2005.76.4.497. PMID: 15857087.
<i>Akhalwaya S</i> 2018	Akhalwaya S, van Vuuren S, Patel M. An in vitro investigation of indigenous South African medicinal plants used to treat oral infections. J Ethnopharmacol. 2018 Jan 10;210:359-371. doi: 10.1016/j.jep.2017.09.002. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28888760.
<i>Allaker RP</i> 2009	Allaker RP, Douglas CW. Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases. Int J Antimicrob Agents. 2009 Jan;33(1):8-13. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.014. Epub 2008 Sep 18. PMID: 18804350.
<i>Almaguer A</i> 2018	Almaguer A., Gonzalez P (2018). Antibacterial Activity of Homeopathic Medications Lycopodium clavatum and Arsenicum album Against Periodontal Bacteria. Int. J. Dent. Sc. No. 20-2: 71-79.
<i>Al-Otaibi M</i> 2004	Al-Otaibi M, Al-Harthy M, Gustafsson A, Johansson A, Claesson R, Angmar-Månsson B. Subgingival plaque microbiota in Saudi Arabians after use of miswak chewing stick and toothbrush. J Clin Periodontol. 2004 Dec;31(12):1048-53. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00618.x. PMID: 15560804.

Zitat im Text	Artikel
<i>Alshammari A 2017</i>	Alshammari A, Patel J, Al-Hashemi J, Cai B, Panek J, Huck O, Amar S. Kava-241 reduced periodontal destruction in a collagen antibody primed Porphyromonas gingivalis model of periodontitis. J Clin Periodontol. 2017 Nov;44(11):1123-1132. doi: 10.1111/jcpe.12784. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28746780; PMCID: PMC5650496.
<i>Andriamanalijaona R 2006</i>	Andriamanalijaona R, Benateau H, Barre PE, Boumediene K, Labbe D, Compere JF, Pujol JP. Effect of interleukin-1beta on transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein-2 expression in human periodontal ligament and alveolar bone cells in culture: modulation by avocado and soybean unsaponifiables. J Periodontol. 2006 Jul;77(7):1156-66. doi: 10.1902/jop.2006.050356. PMID: 16805677.
<i>Azelmat J 2015</i>	Azemat J, Larente JF, Grenier D. The anthraquinone rhein exhibits synergistic antibacterial activity in association with metronidazole or natural compounds and attenuates virulence gene expression in Porphyromonas gingivalis. Arch Oral Biol. 2015 Feb;60(2):342-6. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.11.006. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25463909.
<i>Azzimonti B 2015</i>	Azzimonti B, Cochis A, Beyrouthy ME, Iriti M, Uberti F, Sorrentino R, Landini MM, Rimondini L, Varoni EM. Essential Oil from Berries of Lebanese Juniperus excelsa M. Bieb Displays Similar Antibacterial Activity to Chlorhexidine but Higher Cytocompatibility with Human Oral Primary Cells. Molecules. 2015 May 21;20(5):9344-57. doi: 10.3390/molecules20059344. PMID: 26007187; PMCID: PMC6272234.
<i>Barrella GE 2012</i>	Barrella GE, Suffredini IB, Ribeiro FV, Cirano FR, Pimentel SP. Evaluation of the effect of an organic extract obtained from Ipomoea alba L. on experimental periodontitis in rats. Braz Oral Res. 2012 Mar-Apr;26(2):158-64. doi: 10.1590/s1806-83242012000200012. PMID: 22473352.

Zitat im Text	Artikel
<i>Batista AL</i> 2014	Batista AL, Lins RD, de Souza Coelho R, do Nascimento Barbosa D, Moura Belém N, Alves Celestino FJ. Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in the gingival bleeding reduction. Complement Ther Clin Pract. 2014 Feb;20(1):93-8. doi: 10.1016/j.ctcp.2013.08.002. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24439653.
<i>Ben Lagha A</i> 2015	Ben Lagha A, Dudonné S, Desjardins Y, Grenier D. Wild Blueberry (<i>Vaccinium angustifolium</i> Ait.) Polyphenols Target <i>Fusobacterium nucleatum</i> and the Host Inflammatory Response: Potential Innovative Molecules for Treating Periodontal Diseases. J Agric Food Chem. 2015 Aug 12;63(31):6999-7008. doi: 10.1021/acs.jafc.5b01525. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26207764.
<i>Ben Lagha A</i> 2017	Ben Lagha A, Grenier D. Black tea theaflavins attenuate <i>Porphyromonas gingivalis</i> virulence properties, modulate gingival keratinocyte tight junction integrity and exert anti-inflammatory activity. J Periodontal Res. 2017 Jun;52(3):458-470. doi: 10.1111/jre.12411. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27549582.
<i>Ben Lagha A</i> 2018	Ben Lagha A, LeBel G, Grenier D. Dual action of highbush blueberry proanthocyanidins on <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> and the host inflammatory response. BMC Complement Altern Med. 2018 Jan 10;18(1):10. doi: 10.1186/s12906-017-2072-x. PMID: 29321009; PMCID: PMC5763534.
<i>Benatti BB</i> 2012	Benatti BB, Campos-Júnior JC, Silva-Filho VJ, Alves PM, Rodrigues IR, Uber-Bucek E, Vieira SM, Napimoga MH. Effects of a <i>Mikania laevigata</i> extract on bone resorption and RANKL expression during experimental periodontitis in rats. J Appl Oral

Zitat im Text	Artikel
	Sci. 2012 May-Jun;20(3):340-6. doi: 10.1590/s1678-77572012000300008. PMID: 22858701; PMCID: PMC3881779.
<i>Benso B</i> 2015	Benso B, Rosalen PL, Alencar SM, Murata RM. Malva sylvestris Inhibits Inflammatory Response in Oral Human Cells. An In Vitro Infection Model. PLoS One. 2015 Oct 19;10(10):e0140331. doi: 10.1371/journal.pone.0140331. PMID: 26479870; PMCID: PMC4610699.
<i>Bhattarai G</i> 2016	Bhattarai G, Poudel SB, Kook SH, Lee JC. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. Acta Biomater. 2016 Jan;29:398-408. doi: 10.1016/j.actbio.2015.10.031. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26497626.
<i>Bin H</i> 2015	Bin H, Huangqin C, Longquan S. The ethanol extract of Osmanthus fragrans attenuates Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-stimulated inflammatory effect through the nuclear factor erythroid 2-related factor-mediated antioxidant signalling pathway. Arch Oral Biol. 2015 Jul;60(7):1030-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.02.026. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25912528.
<i>Bodet C</i> 2006	Bodet C, Piché M, Chandad F, Grenier D. Inhibition of periodontopathogen-derived proteolytic enzymes by a high-molecular-weight fraction isolated from cranberry. J Antimicrob Chemother. 2006 Apr;57(4):685-90. doi: 10.1093/jac/dkl031. Epub 2006 Feb 10. PMID: 16473919.
<i>Bodet C</i> 2007a	Bodet C, Chandad F, Grenier D. Inhibition of host extracellular matrix destructive enzyme production and activity by a high-molecular-weight cranberry fraction. J Periodontal Res. 2007 Apr;42(2):159-68. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00929.x. PMID: 17305875.
<i>Bodet C</i> 2007b	Bodet C, Chandad F, Grenier D. Cranberry components inhibit interleukin-6, interleukin-8, and prostaglandin E production by

Zitat im Text	Artikel
	lipopolysaccharide-activated gingival fibroblasts. Eur J Oral Sci. 2007 Feb;115(1):64-70. doi: 10.1111/j.1600-0722.2007.00415.x. PMID: 17305718.
<i>Bonifait L</i> 2010	Bonifait L, Grenier D. Cranberry polyphenols: potential benefits for dental caries and periodontal disease. J Can Dent Assoc. 2010;76:a130. PMID: 20943032.
<i>Boonananantanasam K</i> 2014	Boonananantanasarn K, Janebodin K, Suppakpatana P, Arayapisit T, Rodsutthi JA, Chunhabundit P, Boonanuntanasarn S, Sripairojthikoon W. Morinda citrifolia leaves enhance osteogenic differentiation and mineralization of human periodontal ligament cells. Dent Mater J. 2014;33(2):157-65. doi: 10.4012/dmj.2012-053-r. PMID: 24682022.
<i>Botelho MA</i> 2007	Botelho MA, Rao VS, Carvalho CB, Bezerra-Filho JG, Fonseca SG, Vale ML, Montenegro D, Cunha F, Ribeiro RA, Brito GA. Lippia sidoides and Myracrodruon urundeuva gel prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. J Ethnopharmacol. 2007 Sep 25;113(3):471-8. doi: 10.1016/j.jep.2007.07.010. Epub 2007 Jul 14. PMID: 17714897.
<i>Botelho MA</i> 2016	Botelho MA, Barros G, Queiroz DB, Carvalho CF, Gouvea J, Patrus L, Bannet M, Patrus D, Rego A, Silva I, Campus G, Araújo-Filho I. Nanotechnology in Phytotherapy: Antiinflammatory Effect of a Nanostructured Thymol Gel from Lippia sidoides in Acute Periodontitis in Rats. Phytother Res. 2016 Jan;30(1):152-9. doi: 10.1002/ptr.5516. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26553130.
<i>Bunte K</i> 2019	Bunte K, Hensel A, Beikler T. Polyphenols in the prevention and treatment of periodontal disease: A systematic review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. Fitoterapia. 2019 Jan;132:30-39. doi: 10.1016/j.fitote.2018.11.012. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30496806.
<i>Casarin M</i> 2018	Casarin M, Pazinato J, Santos RCV, Zanatta FB. Melaleuca alternifolia and its application against dental plaque and

Zitat im Text	Artikel
	periodontal diseases: A systematic review. <i>Phytother Res.</i> 2018 Feb;32(2):230-242. doi: 10.1002/ptr.5974. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29235165.
<i>Casati MZ</i> 2013	Casati MZ, Algayer C, Cardoso da Cruz G, Ribeiro FV, Casarin RC, Pimentel SP, Cirano FR. Resveratrol decreases periodontal breakdown and modulates local levels of cytokines during periodontitis in rats. <i>J Periodontol.</i> 2013 Oct;84(10):e58-64. doi: 10.1902/jop.2013.120746. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23489233.
<i>Cheng Q</i> 2014	Cheng Q, Gao WM, Cao B, Liu YM, Lin M, Zhang LQ, Wang YS, Wang ZM. Effects of Ginkgo biloba extract on periodontal pathogens and its clinical efficacy as adjuvant treatment. <i>Chin J Integr Med.</i> 2014 Oct;20(10):729-36. doi: 10.1007/s11655-014-1824-4. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25098260.
<i>Chiang CY</i> 2016	Chiang CY, Tsai HT, Chang WL, Chin YT, Chang WJ, Tu HP, Chiu HC, Fu E. A Salvia miltiorrhiza ethanol extract ameliorates tissue destruction caused by experimental periodontitis in rats. <i>J Periodontal Res.</i> 2016 Feb;51(1):133-9. doi: 10.1111/jre.12292. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26095050.
<i>Chin YT</i> 2016	Chin YT, Hsieh MT, Lin CY, Kuo PJ, Yang YC, Shih YJ, Lai HY, Cheng GY, Tang HY, Lee CC, Lee SY, Wang CC, Lin HY, Fu E, Whang-Peng J, Liu LF. 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O- β -glucoside Isolated from Polygoni Multiflori Ameliorates the Development of Periodontitis. <i>Mediators Inflamm.</i> 2016;2016:6953459. doi: 10.1155/2016/6953459. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27504055; PMCID: PMC4967694.
<i>Choi EY</i> 2015	Choi EY, Choe SH, Hyeon JY, Choi JI, Choi IS, Kim SJ. Effect of caffeic acid phenethyl ester on Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages. <i>J Periodontal Res.</i> 2015 Dec;50(6):737-47. doi: 10.1111/jre.12260. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25601508.

Zitat im Text	Artikel
<i>Cirano FR</i> 2016	Cirano FR, Casarin RC, Ribeiro FV, Casati MZ, Pimentel SP, Taiete T, Bernardi MM. Effect of Resveratrol on periodontal pathogens during experimental periodontitis in rats. <i>Braz Oral Res.</i> 2016 Nov 28;30(1):e128. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0128. PMID: 27901209.
<i>Corrêa MG</i> 2017	Corrêa MG, Pires PR, Ribeiro FV, Pimentel SZ, Casarin RC, Cirano FR, Tenenbaum HT, Casati MZ. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. <i>J Periodontal Res.</i> 2017 Apr;52(2):201-209. doi: 10.1111/jre.12382. Epub 2016 May 2. PMID: 27135637.
<i>Cruz Martínez C</i> 2017	Cruz Martínez C, Díaz Gómez M, Oh MS. Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: a review. <i>Pharm Biol.</i> 2017 Dec;55(1):1992-1998. doi: 10.1080/13880209.2017.1347188. PMID: 28738710; PMCID: PMC6130662.
<i>de Sousa FO</i> 2012	de Sousa FO, Blanco-Méndez J, Pérez-Estévez A, Seoane-Prado R, Luzardo-Álvarez A. Effect of zein on biodegradable inserts for the delivery of tetracycline within periodontal pockets. <i>J Biomater Appl.</i> 2012 Aug;27(2):187-200. doi: 10.1177/0885328211398968. Epub 2011 May 17. PMID: 21586598.
<i>Deore GD</i> 2014	Deore GD, Gurav AN, Patil R, Shete AR, Naiktari RS, Inamdar SP. Omega 3 fatty acids as a host modulator in chronic periodontitis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. <i>J Periodontal Implant Sci.</i> 2014 Feb;44(1):25-32. doi: 10.5051/jpis.2014.44.1.25. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24616831; PMCID: PMC3945394.
<i>Dias IHK</i> 2013	Dias IH, Chapple IL, Milward M, Grant MM, Hill E, Brown J, Griffiths HR. Sulforaphane restores cellular glutathione levels and reduces chronic periodontitis neutrophil hyperactivity in

Zitat im Text	Artikel
	vitro. PLoS One. 2013 Jun 24;8(6):e66407. doi: 10.1371/journal.pone.0066407. PMID: 23826097; PMCID: PMC3691189.
<i>Dodington DW</i> 2015	Dodington DW, Fritz PC, Sullivan PJ, Ward WE. Higher Intakes of Fruits and Vegetables, β -Carotene, Vitamin C, α -Tocopherol, EPA, and DHA Are Positively Associated with Periodontal Healing after Nonsurgical Periodontal Therapy in Nonsmokers but Not in Smokers. J Nutr. 2015 Nov;145(11):2512-9. doi: 10.3945/jn.115.211524. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26423734.
<i>Ehrnhöfer-Ressler MM</i> 2015	Ehrnhöfer-Ressler MM, Fricke K, Pignitter M, Walker JM, Walker J, Rychlik M, Somoza V. Identification of 1,8-cineole, borneol, camphor, and thujone as anti-inflammatory compounds in a <i>Salvia officinalis</i> L. infusion using human gingival fibroblasts. J Agric Food Chem. 2013 Apr 10;61(14):3451-9. doi: 10.1021/jf305472t. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23488631.
<i>Elgendy EA</i> 2013	Elgendy EA, Ali SA, Zineldeen DH. Effect of local application of tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) oil gel on long pentraxin level used as an adjunctive treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical study. J Indian Soc Periodontol. 2013 Jul;17(4):444-8. doi: 10.4103/0972-124X.118314. PMID: 24174722; PMCID: PMC3800405.
<i>Farrer S</i> 2013	Farrer S, Baitson ES, Gedah L, Norman C, Darby P, Mathie RT. Homeopathic prescribing for chronic and acute periodontal conditions in 3 dental practices in the UK. Homeopathy. 2013 Oct;102(4):242-7. doi: 10.1016/j.homp.2013.06.003. PMID: 24050769.
<i>Feghali K</i> 2012	Feghali K, Feldman M, La VD, Santos J, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins: natural weapons against periodontal diseases. J Agric Food Chem. 2012 Jun 13;60(23):5728-35. doi: 10.1021/jf203304v. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22082264.

Zitat im Text	Artikel
<i>Feldman M</i> 2012	Feldman M, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins act in synergy with licochalcone A to reduce <i>Porphyromonas gingivalis</i> growth and virulence properties, and to suppress cytokine secretion by macrophages. <i>J Appl Microbiol.</i> 2012 Aug;113(2):438-47. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05329.x. Epub 2012 May 31. PMID: 22563853.
<i>Feng HS</i> 2011	Feng HS, Bernardo CC, Sonoda LL, Hayashi F, Romito GA, De Lima LA, Lotufo RF, Pannuti CM. Subgingival ultrasonic instrumentation of residual pockets irrigated with essential oils: a randomized controlled trial. <i>J Clin Periodontol.</i> 2011 Jul;38(7):637-43. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01725.x. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21449990.
<i>Fournier-Larente J</i> 2016	Fournier-Larente J, Azelmat J, Yoshioka M, Hinode D, Grenier D. The Daiokanzoto (TJ-84) Kampo Formulation Reduces Virulence Factor Gene Expression in <i>Porphyromonas gingivalis</i> and Possesses Anti-Inflammatory and Anti-Protease Activities. <i>PLoS One.</i> 2016 Feb 9;11(2):e0148860. doi: 10.1371/journal.pone.0148860. PMID: 26859747; PMCID: PMC4747585.
<i>Gao LN</i> 2013	Gao LN, An Y, Lei M, Li B, Yang H, Lu H, Chen FM, Jin Y. The effect of the coumarin-like derivative osthole on the osteogenic properties of human periodontal ligament and jaw bone marrow mesenchymal stem cell sheets. <i>Biomaterials.</i> 2013 Dec;34(38):9937-51. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.017. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24095254.
<i>Garcia-Palencia P</i> 2016	Garcia-Palencia P, de la Garza-Ramos MA, Galindo-Rodriguez SA, Oranday-Cardenas A, Leos-Rivas C, Verde-Star MJ, Rivas-Morales C. Antimicrobial Effect of the Methanolic Extract <i>Psacalium decompositum</i> on Periodontopathogenic Bacteria. <i>International Journal of Pharmacology</i> Volume 12 (7): 737-742, 2016.

Zitat im Text	Artikel
<i>Gaultier F</i> 2003	Gaultier F, Foucault-Bertaud A, Lamy E, Ejeil AL, Dridi SM, Piccardi N, Piccirilli A, Msika P, Godeau G, Gogly B. Effects of a vegetable extract from <i>Lupinus albus</i> (LU105) on the production of matrix metalloproteinases (MMP1, MMP2, MMP9) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP1, TIMP2) by human gingival fibroblasts in culture. Clin Oral Investig. 2003 Dec;7(4):198-205. doi: 10.1007/s00784-003-0210-y. Epub 2003 Jun 7. PMID: 12802622.
<i>Gaultier F</i> 2005	Gaultier F, Ejeil AL, Dridi SM, Piccardi N, Piccirilli A, Msika P, Pellat B, Godeau G, Gogly B. <i>Lupinus albus</i> , a novel vegetable extract with metalloproteinase inhibitory properties: a potential periodontal therapy. J Periodontol. 2005 Aug;76(8):1329-38. doi: 10.1902/jop.2005.76.8.1329. PMID: 16101366.
<i>Gaur S</i> 2014	Gaur S, Agnihotri R. Green tea: a novel functional food for the oral health of older adults. Geriatr Gerontol Int. 2014 Apr;14(2):238-50. doi: 10.1111/ggi.12194. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24261512.
<i>Gomez-Florit</i> M 2015	Gómez-Florit M, Monjo M, Ramis JM. Quercitrin for periodontal regeneration: effects on human gingival fibroblasts and mesenchymal stem cells. Sci Rep. 2015 Nov 12;5:16593. doi: 10.1038/srep16593. PMID: 26558438; PMCID: PMC4642307.
<i>Gomez-Florit</i> M 2016	Gomez-Florit M, Pacha-Olivenza MA, Fernández-Calderón MC, Córdoba A, González-Martín ML, Monjo M, Ramis JM. Quercitrin-nanocoated titanium surfaces favour gingival cells against oral bacteria. Sci Rep. 2016 Mar 1;6:22444. doi: 10.1038/srep22444. PMID: 26925553; PMCID: PMC4772538.
<i>González OA</i> 2013	González OA, Escamilla C, Danaher RJ, Dai J, Ebersole JL, Mumper RJ, Miller CS. Antibacterial effects of blackberry extract target periodontopathogens. J Periodontal Res. 2013 Feb;48(1):80-6. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01506.x. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22812456; PMCID: PMC3540108.

Zitat im Text	Artikel
<i>Granica S</i> 2016	Granica S, Kłębowska A, Kosiński M, Piwowarski JP, Dudek MK, Kaźmierski S, Kiss AK. Effects of <i>Geum urbanum</i> L. root extracts and its constituents on polymorphonuclear leucocytes functions. Significance in periodontal diseases. J Ethnopharmacol. 2016 Jul 21;188:1-12. doi: 10.1016/j.jep.2016.04.030. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27139570.
<i>Graziano TS</i> 2016	Graziano TS, Calil CM, Sartoratto A, Franco GC, Groppo FC, Cogo-Müller K. In vitro effects of <i>Melaleuca alternifolia</i> essential oil on growth and production of volatile sulphur compounds by oral bacteria. J Appl Oral Sci. 2016 Nov-Dec;24(6):582-589. doi: 10.1590/1678-775720160044. PMID: 28076463; PMCID: PMC5404886.
<i>Groppo FC</i> 2008	Groppo FC, Bergamaschi Cde C, Cogo K, Franz-Montan M, Motta RH, de Andrade ED. Use of phytotherapy in dentistry. Phytother Res. 2008 Aug;22(8):993-8. doi: 10.1002/ptr.2471. PMID: 18570269.
<i>Gunjal S</i> 2015	Gunjal S, Ankola AV, Bhat K. In vitro antibacterial activity of ethanolic extract of <i>Morus alba</i> leaf against periodontal pathogens. Indian J Dent Res. 2015 Sep-Oct;26(5):533-6. doi: 10.4103/0970-9290.172082. PMID: 26672427.
<i>Hernández DM</i> 2012	Hernández DM, Díaz-Ruiz G, Rivero-Cruz BE, Bye RA, Aguilar MI, Rivero-Cruz JF. Ent-trachyloban-19-oic acid isolated from <i>Iostephane heterophylla</i> as a promising antibacterial agent against <i>Streptococcus mutans</i> biofilms. Fitoterapia. 2012 Apr;83(3):527-31. doi: 10.1016/j.fitote.2011.12.022. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22245083.
<i>Herrera Herrera A</i> 2014	Herrera Herrera A, Franco Ospina L, Fang L, Díaz Caballero A. Susceptibility of <i>Porphyromonas gingivalis</i> and <i>Streptococcus mutans</i> to Antibacterial Effect from <i>Mammea americana</i> . Adv Pharmacol Sci. 2014;2014:384815. doi: 10.1155/2014/384815. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24864137; PMCID: PMC4017792.

Zitat im Text	Artikel
<i>Horie N</i> 2014	Horie N, Hashimoto K, Hino S, Kato T, Shimoyama T, Kaneko T, Kusama K, Sakagami H. Anti-inflammatory potential of Rikkosan based on IL-1 β network through macrophages to oral tissue cells. In Vivo. 2014 Jul-Aug;28(4):563-9. PMID: 24982223.
<i>Ikeda E</i> 2018	Ikeda E, Ikeda Y, Wang Y, Fine N, Sheikh Z, Viniegra A, Barzilay O, Ganss B, Tenenbaum HC, Glogauer M. Resveratrol derivative-rich melinjo seed extract induces healing in a murine model of established periodontitis. J Periodontol. 2018 May;89(5):586-595. doi: 10.1002/JPER.17-0352. PMID: 29856488.
<i>Im NK</i> 2016	Im NK, Lee DS, Lee SR, Jeong GS. Lupeol Isolated from Sorbus commixta Suppresses 1 α ,25-(OH) ₂ D ₃ -Mediated Osteoclast Differentiation and Bone Loss in Vitro and in Vivo. J Nat Prod. 2016 Feb 26;79(2):412-20. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01088. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26878936.
<i>Inaba H</i> 2006	Inaba H, Tagashira M, Kanda T, Ohno T, Kawai S, Amano A. Apple- and hop-polyphenols protect periodontal ligament cells stimulated with enamel matrix derivative from Porphyromonas gingivalis. J Periodontol. 2005 Dec;76(12):2223-9. doi: 10.1902/jop.2005.76.12.2223. PMID: 16332233.
<i>Inaba H</i> 2008	Inaba H, Tagashira M, Honma D, Kanda T, Kou Y, Ohtake Y, Amano A. Identification of hop polyphenolic components which inhibit prostaglandin E ₂ production by gingival epithelial cells stimulated with periodontal pathogen. Biol Pharm Bull. 2008 Mar;31(3):527-30. doi: 10.1248/bpb.31.527. PMID: 18310924.
<i>Jayashankar S</i> 2011	Jayashankar S, Panagoda GJ, Amaratunga EA, Perera K, Rajapakse PS. A randomised double-blind placebo-controlled study on the effects of a herbal toothpaste on gingival bleeding, oral hygiene and microbial variables. Ceylon Med J. 2011 Mar;56(1):5-9. doi: 10.4038/cmj.v56i1.2887. PMID: 21542426.

Zitat im Text	Artikel
<i>Jin JY</i> 2013	Jin JY, Choi EY, Park HR, Choi JI, Choi IS, Kim SJ. Isorhamnetin inhibits <i>Prevotella intermedia</i> lipopolysaccharide-induced production of interleukin-6 in murine macrophages via anti-inflammatory heme oxygenase-1 induction and inhibition of nuclear factor- κ B and signal transducer and activator of transcription 1 activation. J Periodontal Res. 2013 Dec;48(6):687-95. doi: 10.1111/jre.12054. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23441850.
<i>Kabir MA</i> 2015	Kabir MA, Fujita T, Ouhara K, Kajiya M, Matsuda S, Shiba H, Kurihara H. <i>Houttuynia cordata</i> suppresses the <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> -induced increase of inflammatory-related genes in cultured human gingival epithelial cells. Journal of Dental Sciences (2015) 10, 88-94.
<i>Kaneko T</i> 2009	Kaneko T, Chiba H, Horie N, Kato T, Kobayashi M, Hashimoto K, Kusama K, Sakagami H. Effect of <i>Scutellariae radix</i> ingredients on prostaglandin E(2) production and COX-2 expression by LPS-activated macrophage. In Vivo. 2009 Jul-Aug;23(4):577-81. PMID: 19567393.
<i>Kariu T</i> 2017	Kariu T, Nakao R, Ikeda T, Nakashima K, Potempa J, Imamura T. Inhibition of gingipains and <i>Porphyromonas gingivalis</i> growth and biofilm formation by prenyl flavonoids. J Periodontal Res. 2017 Feb;52(1):89-96. doi: 10.1111/jre.12372. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26957413; PMCID: PMC5199630.
<i>Kato T</i> 2016	Kato T, Segami N, Sakagami H. Anti-inflammatory Activity of <i>Hangeshashinto</i> in IL-1 β -stimulated Gingival and Periodontal Ligament Fibroblasts. In Vivo. 2016 May-Jun;30(3):257-63. PMID: 27107084.
<i>Kim MH</i> 2015	Kim MH, Choi YY, Lee HJ, Lee H, Park JC, Yang WM. Topical application of herbal formula for the treatment of ligature-induced periodontitis. J Periodontal Implant Sci. 2015

Zitat im Text	Artikel
	Aug;45(4):145-51. doi: 10.5051/jpis.2015.45.4.145. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26339524; PMCID: PMC4556800.
<i>Kim MH 2017</i>	Kim MH, Lee HJ, Park JC, Hong J, Yang WM. Zanthoxylum piperitum reversed alveolar bone loss of periodontitis via regulation of bone remodeling-related factors. J Ethnopharmacol. 2017 Jan 4;195:137-142. doi: 10.1016/j.jep.2016.10.057. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27777167.
<i>Kim MH 2018</i>	Kim MH, Lee H, Choi YY, Lee DH, Yang WM. Scutellaria baicalensis ameliorates the destruction of periodontal ligament via inhibition of inflammatory cytokine expression. J Chin Med Assoc. 2018 Feb;81(2):141-146. doi: 10.1016/j.jcma.2017.04.013. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29287702.
<i>Kim SY 2013</i>	Kim SY, Lee JY, Park YD, Kang KL, Lee JC, Heo JS. Hesperetin alleviates the inhibitory effects of high glucose on the osteoblastic differentiation of periodontal ligament stem cells. PLoS One. 2013 Jun 28;8(6):e67504. doi: 10.1371/journal.pone.0067504. PMID: 23840726; PMCID: PMC3696082.
<i>Kim SY 2015</i>	Kim SY, An SY, Lee JS, Heo JS. Zanthoxylum schinifolium enhances the osteogenic potential of periodontal ligament stem cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2015 Feb;51(2):165-73. doi: 10.1007/s11626-014-9824-4. Epub 2014 Oct 11. PMID: 25303944.
<i>Ko SY 2012</i>	Ko SY. Myricetin suppresses LPS-induced MMP expression in human gingival fibroblasts and inhibits osteoclastogenesis by downregulating NFATc1 in RANKL-induced RAW 264.7 cells. Arch Oral Biol. 2012 Dec;57(12):1623-32. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.06.012. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22795564.

Zitat im Text	Artikel
<i>Koontongkaew S</i> 2013	Koontongkaew S, Meesuk L, Aupaphong V, Ayudhaya TD, Poachanukoon O. Inhibitory effect of Zingiber cassumunar extracts on lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase expression in human gingival fibroblasts. J Periodontal Res. 2013 Aug;48(4):507-16. doi: 10.1111/jre.12033. Epub 2012 Dec 30. PMID: 23278498.
<i>Kostic M</i> 2017	Kostić M, Kitić D, Petrović MB, Jevtović-Stoimenov T, Jović M, Petrović A, Živanović S. Anti-inflammatory effect of the Salvia sclarea L. ethanolic extract on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. J Ethnopharmacol. 2017 Mar 6;199:52-59. doi: 10.1016/j.jep.2017.01.020. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28093319.
<i>Kou Y</i> 2008	Kou Y, Inaba H, Kato T, Tagashira M, Honma D, Kanda T, Ohtake Y, Amano A. Inflammatory responses of gingival epithelial cells stimulated with Porphyromonas gingivalis vesicles are inhibited by hop-associated polyphenols. J Periodontol. 2008 Jan;79(1):174-80. doi: 10.1902/jop.2008.070364. PMID: 18166108.
<i>Kwamin F</i> 2012	Kwamin F, Gref R, Haubek D, Johansson A. Interactions of extracts from selected chewing stick sources with Aggregatibacter actinomycetemcomitans. BMC Res Notes. 2012 Jul 10;5:203. doi: 10.1186/1756-0500-5-203. PMID: 22537711; PMCID: PMC3393612.
<i>La VD</i> 2009	La VD, Labrecque J, Grenier D. Cytoprotective effect of proanthocyanidin-rich cranberry fraction against bacterial cell wall-mediated toxicity in macrophages and epithelial cells. Phytother Res. 2009 Oct;23(10):1449-52. doi: 10.1002/ptr.2799. PMID: 19277973.
<i>La VD</i> 2010	La VD, Howell AB, Grenier D. Anti-Porphyromonas gingivalis and anti-inflammatory activities of A-type cranberry proanthocyanidins. Antimicrob Agents Chemother. 2010

Zitat im Text	Artikel
	May;54(5):1778-84. doi: 10.1128/AAC.01432-09. Epub 2010 Feb 22. PMID: 20176905; PMCID: PMC2863644.
<i>Labrecque J</i> 2006	Labrecque J, Bodet C, Chandad F, Grenier D. Effects of a high-molecular-weight cranberry fraction on growth, biofilm formation and adherence of <i>Porphyromonas gingivalis</i> . J Antimicrob Chemother. 2006 Aug;58(2):439-43. doi: 10.1093/jac/dkl220. Epub 2006 May 30. PMID: 16735419.
<i>Lee BA</i> 2013	Lee BA, Lee HS, Jung YS, Kim SW, Lee YW, Chang SH, Chung HJ, Kim OS, Kim YJ. The effects of a novel botanical agent on lipopolysaccharide-induced alveolar bone loss in rats. J Periodontol. 2013 Aug;84(8):1221-9. doi: 10.1902/jop.2012.120460. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23106504.
<i>Lee HJ</i> 2019	Lee HJ, Lee DR, Choi BK, Yang SH. Antiperiodontitis Effects of <i>Magnolia biondii</i> Extract on Ligature-Induced Periodontitis in Rats. Nutrients. 2019 Apr 25;11(4):934. doi: 10.3390/nu11040934. PMID: 31027223; PMCID: PMC6521203.
<i>Lee J</i> 2017	Lee J, Nho YH, Yun SK, Hwang YS. Use of ethanol extracts of <i>Terminalia chebula</i> to prevent periodontal disease induced by dental plaque bacteria. BMC Complement Altern Med. 2017 Feb 16;17(1):113. doi: 10.1186/s12906-017-1619-1. PMID: 28202081; PMCID: PMC5312597.
<i>Lee SS</i> 2004	Lee SS, Zhang W, Li Y. The antimicrobial potential of 14 natural herbal dentifrices: results of an in vitro diffusion method study. J Am Dent Assoc. 2004 Aug;135(8):1133-41. doi: 10.14219/jada.archive.2004.0372. Erratum in: J Am Dent Assoc. 2005 May;136(5):586. PMID: 15387052.
<i>Li C</i> 2016	Li C, Li Q, Mei Q, Lu T. Pharmacological effects and pharmacokinetic properties of icariin, the major bioactive component in <i>Herba Epimedii</i> . Life Sci. 2015 Apr 1;126:57-68. doi: 10.1016/j.lfs.2015.01.006. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25634110.

Zitat im Text	Artikel
<i>Li L</i> 2016	Li L, Sun W, Wu T, Lu R, Shi B. Caffeic acid phenethyl ester attenuates lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory responses in human gingival fibroblasts via NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathway. Eur J Pharmacol. 2017 Jan 5;794:61-68. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.11.003. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27832944.
<i>Liao J</i> 2013	Liao J, Zhao L, Yoshioka M, Hinode D, Grenier D. Effects of Japanese traditional herbal medicines (Kampo) on growth and virulence properties of Porphyromonas gingivalis and viability of oral epithelial cells. Pharm Biol. 2013 Dec;51(12):1538-44. doi: 10.3109/13880209.2013.801995. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23987742.
<i>Liao J</i> 2014	Liao J, Azelmat J, Zhao L, Yoshioka M, Hinode D, Grenier D. The Kampo medicine Rokumigan possesses antibiofilm, anti-inflammatory, and wound healing properties. Biomed Res Int. 2014;2014:436206. doi: 10.1155/2014/436206. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24877093; PMCID: PMC4022067.
<i>Liu C</i> 2018	Liu C, Li XT, Cheng RR, Han ZZ, Yang L, Song ZC, Wang ZT. Anti-oral common pathogenic bacterial active acetylenic acids from Thesium chinense Turcz. J Nat Med. 2018 Mar;72(2):433-438. doi: 10.1007/s11418-018-1180-3. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29435792.
<i>Liu Y</i> 2017	Liu Y, Kamesh AC, Xiao Y, Sun V, Hayes M, Daniell H, Koo H. Topical delivery of low-cost protein drug candidates made in chloroplasts for biofilm disruption and uptake by oral epithelial cells. Biomaterials. 2016 Oct;105:156-166. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.07.042. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27521618; PMCID: PMC5310780.
<i>Mahendra J</i> 2017	Mahendra J, Mahendra L, Svedha P, Cherukuri S, Romanos GE. Clinical and microbiological efficacy of 4% Garcinia mangostana L. pericarp gel as local drug delivery in the

Zitat im Text	Artikel
	treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. J Investig Clin Dent. 2017 Nov;8(4). doi: 10.1111/jicd.12262. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28321995.
<i>Mallikarjun S</i> 2016	Mallikarjun S, Rao A, Rajesh G, Shenoy R, Pai M. Antimicrobial efficacy of Tulsi leaf (<i>Ocimum sanctum</i>) extract on periodontal pathogens: An in vitro study. J Indian Soc Periodontol. 2016 Mar-Apr;20(2):145-50. doi: 10.4103/0972-124X.175177. PMID: 27143825; PMCID: PMC4847459.
<i>Marquis A</i> 2012	Marquis A, Genovese S, Epifano F, Grenier D. The plant coumarins auraptene and lacinartin as potential multifunctional therapeutic agents for treating periodontal disease. BMC Complement Altern Med. 2012 Jun 28;12:80. doi: 10.1186/1472-6882-12-80. PMID: 22742512; PMCID: PMC3489859.
<i>Mehta VV</i> 2014	Mehta VV, Rajesh G, Rao A, Shenoy R, B H MP. Antimicrobial Efficacy of <i>Punica granatum</i> mesocarp, <i>Nelumbo nucifera</i> Leaf, <i>Psidium guajava</i> Leaf and <i>Coffea Canephora</i> Extract on Common Oral Pathogens: An In-vitro Study. J Clin Diagn Res. 2014 Jul;8(7):ZC65-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/9122.4629. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25177642; PMCID: PMC4149148.
<i>Milovanova-Palmer J</i> 2018	Milovanova-Palmer J, Pendry B. Is there a role for herbal medicine in the treatment and management of periodontal disease? Journal of Herbal Medicine 12 (2018) 33–48.
<i>Montevecchi M</i> 2013	Montevecchi M, Dorigo A, Cricca M, Checchi L. Comparison of the antibacterial activity of an ozonated oil with chlorhexidine digluconate and povidone-iodine. A disk diffusion test. New Microbiol. 2013 Jul;36(3):289-302. Epub 2013 Jun 30. PMID: 23912871.
<i>Moradi J</i> 2014	Moradi J, Abbasipour F, Zaringhalam J, Maleki B, Ziaee N, Khodadoust A, Janahmadi M. Anethole, a Medicinal Plant Compound, Decreases the Production of Pro-Inflammatory TNF- α and IL-1 β in a Rat Model of LPS-Induced Periodontitis.

Zitat im Text	Artikel
	Iran J Pharm Res. 2014 Fall;13(4):1319-25. PMID: 25587321; PMCID: PMC4232798.
<i>Moraes-Braga MF</i> 2016	Moraes-Braga MF, Carneiro JN, Machado AJ, Dos Santos AT, Sales DL, Lima LF, Figueredo FG, Coutinho HD. Psidium guajava L., from ethnobiology to scientific evaluation: Elucidating bioactivity against pathogenic microorganisms. J Ethnopharmacol. 2016 Dec 24;194:1140-1152. doi: 10.1016/j.jep.2016.11.017. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27845266.
<i>More G</i> 2012	Moraes-Braga MF, Carneiro JN, Machado AJ, Dos Santos AT, Sales DL, Lima LF, Figueredo FG, Coutinho HD. Psidium guajava L., from ethnobiology to scientific evaluation: Elucidating bioactivity against pathogenic microorganisms. J Ethnopharmacol. 2016 Dec 24;194:1140-1152. doi: 10.1016/j.jep.2016.11.017. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27845266.
<i>Muñoz-González I</i> 2014	Muñoz-González I, Thurnheer T, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV. Red wine and oenological extracts display antimicrobial effects in an oral bacteria biofilm model. J Agric Food Chem. 2014 May 21;62(20):4731-7. doi: 10.1021/jf501768p. Epub 2014 May 6. PMID: 24773294.
<i>Napimoga MH</i> 2013	Napimoga MH, Clemente-Napimoga JT, Macedo CG, Freitas FF, Stipp RN, Pinho-Ribeiro FA, Casagrande R, Verri WA Jr. Quercetin inhibits inflammatory bone resorption in a mouse periodontitis model. J Nat Prod. 2013 Dec 27;76(12):2316-21. doi: 10.1021/np400691n. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24246038.
<i>Nittayananta W</i> 2018	Nittayananta W, Limsuwan S, Srichana T, Sae-Wong C, Amnuaikit T. Oral spray containing plant-derived compounds is effective against common oral pathogens. Arch Oral Biol. 2018 Jun;90:80-85. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.03.002. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29573647.

Zitat im Text	Artikel
<i>Ocheng F</i> 2014	Ocheng F, Bwanga F, Joloba M, Borg-Karlson AK, Gustafsson A, Obua C. Antibacterial activities of extracts from Ugandan medicinal plants used for oral care. J Ethnopharmacol. 2014 Aug 8;155(1):852-5. doi: 10.1016/j.jep.2014.06.027. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24945400.
<i>Oliveira GJ</i> 2016	Oliveira GJ, Paula LG, Souza JA, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Marcantonio RA. Effect of avocado/soybean unsaponifiables on ligature-induced bone loss and bone repair after ligature removal in rats. J Periodontal Res. 2016 Jun;51(3):332-41. doi: 10.1111/jre.12312. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26248485.
<i>Oliveira GJ</i> 2017	Oliveira GJ, Paula LG, Souza JA, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Marcantonio RA. Effects of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) on the treatment of ligature-induced periodontitis in rats. Braz Oral Res. 2017 Apr 10;31:e28. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0028. PMID: 28403331.
<i>Ozdemir H</i> 2012	Ozdemir H, Kara MI, Erciyas K, Ozer H, Ay S. Preventive effects of thymoquinone in a rat periodontitis model: a morphometric and histopathological study. J Periodontal Res. 2012 Feb;47(1):74-80. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01406.x. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21992581.
<i>Palaska I</i> 2013	Palaska I, Papathanasiou E, Theoharides TC. Use of polyphenols in periodontal inflammation. Eur J Pharmacol. 2013 Nov 15;720(1-3):77-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.047. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24184667.
<i>Park HJ</i> 2009	Park HJ, Jeong SK, Kim SR, Bae SK, Kim WS, Jin SD, Koo TH, Jang HO, Yun I, Kim KW, Bae MK. Resveratrol inhibits Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF-kappaB activation. Arch Pharm Res. 2009 Apr;32(4):583-91. doi: 10.1007/s12272-009-1415-7. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19407977.

Zitat im Text	Artikel
<i>Patra JK</i> 2015	Patra JK, Kim ES, Oh K, Kim HJ, Dhakal R, Kim Y, Baek KH. Bactericidal effect of extracts and metabolites of Robinia pseudoacacia L. on Streptococcus mutans and Porphyromonas gingivalis causing dental plaque and periodontal inflammatory diseases. Molecules. 2015 Apr 8;20(4):6128-39. doi: 10.3390/molecules20046128. PMID: 25856062; PMCID: PMC6272705.
<i>Pei Z</i> 2013	Pei Z, Zhang F, Niu Z, Shi S. Effect of icariin on cell proliferation and the expression of bone resorption/formation-related markers in human periodontal ligament cells. Mol Med Rep. 2013 Nov;8(5):1499-504. doi: 10.3892/mmr.2013.1696. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24065204.
<i>Petti S</i> 2009	Petti S, Scully C. Polyphenols, oral health and disease: A review. J Dent. 2009 Jun;37(6):413-23. doi: 10.1016/j.jdent.2009.02.003. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19303186.
<i>Pilna J</i> 2015	Pilna J, Vlkova E, Krofta K, Nesvadba V, Rada V, Kokoska L. In vitro growth-inhibitory effect of ethanol GRAS plant and supercritical CO ₂ hop extracts on planktonic cultures of oral pathogenic microorganisms. Fitoterapia. 2015 Sep;105:260-8. doi: 10.1016/j.fitote.2015.07.016. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26232134.
<i>Polak D</i> 2013	Polak D, Naddaf R, Shapira L, Weiss EI, Hourri-Haddad Y. Protective potential of non-dialyzable material fraction of cranberry juice on the virulence of P. gingivalis and F. nucleatum mixed infection. J Periodontol. 2013 Jul;84(7):1019-25. doi: 10.1902/jop.2012.120331. Epub 2012 Oct 2. PMID: 23030239.
<i>Prasad D</i> 2014	Prasad D, Kunnaiah R. Punica granatum: A review on its potential role in treating periodontal disease. J Indian Soc Periodontol. 2014 Jul;18(4):428-32. doi: 10.4103/0972-124X.138678. PMID: 25210254; PMCID: PMC4158581.

Zitat im Text	Artikel
<i>Ranjarisoa LN 2016</i>	Ranjarisoa LN, Razanamihaja N, Rafatro H. Use of plants in oral health care by the population of Mahajanga, Madagascar. J Ethnopharmacol. 2016 Dec 4;193:179-194. doi: 10.1016/j.jep.2016.07.076. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27496581.
<i>Rattanapisit K 2017</i>	Rattanapisit K, Abdulheem S, Chaikewkaew D, Kubera A, Mason HS, Ma JK, Pavasant P, Phoolcharoen W. Recombinant human osteopontin expressed in <i>Nicotiana benthamiana</i> stimulates osteogenesis related genes in human periodontal ligament cells. Sci Rep. 2017 Dec 11;7(1):17358. doi: 10.1038/s41598-017-17666-7. PMID: 29229947; PMCID: PMC5725595.
<i>Raut CP 2016</i>	Raut CP, Sethi KS. Comparative evaluation of co-enzyme Q10 and <i>Melaleuca alternifolia</i> as antioxidant gels in treatment of chronic periodontitis: A clinical study. Contemp Clin Dent. 2016 Jul-Sep;7(3):377-81. doi: 10.4103/0976-237X.188572. PMID: 27630504; PMCID: PMC5004553.
<i>Ribeiro FV 2017</i>	Ribeiro FV, Pino DS, Franck FC, Benatti BB, Tenenbaum H, Davies JE, Pimentel SP, Casarin RC, Cirano FR, Casati MZ. Resveratrol Inhibits Periodontitis-Related Bone Loss in Rats Subjected to Cigarette Smoke Inhalation. J Periodontol. 2017 Aug;88(8):788-798. doi: 10.1902/jop.2017.170025. Epub 2017 May 11. PMID: 28492360.
<i>Rizzo A 2012</i>	Rizzo A, Bevilacqua N, Guida L, Annunziata M, Romano Carratelli C, Paolillo R. Effect of resveratrol and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells. Cytokine. 2012 Oct;60(1):197-204. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.004. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22749236.
<i>Rosas-Piñón Y 2012</i>	Rosas-Piñón Y, Mejía A, Díaz-Ruiz G, Aguilar MI, Sánchez-Nieto S, Rivero-Cruz JF. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of plants used in the Altiplane region of Mexico for the

Zitat im Text	Artikel
	treatment of oral cavity infections. J Ethnopharmacol. 2012 Jun 14;141(3):860-5. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.020. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22465591.
<i>Rukayadi Y 2009</i>	Yanti, Rukayadi Y, Lee KH, Hwang JK. Activity of panduratin A isolated from Kaempferia pandurata Roxb. against multi-species oral biofilms in vitro. J Oral Sci. 2009 Mar;51(1):87-95. doi: 10.2334/josnurd.51.87. PMID: 19325204.
<i>Saglam M 2015</i>	Sağlam M, Köseoğlu S, Hatipoğlu M, Esen HH, Köksal E. Effect of sumac extract on serum oxidative status, RANKL/OPG system and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. J Appl Oral Sci. 2015 Jan-Feb;23(1):33-41. doi: 10.1590/1678-775720140288. PMID: 25760266; PMCID: PMC4349117.
<i>Saud B 2010</i>	Saud B, Malla R, Shrestha K. A Review on the Effect of Plant Extract on Mesenchymal Stem Cell Proliferation and Differentiation. Stem Cells Int. 2019 Jul 24;2019:7513404. doi: 10.1155/2019/7513404. PMID: 31428160; PMCID: PMC6681598.
<i>Schmuck J 2015</i>	Schmuck J, Beckert S, Brandt S, Löhr G, Hermann F, Schmidt TJ, Beikler T, Hensel A. Extract from Rumex acetosa L. for prophylaxis of periodontitis: inhibition of bacterial in vitro adhesion and of gingipains of Porphyromonas gingivalis by epicatechin-3-O-(4 β $\rightarrow$ 8)-epicatechin-3-O-gallate (procyanidin-B2-Di-gallate). PLoS One. 2015 Mar 24;10(3):e0120130. doi: 10.1371/journal.pone.0120130. PMID: 25803708; PMCID: PMC4372542.
<i>Sekita Y 2016</i>	Sekita Y, Murakami K, Yumoto H, Amoh T, Fujiwara N, Ogata S, Matsuo T, Miyake Y, Kashiwada Y. Preventive Effects of Houttuynia cordata Extract for Oral Infectious Diseases. Biomed Res Int. 2016;2016:2581876. doi: 10.1155/2016/2581876. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27413739; PMCID: PMC4931051.

Zitat im Text	Artikel
<i>Shafiei Z</i> 2012	Shafiei Z, Shuhairi NN, Md Fazly Shah Yap N, Harry Sibungkil CA, Latip J. Antibacterial Activity of <i>Myristica fragrans</i> against Oral Pathogens. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:825362. doi: 10.1155/2012/825362. Epub 2012 Aug 28. PMID: 23049613; PMCID: PMC3434417.
<i>Shahzad M</i> 2015	Shahzad M, Millhouse E, Culshaw S, Edwards CA, Ramage G, Combet E. Selected dietary (poly)phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation. Food Funct. 2015 Mar;6(3):719-29. doi: 10.1039/c4fo01087f. PMID: 25585200.
<i>Sharma H</i> 2016	Sharma H, Yunus GY, Mohapatra AK, Kulshrestha R, Agrawal R, Kalra M. Antimicrobial efficacy of three medicinal plants <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Ficus religiosa</i> , and <i>Plantago major</i> on inhibiting primary plaque colonizers and periodontal pathogens: An in vitro study. Indian J Dent Res. 2016 Mar-Apr;27(2):200-4. doi: 10.4103/0970-9290.183135. PMID: 27237214.
<i>Skoczek-Rubińska A</i> 2018	Skoczek-Rubińska A, Bajerska J, Menclewicz K. Effects of fruit and vegetables intake in periodontal diseases: A systematic review. Dent Med Probl. 2018 Oct-Dec;55(4):431-439. doi: 10.17219/dmp/99072. PMID: 30592392.
<i>Slobodníková L</i> 2016	Slobodníková L, Fialová S, Rendeková K, Kováč J, Mučaji P. Antibiofilm Activity of Plant Polyphenols. Molecules. 2016 Dec 13;21(12):1717. doi: 10.3390/molecules21121717. PMID: 27983597; PMCID: PMC6273306.
<i>Song SE</i> 2003	Song SE, Choi BK, Kim SN, Yoo YJ, Kim MM, Park SK, Roh SS, Kim CK. Inhibitory effect of procyanidin oligomer from elm cortex on the matrix metalloproteinases and proteases of periodontopathogens. J Periodontal Res. 2003 Jun;38(3):282-9. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.02604.x. PMID: 12753366.
<i>Taddei SR</i> 2014	de Albuquerque Taddei SR, Madeira MF, de Abreu Lima IL, Queiroz-Junior CM, Moura AP, Oliveira DD, Andrade I Jr, da Glória Souza D, Teixeira MM, da Silva TA. Effect of

Zitat im Text	Artikel
	Lithothamnium sp and calcium supplements in strain- and infection-induced bone resorption. Angle Orthod. 2014 Nov;84(6):980-8. doi: 10.2319/080313-579.1. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24731063; PMCID: PMC8638495.
<i>Taiyoji M</i> 2009	Taiyoji M, Shitomi Y, Taniguchi M, Saitoh E, Ohtsubo S. Identification of proteinaceous inhibitors of a cysteine proteinase (an Arg-specific gingipain) from Porphyromonas gingivalis in rice grain, using targeted-proteomics approaches. J Proteome Res. 2009 Nov;8(11):5165-74. doi: 10.1021/pr900519z. PMID: 19691286.
<i>Taiyoji M</i> 2013	Taiyoji M, Yamanaka T, Tsuno T, Ohtsubo S. Potential value of a rice protein extract, containing proteinaceous inhibitors against cysteine proteinases from Porphyromonas gingivalis, for managing periodontal diseases. Biosci Biotechnol Biochem. 2013;77(1):80-6. doi: 10.1271/bbb.120585. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23291749.
<i>Takeda O</i> 2014	Takeda O, Toyama T, Watanabe K, Sato T, Sasaguri K, Akimoto S, Sato S, Kawata T, Hamada N. Ameliorating effects of Juzentaihoto on restraint stress and P. gingivalis-induced alveolar bone loss. Arch Oral Biol. 2014 Nov;59(11):1130-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.06.010. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25064760.
<i>Tamaki N</i> 2014	Tamaki N, Cristina Orihuela-Campos R, Inagaki Y, Fukui M, Nagata T, Ito HO. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. Free Radic Biol Med. 2014 Oct;75:222-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.034. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25091897.
<i>Tamura H</i> 2019	Tamura H, Maekawa T, Domon H, Hiyoshi T, Yonezawa D, Nagai K, Ochiai A, Taniguchi M, Tabeta K, Maeda T, Terao Y. Peptides

Zitat im Text	Artikel
	from rice endosperm protein restrain periodontal bone loss in mouse model of periodontitis. Arch Oral Biol. 2019 Feb;98:132-139. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.11.021. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30485826.
<i>Taniguchi M</i> 2013	Taniguchi M, Ikeda A, Nakamichi S, Ishiyama Y, Saitoh E, Kato T, Ochiai A, Tanaka T. Antimicrobial activity and mechanism of action of a novel cationic α -helical octadecapeptide derived from heat shock protein 70 of rice. Peptides. 2013 Oct;48:147-55. doi: 10.1016/j.peptides.2013.08.011. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23973864.
<i>Tominari T</i> 2012	Tominari T, Hirata M, Matsumoto C, Inada M, Miyaura C. Polymethoxy flavonoids, nobiletin and tangeretin, prevent lipopolysaccharide-induced inflammatory bone loss in an experimental model for periodontitis. J Pharmacol Sci. 2012;119(4):390-4. doi: 10.1254/jphs.11188sc. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22850615.
<i>Tsurumaki JDN</i> 2019	Tsurumaki JDN, Paula LGF, Aquino SG, Marcantonio E Jr, Oliveira GJPL, Marcantonio RAC. Effect of avocado/soybean unsaponifiables on periodontal repair in rats with arthritis and induced periodontitis. J Appl Oral Sci. 2019 Sep 9;27:e20180602. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0602. PMID: 31508794; PMCID: PMC9648970.
<i>Vahabi S</i> 2011	Vahabi S, Najafi E, Alizadeh S. <i>In vitro</i> antimicrobial effects of some herbal essences against oral pathogens. J Med Plants Res 2011;5:4870-8.
<i>Wongsariya K</i> 2014	Wongsariya K, Phanthong P, Bunyapraphatsara N, Srisukh V, Chomnawang MT. Synergistic interaction and mode of action of Citrus hystrix essential oil against bacteria causing periodontal diseases. Pharm Biol. 2014 Mar;52(3):273-80. doi: 10.3109/13880209.2013.833948. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24102651.

Zitat im Text	Artikel
<i>Xue W</i> 2018	Xue W, Yu J, Chen W. Plants and Their Bioactive Constituents in Mesenchymal Stem Cell-Based Periodontal Regeneration: A Novel Prospective. Biomed Res Int. 2018 Aug 5;2018:7571363. doi: 10.1155/2018/7571363. PMID: 30175141; PMCID: PMC6098897.
<i>Yanti</i> 2009a	Yanti, Oh HI, Anggakusuma, Hwang JK. Effects of panduratin A isolated from Kaempferia pandurata ROXB. on the expression of matrix metalloproteinase-9 by porphyromonas gingivalis supernatant-induced KB cells. Biol Pharm Bull. 2009 Jan;32(1):110-5. doi: 10.1248/bpb.32.110. PMID: 19122290.
<i>Yanti</i> 2009b	Yanti, Anggakusuma, Gwon SH, Hwang JK. Kaempferia pandurata Roxb. inhibits Porphyromonas gingivalis supernatant-induced matrix metalloproteinase-9 expression via signal transduction in human oral epidermoid cells. J Ethnopharmacol. 2009 Jun 22;123(2):315-24. doi: 10.1016/j.jep.2009.02.047. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19429378.
<i>Yanti</i> 2010	Yanti, Hwang JK. Suppressive effect of ethanolic Kaempferia pandurata Roxb. extract on matrix metalloproteinase-2 expression in Porphyromonas gingivalis-treated human gingival fibroblasts in vitro. J Oral Sci. 2010 Dec;52(4):583-91. doi: 10.2334/josnurd.52.583. PMID: 21206161.
<i>Yun CS</i> 2013	Yun CS, Choi YG, Jeong MY, Lee JH, Lim S. Moutan Cortex Radicis inhibits inflammatory changes of gene expression in lipopolysaccharide-stimulated gingival fibroblasts. J Nat Med. 2013 Jul;67(3):576-89. doi: 10.1007/s11418-012-0714-3. Epub 2012 Oct 20. PMID: 23086154.
<i>Zdarilová A</i> 2009	Zdarilová A, Svobodová A, Simánek V, Ulrichová J. Prunella vulgaris extract and rosmarinic acid suppress lipopolysaccharide-induced alteration in human gingival fibroblasts. Toxicol In Vitro. 2009 Apr;23(3):386-92. doi: 10.1016/j.tiv.2008.12.021. Epub 2008 Dec 30. PMID: 19159670.

Zitat im Text	Artikel
<i>Zeida ´n-Chulia ´ F</i> 2012	Zeidán-Chuliá F, Rybarczyk-Filho JL, Gursoy M, Könönen E, Uitto VJ, Gursoy OV, Cakmakci L, Moreira JC, Gursoy UK. Bioinformatical and in vitro approaches to essential oil-induced matrix metalloproteinase inhibition. Pharm Biol. 2012 Jun;50(6):675-86. doi: 10.3109/13880209.2012.677847. PMID: 22571397.
<i>Zeida ´n-Chulia ´ F</i> 2013	Zeidán-Chuliá F, Neves de Oliveira BH, Gursoy M, Könönen E, Fonseca Moreira JC, Gursoy UK, Uitto VJ. MMP-9/REDOX/NO interplay in periodontitis and its inhibition with <i>Satureja hortensis</i> L. essential oil. Chem Biodivers. 2013 Apr;10(4):507-23. doi: 10.1002/cbdv.201200375. PMID: 23576339.
<i>Zhen L</i> 2015	Zhen L, Fan DS, Zhang Y, Cao XM, Wang LM. Resveratrol ameliorates experimental periodontitis in diabetic mice through negative regulation of TLR4 signaling. Acta Pharmacol Sin. 2015 Feb;36(2):221-8. doi: 10.1038/aps.2014.131. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25530164; PMCID: PMC4326790.

5.5.2 Studienzeitraum 01.01.2020-31.12.2022

Tabelle 58: Eingeschlossene Artikel, Studienzeitraum 01.01.2020-31.12.2022

Zitat im Text	Artikel
<i>Abrão F</i> 2021	Abrão F, Silva TS, Moura CL, Ambrósio SR, Veneziani RCS, de Paiva REF, Bastos JK, Martins CHG. Oleoresins and naturally occurring compounds of <i>Copaifera</i> genus as antibacterial and antivirulence agents against periodontal pathogens. <i>Sci Rep.</i> 2021 Mar 2;11(1):4953. doi: 10.1038/s41598-021-84480-7. PMID: 33654123; PMCID: PMC7925542.
<i>Abullais Saquib S</i> 2021	Abullais Saquib S, Abdullah AlQahtani N, Ahmad I, Arora S, Mohammed Asif S, Ahmed Javali M, Nisar N. Synergistic antibacterial activity of herbal extracts with antibiotics on bacteria responsible for periodontitis. <i>J Infect Dev Ctries.</i> 2021 Nov 30;15(11):1685-1693. doi: 10.3855/jidc.14904. PMID: 34898497.
<i>Ahmad I</i> 2021	Ahmad I, Irfan S, Abohashrh M, Wahab S, Abullais SS, Javali MA, Nisar N, Alam MM, Srivastava S, Saleem M, Zaman GS, Ahmad I, Mansuri N. Inhibitory Effect of <i>Nepeta deflersiana</i> on Climax Bacterial Community Isolated from the Oral Plaque of Patients with Periodontal Disease. <i>Molecules.</i> 2021 Jan 3;26(1):202. doi: 10.3390/molecules26010202. PMID: 33401536; PMCID: PMC7795411.
<i>Aslroosta H</i> 2021	Aslroosta H, Paknejad M, Davari M, Akbari S, Taheri M, Abdollahi M. Semelil as Adjunctive Therapy in Chronic Periodontitis: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Study. <i>Iran J Pharm Res.</i> 2021 Winter;20(1):339-347. doi: 10.22037/ijpr.2020.113604.14399. PMID: 34400963; PMCID: PMC8170773.
<i>Azeez SH</i> 2020	Azeez SH, Gaphor SM, Sha AM, Garib BT. Effect of <i>Pistacia atlantica</i> subsp. <i>kurdica</i> Gum in Experimental Periodontitis Induced in Wistar Rats by Utilization of Osteoclastogenic Bone Markers. <i>Molecules.</i> 2020 Dec 10;25(24):5819. doi: 10.3390/molecules25245819. PMID: 33321702; PMCID: PMC7764774.

Zitat im Text	Artikel
<i>Ben Lagha A</i> 2020	Ben Lagha A, LeBel G, Grenier D. Tart cherry (<i>Prunus cerasus</i> L.) fractions inhibit biofilm formation and adherence properties of oral pathogens and enhance oral epithelial barrier function. <i>Phytother Res.</i> 2020 Apr;34(4):886-895. doi: 10.1002/ptr.6574. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31846135.
<i>Ben Lagha A</i> 2021a	Ben Lagha A, Maquera Huacho P, Grenier D. A cocoa (<i>Theobroma cacao</i> L.) extract impairs the growth, virulence properties, and inflammatory potential of <i>Fusobacterium nucleatum</i> and improves oral epithelial barrier function. <i>PLoS One.</i> 2021 May 24;16(5):e0252029. doi: 10.1371/journal.pone.0252029. PMID: 34029354; PMCID: PMC8143394.
<i>Ben Lagha A</i> 2021b	Ben Lagha A, Pellerin G, Vaillancourt K, Grenier D. Effects of a tart cherry (<i>Prunus cerasus</i> L.) phenolic extract on <i>Porphyromonas gingivalis</i> and its ability to impair the oral epithelial barrier. <i>PLoS One.</i> 2021 Jan 26;16(1):e0246194. doi: 10.1371/journal.pone.0246194. PMID: 33497417; PMCID: PMC7837497.
<i>Beyer A</i> 2020	Beyer A, Dalton M, Doll K, Winkel A, Stumpp NS, Stiesch M. In Vitro Antibacterial Effectiveness of a Naturopathic Oral Care Product on Oral Pathogens. <i>Oral Health Prev Dent.</i> 2020 Jun 8;18(1):625-632. doi: 10.3290/j.ohpd.a44938. PMID: 32700516.
<i>Dib K</i> 2021	Dib K, Cherrah Y, Rida S, Filali-Maltouf A, Ennibi O. In Vitro Antibacterial Activity of <i>Myrtus communis</i> L. and <i>Marrubium vulgare</i> L. Leaves against <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> and <i>Eikenella corrodens</i> . <i>Evid Based Complement Alternat Med.</i> 2021 Oct 19;2021:8351332. doi: 10.1155/2021/8351332. PMID: 34712349; PMCID: PMC8548106.
<i>Eichel V</i> 2020	Eichel V, Schüller A, Biehler K, Al-Ahmad A, Frank U. Antimicrobial effects of mustard oil-containing plants against oral pathogens: an in vitro study. <i>BMC Complement Med Ther.</i> 2020 May 24;20(1):156. doi: 10.1186/s12906-020-02953-0. PMID: 32448381; PMCID: PMC7247255.

Zitat im Text	Artikel
<i>Gościński A</i> 2021	Gościński A, Paczkowska-Walendowska M, Skotnicka A, Ruchała MA, Cielecka-Piontek J. Can Plant Materials Be Valuable in the Treatment of Periodontal Diseases? Practical Review. <i>Pharmaceutics</i> . 2021 Dec 17;13(12):2185. doi: 10.3390/pharmaceutics13122185. PMID: 34959467; PMCID: PMC8705740.
<i>He Z</i> 2020	He Z, Zhang X, Song Z, Li L, Chang H, Li S, Zhou W. Quercetin inhibits virulence properties of <i>Porphyromonas gingivalis</i> in periodontal disease. <i>Sci Rep</i> . 2020 Oct 27;10(1):18313. doi: 10.1038/s41598-020-74977-y. PMID: 33110205; PMCID: PMC7591570.
<i>Idir F</i> 2022	Idir F, Van Ginneken S, Coppola GA, Grenier D, Steenackers HP, Bendali F. <i>Origanum vulgare</i> ethanolic extracts as a promising source of compounds with antimicrobial, anti-biofilm, and anti-virulence activity against dental plaque bacteria. <i>Front Microbiol</i> . 2022 Nov 2;13:999839. doi: 10.3389/fmicb.2022.999839. PMID: 36406439; PMCID: PMC9668103.
<i>Kommerein N</i> 2022	Kommerein N, Vierengel N, Groß J, Opatz T, Al-Nawas B, Müller-Heupt LK. Antiplanktonic and Antibiofilm Activity of <i>Rheum palmatum</i> against <i>Streptococcus oralis</i> and <i>Porphyromonas gingivalis</i> . <i>Microorganisms</i> . 2022 May 3;10(5):965. doi: 10.3390/microorganisms10050965. PMID: 35630409; PMCID: PMC9143743.
<i>Lin SK</i> 2022	Lin SK, Wu YF, Chang WJ, Feng SW, Huang HM. The Treatment Efficiency and Microbiota Analysis of <i>Sapindus mukorossi</i> Seed Oil on the Ligature-Induced Periodontitis Rat Model. <i>Int J Mol Sci</i> . 2022 Aug 2;23(15):8560. doi: 10.3390/ijms23158560. PMID: 35955695; PMCID: PMC9369273.
<i>Liu Y</i> 2021	Liu Y, Xia H, Xia G, Lin S, Guo L, Liu Y. The effect of an isoquinoline alkaloid on treatment of periodontitis by regulating the neutrophils chemotaxis. <i>J Leukoc Biol</i> . 2021 Sep;110(3):475-484. doi: 10.1002/JLB.3MA0321-736R. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34184309.
<i>Manjunatha VA</i> 2022	Manjunatha VA, Vemanaradhya GG, Gowda TM. Clinical and antioxidant efficacy of 4% mangosteen gel as a local drug delivery in

Zitat im Text	Artikel
	the treatment of chronic periodontitis: A placebo-controlled, split-mouth trial. Dent Med Probl. 2022 Jan-Mar;59(1):111-119. doi: 10.17219/dmp/139198. PMID: 35359035.
<i>Mendes FSF</i> 2020	Mendes FSF, Garcia LM, Moraes TDS, Casemiro LA, Alcântara CB, Ambrósio SR, Veneziani RCS, Miranda MLD, Martins CHG. Antibacterial activity of salvia officinalis L. against periodontopathogens: An in vitro study. Anaerobe. 2020 Jun;63:102194. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102194. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205191.
<i>Milutinovici RA</i> 2021	Milutinovici RA, Chioran D, Buzatu R, Macasoi I, Razvan S, Chioibas R, Corlan IV, Tanase A, Horia C, Popovici RA, Dinu S, Dehelean C, Scurtu A, Pinzaru I, Soica C. Vegetal Compounds as Sources of Prophylactic and Therapeutic Agents in Dentistry. Plants (Basel). 2021 Oct 10;10(10):2148. doi: 10.3390/plants10102148. PMID: 34685957; PMCID: PMC8537575.
<i>Müller-Heupt LK</i> 2022	Müller-Heupt LK, Vierengel N, Groß J, Opatz T, Deschner J, von Loewenich FD. Antimicrobial Activity of Eucalyptus globulus, Azadirachta indica, Glycyrrhiza glabra, Rheum palmatum Extracts and Rhein against Porphyromonas gingivalis. Antibiotics (Basel). 2022 Jan 31;11(2):186. doi: 10.3390/antibiotics11020186. PMID: 35203789; PMCID: PMC8868162.
<i>Ng MY</i> 2022	Ng MY, Lin T, Chao SC, Chu PM, Yu CC. Potential Therapeutic Applications of Natural Compounds in Diabetes-Associated Periodontitis. J Clin Med. 2022 Jun 22;11(13):3614. doi: 10.3390/jcm11133614. PMID: 35806899; PMCID: PMC9267692.
<i>Porter GC</i> 2021	Porter GC, Safii SH, Medlicott NJ, Duncan WJ, Tompkins GR, Coates DE. Formulation of a Semisolid Emulsion Containing Leptospermum scoparium Essential Oil and Evaluation of In Vitro Antimicrobial and Antibiofilm Efficacy. Planta Med. 2021 Mar;87(3):253-266. doi: 10.1055/a-1330-8765. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33434939.

Zitat im Text	Artikel
<i>Pytko-Polończyk J</i> 2021	Pytko-Polończyk J, Stawarz-Janeczek M, Kryczyk-Poprawa A, Muszyńska B. Antioxidant-Rich Natural Raw Materials in the Prevention and Treatment of Selected Oral Cavity and Periodontal Diseases. Antioxidants (Basel). 2021 Nov 21;10(11):1848. doi: 10.3390/antiox10111848. PMID: 34829719; PMCID: PMC8614929.
<i>Rafi Shaik M</i> 2021	Rafi Shaik M, Sharaf MAF, Li X, Yousuf S, Pan SS. In vitro antimicrobial activity and comparison of the herbal extracts and sodium hypochlorite against primary plaque colonizers. FEMS Microbiol Lett. 2021 Mar 3;368(4):fnab017. doi: 10.1093/femsle/fnab017. PMID: 33587119.
<i>Szałabska-Rępała K</i> 2021	Szałabska-Rępała K, Borymska W, Kaczmarczyk-Sedlak I. Effectiveness of Magnolol, a Lignan from Magnolia Bark, in Diabetes, Its Complications and Comorbidities-A Review. Int J Mol Sci. 2021 Sep 17;22(18):10050. doi: 10.3390/ijms221810050. PMID: 34576213; PMCID: PMC8467064.
<i>Tada A</i> 2020	Tada A, Nakayama-Imaohji H, Yamasaki H, Elahi M, Nagao T, Yagi H, Ishikawa M, Shibuya K, Kuwahara T. Effect of thymoquinone on Fusobacterium nucleatum-associated biofilm and inflammation. Mol Med Rep. 2020 Aug;22(2):643-650. doi: 10.3892/mmr.2020.11136. Epub 2020 May 7. PMID: 32626941; PMCID: PMC7339527.
<i>Tambur Z</i> 2021	Tambur Z, Miljković-Selimović B, Opačić D, Vuković B, Malešević A, Ivančajić L, Aleksić E. Inhibitory effects of propolis and essential oils on oral bacteria. J Infect Dev Ctries. 2021 Jul 31;15(7):1027-1031. doi: 10.3855/jidc.14312. PMID: 34343129.
<i>Tanideh N</i> 2020	Tanideh N, Ghafari V, Ebrahimi R, Habibagahi R, Koohi-Hosseiniabadi O, Iraj A. Effects of Calendula Officinalis and Hypericum Perforatum on Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Histopathology Indices of Induced Periodontitis in Male Rats. J Dent (Shiraz). 2020 Dec;21(4):314-321. doi: 10.30476/DENTJODS.2020.83660.1056. PMID: 33344682; PMCID: PMC7737925.
<i>Volpato LER</i> 2022	Volpato LER, Trigueiro PGC, Aranha AMF, Violante IMP, Silva RAD, Oliveira RC. Antimicrobial potential of plant extracts from the Brazilian

Zitat im Text	Artikel
	Cerrado. Braz Dent J. 2022 Jan-Feb;33(1):96-104. doi: 10.1590/0103-6440202204705. PMID: 35262558; PMCID: PMC9645145.
<i>Wada</i> A 2022	Wada A, Murakami K, Ishikawa Y, Amoh T, Hirao K, Hosokawa Y, Hinode D, Miyake Y, Yumoto H. Anti-Inflammatory and Protective Effects of Juncus effusus L. Water Extract on Oral Keratinocytes. Biomed Res Int. 2022 Jan 4;2022:9770899. doi: 10.1155/2022/9770899. PMID: 35028318; PMCID: PMC8752227.
<i>Wei Y</i> 2021	Wei Y, Fu J, Wu W, Ma P, Ren L, Yi Z, Wu J. Quercetin Prevents Oxidative Stress-Induced Injury of Periodontal Ligament Cells and Alveolar Bone Loss in Periodontitis. Drug Des Devel Ther. 2021 Aug 12;15:3509-3522. doi: 10.2147/DDDT.S315249. PMID: 34408403; PMCID: PMC8366957.
<i>Xia H</i> 2021	Xia H, Liu Y, Xia G, Liu Y, Lin S, Guo L. Novel Isoquinoline Alkaloid Litcubanine A - A Potential Anti-Inflammatory Candidate. Front Immunol. 2021 Jun 7;12:685556. doi: 10.3389/fimmu.2021.685556. PMID: 34163484; PMCID: PMC8215673.
<i>Yoshino</i> N 2022	Yoshino N, Ikeda T, Nakao R. Dual Inhibitory Activity of Petroselinic Acid Enriched in Fennel Against Porphyromonas gingivalis. Front Microbiol. 2022 May 19;13:816047. doi: 10.3389/fmicb.2022.816047. PMID: 35663901; PMCID: PMC9161081.

5.6 Literaturverzeichnis

- Abdi, K., Chen, T., Klein, B. A., Tai, A. K., Coursen, J., Liu, X., Skinner, J., Periasamy, S., Choi, Y., Kessler, B. M., Palmer, R. J., Gittis, A., Matzinger, P., Duncan, M. J., & Singh, N. J. (2017). Mechanisms by which *Porphyromonas gingivalis* evades innate immunity. *PLoS One*, 12(8), e0182164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182164>
- Abou-Arrej, R. V., Kaur, M., Alkhoury, S., Swain, T. A., Geurs, N. C., & Souccar, N. M. (2021). The new periodontal disease classification: Level of agreement on diagnoses and treatment planning at various dental education levels. *J Dent Educ*, 85(10), 1627-1639. <https://doi.org/10.1002/jdd.12636>
- Ahmad, N. E., Sanders, A. E., Sheats, R., Brame, J. L., & Essick, G. K. (2013). Obstructive sleep apnea in association with periodontitis: a case-control study. *J Dent Hyg*, 87(4), 188-199. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986412>
- Ainamo, J., Barmes, D., Beagrie, G., Cutress, T., Martin, J., & Sardo-Infirri, J. (1982). Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J*, 32(3), 281-291. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6958657>
- Akinkugbe, A. A., Slade, G. D., Barritt, A. S., Cole, S. R., Offenbacher, S., Petersmann, A., Kocher, T., Lerch, M. M., Mayerle, J., Volzke, H., Heiss, G., & Holtfreter, B. (2017). Periodontitis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease, a population-based cohort investigation in the Study of Health in Pomerania. *J Clin Periodontol*, 44(11), 1077-1087. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12800>
- Akiyama, T., Miyamoto, Y., Yoshimura, K., Yamada, A., Takami, M., Suzawa, T., Hoshino, M., Imamura, T., Akiyama, C., Yasuhara, R., Mishima, K., Maruyama, T., Kohda, C., Tanaka, K., Potempa, J., Yasuda, H., Baba, K., & Kamijo, R. (2014). *Porphyromonas gingivalis*-derived lysine gingipain enhances osteoclast differentiation induced by tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β but suppresses that by interleukin-17A: importance of proteolytic degradation of osteoprotegerin by lysine gingipain. *J Biol Chem*, 289(22), 15621-15630. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.520510>
- Akkaoui, J., Yamada, C., Duarte, C., Ho, A., Vardar-Sengul, S., Kawai, T., & Movila, A. (2021). Contribution of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide to experimental periodontitis in relation to aging. *Geroscience*, 43(1), 367-376. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00258-1>
- Al-Bayaty FH, A.-K. A., Ali NA, Abdulla MA. (2010). Effect of mouth wash extracted from *Salvadora persica* (Miswak) on dental plaque formation: a clinical trial. *J Med Plants Res*, 4, 1446-1454.
- Al-sieni, A. I. (2014). The antibacterial activity of traditionally used *Salvadora persica* L. (miswak) and *Commiphora gileadensis* (palsam) in Saudi Arabia. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 11(1), 23-27.
- Alaraj, M., Acar, T., Kosinska, I., Al-Trad, B., Almaaytah, A. M., Saadh, M. J., Qumani, M. A., Syed, S. M., Altaif, K. I., & Ashfaq, H. (2021). Pretreatment with *Salvadora persica* L. (Miswak) aqueous extract alleviates paracetamol-induced hepatotoxicity, nephrotoxicity, and hematological toxicity in male mice. *Vet World*, 14(3), 589-594. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.589-594>
- Alghamdi, B., Jeon, H. H., Ni, J., Qiu, D., Liu, A., Hong, J. J., Ali, M., Wang, A., Troka, M., & Graves, D. T. (2023). Osteoimmunology in Periodontitis and Orthodontic Tooth Movement. *Curr Osteoporos Rep*, 21(2), 128-146. <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00774-x>
- Aliprantis, A. O., Ueki, Y., Sulyanto, R., Park, A., Sigrist, K. S., Sharma, S. M., Ostrowski, M. C., Olsen, B. R., & Glimcher, L. H. (2008). NFATc1 in mice represses osteoprotegerin during osteoclastogenesis and dissociates systemic osteopenia from inflammation in cherubism. *J Clin Invest*, 118(11), 3775-3789. <https://doi.org/10.1172/JCI35711>
- Almeida, S., Figueredo, C. M., Lemos, C., Bregman, R., & Fischer, R. G. (2017). Periodontal treatment in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *J Periodontal Res*, 52(2), 262-267. <https://doi.org/10.1111/jre.12390>
- Alnomay, N., Alolayan, L., Aljohani, R., Almashouf, R., & Alharbi, G. (2022). Association between periodontitis and COVID-19 severity in a tertiary hospital: A retrospective cohort study. *Saudi Dent J*, 34(7), 623-628. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.07.001>

- Altun, E., Walther, C., Borof, K., Petersen, E., Lieske, B., Kasapoudis, D., Jalilvand, N., Beikler, T., Jagemann, B., Zyriax, B. C., & Aarabi, G. (2021). Association between Dietary Pattern and Periodontitis-A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/nu13114167>
- Amarasekara, D. S., Yun, H., Kim, S., Lee, N., Kim, H., & Rho, J. (2018). Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. *Immune Netw*, 18(1), e8. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e8>
- Amédée Masclef- Atlas des plantes de France. 1891, P. D. (2001). *Vaccinum myrtillus* L. In.
- Amoian, B., Maboudi, A., & Abbasi, V. (2011). A periodontal health assessment of hospitalized patients with myocardial infarction. *Caspian J Intern Med*, 2(2), 234-239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024023>
- An, J., Hao, D., Zhang, Q., Chen, B., Zhang, R., Wang, Y., & Yang, H. (2016). Natural products for treatment of bone erosive diseases: The effects and mechanisms on inhibiting osteoclastogenesis and bone resorption. *Int Immunopharmacol*, 36, 118-131. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.04.024>
- Anand, P. S., Jadhav, P., Kamath, K. P., Kumar, S. R., Vijayalaxmi, S., & Anil, S. (2022). A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol*, 93(4), 584-590. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0272>
- Ardila, C. M., & Bedoya-Garcia, J. A. (2020). Antimicrobial resistance of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in periodontitis patients. *J Glob Antimicrob Resist*, 22, 215-218. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.024>
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4(1), 1-6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
- Arshad, R., Ismail, W. A., Zara, B., Naseer, R., Minhas, S., Ansari, M., Akhter, F., Khokhar, S. A., Alqahtani, A. A., Abutayyem, H., Alswairki, H. J., & Alam, M. K. (2022). Salivary MMP-9 Levels in Chronic Periodontitis Patients with Type-II Diabetes Mellitus. *Molecules*, 27(7). <https://doi.org/10.3390/molecules27072174>
- Atanasova, T., Stankova, T., Bivolarska, A., & Vlaykova, T. (2023). Matrix Metalloproteinases in Oral Health-Special Attention on MMP-8. *Biomedicines*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061514>
- AWMF. (2020). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien Version 2.0. In.
- Badran, Z., Gaudin, A., Struillou, X., Amador, G., & Soueidan, A. (2020). Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses*, 143, 109907. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>
- Baggio, G., Corsini, A., Floreani, A., Giannini, S., & Zagonel, V. (2013). Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med*, 51(4), 713-727. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0849>
- Baghele, O. N., & Bezalwar, K. V. (2022). A study to evaluate the prevalence of teeth without clinically detectable mucogingival junction. *J Indian Soc Periodontol*, 26(2), 162-168. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_808_20
- Bahiru, E., de Cates, A. N., Farr, M. R., Jarvis, M. C., Palla, M., Rees, K., Ebrahim, S., & Huffman, M. D. (2017). Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD009868. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009868.pub3>
- Balli, U., Aydogdu, A., Dede, F. O., Turer, C. C., & Guven, B. (2015). Gingival Crevicular Fluid Levels of Sclerostin, Osteoprotegerin, and Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand in Periodontitis. *J Periodontol*, 86(12), 1396-1404. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150270>
- Balmasova, I. P., Tsarev, V. N., Arutyunov, S. D., & Babayev, E. A. (2020). [Filifactor alocis and its role in the etiology of chronic periodontitis]. *Stomatologiia (Mosk)*, 99(3), 78-82. <https://doi.org/10.17116/stomat20209903178> (Filifactor alocis i ego rol' v etiologii khronicheskogo parodontita.)
- Bao, K., Belibasakis, G. N., Thurnheer, T., Aduse-Opoku, J., Curtis, M. A., & Bostanci, N. (2014). Role of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in multi-species biofilm formation. *BMC Microbiol*, 14, 258. <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0258-7>

- Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*, 62(1), 203-217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x>
- Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2019). An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 46(1), 6-11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13046>
- Beikler, T., Abdeen, G., Schnitzer, S., Salzer, S., Ehmke, B., Heinecke, A., & Flemmig, T. F. (2004). Microbiological shifts in intra- and extraoral habitats following mechanical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 31(9), 777-783. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00557.x>
- Beikler, T., Peters, U., Ehmke, B., & Flemmig, T. F. (2003). Sequence analysis of *kpg* in *Porphyromonas gingivalis* isolates from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol*, 18(6), 393-397. <https://doi.org/10.1046/j.0902-0055.2003.00106.x>
- Beikler, T., Peters, U., Prajane, S., Prior, K., Ehmke, B., & Flemmig, T. F. (2003). Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* *fimA* genotypes in Caucasians. *Eur J Oral Sci*, 111(5), 390-394. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2003.00065.x>
- Beikler, T., Prior, K., Ehmke, B., & Flemmig, T. F. (2004). Specific antibiotics in the treatment of periodontitis--a proposed strategy. *J Periodontol*, 75(1), 169-175. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.1.169>
- Bemquerer, L. M., Oliveira, S. R., de Arruda, J. A. A., Costa, F. P. D., Miguita, L., Bemquerer, A. L. M., de Sena, A., de Souza, A. F., Mendes, D. F., Schneider, A. H., Azevedo, M. C. S., Travassos, D. V., Garlet, G. P., Cunha, F. Q., de Aguiar, R. S., de Souza, R. P., Gomez, R. S., Spahr, A., Obregon-Miano, F., . . . Silva, T. A. (2023). Clinical, immunological, and microbiological analysis of the association between periodontitis and COVID-19: a case-control study. *Odontology*, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00811-2>
- Bertolini M, P. A., Koo S, Cardenas A, Meethil A. (2020). Periodontal disease in the COVID-19 era: potential reservoir and increased risk for SARS-CoV-2. *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr*, 20(suppl1), e0134. <https://doi.org/10.1590/pboci.2020.162>
- Bevilacqua, L., Biasi, M. D., Lorenzon, M. G., Frattini, C., & Angerame, D. (2016). Volumetric Analysis of Gingival Crevicular Fluid and Peri-Implant Sulcus Fluid in Healthy and Diseased Sites: A Cross-Sectional Split-Mouth Pilot Study. *Open Dent J*, 10, 131-138. <https://doi.org/10.2174/1874210601610010131>
- Bifulco, M., Amato, M., Gangemi, G., Marasco, M., Caggiano, M., Amato, A., & Pisanti, S. (2016). Dental care and dentistry practice in the Medieval Medical School of Salerno. *Br Dent J*, 221(2), 87-89. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.528>
- Bigby, M. (2014). Understanding and Evaluating Systematic Reviews and Meta-analyses. *Indian J Dermatol*, 59(2), 134-139. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.127671>
- Bing, X. J., Sun, X. J., Shen, G. H., Xie, H., & Ma, M. Y. (2015). [Levels of IL-8, IL-10 in patients with chronic periodontitis and coronary heart disease]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 24(5), 598-601. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598196>
- Blignaut, E., Rossouw, T. M., Becker, P. J., Mavuso, D. S., & Feucht, U. D. (2019). Gingival Recession and Localized Aggressive Periodontitis Among HIV-infected Children and Adolescents Receiving Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 38(6), e112-e115. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002166>
- Bloch, S., Thurnheer, T., Murakami, Y., Belibasakis, G. N., & Schaffer, C. (2017). Behavior of two *Tannerella forsythia* strains and their cell surface mutants in multispecies oral biofilms. *Mol Oral Microbiol*, 32(5), 404-418. <https://doi.org/10.1111/omi.12182>
- Boghog2 (talk)- Own work, P. D. (2008). This is a structure of IL-1b created using the data from Protein Data Bank (PDB: 31BI) and rendered using Pymol. In.
- Borutta, A., & Künzel, W. (1984). [Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN)--a new methodology for assessing periodontal treatment needs]. *Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl*, 72(4), 328-333. (Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN)--eine neue Methodologie zur Beurteilung der periodontalen Behandlungsnotwendigkeit.)

- Botelho, J., Machado, V., Leira, Y., Proenca, L., Chambrone, L., & Mendes, J. J. (2022). Economic burden of periodontitis in the United States and Europe: An updated estimation. *J Periodontol*, 93(3), 373-379. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0111>
- Botelho, J., Machado, V., Proenca, L., & Mendes, J. J. (2020). The 2018 periodontitis case definition improves accuracy performance of full-mouth partial diagnostic protocols. *Sci Rep*, 10(1), 7093. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63700-6>
- Boyce, B. F. (2013). Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res*, 92(10), 860-867. <https://doi.org/10.1177/0022034513500306>
- Boyce, B. F., Xiu, Y., Li, J., Xing, L., & Yao, Z. (2015). NF- κ B-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 30(1), 35-44. <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.1.35>
- Brito, L. F., Taboza, Z. A., Silveira, V. R., Teixeira, A. K., & Rego, R. O. (2022). Diagnostic accuracy of severe periodontitis case definitions: Comparison of the CDC/AAP, EFP/AAP, and CPI criteria. *J Periodontol*, 93(6), 867-876. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0365>
- Buckley, L. A., & Crowley, M. J. (1984). A longitudinal study of untreated periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 11(8), 523-530. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1984.tb00904.x>
- Buduneli, N., Buduneli, E., & Kütükçüler, N. (2009). Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *J Periodontol*, 80(8), 1274-1280. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090106>
- Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur systematischen Behandlung von Parodontitis und anderer Parodontalerkrankungen (PAR-Richtlinie), (2021 / 2022). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2817/PAR-RL_2021-12-16_iK-2022-05-13.pdf
- Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz), Jahrgang 2022 Teil I Nr. 42 Cong. Rec. 1991 § Artikel 1, Nr. 3 (2022). http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGB&jumpTo=bgbl122s1990.pdf
- Bundeszahnärztekammer. (2022, 19.11.2022). *Moderne Parodontitis-Therapie für Privatversicherte* https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/pm22/221219_PM_Moderne_Parodontitis_Therapie.pdf
- Bundeszahnärztekammer. (2023, 2023-02). *Die leitliniengerechte PAR-Behandlungsstrecke in der GOZ* Beschlüsse Beratungsforum, https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/goz/a/beschluesse_leitliniengerechtePAR.pdf
- Bunte, K., & Beikler, T. (2019). Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*, 20(14). <https://doi.org/10.3390/ijms20143394>
- Bunte, K., Kuhn, C., Walther, C., Peters, U., Aarabi, G., Smeets, R., & Beikler, T. (2021). Clinical significance of ragA, ragB, and PG0982 genes in Porphyromonas gingivalis isolates from periodontitis patients. *Eur J Oral Sci*, 129(3), e12776. <https://doi.org/10.1111/eos.12776>
- BZÄK, B. (2022, 11.11.2022). *Wie Diabetes und Parodontitis biologisch zusammenhängen* https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/pm22/221111_Diabetestag.pdf
- Calvero. - Selfmade with ChemDraw., g. (2007). Strukturformel von Rosmarinsäure - Selfmade with ChemDraw., gemeinfrei. In.
- Castellano, J. M., Pocock, S. J., Bhatt, D. L., Quesada, A. J., Owen, R., Fernandez-Ortiz, A., Sanchez, P. L., Marin Ortuno, F., Vazquez Rodriguez, J. M., Domingo-Fernandez, A., Lozano, I., Roncaglioni, M. C., Baviera, M., Foresta, A., Ojeda-Fernandez, L., Colivicchi, F., Di Fusco, S. A., Doehner, W., Meyer, A., . . . Investigators, S. (2022). Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*, 387(11), 967-977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
- Castellano, J. M., Sanz, G., & Fuster, V. (2014). Evolution of the polypill concept and ongoing clinical trials. *Can J Cardiol*, 30(5), 520-526. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.02.016>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S1-S8. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>

- Caula, A. L., Lira-Junior, R., Tinoco, E. M., & Fischer, R. G. (2014). The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 41(9), 875-882. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12290>
- Cavanaugh, P. F., Jr., Meredith, M. P., Buchanan, W., Doyle, M. J., Reddy, M. S., & Jeffcoat, M. K. (1998). Coordinate production of PGE2 and IL-1 beta in the gingival crevicular fluid of adults with periodontitis: its relationship to alveolar bone loss and disruption by twice daily treatment with ketorolac tromethamine oral rinse. *J Periodontal Res*, 33(2), 75-82. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1998.tb02295.x>
- Cervino, G., Fiorillo, L., Herford, A. S., Laino, L., Troiano, G., Amoroso, G., Crimi, S., Matarese, M., D'Amico, C., Nastro Siniscalchi, E., & Cicciu, M. (2018). Alginate Materials and Dental Impression Technique: A Current State of the Art and Application to Dental Practice. *Mar Drugs*, 17(1). <https://doi.org/10.3390/md17010018>
- Chaichanasakul, T., Kang, B., Bezouglaia, O., Aghaloo, T. L., & Tetradis, S. (2014). Diverse osteoclastogenesis of bone marrow from mandible versus long bone. *J Periodontol*, 85(6), 829-836. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130376>
- Chambrone, L., Chambrone, D., Lima, L. A., & Chambrone, L. A. (2010). Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *J Clin Periodontol*, 37(7), 675-684. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01587.x>
- Chambrone, L., Foz, A. M., Guglielmetti, M. R., Pannuti, C. M., Artese, H. P., Feres, M., & Romito, G. A. (2013). Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol*, 40(5), 443-456. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12067>
- Chambrone, L. A., & Chambrone, L. (2006). Tooth loss in well-maintained patients with chronic periodontitis during long-term supportive therapy in Brazil. *J Clin Periodontol*, 33(10), 759-764. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00972.x>
- Chandra Shekar, B. R., Nagarajappa, R., Suma, S., & Thakur, R. (2015). Herbal extracts in oral health care - A review of the current scenario and its future needs. *Pharmacogn Rev*, 9(18), 87-92. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.162101>
- Chang, J. S., Tsai, C. R., Chen, L. T., & Shan, Y. S. (2016). Investigating the Association Between Periodontal Disease and Risk of Pancreatic Cancer. *Pancreas*, 45(1), 134-141. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000419>
- Chang, Y. C., Yu, C. J., Chang, S. C., Galvin, J. R., Liu, H. M., Hsiao, C. H., Kuo, P. H., Chen, K. Y., Franks, T. J., Huang, K. M., & Yang, P. C. (2005). Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology*, 236(3), 1067-1075. <https://doi.org/10.1148/radiol.2363040958>
- Charupinijkul, A., Arunyanak, S., Rattanasiri, S., Vathesatogkit, P., Thienpramuk, L., & Lertpimonchai, A. (2022). The effect of obesity on periodontitis progression: the 10-year retrospective cohort study. *Clin Oral Investig*, 26(1), 535-542. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04031-2>
- Chatzopoulos, G. S., Karakostas, P., Kavakloglou, S., Assimopoulou, A., Barmapalexis, P., & Tsalikis, L. (2022). Clinical Effectiveness of Herbal Oral Care Products in Periodontitis Patients: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 19(16). <https://doi.org/10.3390/ijerph191610061>
- Chaurasia, N. K., Upadhyaya, C., & Dixit, S. (2017). Comparative Study to Determine the efficacy of Zinc Oxide Eugenol and Alveogyl in Treatment of Dry Socket. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 15(59), 203-206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353893>
- Chen, M. X., Zhong, Y. J., Dong, Q. Q., Wong, H. M., & Wen, Y. F. (2021). Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990-2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *J Clin Periodontol*, 48(9), 1165-1188. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13506>
- Chen, X., Wan, Z., Yang, L., Song, S., Fu, Z., Tang, K., Chen, L., & Song, Y. (2022). Exosomes derived from reparative M2-like macrophages prevent bone loss in murine periodontitis models via IL-10 mRNA. *J Nanobiotechnology*, 20(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01314-y>

- Chen, X. H., & Xu, M. L. (2020). [Effect of IL-10 gene polymorphism on periodontal microecology in patients with periodontitis]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 29(5), 533-538. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33543223>
- Chen, Y., Huang, Z., Tang, Z., Huang, Y., Huang, M., Liu, H., Ziebolz, D., Schmalz, G., Jia, B., & Zhao, J. (2022). More Than Just a Periodontal Pathogen -the Research Progress on *Fusobacterium nucleatum*. *Front Cell Infect Microbiol*, 12, 815318. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.815318>
- Chen, Y., Shi, T., Li, Y., Huang, L., & Yin, D. (2022). *Fusobacterium nucleatum*: The Opportunistic Pathogen of Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Front Microbiol*, 13, 860149. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.860149>
- Ciofu, O., Moser, C., Jensen, P., & Høiby, N. (2022). Tolerance and resistance of microbial biofilms. *Nat Rev Microbiol*, 20(10), 621-635. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00682-4>
- Claesson, R., Hoglund-Aberg, C., Haubek, D., & Johansson, A. (2017). Age-related prevalence and characteristics of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in periodontitis patients living in Sweden. *J Oral Microbiol*, 9(1), 1334504. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1334504>
- Claffey, N., Polyzois, I., & Ziaka, P. (2004). An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol* 2000, 36, 35-44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2004.00073.x>
- Clarivate. *Web of Science*. Retrieved 10.09.2022 from <https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>
- Coca, A., Agabiti-Rosei, E., Cifkova, R., Manolis, A. J., Redon, J., & Mancia, G. (2017). The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective - position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 35(8), 1546-1553. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001390>
- Cochrane. *Cochrane Library*. Retrieved 01.10.2020 from <https://www.cochranelibrary.com/>
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). In: Cochrane, 2023. www.training.cochrane.org/handbook
- Coelho, S. M., & Cock, J. M. (2020). Brown Algal Model Organisms. *Annu Rev Genet*, 54, 71-92. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-030620-093031>
- Collaborators, G. D. a. I. I. a. P. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392(10159), 1789-1858. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32279-7)
- Contreras, A., & Slots, J. (1998). Active cytomegalovirus infection in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 13(4), 225-230. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.1998.tb00700.x>
- Contreras, A., & Slots, J. (2000). Herpesviruses in human periodontal disease. *J Periodontal Res*, 35(1), 3-16. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2000.035001003.x>
- contributors, W. C. (2023). File:Cranberry bog.jpg. In (739656874 ed.): Wikimedia Commons.
- Corraini, P., Lopez, R., & Vaeth, M. (2015). Implications of less-than-perfect reliability of clinical parameters for the misclassification of periodontitis. *Community Dent Oral Epidemiol*, 43(2), 183-192. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12142>
- Costa, A. C., Garruti, D. S., & Madruga, M. S. (2019). The power of odour volatiles from unifloral melipona honey evaluated by gas chromatography-olfactometry Osmo techniques. *J Sci Food Agric*, 99(9), 4493-4497. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9647>
- Costa, F. O., Lages, E. J., Cota, L. O., Lorentz, T. C., Soares, R. V., & Cortelli, J. R. (2014). Tooth loss in individuals under periodontal maintenance therapy: 5-year prospective study. *J Periodontal Res*, 49(1), 121-128. <https://doi.org/10.1111/jre.12087>
- Costa, S. A., Nascimento, G. G., Colins, P. M. G., Alves, C. M. C., Thomaz, E., Carvalho Souza, S. F., da Silva, A. A. M., & Ribeiro, C. C. C. (2022). Investigating oral and systemic pathways between unhealthy and healthy dietary patterns to periodontitis in adolescents: A population-based study. *J Clin Periodontol*, 49(6), 580-590. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13625>
- Costantini, E., Sinjari, B., Di Giovanni, P., Aielli, L., Caputi, S., Muraro, R., Murmura, G., & Reale, M. (2023). TNF α , IL-6, miR-103a-3p, miR-423-5p, miR-23a-3p, miR-15a-5p and miR-223-3p in the crevicular

- fluid of periodontopathic patients correlate with each other and at different stages of the disease. *Sci Rep*, 13(1), 126. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26421-6>
- Cottart, C. H., Nivet-Antoine, V., & Beaudoux, J. L. (2014). Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Mol Nutr Food Res*, 58(1), 7-21. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200589>
- Cottart, C. H., Nivet-Antoine, V., Laguillier-Morizot, C., & Beaudoux, J. L. (2010). Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res*, 54(1), 7-16. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900437>
- Crowell, J. A., Korytko, P. J., Morrissey, R. L., Booth, T. D., & Levine, B. S. (2004). Resveratrol-associated renal toxicity. *Toxicol Sci*, 82(2), 614-619. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh263>
- Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000*, 83(1), 14-25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
- Cutress, T. W., Hunter, P. B., & Hoskins, D. I. (1986). Comparison of the Periodontal Index (PI) and Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Community Dent Oral Epidemiol*, 14(1), 39-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1986.tb01492.x>
- Damgaard, C., Danielsen, A. K., Enevold, C., Reinholdt, J., Holmstrup, P., Nielsen, C. H., & Massarenti, L. (2021). Circulating antibodies against leukotoxin A as marker of periodontitis Grades B and C and oral infection with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Periodontol*, 92(12), 1795-1804. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0895>
- Damgaard, C., Holmstrup, P., Van Dyke, T. E., & Nielsen, C. H. (2015). The complement system and its role in the pathogenesis of periodontitis: current concepts. *J Periodontol Res*, 50(3), 283-293. <https://doi.org/10.1111/jre.12209>
- Darnaud, C., Courtet, A., Schmitt, A., Boutouyrie, P., Bouchard, P., & Carra, M. C. (2021). Association between periodontitis and pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 25(2), 393-405. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03718-2>
- Dave, B. H., Shah, E. B., Gaikwad, R. V., & Shah, S. S. (2021). Association of preterm low-birth-weight infants and maternal periodontitis during pregnancy: An interventional study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 39(2), 183-188. https://doi.org/10.4103/jisppd.jisppd_270_20
- De Andrade, K. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Ojcius, D. M., & Coutinho-Silva, R. (2021). Differential involvement of the canonical and noncanonical inflammasomes in the immune response against infection by the periodontal bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *Curr Res Microb Sci*, 2, 100023. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2021.100023>
- de Vries, C., Ruacho, G., Kindstedt, E., Potempa, B. A., Potempa, J., Klinge, B., Lundberg, P., Svenungsson, E., & Lundberg, K. (2022). Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Are Increased in Patients with Severe Periodontitis, and Associate with Presence of Specific Autoantibodies and Myocardial Infarction. *J Clin Med*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/jcm11041008>
- Del Pinto, R., Landi, L., Grassi, G., Sforza, N. M., Cairo, F., Citterio, F., Paolantoni, G., D'Aiuto, F., Ferri, C., Monaco, A., Pietropaoli, D., & Italian working group on Hypertension, P. (2021). Hypertension and Periodontitis: A Joint Report by the Italian Society of Hypertension (SIIA) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIdP). *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 28(5), 427-438. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00466-6>
- Deng, Z. L., Szafranski, S. P., Jarek, M., Bhujju, S., & Wagner-Dobler, I. (2017). Dysbiosis in chronic periodontitis: Key microbial players and interactions with the human host. *Sci Rep*, 7(1), 3703. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03804-8>
- Deo, V., & Bhongade, M. L. (2010). Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today*, 29(9), 60-62, 64-66; quiz 68-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20973418>
- DG PARO, D. (2018). S3-Leitlinie (Langversion) Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontistherapie. In: AWMF-Online- Das Portal der wissenschaftlichen Medizin.
- DG PARO, D. (2019). S3-Leitlinie (Langversion) Subgingivale Instrumentierung. In: AWMF online- Das Portal der wissenschaftlichen Medizin.

- DG PARO, D. (2020). S3-Leitlinie (Langversion) Die Behandlung von Parodontitis Stadium I bis III- Die deutsche Implementierung der S3-Leitlinie „Treatment of Stage I–III Periodontitis“ der European Federation of Periodontology (EFP). In: AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin.
- Di Bonaventura, G., & Pompilio, A. (2022). In Vitro Antimicrobial Susceptibility Testing of Biofilm-Growing Bacteria: Current and Emerging Methods. *Adv Exp Med Biol*, 1369, 33-51. https://doi.org/10.1007/5584_2021_641
- Diaz-Zuniga, J., Munoz, Y., Melgar-Rodriguez, S., More, J., Bruna, B., Lobos, P., Monasterio, G., Vernal, R., & Paula-Lima, A. (2019). Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*, 11(1), 1586423. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586423>
- Diaz, L., Zambrano, E., Flores, M. E., Contreras, M., Crispin, J. C., Aleman, G., Bravo, C., Armenta, A., Valdes, V. J., Tovar, A., Gamba, G., Barrios-Payan, J., & Bobadilla, N. A. (2020). Ethical Considerations in Animal Research: The Principle of 3R's. *Rev Invest Clin*, 73(4), 199-209. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000380>
- Ding, Y., Ren, J., Yu, H., Yu, W., & Zhou, Y. (2018). *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing*, 15, 6. <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0110-7>
- Divaris, K., Monda, K. L., North, K. E., Olshan, A. F., Reynolds, L. M., Hsueh, W. C., Lange, E. M., Moss, K., Barros, S. P., Weyant, R. J., Liu, Y., Newman, A. B., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2013). Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association study. *Hum Mol Genet*, 22(11), 2312-2324. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt065>
- Dogan, B., Chen, J., Ciftlikli, S. Y., Huang, J., Kadir, T., Alniak, A. K., & Chen, C. (2016). Occurrence and serotype distribution of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in subjects without periodontitis in Turkey. *Arch Oral Biol*, 61, 125-129. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.10.023>
- Dommisch, H., Walter, C., Dannewitz, B., & Eickholz, P. (2020). Resective surgery for the treatment of furcation involvement: A systematic review. *J Clin Periodontol*, 47 Suppl 22, 375-391. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13241>
- Donati, M., Liljenberg, B., Padyukov, L., & Berglundh, T. (2008). Local expression of interleukin-10 and mCD14 in relation to the -1087 IL-10 and -159 CD14 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *J Periodontol*, 79(3), 517-524. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070299>
- Dongari-Bagtzoglou, A. I., & Ebersole, J. L. (1998). Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *J Periodontol*, 69(8), 899-910. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.8.899>
- Dou, Y., Robles, A., Roy, F., Aruni, A. W., Sandberg, L., Nothnagel, E., & Fletcher, H. M. (2015). The roles of RgpB and Kgp in late onset gingipain activity in the vimA-defective mutant of *Porphyromonas gingivalis* W83. *Mol Oral Microbiol*, 30(5), 347-360. <https://doi.org/10.1111/omi.12098>
- Du, Y., Wang, X., Jiao, Y., He, J., Wang, W., Du, Y., & Yu, X. (2019). Importin 8 is involved in human periodontitis by the NF-κB pathway. *Int J Clin Exp Pathol*, 12(3), 711-716.
- Durdan, M. M., Azaria, R. D., & Weivoda, M. M. (2022). Novel insights into the coupling of osteoclasts and resorption to bone formation. *Semin Cell Dev Biol*, 123, 4-13. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.10.008>
- 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(4), 217-221. <https://doi.org/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(5), 749-759. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.5.749>

- Ehmke, B., Schmidt, H., Beikler, T., Kopp, C., Karch, H., Klaiber, B., & Flemmig, T. F. (1999). Clonal infection with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* following periodontal therapy. *J Dent Res*, 78(9), 1518-1524. <https://doi.org/10.1177/00220345990780090601>
- Eivazi, M., Falahi, N., Eivazi, N., Eivazi, M. A., Raygani, A. V., & Rezaei, F. (2017). The Effect of Scaling and Root Planning on Salivary TNF-alpha and IL-1alpha Concentrations in Patients with Chronic Periodontitis. *Open Dent J*, 11, 573-580. <https://doi.org/10.2174/1874210601711010573>
- Eke, P. I., Borgnakke, W. S., & Genco, R. J. (2020). Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol 2000*, 82(1), 257-267. <https://doi.org/10.1111/prd.12323>
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Slade, G. D., Thornton-Evans, G. O., Borgnakke, W. S., Taylor, G. W., Page, R. C., Beck, J. D., & Genco, R. J. (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*, 86(5), 611-622. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140520>
- Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. J. (2012). Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*, 83(12), 1449-1454. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664>
- Eke, P. I., Wei, L., Borgnakke, W. S., Thornton-Evans, G., Zhang, X., Lu, H., McGuire, L. C., & Genco, R. J. (2016). Periodontitis prevalence in adults ≥ 65 years of age, in the USA. *Periodontol 2000*, 72(1), 76-95. <https://doi.org/10.1111/prd.12145>
- Eley, B. M., & Cox, S. W. (1996). Correlation between gingivain/gingipain and bacterial dipeptidyl peptidase activity in gingival crevicular fluid and periodontal attachment loss in chronic periodontitis patients. A 2-year longitudinal study. *J Periodontol*, 67(7), 703-716. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.7.703>
- Elmhalli, F., Garbouli, S. S., Borg-Karlson, A. K., Mozuraitis, R., Baldauf, S. L., & Grandi, G. (2019). The repellency and toxicity effects of essential oils from the Libyan plants *Salvadora persica* and *Rosmarinus officinalis* against nymphs of *Ixodes ricinus*. *Exp Appl Acarol*, 77(4), 585-599. <https://doi.org/10.1007/s10493-019-00373-5>
- Ennibi, O. K., Claesson, R., Akkaoui, S., Reddahi, S., Kwamin, F., Haubek, D., & Johansson, A. (2019). High salivary levels of JP2 genotype of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is associated with clinical attachment loss in Moroccan adolescents. *Clin Exp Dent Res*, 5(1), 44-51. <https://doi.org/10.1002/cre2.156>
- Epidemiologisches Studienzentrum, U. H.-E. HCHS. Retrieved 30.07.2023 from <https://hchs.hamburg/>
- Eriksen, M. B., & Frandsen, T. F. (2018). The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc*, 106(4), 420-431. <https://doi.org/10.5195/jmla.2018.345>
- Fakheran, O., Khademi, A., Bagherniya, M., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2021). The Effects of Nutraceuticals and Bioactive Natural Compounds on Chronic Periodontitis: A Clinical Review. *Adv Exp Med Biol*, 1328, 59-80. https://doi.org/10.1007/978-3-030-73234-9_5
- Farina, R., Simonelli, A., Baraldi, A., Pramstraller, M., Minenna, L., Toselli, L., Maietti, E., & Trombelli, L. (2021). Tooth loss in complying and non-complying periodontitis patients with different periodontal risk levels during supportive periodontal care. *Clin Oral Investig*, 25(10), 5897-5906. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03895-8>
- Fatemi, K., Rezaee, S. A., Banihashem, S. A., Keyvanfar, S., & Eslami, M. (2020). Importance of MMP-8 in Salivary and Gingival Crevicular Fluids of Periodontitis Patients. *Iran J Immunol*, 17(3), 236-243. <https://doi.org/10.22034/iji.2020.81170.1512>
- Feng, Y., Liang, S., Zhang, Y., Chen, S., Wang, Q., Huang, T., Sun, F., Liu, X., Zhu, H., & Pan, H. (2022). Automated medical literature screening using artificial intelligence: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Inform Assoc*, 29(8), 1425-1432. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocac066>
- Fernandes Matuck, B., Dolhnikoff, M., Maia, G. V. A., Isaac Sendyk, D., Zarpellon, A., Costa Gomes, S., Duarte-Neto, A. N., Rebello Pinho, J. R., Gomes-Gouvea, M. S., Sousa, S., Mauad, T., Saldiva, P., Braz-Silva, P. H., & da Silva, L. F. F. (2020). Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-

- mortem study. *J Oral Microbiol*, 13(1), 1848135. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1848135>
- Ferrillo, M., Migliario, M., Rocuzzo, A., Molinero-Mourelle, P., Falcicchio, G., Umano, G. R., Pezzotti, F., Foglio Bonda, P. L., Calafiore, D., & de Sire, A. (2021). Periodontal Disease and Vitamin D Deficiency in Pregnant Women: Which Correlation with Preterm and Low-Weight Birth? *J Clin Med*, 10(19). <https://doi.org/10.3390/jcm10194578>
- Fine, D. H., Patil, A. G., & Loos, B. G. (2018). Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S103-S119. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0712>
- Fine, D. H., Patil, A. G., & Velusamy, S. K. (2019). Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis. *Front Immunol*, 10, 728. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00728>
- Flemmig, T. F., & Beikler, T. (2013). Economics of periodontal care: market trends, competitive forces and incentives. *Periodontol 2000*, 62(1), 287-304. <https://doi.org/10.1111/prd.12009>
- Flemmig, T. F., Petersilka, G., Volp, A., Gravemeier, M., Zilly, M., Mross, D., Prior, K., Yamamoto, J., & Beikler, T. (2011). Efficacy and safety of adjunctive local moxifloxacin delivery in the treatment of periodontitis. *J Periodontol*, 82(1), 96-105. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100124>
- Flemming G, B. T. (2000). Zahnheilkunde einst und jetzt, eine faszinierende Geschichte. *ZahnRat*(29).
- Floyd, C. N., & Wierzbicki, A. S. (2020). Reorganizing the treatment of cardiovascular disease in response to coronavirus disease 2019; time for the polypill? *Curr Opin Cardiol*, 35(4), 428-433. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000759>
- Frandsen, T. F., Bruun Nielsen, M. F., Lindhardt, C. L., & Eriksen, M. B. (2020). Using the full PICO model as a search tool for systematic reviews resulted in lower recall for some PICO elements. *J Clin Epidemiol*, 127, 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.07.005>
- Fraunfelder, F. W. (2005). Ocular side effects associated with dietary supplements and herbal medicines. *Drugs Today (Barc)*, 41(8), 537-545. <https://doi.org/10.1358/dot.2005.41.8.896835>
- Freires, I. A., Santaella, G. M., de Cassia Orlandi Sardi, J., & Rosalen, P. L. (2018). The alveolar bone protective effects of natural products: A systematic review. *Arch Oral Biol*, 87, 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.12.019>
- Fu, Q. Y., Zhang, L., Duan, L., Qian, S. Y., & Pang, H. X. (2013). Correlation of chronic periodontitis in tropical area and IFN-gamma, IL-10, IL-17 levels. *Asian Pac J Trop Med*, 6(6), 489-492. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60080-2](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60080-2)
- Fu, T., Liu, Y., Shen, J., & Shen, H. (2022). Oral Health Status of Residents in Jiangsu Province, China: An Epidemiologic Survey. *Int Dent J*, 72(4), 519-528. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2021.08.051>
- Fu, Y., Maaß, S., Cavallo, F. M., de Jong, A., Raangs, E., Westra, J., Buist, G., Becher, D., & van Dijk, J. M. (2023). Differential Virulence of Aggregatibacter actinomycetemcomitans Serotypes Explained by Exoproteome Heterogeneity. *Microbiol Spectr*, 11(1), e0329822. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03298-22>
- Fujita, D., Yamashita, N., Iita, S., Amano, H., Yamada, S., & Sakamoto, K. (2003). Prostaglandin E2 induced the differentiation of osteoclasts in mouse osteoblast-depleted bone marrow cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 68(5), 351-358. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(03\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(03)00027-9)
- Fvasconcellos. (2007). Strukturformel von Resveratrol- Eigenes Werk, Gemeinfrei. In.
- Gamal, A. Y., Al-Berry, N. N., Hassan, A. A., Rashed, L. A., & Iacono, V. J. (2017). In vitro evaluation of the human gingival fibroblast/gingival mesenchymal stem cell dynamics through perforated guided tissue membranes: cell migration, proliferation and membrane stiffness assay. *J Periodontol Res*, 52(3), 628-635. <https://doi.org/10.1111/jre.12431>
- Gamonal, J., Mendoza, C., Espinoza, I., Munoz, A., Urzua, I., Aranda, W., Carvajal, P., & Arteaga, O. (2010). Clinical attachment loss in Chilean adult population: First Chilean National Dental Examination Survey. *J Periodontol*, 81(10), 1403-1410. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100148>
- Gängler, P. (1989). [Risk of periodontitis--etiology and assessment]. *Stomatol DDR*, 39(5), 332-337. (Periodontitisrisiko--Ursachen und Erkennung.)

- Ganjre, A., Kathariya, R., Bagul, N., & Pawar, V. (2015). Anti-carcinogenic and Anti-bacterial Properties of Selected Spices: Implications in Oral Health. *Clin Nutr Res*, 4(4), 209-215. <https://doi.org/10.7762/cnr.2015.4.4.209>
- García-Parra, M. I., Jiménez-Coello, M., Carrillo-Ávila, B. A., Hernández-Cortázar, I., Chávez-Cortez, G., & Martínez-Aguilar, V. M. (2022). Quantification of Osteoprotegerin Plasma Levels in Patients with Periodontitis. *P R Health Sci J*, 41(1), 5-8.
- Garrison, S. W., & Nichols, F. C. (1989). LPS-elicited secretory responses in monocytes: altered release of PGE2 but not IL-1 beta in patients with adult periodontitis. *J Periodontal Res*, 24(2), 88-95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1989.tb00862.x>
- Gilmour, D. J. (2023). Diversity of algae and their biotechnological potential. *Adv Microb Physiol*, 82, 301-321. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2023.02.001>
- GmbH, H.-E. D. K. *Paracelsus, Septem Defensiones, "Die dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Rezepte"* - zeno.org. Retrieved 29.07.2023 from <http://www.zeno.org/nid/20009261362>
- Gorzalczany, S. B., & Rodriguez Basso, A. G. (2021). Strategies to apply 3Rs in preclinical testing. *Pharmacol Res Perspect*, 9(5), e00863. <https://doi.org/10.1002/prp2.863>
- Gowen, M., Lazner, F., Dodds, R., Kapadia, R., Feild, J., Tavaría, M., Bertoncello, I., Drake, F., Zavarselk, S., Tellis, I., Hertzog, P., Debouck, C., & Kola, I. (1999). Cathepsin K knockout mice develop osteopetrosis due to a deficit in matrix degradation but not demineralization. *J Bone Miner Res*, 14(10), 1654-1663. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.10.1654>
- Graves, D. T., Alshabab, A., Albiero, M. L., Mattos, M., Corrêa, J. D., Chen, S., & Yang, Y. (2018). Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice through expression of RANKL. *J Clin Periodontol*, 45(3), 285-292. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12851>
- Graves, D. T., Kang, J., Andriankaja, O., Wada, K., & Rossa, C., Jr. (2012). Animal models to study host-bacteria interactions involved in periodontitis. *Front Oral Biol*, 15, 117-132. <https://doi.org/10.1159/000329675>
- Graziani, F., Gennai, S., Solini, A., & Petrini, M. (2018). A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*, 45(2), 167-187. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12837>
- Guan, X., He, Y., Li, Y., Shi, C., Wei, Z., Zhao, R., Han, Y., Pan, L., Yang, J., & Hou, T. (2022). Gremlin aggravates periodontitis via activation of the nuclear factor-kappa B signaling pathway. *J Periodontol*, 93(10), 1589-1602. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0474>
- Gupta, R., Ingle, N. A., Kaur, N., Yadav, P., Ingle, E., & Charania, Z. (2015). Ayurveda in Dentistry: A Review. *J Int Oral Health*, 7(8), 141-143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464558>
- Gürsoy, U. K., Könönen, E., Tervahartiala, T., Gürsoy, M., Pitkänen, J., Torvi, P., Suominen, A. L., Pussinen, P., & Sorsa, T. (2018). Molecular forms and fragments of salivary MMP-8 in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 45(12), 1421-1428. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13024>
- Gusmao, E. S., Picarte, A. C., Ben Barbosa, M. B., Rosing, C. K., & Cimoës, R. (2014). Correlation between clinical and radiographic findings on the occurrence of furcation involvement in patients with periodontitis. *Indian J Dent Res*, 25(5), 572-575. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.147086>
- Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Tanner, A., Pollack, R. P., Smith, C., Kent, R. L., Jr., & Socransky, S. S. (1998). Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects. *J Clin Periodontol*, 25(5), 346-353. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02454.x>
- Hagenfeld, D., Koch, R., Junemann, S., Prior, K., Harks, I., Eickholz, P., Hoffmann, T., Kim, T. S., Kocher, T., Meyle, J., Kaner, D., Schlagenhauf, U., Ehmke, B., & Harmsen, D. (2018). Do we treat our patients or rather periodontal microbes with adjunctive antibiotics in periodontal therapy? A 16S rDNA microbial community analysis. *PLoS One*, 13(4), e0195534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195534>
- Hagenfeld, D., Matern, J., Prior, K., Harks, I., Eickholz, P., Lorenz, K., Kim, T. S., Kocher, T., Meyle, J., Kaner, D., Schlagenhauf, U., Harmsen, D., & Ehmke, B. (2020). Significant Short-Term Shifts in the Microbiomes of Smokers With Periodontitis After Periodontal Therapy With Amoxicillin & Metronidazole as Revealed by 16S rDNA Amplicon Next Generation Sequencing. *Front Cell Infect Microbiol*, 10, 167. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00167>

- Hakmi, M., Bouricha, E. M., El Harti, J., Amzazi, S., Belyamani, L., Khanfri, J. E., & Ibrahim, A. (2022). Computational modeling and druggability assessment of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin. *Comput Methods Programs Biomed*, 222, 106952. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106952>
- Hamburg-Eppendorf, U. (2015). *vorlage_dissertationsschrift_2015*. Retrieved 17.06. from https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.uke.de%2Fdateien%2FFeinrichtungen%2Fmedizinische-fakult%25C3%25A4t%2Fpromotion%2Fvorlage_dissertationsschrift_2015.docx&wdOrigin=BROWSELINK
- Hamburg, Ä. *Sonstige Studien (BO Studien)*. Retrieved 06.12.2022 from https://www.aerztekammer-hamburg.org/sonstige_studien.html
- Hamp, S. E., Nyman, S., & Lindhe, J. (1975). Periodontal treatment of multirooted teeth. Results after 5 years. *J Clin Periodontol*, 2(3), 126-135. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1975.tb01734.x>
- Hanada, T., & Yoshimura, A. (2002). Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev*, 13(4-5), 413-421. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(02\)00026-6](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(02)00026-6)
- Harhaj, E. W., & Dixit, V. M. (2012). Regulation of NF- κ B by deubiquitinases. *Immunol Rev*, 246(1), 107-124. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01100.x>
- Hassan, S. H., El-Refai, M. I., Ghallab, N. A., Kasem, R. F., & Shaker, O. G. (2015). Effect of periodontal surgery on osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid, saliva, and gingival tissues of chronic periodontitis patients. *Dis Markers*, 2015, 341259. <https://doi.org/10.1155/2015/341259>
- Haubek, D., & Johansson, A. (2014). Pathogenicity of the highly leukotoxic JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its geographic dissemination and role in aggressive periodontitis. *J Oral Microbiol*, 6. <https://doi.org/10.3402/jom.v6.23980>
- Helal, O., Gostemeyer, G., Krois, J., Fawzy El Sayed, K., Graetz, C., & Schwendicke, F. (2019). Predictors for tooth loss in periodontitis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 46(7), 699-712. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13118>
- Helmi, M. F., Huang, H., Goodson, J. M., Hasturk, H., Tavares, M., & Natto, Z. S. (2019). Prevalence of periodontitis and alveolar bone loss in a patient population at Harvard School of Dental Medicine. *BMC Oral Health*, 19(1), 254. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0925-z>
- Hema, P., Balu, P., Kumar, S., Haritheertham, G., Thirumalai, S., & Ahila, E. (2022). Semilunar vestibular incision technique for treatment of multiple gingival recession in maxillary teeth - An evaluative study. *Indian J Dent Res*, 33(4), 363-366. https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_560_21
- Henry, L. G., Boutrin, M. C., Aruni, W., Robles, A., Ximinies, A., & Fletcher, H. M. (2014). Life in a Diverse Oral Community - Strategies for Oxidative Stress Survival. *J Oral Biosci*, 56(2), 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.job.2014.03.001>
- Hernández, M., Baeza, M., Contreras, J., Sorsa, T., Tervahartala, T., Valdés, M., Chaparro, A., & Hernández-Ríos, P. (2020). MMP-8, TRAP-5, and OPG Levels in GCF Diagnostic Potential to Discriminate between Healthy Patients', Mild and Severe Periodontitis Sites. *Biomolecules*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/biom10111500>
- Herrera, D., Matesanz, P., Martin, C., Oud, V., Feres, M., & Teughels, W. (2020). Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 47 Suppl 22, 239-256. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13230>
- Heyden, P. (1954). [Dysgnathia in etiology of marginal periodontitis]. *Stoma (Heidelb)*, 7(2), 120-127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13195900> (Die atiologische Bedeutung der Dysgnathien für die Entstehung der marginalen Parodontitis.)
- Hirata, T., Fuchida, S., Yamamoto, T., Kudo, C., & Minabe, M. (2019). Predictive factors for tooth loss during supportive periodontal therapy in patients with severe periodontitis: a Japanese multicenter study. *BMC Oral Health*, 19(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0712-x>
- Honma, K., Ruscitto, A., & Sharma, A. (2018). beta-Glucanase Activity of the Oral Bacterium *Tannerella forsythia* Contributes to the Growth of a Partner Species, *Fusobacterium nucleatum*, in Cbiofilms. *Appl Environ Microbiol*, 84(1). <https://doi.org/10.1128/AEM.01759-17>

- Hottmann, I., Borisova, M., Schaffer, C., & Mayer, C. (2021). Peptidoglycan Salvage Enables the Periodontal Pathogen *Tannerella forsythia* to Survive within the Oral Microbial Community. *Microb Physiol*, 31(2), 123-134. <https://doi.org/10.1159/000516751>
- Houshmand, B., Hajilooi, M., Rafiei, A., Bidgoli, M., & Soheilifar, S. (2012). Evaluation of IL-8 gene polymorphisms in patients with periodontitis in Hamedan, Iran. *Dent Res J (Isfahan)*, 9(4), 427-432.
- Howshigan, J., Perera, K., Samita, S., & Rajapakse, P. S. (2015). The effects of an Ayurvedic medicinal toothpaste on clinical, microbiological and oral hygiene parameters in patients with chronic gingivitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel allocation clinical trial. *Ceylon Med J*, 60(4), 126-132. <https://doi.org/10.4038/cmj.v60i4.8219>
- Huffman, M. D., de Cates, A. N., & Ebrahim, S. (2014). Fixed-dose combination therapy (polypill) for the prevention of cardiovascular disease. *JAMA*, 312(19), 2030-2031. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13616>
- Humphrey, L. L., Fu, R., Buckley, D. I., Freeman, M., & Helfand, M. (2008). Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 23(12), 2079-2086. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0787-6>
- Ibraheem, M., & Goldstein, L. B. (2020). Polypill Trials for Stroke Prevention-Main Results, Critical Appraisal, and Implications for US Population. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 20(5), 10. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01031-9>
- 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(5), 348-360. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1994.tb01233.x>
- Ingalagi, P., Kotrashetti, V., Bhat, K., & Kugaji, M. (2020). Comparison of cluster analysis of *Porphyromonas gingivalis* by arbitrarily primed-polymerase chain reaction between healthy and chronic periodontitis subjects. *J Oral Maxillofac Pathol*, 24(2), 251-257. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_3_20
- Ishigaki, S., Kurozumi, T., Morishige, E., & Yatani, H. (2006). Occlusal interference during mastication can cause pathological tooth mobility. *J Periodontal Res*, 41(3), 189-192. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2005.00856.x>
- Izadi, E., Vafashoar, F., Jorbozedar, P., Safari, P., Assarehzadegan, M. A., Poormoghim, H., Kuhpayezadeh, J., & Mojtavavi, N. (2018). Effect of Progesterone on Expression of MMP7 and MMP13 in Lungs of Female Mice. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 17(5), 485-489.
- Jacobi, N., Walther, C., Borof, K., Heydecke, G., Seedorf, U., Lamprecht, R., Beikler, T., Debus, S. E., Waldeyer, C., Blankenberg, S., Schnabel, R. B., Aarabi, G., & Behrendt, C. A. (2021). The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study. *J Clin Med*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/jcm10102048>
- Jacobs, R., & De Laat, A. (2000). [Bruxism and overload of periodontium and implants]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 107(7), 281-284. (Bruxisme en overbelasting van gebitselementen en implantaten.)
- Jagodzinski, A., Johansen, C., Koch-Gromus, U., Aarabi, G., Adam, G., Anders, S., Augustin, M., der Kellen, R. B., Beikler, T., Behrendt, C. A., Betz, C. S., Bokemeyer, C., Borof, K., Briken, P., Busch, C. J., Büchel, C., Brassen, S., Debus, E. S., Eggers, L., . . . Blankenberg, S. (2020). Rationale and Design of the Hamburg City Health Study. *Eur J Epidemiol*, 35(2), 169-181. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00577-4>
- Jang, J. Y., Baek, K. J., Choi, Y., & Ji, S. (2017). Relatively low invasive capacity of *Porphyromonas gingivalis* strains into human gingival fibroblasts in vitro. *Arch Oral Biol*, 83, 265-271. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.08.007>
- Jeffcoat, M. K., & Reddy, M. S. (1991). Progression of probing attachment loss in adult periodontitis. *J Periodontol*, 62(3), 185-189. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.3.185>

- Jensen, A. B., Lund, M., Nørskov-Lauritsen, N., Johansson, A., Claesson, R., Reinholdt, J., & Haubek, D. (2019). Differential Cell Lysis Among Periodontal Strains of JP2 and Non-JP2 Genotype of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Serotype B Is Not Reflected in Dissimilar Expression and Production of Leukotoxin. *Pathogens*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/pathogens8040211>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., . . . Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S237-S248. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0733>
- Jepsen, S., Gennai, S., Hirschfeld, J., Kalemaj, Z., Buti, J., & Graziani, F. (2020). Regenerative surgical treatment of furcation defects: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*, 47 Suppl 22, 352-374. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13238>
- Ji, S., Choi, Y. S., & Choi, Y. (2015). Bacterial invasion and persistence: critical events in the pathogenesis of periodontitis? *J Periodontol Res*, 50(5), 570-585. <https://doi.org/10.1111/jre.12248>
- Ji, S., Shin, J. E., Kim, Y. C., & Choi, Y. (2010). Intracellular degradation of *Fusobacterium nucleatum* in human gingival epithelial cells. *Mol Cells*, 30(6), 519-526. <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0142-8>
- Jiang, Z. L., Cui, Y. Q., Gao, R., Li, Y., Fu, Z. C., Zhang, B., & Guan, C. C. (2013). Study of TNF-alpha, IL-1beta and LPS levels in the gingival crevicular fluid of a rat model of diabetes mellitus and periodontitis. *Dis Markers*, 34(5), 295-304. <https://doi.org/10.3233/DMA-130974>
- Jiao, J., Jing, W., Si, Y., Feng, X., Tai, B., Hu, D., Lin, H., Wang, B., Wang, C., Zheng, S., Liu, X., Rong, W., Wang, W., Li, W., Meng, H., & Wang, X. (2021). The prevalence and severity of periodontal disease in Mainland China: Data from the Fourth National Oral Health Survey (2015-2016). *J Clin Periodontol*, 48(2), 168-179. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13396>
- Jiao, M., Zhang, P., Yu, X., Sun, P., Liu, M., Qiao, Y., & Pan, K. (2022). Osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-κB ligand are involved in periodontitis-promoted vascular calcification. *Exp Ther Med*, 24(2), 512. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11439>
- Jimi, E., Takakura, N., Hiura, F., Nakamura, I., & Hirata-Tsuchiya, S. (2019). The Role of NF-κB in Physiological Bone Development and Inflammatory Bone Diseases: Is NF-κB Inhibition "Killing Two Birds with One Stone"? *Cells*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/cells8121636>
- Jin, Q., Cirelli, J. A., Park, C. H., Sugai, J. V., Taba, M., Jr., Kostenuik, P. J., & Giannobile, W. V. (2007). RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontol*, 78(7), 1300-1308. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070073>
- Johansson, A., Claesson, R., Høglund Aberg, C., Haubek, D., Lindholm, M., Jasim, S., & Oscarsson, J. (2019). Genetic Profiling of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Serotype B Isolated from Periodontitis Patients Living in Sweden. *Pathogens*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens8030153>
- Jordan, A. R., Micheelis, W. (2016). *Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V)* (I. I. d. D. Zahnärzte], Ed.). Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV.
- Joshi, V., Matthews, C., Aspiras, M., de Jager, M., Ward, M., & Kumar, P. (2014). Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem. *J Clin Periodontol*, 41(11), 1037-1047. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12300>
- Kadowaki, T., Baba, A., Abe, N., Takii, R., Hashimoto, M., Tsukuba, T., Okazaki, S., Suda, Y., Asao, T., & Yamamoto, K. (2004). Suppression of pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* by newly developed gingipain inhibitors. *Mol Pharmacol*, 66(6), 1599-1606. <https://doi.org/10.1124/mol.104.004366>
- Kang, W., Jia, Z., Tang, D., Zhang, Z., Gao, H., He, K., & Feng, Q. (2019). *Fusobacterium nucleatum* Facilitates Apoptosis, ROS Generation, and Inflammatory Cytokine Production by Activating

- AKT/MAPK and NF-kappaB Signaling Pathways in Human Gingival Fibroblasts. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 1681972. <https://doi.org/10.1155/2019/1681972>
- Karygianni, L., Al-Ahmad, A., Argyropoulou, A., Hellwig, E., Anderson, A. C., & Skaltsounis, A. L. (2015). Natural Antimicrobials and Oral Microorganisms: A Systematic Review on Herbal Interventions for the Eradication of Multispecies Oral Biofilms. *Front Microbiol*, 6, 1529. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01529>
- Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*, 93(11), 1045-1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
- Kaur, A., Sandhu, H. S., Sarwal, A., Bhagat, S., Dodwad, R., Singh, G., & Gambhir, R. S. (2022). Assessment of correlation of COVID-19 infection and periodontitis- A comparative study. *J Family Med Prim Care*, 11(5), 1913-1917. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1978_21
- Kebschull, M., & Chapple, I. (2020). Evidence-based, personalised and minimally invasive treatment for periodontitis patients- the new EFP S3-level clinical treatment guidelines. *Br Dent J*, 229(7), 443-449. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-2173-7>
- Kelk, P., Moghbel, N. S., Hirschfeld, J., & Johansson, A. (2022). Aggregatibacter actinomycetemcomitans Leukotoxin Activates the NLRP3 Inflammasome and Cell-to-Cell Communication. *Pathogens*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/pathogens11020159>
- Khan, M., Sharma, A., Sharma, A., Singh, G., Khan, S., Ahmad, S., Alrashidi, A. A. M., Sherwani, S., Mishra, H., & Alsulimani, A. (2023). The effect of non-surgical periodontal therapy on salivary IL-6 levels in patients with moderate to severe generalized chronic periodontitis. *Ir J Med Sci*. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03325-6>
- Kharawala, S., Mahajan, A., & Gandhi, P. (2021). Artificial intelligence in systematic literature reviews: a case for cautious optimism. *J Clin Epidemiol*, 138, 243-244. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.012>
- Kim, H. D., Kim, S., Jeon, S., Kim, S. J., Cho, H. J., & Choi, Y. N. (2020). Diagnostic and Prognostic ability of salivary MMP-9 and S100A8 for periodontitis. *J Clin Periodontol*, 47(10), 1191-1200. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13349>
- Kim, H. J., Kim, E. H., Park, A. K., Shin, Y., Kang, J., Lim, J., Bhak, J., Lee, J. Y., Kim, B. C., & Joo, J. Y. (2020). Detection of association between periodontitis and polymorphisms of IL-1beta + 3954 and TNF-alpha-863 in the Korean population after controlling for confounding risk factors. *J Periodontal Res*, 55(6), 905-917. <https://doi.org/10.1111/jre.12783>
- Kin, L. X., Butler, C. A., Slakeski, N., Hoffmann, B., Dashper, S. G., & Reynolds, E. C. (2020). Metabolic cooperativity between Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola. *J Oral Microbiol*, 12(1), 1808750. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1808750>
- Kitamura, M., Yamashita, M., Miki, K., Ikegami, K., Takedachi, M., Kashiwagi, Y., Nozaki, T., Yamanaka, K., Masuda, H., Ishihara, Y., & Murakami, S. (2022). An exploratory clinical trial to evaluate the safety and efficacy of combination therapy of REGROTH® and Cytrans® granules for severe periodontitis with intrabony defects. *Regen Ther*, 21, 104-113. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.06.001>
- Kittaka, M., Yoshimoto, T., Levitan, M. E., Urata, R., Choi, R. B., Teno, Y., Xie, Y., Kitase, Y., Prideaux, M., Dallas, S. L., Robling, A. G., & Ueki, Y. (2023). Osteocyte RANKL drives bone resorption in mouse ligature-induced periodontitis. *J Bone Miner Res*. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4897>
- Klokkevold, P. R., Damian, A., Pham, C., Mallya, S. M., & Lux, R. (2022). Clinical evaluation of Er,Cr:YSGG laser therapy used as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis: Twelve-month results from a pilot study. *J Periodontol*, 93(9), 1314-1324. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0443>
- Kobayashi, R., Kono, T., Bolerjack, B. A., Fukuyama, Y., Gilbert, R. S., Fujihashi, K., Ruby, J., Kataoka, K., Wada, M., Yamamoto, M., & Fujihashi, K. (2011). Induction of IL-10-producing CD4+ T-cells in chronic periodontitis. *J Dent Res*, 90(5), 653-658. <https://doi.org/10.1177/0022034510397838>
- Kokubu, E., Inoue, T., & Ishihara, K. (2018). Response of epithelial cells infected by Treponema denticola. *Oral Dis*, 24(1-2), 14-18. <https://doi.org/10.1111/odi.12794>

- Kokubu, E., Kikuchi, Y., Okamoto-Shibayama, K., & Ishihara, K. (2022). Effect of *Treponema Denticola* Infection on Epithelial Cells. *Bull Tokyo Dent Coll*, 63(1), 13-22. <https://doi.org/10.2209/tdcpublication.2021-0037>
- Kolenbrander, P. E., Andersen, R. N., Blehert, D. S., Eglund, P. G., Foster, J. S., & Palmer, R. J., Jr. (2002). Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, 66(3), 486-505, table of contents. <https://doi.org/10.1128/MMBR.66.3.486-505.2002>
- Kommuri, K., Michelogiannakis, D., Barmak, B. A., Rossouw, P. E., & Javed, F. (2022). Efficacy of herbal- versus chlorhexidine-based mouthwashes towards oral hygiene maintenance in patients undergoing fixed orthodontic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg*, 20(1), 100-111. <https://doi.org/10.1111/idh.12567>
- Könnecke, H., Schnabel, R. B., Walther, C., Lamprecht, R., Heydecke, G., Seedorf, U., Jagodzinski, A., Borof, K., Zeller, T., Beikler, T., Smeets, R., Gosau, M., Behrendt, C. A., Wenzel, U., Börschel, C. S., Karakas, M., Blankenberg, S., & Aarabi, G. (2022). Cross-sectional study on the association of periodontitis with arterial hypertension in the Hamburg City Health Study. *Eur J Med Res*, 27(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00811-y>
- Kotin, J., Walther, C., Wenzel, U., Zyriax, B. C., Borof, K., Schnabel, R. B., Seedorf, U., Jagodzinski, A., Heydecke, G., Lamprecht, R., Smeets, R., Beikler, T., & Aarabi, G. (2022). Association between periodontitis and metabolic syndrome in the Hamburg City Health Study. *J Periodontol*, 93(8), 1150-1160. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0464>
- Kouidhi, B., Al Qurashi, Y. M., & Chaieb, K. (2015). Drug resistance of bacterial dental biofilm and the potential use of natural compounds as alternative for prevention and treatment. *Microb Pathog*, 80, 39-49. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.02.007>
- Kriswandini, I. L., I, D., Tantiana, P. N., T, B., Ia, P., & Pnb, T. (2020). The forming of bacteria biofilm from *Streptococcus mutans* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* as a marker for early detection in dental caries and periodontitis. *Infect Dis Rep*, 12(Suppl 1), 8722. <https://doi.org/10.4081/idr.2020.8722>
- Krueger, E., & Brown, A. C. (2020). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: From mechanism to targeted anti-toxin therapeutics. *Mol Oral Microbiol*, 35(3), 85-105. <https://doi.org/10.1111/omi.12284>
- Kryshtalskyj, E., Sodek, J., & Ferrier, J. M. (1986). Correlation of collagenolytic enzymes and inhibitors in gingival crevicular fluid with clinical and microscopic changes in experimental periodontitis in the dog. *Arch Oral Biol*, 31(1), 21-31. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(86\)90109-3](https://doi.org/10.1016/0003-9969(86)90109-3)
- Kubo, M., Song, Q., & Tang, F. (2001). [Historical investigation of dentifrice in China]. *Yakushigaku Zasshi*, 36(2), 130-135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11968218>
- Kudish, F. M. (1972). Are we overrating plaque as the etiology in chronic destructive periodontitis? *J Oral Med*, 27(2), 31-39.
- Kudo, C., Naruishi, K., Maeda, H., Abiko, Y., Hino, T., Iwata, M., Mitsuhashi, C., Murakami, S., Nagasawa, T., Nagata, T., Yoneda, S., Nomura, Y., Noguchi, T., Numabe, Y., Ogata, Y., Sato, T., Shimauchi, H., Yamazaki, K., Yoshimura, A., & Takashiba, S. (2012). Assessment of the plasma/serum IgG test to screen for periodontitis. *J Dent Res*, 91(12), 1190-1195. <https://doi.org/10.1177/0022034512461796>
- Kwon, J. S., Illeperuma, R. P., Kim, J., Kim, K. M., & Kim, K. N. (2014). Cytotoxicity evaluation of zinc oxide-eugenol and non-eugenol cements using different fibroblast cell lines. *Acta Odontol Scand*, 72(1), 64-70. <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.798871>
- KZBV. (2022). Über die KZVen mit der GKV abgerechnete Fälle- Zahl der Abrechnungsfälle. In.
- Laine, M. L., Crielaard, W., & Loos, B. G. (2012). Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol 2000*, 58(1), 37-68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00415.x>
- Lamprecht, R., Rimmel, D. L., Schnabel, R. B., Heydecke, G., Seedorf, U., Walther, C., Mayer, C., Struppek, J., Borof, K., Behrendt, C. A., Cheng, B., Gerloff, C., Debus, S., Smeets, R., Beikler, T., Blankenberg, S., Zeller, T., Karakas, M., Thomalla, G., & Aarabi, G. (2022). Cross-sectional analysis of the association of periodontitis with carotid intima media thickness and atherosclerotic plaque in

- the Hamburg City health study. *J Periodontal Res*, 57(4), 824-834. <https://doi.org/10.1111/jre.13021>
- Lamster, I. B., Oshrain, R. L., Harper, D. S., Celenti, R. S., Hovliaras, C. A., & Gordon, J. M. (1988). Enzyme activity in crevicular fluid for detection and prediction of clinical attachment loss in patients with chronic adult periodontitis. Six month results. *J Periodontol*, 59(8), 516-523. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.8.516>
- Larsen, T. (2002). Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* in biofilms to amoxicillin, doxycycline and metronidazole. *Oral Microbiol Immunol*, 17(5), 267-271. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2002.170501.x>
- Larvin, H., Wilmott, S., Kang, J., Aggarwal, V. R., Pavitt, S., & Wu, J. (2021). Additive Effect of Periodontal Disease and Obesity on COVID-19 Outcomes. *J Dent Res*, 100(11), 1228-1235. <https://doi.org/10.1177/00220345211029638>
- Larvin, H., Wilmott, S., Wu, J., & Kang, J. (2020). The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne)*, 7, 604980. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.604980>
- Lavu, V., Venkatesan, V., & Rao, S. R. (2015). The epigenetic paradigm in periodontitis pathogenesis. *J Indian Soc Periodontol*, 19(2), 142-149. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.145784>
- Lawrence, T., Gilroy, D. W., Colville-Nash, P. R., & Willoughby, D. A. (2001). Possible new role for NF-kappaB in the resolution of inflammation. *Nat Med*, 7(12), 1291-1297. <https://doi.org/10.1038/nm1201-1291>
- Lee, J. H., Choi, Y. J., Heo, S. H., Lee, J. M., & Cho, J. Y. (2011). Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) increases RANKL expression in osteoblasts and serves as a potential biomarker of periodontitis. *BMB Rep*, 44(7), 473-477. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2011.44.7.473>
- Leung, W. K., Ng, D. K., Jin, L., & Corbet, E. F. (2006). Tooth loss in treated periodontitis patients responsible for their supportive care arrangements. *J Clin Periodontol*, 33(4), 265-275. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00903.x>
- Li, A., Chen, L., Thomas, R. Z., van der Velden, U., Amaliya, A., van der Sluis, L. W. M., Schuller, A. A., & Tjakkes, G. E. (2021). Periodontal breakdown inter-tooth relationships in estimating periodontitis-related tooth loss. *J Dent*, 112, 103755. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103755>
- Lieske, B., Moszka, N., Borof, K., Petersen, E. L., Jagemann, B., Ebinghaus, M., Beikler, T., Heydecke, G., Aarabi, G., & Zyriax, B. C. (2023). Association between an Anti-Inflammatory Dietary Score and Periodontitis-Evidence from the Population-Based Hamburg City Health Study. *Nutrients*, 15(14). <https://doi.org/10.3390/nu15143235>
- Linden, G. J., Linden, K., Yarnell, J., Evans, A., Kee, F., & Patterson, C. C. (2012). All-cause mortality and periodontitis in 60-70-year-old men: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*, 39(10), 940-946. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01923.x>
- Lindholm, M., Claesson, R., Kemoli, A., Mulli, T., Oscarsson, J., Haubek, D., & Johansson, A. (2021). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Aggregatibacter aphrophilus* in a Kenyan Maasai Adolescent Population and Inhibition of Leukotoxic Activity by Herbal Plants Used as Part of Oral Hygiene Procedures. *J Clin Med*, 10(22). <https://doi.org/10.3390/jcm10225402>
- Lippi, D., Bianucci, R., & Donell, S. (2020). Gender medicine: its historical roots. *Postgrad Med J*, 96(1138), 480-486. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137452>
- Lira-Junior, R., Figueredo, C. M., Bouskela, E., & Fischer, R. G. (2014). Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study. *J Periodontol*, 85(12), 1648-1657. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140189>
- Liu, H., Massi, L., Laba, T. L., Peiris, D., Usherwood, T., Patel, A., Cass, A., Eades, A. M., Redfern, J., Hayman, N., Howard, K., Brien, J. A., & Jan, S. (2015). Patients' and providers' perspectives of a polypill strategy to improve cardiovascular prevention in Australian primary health care: a qualitative study set within a pragmatic randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 8(3), 301-308. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001483>

- Locker, D., Slade, G. D., & Murray, H. (1998). Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review. *Periodontol* 2000, 16, 16-33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1998.tb00113.x>
- Lu, H. K., Chen, Y. L., Chang, H. C., Li, C. L., & Kuo, M. Y. (2006). Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res*, 41(4), 354-360. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2006.00883.x>
- Luchian, I., Goriuc, A., Sandu, D., & Covasa, M. (2022). The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *Int J Mol Sci*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031806>
- Luo, Y., Peng, X., Duan, D., Liu, C., Xu, X., & Zhou, X. (2018). Epigenetic Regulations in the Pathogenesis of Periodontitis. *Curr Stem Cell Res Ther*, 13(2), 144-150. <https://doi.org/10.2174/1574888X12666170718161740>
- Luo, Y., Yang, Q., Zhang, D., & Yan, W. (2021). Mechanisms and Control Strategies of Antibiotic Resistance in Pathological Biofilms. *J Microbiol Biotechnol*, 31(1), 1-7. <https://doi.org/10.4014/jmb.2010.10021>
- Ma, K. S., Lai, J. N., Veeravalli, J. J., Chiu, L. T., Van Dyke, T. E., & Wei, J. C. (2022). Fibromyalgia and periodontitis: Bidirectional associations in population-based 15-year retrospective cohorts. *J Periodontol*, 93(6), 877-887. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0256>
- Machado, V., Proenca, L., Morgado, M., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2020). Accuracy of Panoramic Radiograph for Diagnosing Periodontitis Comparing to Clinical Examination. *J Clin Med*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/jcm9072313>
- Madianos, P. N., & Koromantzios, P. A. (2018). An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodontol*, 45(2), 188-195. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12836>
- Mahendra, J., Palathingal, P., Mahendra, L., Alzahrani, K. J., Banjer, H. J., Alsharif, K. F., Halawani, I. F., Muralidharan, J., Annamalai, P. T., Verma, S. S., Sharma, V., Varadarajan, S., Bhandi, S., & Patil, S. (2022). Impact of Red Complex Bacteria and TNF-alpha Levels on the Diabetic and Renal Status of Chronic Kidney Disease Patients in the Presence and Absence of Periodontitis. *Biology (Basel)*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/biology11030451>
- Majeed, M. M., Ahmed, I., Roome, T., Alali, Y., Al-Aali, K. A., Ahmed, N., Saleem, Z., Alhumaidan, A. A., Farooqui, W. A., Ahmed, S., Vohra, F., & Abduljabbar, T. (2022). Association of the Unstimulated Whole Salivary Cytokine IL-1 β Levels with Initial, Moderate and Severe Periodontitis. A Case Control Study. *Int J Environ Res Public Health*, 19(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph19052889>
- Majumder, P., Thou, K., Bhattacharya, M., Nair, V., Ghosh, S., & Dey, S. K. (2018). Association of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene promoter polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the eastern Indian population. *Biosci Rep*, 38(4). <https://doi.org/10.1042/BSR20171212>
- Mancini, L., Quinzi, V., Mummolo, S., Marzo, G., & Marchetti, E. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Possible Correlation between COVID-19 and Periodontal Disease. *Applied Sciences*, 10(18), 6224. <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/18/6224>
- Martin, J. A., Page, R. C., Kaye, E. K., Hamed, M. T., & Loeb, C. F. (2009). Periodontitis severity plus risk as a tooth loss predictor. *J Periodontol*, 80(2), 202-209. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080363>
- Maruyama, T., Tomofuji, T., Machida, T., Kato, H., Tsutsumi, K., Uchida, D., Takaki, A., Yoneda, T., Miyai, H., Mizuno, H., Ekuni, D., Okada, H., & Morita, M. (2017). Association between periodontitis and prognosis of pancreatobiliary tract cancer: A pilot study. *Mol Clin Oncol*, 6(5), 683-687. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1220>
- Mashadiabbas, F., Dastgheib, S. A., Hashemzehi, A., Bahrololoomi, Z., Asadian, F., Neamatzadeh, H., Zare-Shehneh, M., & Daliri, K. (2021). Association of IL-10-1082A>G, -819C>T, and -592C>A polymorphisms with susceptibility to chronic and aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res*, 70(5), 509-524. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01448-z>
- Matuliene, G., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E., Schmidlin, K., Bragger, U., Zwahlen, M., & Lang, N. P. (2008). Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11

- p>
years of maintenance.
- J Clin Periodontol*
- , 35(8), 685-695.
- <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x>
- Matuliene, G., Studer, R., Lang, N. P., Schmidlin, K., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E., Bragger, U., & Zwahlen, M. (2010). Significance of Periodontal Risk Assessment in the recurrence of periodontitis and tooth loss. *J Clin Periodontol*, 37(2), 191-199. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01508.x>
- Mauramo, M., Ramseier, A. M., Mauramo, E., Buser, A., Tervahartiala, T., Sorsa, T., & Waltimo, T. (2018). Associations of oral fluid MMP-8 with periodontitis in Swiss adult subjects. *Oral Dis*, 24(3), 449-455. <https://doi.org/10.1111/odi.12769>
- Mayer, C., Walther, C., Borof, K., Nägele, F. L., Petersen, M., Schell, M., Gerloff, C., Kühn, S., Heydecke, G., Beikler, T., Cheng, B., Thomalla, G., & Aarabi, G. (2023). Association between periodontal disease and microstructural brain alterations in the Hamburg City Health Study. *J Clin Periodontol*. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13828>
- Mc Grath, C., & Bedi, R. (2000). Gender variations in the social impact of oral health. *J Ir Dent Assoc*, 46(3), 87-91.
- McDevitt, M. J., Russell, C. M., Schmid, M. J., & Reinhardt, R. A. (2003). Impact of increased occlusal contact, interleukin-1 genotype, and periodontitis severity on gingival crevicular fluid IL-1beta levels. *J Periodontol*, 74(9), 1302-1307. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.9.1302>
- Mdala, I., Olsen, I., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Thoresen, M., & de Blasio, B. F. (2014). Comparing clinical attachment level and pocket depth for predicting periodontal disease progression in healthy sites of patients with chronic periodontitis using multi-state Markov models. *J Clin Periodontol*, 41(9), 837-845. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12278>
- Methley, A. M., Campbell, S., Chew-Graham, C., McNally, R., & Cheraghi-Sohi, S. (2014). PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*, 14, 579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>
- Meyle, J., & Chapple, I. (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 69(1), 7-17. <https://doi.org/10.1111/prd.12104>
- Miao, D., Godovikova, V., Qian, X., Seshadrinathan, S., Kapila, Y. L., & Fenno, J. C. (2014). Treponema denticola upregulates MMP-2 activation in periodontal ligament cells: interplay between epigenetics and periodontal infection. *Arch Oral Biol*, 59(10), 1056-1064. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.06.003>
- Michalowicz, B. S., Diehl, S. R., Gunsolley, J. C., Sparks, B. S., Brooks, C. N., Koertge, T. E., Califano, J. V., Burmeister, J. A., & Schenkein, H. A. (2000). Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*, 71(11), 1699-1707. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.11.1699>
- Mishra, S., Gupta, V., Rahman, W., Gazala, M. P., & Anil, S. (2022). Association between Periodontitis and COVID-19 Based on Severity Scores of HRCT Chest Scans. *Dent J (Basel)*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/dj10060106>
- Miyauchi, S., Tokuyama, T., Shintani, T., Nishi, H., Hamamoto, Y., Ouhara, K., Furusho, H., Miyauchi, M., Komatsuzawa, H., & Nakano, Y. (2021). Periodontitis and the outcome of atrial fibrillation ablation: Porphyromonas gingivalis is related to atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 32(5), 1240-1250. <https://doi.org/10.1111/jce.14952>
- Mlachkova, A., Popova, C., & Doseva, V. (2020). Presence of IL-8 Gene Polymorphism and IL-8 Serum Levels in Patients with Chronic Periodontitis- Literature Review. *Folia Med (Plovdiv)*, 62(2), 253-257. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e47722>
- Mogi, M., Ootogoto, J., Ota, N., & Togari, A. (2004). Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res*, 83(2), 166-169. <https://doi.org/10.1177/154405910408300216>
- Moradi Haghgoo, J., Torkzaban, P., Farhadian, M., & Moosavi Sedeh, S. A. (2023). Association between the severity of periodontitis, COVID-19, C-reactive protein and interleukin-6 levels in hospitalized patients: a case-control study. *BMC Oral Health*, 23(1), 556. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03270-x>

- Morales, A., Strauss, F. J., Hammerle, C. H. F., Romandini, M., Cavalla, F., Baeza, M., Sanz, M., & Gamonal, J. (2022). Performance of the 2017 AAP/EFPP case definition compared with the CDC/AAP definition in population-based studies. *J Periodontol*, 93(7), 1003-1013. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0276>
- Moraschini, V., Calasans-Maia, J. A., & Calasans-Maia, M. D. (2018). Association between asthma and periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 89(4), 440-455. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170363>
- Mori, G., Brunetti, G., Colucci, S., Ciccolella, F., Coricciati, M., Pignataro, P., Oranger, A., Ballini, A., Farronato, D., Mastrangelo, F., Tetè, S., Grassi, F. R., & Grano, M. (2007). Alteration of activity and survival of osteoblasts obtained from human periodontitis patients: role of TRAIL. *J Biol Regul Homeost Agents*, 21(3-4), 105-114.
- Morozumi, T., Yashima, A., Gomi, K., Ujiie, Y., Izumi, Y., Akizuki, T., Mizutani, K., Takamatsu, H., Minabe, M., Miyauchi, S., Yoshino, T., Tanaka, M., Tanaka, Y., Hokari, T., & Yoshie, H. (2018). Increased systemic levels of inflammatory mediators following one-stage full-mouth scaling and root planing. *J Periodontol Res*, 53(4), 536-544. <https://doi.org/10.1111/jre.12543>
- Motallaei, M. N., Yazdani, M., Tebyanian, H., Tahmasebi, E., Alam, M., Abbasi, K., Seifalian, A., Ranjbar, R., & Yazdani, A. (2021). The Current Strategies in Controlling Oral Diseases by Herbal and Chemical Materials. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 3423001. <https://doi.org/10.1155/2021/3423001>
- Muñoz Aguilera, E., Suvan, J., Buti, J., Czesnikiewicz-Guzik, M., Barbosa Ribeiro, A., Orlandi, M., Guzik, T. J., Hingorani, A. D., Nart, J., & D'Aiuto, F. (2020). Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*, 116(1), 28-39. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz201>
- Munro, I. C., Berndt, W. O., Borzelleca, J. F., Flamm, G., Lynch, B. S., Kennepohl, E., Bar, E. A., & Modderman, J. (1998). Erythritol: an interpretive summary of biochemical, metabolic, toxicological and clinical data. *Food Chem Toxicol*, 36(12), 1139-1174. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(98\)00091-x](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(98)00091-x)
- Murakami, M., & Kudo, I. (2004). Recent advances in molecular biology and physiology of the prostaglandin E2-biosynthetic pathway. *Prog Lipid Res*, 43(1), 3-35. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(03\)00037-7](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(03)00037-7)
- Muscente, F., & De Caterina, R. (2016). Polypill: quo vadis? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 17(11), 783-792. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000414>
- Nagano, K., Murakami, Y., Nishikawa, K., Sakakibara, J., Shimozato, K., & Yoshimura, F. (2007). Characterization of RagA and RagB in Porphyromonas gingivalis: study using gene-deletion mutants. *J Med Microbiol*, 56(Pt 11), 1536-1548. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.47289-0>
- Nashef, A., Matthias, M., Weiss, E., Loos, B. G., Jepsen, S., van der Velde, N., Uitterlinden, A. G., Wellmann, J., Berger, K., Hoffmann, P., Laudes, M., Lieb, W., Franke, A., Dommisch, H., Schafer, A., Houry-Haddad, Y., & Iraqi, F. A. (2020). Translation of mouse model to human gives insights into periodontitis etiology. *Sci Rep*, 10(1), 4892. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61819-0>
- Nedzi-Góra, M., Gorska, R., & Gorski, B. (2020). Is the progression rate of periodontitis related to subgingival biofilm composition or gingival crevicular fluid IL-1β and MMP-8 concentrations? *Cent Eur J Immunol*, 45(4), 425-432. <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.101256>
- Nędzi-Góra, M., Górka, R., & Górski, B. (2020). Is the progression rate of periodontitis related to subgingival biofilm composition or gingival crevicular fluid IL-1β and MMP-8 concentrations? *Cent Eur J Immunol*, 45(4), 425-432. <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.101256>
- Nedzi-Góra, M., Gorska, R., Kostrzewa-Janicka, J., & Kowalski, J. (2017). Concentration of MMP-8 and IL-1β in gingival crevicular fluid in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Cent Eur J Immunol*, 42(4), 342-346. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.72824>
- NEUROtiker. (2009). Chemische Strukturformel von Eugenol. In.
- Ng, H. M., Slakeski, N., Butler, C. A., Veith, P. D., Chen, Y. Y., Liu, S. W., Hoffmann, B., Dashper, S. G., & Reynolds, E. C. (2019). The Role of Treponema denticola Motility in Synergistic Biofilm Formation

- With Porphyromonas gingivalis. *Front Cell Infect Microbiol*, 9, 432. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00432>
- Ng, M. Y., Lin, T., Chao, S. C., Chu, P. M., & Yu, C. C. (2022). Potential Therapeutic Applications of Natural Compounds in Diabetes-Associated Periodontitis. *J Clin Med*, 11(13). <https://doi.org/10.3390/jcm11133614>
- Nibali, L., D'Aiuto, F., Griffiths, G., Patel, K., Suvan, J., & Tonetti, M. S. (2007). Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol*, 34(11), 931-937. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01133.x>
- NIH, N. Preface. Retrieved 10.09.2022 from https://www.nlm.nih.gov/mesh/intro_preface.html#pref_hist
- NIH, N. PubMed Subject Search: How it Works. Retrieved 10.09.2022 from https://www.nlm.nih.gov/oet/ed/pubmed/quicktoours/topic_how_it_works/index.html
- NIH, N. Searching PubMed Using MeSH Search Tags. Retrieved 10.09.2022 from <https://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/meshtutorial/searchingpubmedusingmeshtags/index.html>
- NIH, N., NCBI. (29.11.2022). PubMed User Guide. PubMed.gov. Retrieved 10.12.2022 from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/help/#combining-with-boolean-operators>
- Nik-Azis, N. M., Mohd, N., Baharin, B., Said, M. S. M., Fadzilah, F. M., & Haflah, N. H. M. (2021). Periodontal disease in seropositive rheumatoid arthritis: scoping review of the epidemiological evidence. *Germs*, 11(2), 266-286. <https://doi.org/10.18683/germs.2021.1263>
- Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., & Renvert, S. (2019). Longitudinal evaluation of periodontitis and tooth loss among older adults. *J Clin Periodontol*, 46(10), 1041-1049. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13167>
- Nisar, M. F., Khadim, M., Rafiq, M., Chen, J., Yang, Y., & Wan, C. C. (2021). Pharmacological Properties and Health Benefits of Eugenol: A Comprehensive Review. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2497354. <https://doi.org/10.1155/2021/2497354>
- Nishihara, T., & Koseki, T. (2004). Microbial etiology of periodontitis. *Periodontol 2000*, 36, 14-26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2004.03671.x>
- NLM, N. PMC PubMed Central. Retrieved 11.11.2022 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
- Noh, M. K., Jung, M., Kim, S. H., Lee, S. R., Park, K. H., Kim, D. H., Kim, H. H., & Park, Y. G. (2013). Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Exp Ther Med*, 6(3), 847-851. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1222>
- Nørskov-Lauritsen, N., Claesson, R., Birkeholm Jensen, A., Åberg, C. H., & Haubek, D. (2019). Aggregatibacter Actinomycetemcomitans: Clinical Significance of a Pathobiont Subjected to Ample Changes in Classification and Nomenclature. *Pathogens*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/pathogens8040243>
- Nunn, M. E. (2003). Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000*, 32, 11-23. <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2002.03202.x>
- Oettinger-Barak, O., Dashper, S. G., Catmull, D. V., Adams, G. G., Sela, M. N., Machtei, E. E., & Reynolds, E. C. (2013). Antibiotic susceptibility of Aggregatibacter actinomycetemcomitans JP2 in a biofilm. *J Oral Microbiol*, 5. <https://doi.org/10.3402/jom.v5i0.20320>
- Okahashi, N., Inaba, H., Nakagawa, I., Yamamura, T., Kuboniwa, M., Nakayama, K., Hamada, S., & Amano, A. (2004). Porphyromonas gingivalis induces receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblasts through the activator protein 1 pathway. *Infect Immun*, 72(3), 1706-1714. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.3.1706-1714.2004>
- Oliveira, R. C. G., Costa, C. A., Costa, N. L., Silva, G. C., & Souza, J. A. C. (2021). Effects of Curcuma as an adjunct therapy on periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*, 45, 101493. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101493>
- Oliveira, R. R., Fermiano, D., Feres, M., Figueiredo, L. C., Teles, F. R., Soares, G. M., & Faveri, M. (2016). Levels of Candidate Periodontal Pathogens in Subgingival Biofilm. *J Dent Res*, 95(6), 711-718. <https://doi.org/10.1177/0022034516634619>

- Omi, M., & Mishina, Y. (2020). Role of osteoclasts in oral homeostasis and jawbone diseases. *Oral Sci Int*, 18(1), 14-27. <https://doi.org/10.1002/osi2.1078>
- OpenAI. *ChatGPT*. Retrieved 17.06. from <https://openai.com/chatgpt>
- Ortigara, G. B., Mario Ferreira, T. G., Tatsch, K. F., Romito, G. A., Ardenghi, T. M., Sfreddo, C. S., & Moreira, C. H. C. (2021). The 2018 EFP/AAP periodontitis case classification demonstrates high agreement with the 2012 CDC/AAP criteria. *J Clin Periodontol*, 48(7), 886-895. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13462>
- Ought. *Elicit: The AI Research Assistant*. Retrieved 17.06. from <https://elicit.org/>
- Ought. *How do I cite Elicit in my paper?* Retrieved 17.06. from <https://elicit.org/faq#how-do-i-cite-elicit-in-my-paper>
- Ought. *How to use Elicit for empirical research*. Retrieved 17.06. from https://www.youtube.com/watch?v=IYvnivEl8Hw&ab_channel=Ought
- Ought. *Turn one paper into a literature review*. Retrieved 17.06. from <https://www.youtube.com/watch?v=qHN3KkYJXZQ>
- Ozçaka, O., Nalbantsoy, A., Köse, T., & Buduneli, N. (2010). Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients. *Aust Dent J*, 55(4), 405-410. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01261.x>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hrobjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Page, R. C., & Eke, P. I. (2007). Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*, 78(7 Suppl), 1387-1399. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060264>
- Page, R. C., Engel, L. D., Narayanan, A. S., & Clagett, J. A. (1978). Chronic inflammatory gingival and periodontal disease. *JAMA*, 240(6), 545-550.
- Pani, P., Tsilioni, I., McGlennen, R., Brown, C. A., Hawley, C. E., Theoharides, T. C., & Papathanasiou, E. (2021a). IL-1B(3954) polymorphism and red complex bacteria increase IL-1beta (GCF) levels in periodontitis. *J Periodontol Res*, 56(3), 501-511. <https://doi.org/10.1111/jre.12850>
- Pani, P., Tsilioni, I., McGlennen, R., Brown, C. A., Hawley, C. E., Theoharides, T. C., & Papathanasiou, E. (2021b). IL-1B(3954) polymorphism and red complex bacteria increase IL-1β (GCF) levels in periodontitis. *J Periodontol Res*, 56(3), 501-511. <https://doi.org/10.1111/jre.12850>
- Papapanou, P. N., Neiderud, A. M., Sandros, J., & Dahlen, G. (2001). Checkerboard assessments of serum antibodies to oral microbiota as surrogate markers of clinical periodontal status. *J Clin Periodontol*, 28(1), 103-106. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.280116.x>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., . . . Tonetti, M. S. (2018a). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S173-S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., . . . Tonetti, M. S. (2018b). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S162-S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Paraskevas, S., Huizinga, J. D., & Loos, B. G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35(4), 277-290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01173.x>
- Parhi, L., Alon-Maimon, T., Sol, A., Nejman, D., Shshadeh, A., Fainsod-Levi, T., Yajuk, O., Isaacson, B., Abed, J., Maalouf, N., Nissan, A., Sandbank, J., Yehuda-Shnaidman, E., Ponath, F., Vogel, J.,

- Mandelboim, O., Granot, Z., Straussman, R., & Bachrach, G. (2020). Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat Commun*, 11(1), 3259. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16967-2>
- Patel, M., Lee, R., Merchant, E. V., Juliani, H. R., Simon, J. E., & Tepper, B. J. (2021). Descriptive aroma profiles of fresh sweet basil cultivars (*Ocimum* spp.): Relationship to volatile chemical composition. *J Food Sci*, 86(7), 3228-3239. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15797>
- Pathak, J. L., Fang, Y., Chen, Y., Ye, Z., Guo, X., Yan, Y., Zha, J., Liang, D., Ke, X., Yang, L., Zhong, W., Wang, L., & Wang, L. (2021). Downregulation of Macrophage-Specific Act-1 Intensifies Periodontitis and Alveolar Bone Loss Possibly via TNF/NF-kappaB Signaling. *Front Cell Dev Biol*, 9, 628139. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628139>
- Pavanelli, A. L. R., de Menezes, B. S., Pereira, E. B. B., de Souza Morais, F. A., Cirelli, J. A., & de Molon, R. S. (2022). Pharmacological Therapies for the Management of Inflammatory Bone Resorption in Periodontal Disease: A Review of Preclinical Studies. *Biomed Res Int*, 2022, 5832009. <https://doi.org/10.1155/2022/5832009>
- Payne, J. B., Nummikoski, P. V., Thompson, D. M., Golub, L. M., & Stoner, J. A. (2013). The association between clinical and radiographic periodontitis measurements during periodontal maintenance. *J Periodontol*, 84(10), 1382-1390. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120484>
- Perez-Chaparro, P. J., Goncalves, C., Figueiredo, L. C., Faveri, M., Lobao, E., Tamashiro, N., Duarte, P., & Feres, M. (2014). Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res*, 93(9), 846-858. <https://doi.org/10.1177/0022034514542468>
- Peters, U., Solominidou, E., Korkmaz, Y., Ruttermann, S., Klocke, A., Flemmig, T. F., & Beikler, T. (2016). Regulator of Calcineurin 1 in Periodontal Disease. *Mediators Inflamm*, 2016, 5475821. <https://doi.org/10.1155/2016/5475821>
- Pires, C. W., Lenzi, T. L., Soares, F. Z. M., & Rocha, R. O. (2018). Zinc oxide eugenol paste jeopardises the adhesive bonding to primary dentine. *Eur Arch Paediatr Dent*, 19(3), 163-169. <https://doi.org/10.1007/s40368-018-0344-x>
- Pischke, S., Shiprov, A., Peters, U., Schulze Zur Wiesch, J., Kluwe, J., Westphal, T., Fischer, F., Mader, M., Fründt, T., Horvatits, K., Horvatits, T., Aarabi, G., & Beikler, T. (2023). High prevalence of periodontal disease in patients with NASH- possible association of poor dental health with NASH severity. *Ann Hepatol*, 28(2), 100887. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100887>
- Pontes Andersen, C. C., Buschard, K., Flyvbjerg, A., Stoltze, K., & Holmstrup, P. (2006). Periodontitis deteriorates metabolic control in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Periodontol*, 77(3), 350-356. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050184>
- Potdar, R., Ramesh, A., & Rajesh, A. (2023). Evaluation of salivary IL-8 and calcium levels in postmenopausal females with and without periodontitis-A comparative study. *Indian J Dent Res*, 34(1), 45-48. https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_1192_21
- Potharaju, S. P., Prathypaty, S. K., Chintala, R. K., Kumar, D. S., Bai, Y. D., Bolla, V. L., Koppolu, P., Barakat, A., & Lingam, A. S. (2022). Comparative efficacy of coronally advanced flap with and without guided tissue regeneration in the management of gingival recession defects: A split-mouth trial. *Ann Afr Med*, 21(4), 415-420. https://doi.org/10.4103/aam.aam_142_21
- Pozhitkov, A. E., Leroux, B. G., Randolph, T. W., Beikler, T., Flemmig, T. F., & Noble, P. A. (2015). Towards microbiome transplant as a therapy for periodontitis: an exploratory study of periodontitis microbial signature contrasted by oral health, caries and edentulism. *BMC Oral Health*, 15, 125. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0109-4>
- Probst, M., Burian, E., Robl, T., Weidlich, D., Karampinos, D., Brunner, T., Zimmer, C., Probst, F. A., & Folwaczny, M. (2021). Magnetic resonance imaging as a diagnostic tool for periodontal disease: A prospective study with correlation to standard clinical findings-Is there added value? *J Clin Periodontol*, 48(7), 929-948. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13458>
- Pumerantz, A. S., Bissett, S. M., Dong, F., Ochoa, C., Wassall, R. R., Davila, H., Barbee, M., Nguyen, J., Vila, P., & Preshaw, P. M. (2017). Standardized screening for periodontitis as an integral part of multidisciplinary management of adults with type 2 diabetes: an observational cross-sectional

- p study of cohorts in the USA and UK.
- BMJ Open Diabetes Res Care*
- , 5(1), e000413.
- <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000413>
- Qi, M., Sun, W., Wang, K., Li, W., Lin, J., Gong, J., & Wang, L. (2023). Periodontitis and COVID-19: Immunological Characteristics, Related Pathways, and Association. *Int J Mol Sci*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/ijms24033012>
- Quinn, J. J., & Chang, H. Y. (2016). Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*, 17(1), 47-62. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10>
- Quintero, A. J., Chaparro, A., Quirynen, M., Ramirez, V., Prieto, D., Morales, H., Prada, P., Hernandez, M., & Sanz, A. (2018). Effect of two periodontal treatment modalities in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 45(9), 1098-1106. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12991>
- Rached-Junior, F. J., Sousa-Neto, M. D., Souza-Gabriel, A. E., Duarte, M. A., & Silva-Sousa, Y. T. (2014). Impact of remaining zinc oxide-eugenol-based sealer on the bond strength of a resinous sealer to dentine after root canal retreatment. *Int Endod J*, 47(5), 463-469. <https://doi.org/10.1111/iej.12170>
- Rajakaruna, G. A., Negi, M., Uchida, K., Sekine, M., Furukawa, A., Ito, T., Kobayashi, D., Suzuki, Y., Akashi, T., Umeda, M., Meinzer, W., Izumi, Y., & Eishi, Y. (2018). Localization and density of Porphyromonas gingivalis and Tannerella forsythia in gingival and subgingival granulation tissues affected by chronic or aggressive periodontitis. *Sci Rep*, 8(1), 9507. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27766-7>
- Ramenzoni, L. L., Hofer, D., Solderer, A., Wiedemeier, D., Attin, T., & Schmidlin, P. R. (2021). Origin of MMP-8 and Lactoferrin levels from gingival crevicular fluid, salivary glands and whole saliva. *BMC Oral Health*, 21(1), 385. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01743-5>
- Ramfjord, S. P., & Ash, M. M., Jr. (1981). Significance of occlusion in the etiology and treatment of early, moderate, and advanced periodontitis. *J Periodontol*, 52(9), 511-517. <https://doi.org/10.1902/jop.1981.52.9.511>
- Ramli, H., Nor Aripin, K. N., Mohd Said, S., Mohamad Hanafiah, R., & Mohd Dom, T. N. (2022). The effectiveness of miswak (Salvadora persica L. and Azadirachta indica A.Juss.) practices in reducing plaque and gingivitis among adults: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol*, 298, 115598. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115598>
- Ramseier, C. A., Anerud, A., Dulac, M., Lulic, M., Cullinan, M. P., Seymour, G. J., Faddy, M. J., Burgin, W., Schatzle, M., & Lang, N. P. (2017). Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *J Clin Periodontol*, 44(12), 1182-1191. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12782>
- Rashidi Maybodi, F., Haerian-Ardakani, A., Vaziri, F., Khabbazian, A., & Mohammadi-Asl, S. (2015). CPITN changes during pregnancy and maternal demographic factors 'impact on periodontal health. *Iran J Reprod Med*, 13(2), 107-112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000000>
- Rathbone, J., Albarqouni, L., Bakhit, M., Beller, E., Byambasuren, O., Hoffmann, T., Scott, A. M., & Glasziou, P. (2017). Expediting citation screening using PICO-based title-only screening for identifying studies in scoping searches and rapid reviews. *Syst Rev*, 6(1), 233. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0629-x>
- Ravida, A., Qazi, M., Rodriguez, M. V., Galli, M., Saleh, M. H. A., Troiano, G., & Wang, H. L. (2021). The influence of the interaction between staging, grading and extent on tooth loss due to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 48(5), 648-658. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13430>
- Ravida, A., Travan, S., Saleh, M. H. A., Greenwell, H., Papapanou, P. N., Sanz, M., Tonetti, M., Wang, H. L., & Kornman, K. (2021). Agreement among international periodontal experts using the 2017 World Workshop classification of periodontitis. *J Periodontol*, 92(12), 1675-1686. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0825>
- Rebeis, E. S., Albuquerque-Souza, E., Paulino da Silva, M., Giudicissi, M., Mayer, M. P. A., & Saraiva, L. (2019). Effect of periodontal treatment on Aggregatibacter actinomycetemcomitans colonization and serum IgG levels against A. actinomycetemcomitans serotypes and Omp29 of aggressive periodontitis patients. *Oral Dis*, 25(2), 569-579. <https://doi.org/10.1111/odi.13010>

- Reinhardt, B., Klocke, A., Neering, S. H., Selbach, S., Peters, U., Flemmig, T. F., & Beikler, T. (2019). Microbiological dynamics of red complex bacteria following full-mouth air polishing in periodontally healthy subjects-a randomized clinical pilot study. *Clin Oral Investig*, 23(10), 3905-3914. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02821-3>
- Relvas, M., Silvestre, R., Gonçalves, M., Cabral, C., Mendes-Frias, A., Monteiro, L., & Viana da Costa, A. (2023). Analysis of Salivary Levels of IL-1 β , IL17A, OPG and RANK-L in Periodontitis Using the 2017 Classification of Periodontal Diseases-An Exploratory Observational Study. *J Clin Med*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/jcm12031003>
- Reynaud, A. H., Nygaard-Ostby, B., Boygard, G. K., Eribe, E. R., Olsen, I., & Gjermo, P. (2001). Yeasts in periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, 28(9), 860-864. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.028009860.x>
- Richardson, W. S., Wilson, M. C., Nishikawa, J., & Hayward, R. S. (1995). The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*, 123(3), A12-13.
- Rogozńska, E., Gargon, E., Olmedo-Requena, R., Asour, A., Cooper, N. A. M., Vale, C. L., & Van't Hooft, J. (2020). Methods used to assess outcome consistency in clinical studies: A literature-based evaluation. *PLoS One*, 15(7), e0235485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235485>
- Rosen, G., Genzler, T., & Sela, M. N. (2008). Coaggregation of *Treponema denticola* with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* is mediated by the major outer sheath protein of *Treponema denticola*. *FEMS Microbiol Lett*, 289(1), 59-66. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01373.x>
- Rosen, G., & Sela, M. N. (2006). Coaggregation of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* PK 1594 is mediated by capsular polysaccharide and lipopolysaccharide. *FEMS Microbiol Lett*, 256(2), 304-310. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00131.x>
- Roy, A., Naik, N., & Srinath Reddy, K. (2017). Strengths and Limitations of Using the Polypill in Cardiovascular Prevention. *Curr Cardiol Rep*, 19(5), 45. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0853-y>
- Rucci, N., & Teti, A. (2016). The "love-hate" relationship between osteoclasts and bone matrix. *Matrix Biol*, 52-54, 176-190. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.02.009>
- Rudney, J. D., & Chen, R. (2006). The vital status of human buccal epithelial cells and the bacteria associated with them. *Arch Oral Biol*, 51(4), 291-298. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2005.09.003>
- Russell, A. L. (1956). A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *J Dent Res*, 35(3), 350-359. <https://doi.org/10.1177/00220345560350030401>
- Ryder, M. I. (2002). An update on HIV and periodontal disease. *J Periodontol*, 73(9), 1071-1078. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.9.1071>
- Sabharwal, A., Gomes-Filho, I. S., Stellrecht, E., & Scannapieco, F. A. (2018). Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. *Periodontol 2000*, 78(1), 212-226. <https://doi.org/10.1111/prd.12226>
- Safiaghdam, H., Oveissi, V., Bahramsoltani, R., Farzaei, M. H., & Rahimi, R. (2018). Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials. *Iran J Basic Med Sci*, 21(10), 978-991. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2018.31997.7690>
- Safii, S. H., Palmer, R. M., & Wilson, R. F. (2010). Risk of implant failure and marginal bone loss in subjects with a history of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 12(3), 165-174. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00162.x>
- Sakaguchi, W., Kubota, N., Shimizu, T., Saruta, J., Fuchida, S., Kawata, A., Yamamoto, Y., Sugimoto, M., Yakeishi, M., & Tsukinoki, K. (2020). Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity. *Int J Mol Sci*, 21(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176000>
- Salvagno, M., Taccone, F. S., & Gerli, A. G. (2023). Can artificial intelligence help for scientific writing? *Crit Care*, 27(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04380-2>
- Sangeetha, M. K., Vallabi, D. E., Sali, V. K., Thanka, J., & Vasanthi, H. R. (2013). Sub-acute toxicity profile of a modified resveratrol supplement. *Food Chem Toxicol*, 59, 492-500. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.037>

- Sanz, G., & Fuster, V. (2011). Polypill and global cardiovascular health strategies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 23(1), 24-29. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2011.05.005>
- Sanz, M., Del Castillo, A. M., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., Chapple, I., Dietrich, T., Gotsman, I., Graziani, F., Herrera, D., Loos, B., Madianos, P., Michel, J. B., Perel, P., Pieske, B., Shapira, L., Shechter, M., Tonetti, M., . . . Wimmer, G. (2020). Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Glob Heart*, 15(1), 1. <https://doi.org/10.5334/gh.400>
- Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A., & Tonetti, M. S. (2020). Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*, 47 Suppl 22(Suppl 22), 4-60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- Sarfaraz, D., Karimian, M., Farmohammadi, A., & Yaghini, J. (2021). The -592C>A variation of IL-10 gene and susceptibility to chronic periodontitis: A genetic association study and in-silico analysis. *J Oral Biosci*, 63(4), 378-387. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.09.005>
- Sato, Y., Saijo, Y., & Yoshioka, E. (2021). Work stress and oral conditions: a systematic review of observational studies. *BMJ Open*, 11(5), e046532. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046532>
- Sayad, A., Mirzajani, S., Gholami, L., Razzaghi, P., Ghafouri-Fard, S., & Taheri, M. (2020). Emerging role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of periodontitis. *Biomed Pharmacother*, 129, 110362. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110362>
- Saygun, I., Sahin, S., Ozdemir, A., Kurtis, B., Yapar, M., Kubar, A., & Ozcan, G. (2002). Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters. *J Periodontol*, 73(12), 1437-1443. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.12.1437>
- Scannapieco, F. A., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2021). Dysbiosis revisited: Understanding the role of the oral microbiome in the pathogenesis of gingivitis and periodontitis: A critical assessment. *J Periodontol*, 92(8), 1071-1078. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0120>
- Schatzle, M., Faddy, M. J., Cullinan, M. P., Seymour, G. J., Lang, N. P., Burgin, W., Anerud, A., Boysen, H., & Loe, H. (2009). The clinical course of chronic periodontitis: V. Predictive factors in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 36(5), 365-371. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01391.x>
- Schonknecht, K., Surdacka, A., & Rudenko, L. (2021). Effectiveness of Composed Herbal Extract in the Treatment of Gingivitis and Oral and Pharyngeal Mucosa- Review of Studies. *Wiad Lek*, 74(7), 1737-1749. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34459780>
- Schulz, S., Zielske, M., Schneider, S., Hofmann, B., Schaller, H. G., Schlitt, A., & Reichert, S. (2021). Polymorphism of CD14 Gene Is Associated with Adverse Outcome among Patients Suffering from Cardiovascular Disease. *Mediators Inflamm*, 2021, 3002439. <https://doi.org/10.1155/2021/3002439>
- Schutzhold, S., Kocher, T., Biffar, R., Hoffmann, T., Schmidt, C. O., Micheelis, W., Jordan, R., & Holtfreter, B. (2015). Changes in prevalence of periodontitis in two German population-based studies. *J Clin Periodontol*, 42(2), 121-130. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12352>
- Schwahn, C., Frenzel, S., Holtfreter, B., Van der Auwera, S., Pink, C., Bulow, R., Friedrich, N., Volzke, H., Biffar, R., Kocher, T., Grabe, H. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2022). Effect of periodontal treatment on preclinical Alzheimer's disease-Results of a trial emulation approach. *Alzheimers Dement*, 18(1), 127-141. <https://doi.org/10.1002/alz.12378>
- Schwendicke, F., Arsiwala, L. T., Krois, J., Baumer, A., Pretzl, B., Eickholz, P., Petsos, H., Kocher, T., Holtfreter, B., & Graetz, C. (2021). Association, prediction, generalizability: Cross-center validity of predicting tooth loss in periodontitis patients. *J Dent*, 109, 103662. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103662>
- Schwendicke, F., Schmietendorf, E., Plaumann, A., Salzer, S., Dorfer, C. E., & Graetz, C. (2018). Validation of multivariable models for predicting tooth loss in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 45(6), 701-710. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12900>
- Seok, J., Warren, H. S., Cuenca, A. G., Mindrinos, M. N., Baker, H. V., Xu, W., Richards, D. R., McDonald-Smith, G. P., Gao, H., Hennessy, L., Finnerty, C. C., Lopez, C. M., Honari, S., Moore, E. E., Minei, J. P., Cuschieri, J., Bankey, P. E., Johnson, J. L., Sperry, J., . . . Host Response to Injury, L. S. C. R. P.

- (2013). Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(9), 3507-3512. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222878110>
- Shakoush, G., Albonni, H., & Almahdi, W. (2023). Low-level laser therapy has an additional effect with open flap debridement on the treatment of stage III periodontitis: a split-mouth randomized clinical trial. *Quintessence Int*, 54(4), 274-286. <https://doi.org/10.3290/j.qi.b3666941>
- Shapira, L., Soskolne, W. A., Sela, M. N., Offenbacher, S., & Barak, V. (1994). The secretion of PGE2, IL-1 beta, IL-6, and TNF alpha by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol*, 65(2), 139-146. <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.2.139>
- Shepherd, J., Pearce, J. M., & Sims, C. D. (1979). Induction of labour using prostaglandin E2 pessaries. *Br Med J*, 2(6182), 108-110. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6182.108>
- Shi, T., Jin, Y., Miao, Y., Wang, Y., Zhou, Y., & Lin, X. (2020). IL-10 secreting B cells regulate periodontal immune response during periodontitis. *Odontology*, 108(3), 350-357. <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00470-2>
- Singh, A., Sinha, R. K., Richa, S., Kumar, R., Kishor, A., & Kumar, A. (2021). Assessment of Periodontal Status and Treatment Needs among Beedi Factory Workers. *J Pharm Bioallied Sci*, 13(Suppl 1), S237-S240. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_699_20
- Sitompul, S. I., Pikir, B. S., Aryati, Kencono Wungu, C. D., Supandi, S. K., & Sinta, M. E. (2023). Analysis of the Effects of IL-6-572 C/G, CRP-757 A/G, and CRP-717 T/C Gene Polymorphisms; IL-6 Levels; and CRP Levels on Chronic Periodontitis in Coronary Artery Disease in Indonesia. *Genes (Basel)*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/genes14051073>
- Slots, J. (2020). Primer on etiology and treatment of progressive/severe periodontitis: A systemic health perspective. *Periodontol 2000*, 83(1), 272-276. <https://doi.org/10.1111/prd.12325>
- Slots, J., Rams, T. E., & Listgarten, M. A. (1988). Yeasts, enteric rods and pseudomonads in the subgingival flora of severe adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 3(2), 47-52. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.1988.tb00080.x>
- Smith, M. A., Braswell, L. D., Collins, J. G., Boyd, D. L., Jeffcoat, M. K., Reddy, M., Li, K. L., Wilensky, S., Vogel, R., Alfano, M., & et al. (1993). Changes in inflammatory mediators in experimental periodontitis in the rhesus monkey. *Infect Immun*, 61(4), 1453-1459. <https://doi.org/10.1128/iai.61.4.1453-1459.1993>
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L., Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25(2), 134-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
- Song, J., Wu, Y., Yin, X., & Zhang, J. (2023). Relationship between periodontitis and COVID-19: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Health Sci Rep*, 6(8), e1413. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1413>
- Soper, D. D. *Free Statistics Calculators, version 4.0: FISHER'S EXACT TEST FOR A 2X3 CONTINGENCY TABLE*. Retrieved 24.07.2023 from <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=58>
- Sorsa, T., Alassiri, S., Grigoriadis, A., Räisänen, I. T., Pärnänen, P., Nwhator, S. O., Gieselmann, D. R., & Sakellari, D. (2020). Active MMP-8 (aMMP-8) as a Grading and Staging Biomarker in the Periodontitis Classification. *Diagnostics (Basel)*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020061>
- Stabholz, A., Soskolne, W. A., & Shapira, L. (2010). Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, 53, 138-153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00340.x>
- Stein, J. M., Machulla, H. K., Deschner, J., Fickl, S., Jockel-Schneider, Y., Tamm, M., Schulz, S., & Reichert, S. (2016). Prevalence of periodontitis in individuals with human leukocyte antigens (HLA) A9, B15, A2, and B5. *Clin Oral Investig*, 20(4), 703-710. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1570-9>
- Stein, J. M., Yekta-Michael, S. S., Schittenhelm, F., Reichert, S., Kupietz, D., Dommisch, H., Kasaj, A., Wied, S., Vela, O. C., & Stratul, S. I. (2021). Comparison of three full-mouth concepts for the non-surgical treatment of stage III and IV periodontitis: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*, 48(12), 1516-1527. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13548>

- Stickel, F., & Shouval, D. (2015). Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol*, 89(6), 851-865. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1471-3>
- Stodle, I. H., Verket, A., Hovik, H., Sen, A., & Koldsland, O. C. (2021). Prevalence of periodontitis based on the 2017 classification in a Norwegian population: The HUNT study. *J Clin Periodontol*, 48(9), 1189-1199. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13507>
- Stokowa-Soltys, K., Wojtkowiak, K., & Jagiello, K. (2021). Fusobacterium nucleatum- Friend or foe? *J Inorg Biochem*, 224, 111586. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111586>
- Struppek, J., Walther, C., Bunte, K., Zyriax, B. C., Wenzel, J. P., Senftinger, J., Nikorowitsch, J., Heydecke, G., Seedorf, U., Beikler, T., Borof, K., Mayer, C., & Aarabi, G. (2022). The association between coffee consumption and periodontitis: a cross-sectional study of a northern German population. *Clin Oral Investig*, 26(3), 2421-2427. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04208-9>
- Sun, J., Wang, W., Li, D., Song, J., Chen, Z., Chen, L., Smeets, R., Beikler, T., Strenge, J., Yang, Z., & Friedrich, R. E. (2023). Association between C-Reactive protein and periodontitis in an obese population from the NHANES 2009-2010. *BMC Oral Health*, 23(1), 512. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03189-3>
- Sun, W., Liu, J., Zhang, X., Zhang, X., Gao, J., Chen, X., Wang, X., Qin, W., & Jin, Z. (2022). Long Noncoding RNA and mRNA m6A Modification Analyses of Periodontal Ligament Stem Cells from the Periodontitis Microenvironment Exposed to Static Mechanical Strain. *Stem Cells Int*, 2022, 6243004. <https://doi.org/10.1155/2022/6243004>
- Suzuki, Y., Kikuchi, T., Goto, H., Takayanagi, Y., Kawamura, S., Sawada, N., Naiki, Y., Kondo, H., Hayashi, J. I., Hasegawa, Y., & Mitani, A. (2022). Porphyromonas gingivalis Fimbriae Induce Osteoclastogenesis via Toll-like Receptors in RAW264 Cells. *Int J Mol Sci*, 23(23). <https://doi.org/10.3390/ijms232315293>
- Takada, K., Saito, M., Tsuzukibashi, O., Kawashima, Y., Ishida, S., & Hirasawa, M. (2010). Characterization of a new serotype g isolate of Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *Mol Oral Microbiol*, 25(3), 200-206. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1014.2010.00572.x>
- Takahashi, K., Yoshida, T., & Wakamori, M. (2021). Mode-selective inhibitory effects of eugenol on the mouse TRPV1 channel. *Biochem Biophys Res Commun*, 556, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.126>
- Takao, K., & Miyakawa, T. (2015). Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(4), 1167-1172. <https://doi.org/10.1073/pnas.1401965111>
- Taleuzzaman, M., Jain, P., Verma, R., Iqbal, Z., & Mirza, M. A. (2021). Eugenol as a Potential Drug Candidate: A Review. *Curr Top Med Chem*, 21(20), 1804-1815. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210701141433>
- Tamai, R., Sugamata, M., & Kiyoura, Y. (2011). Candida albicans enhances invasion of human gingival epithelial cells and gingival fibroblasts by Porphyromonas gingivalis. *Microb Pathog*, 51(4), 250-254. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2011.06.009>
- Tang, H., Mattheos, N., Yao, Y., Jia, Y., Ma, L., & Gong, P. (2015). In vivo osteoprotegerin gene therapy preventing bone loss induced by periodontitis. *J Periodontal Res*, 50(4), 434-443. <https://doi.org/10.1111/jre.12224>
- Tangopaso- Eigenes Werk, G. (2012). Melaleuca alternifolia in the garden of the villa Maria Serena in Menton (Alpes-Maritimes, France). In M. a. M. Serena).jpg (Ed.).
- Taxman, D. J., Lei, Y., Zhang, S., Holley-Guthrie, E., Offenbacher, S., & Ting, J. P. (2012). ASC-dependent RIP2 kinase regulates reduced PGE2 production in chronic periodontitis. *J Dent Res*, 91(9), 877-882. <https://doi.org/10.1177/0022034512454541>
- Tenkumo, T., Rojas-Sanchez, L., Vanegas Saenz, J. R., Ogawa, T., Miyashita, M., Yoda, N., Prymak, O., Sokolova, V., Sasaki, K., & Eppe, M. (2020). Reduction of inflammation in a chronic periodontitis model in rats by TNF-alpha gene silencing with a topically applied siRNA-loaded calcium phosphate paste. *Acta Biomater*, 105, 263-279. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.031>
- Theophrast., P. Die dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Rezepte. In *Werke* (Vol. 2).

- Thummuri, D., Jeengar, M. K., Shrivastava, S., Nemani, H., Ramavat, R. N., Chaudhari, P., & Naidu, V. G. (2015). Thymoquinone prevents RANKL-induced osteoclastogenesis activation and osteolysis in an in vivo model of inflammation by suppressing NF-KB and MAPK Signalling. *Pharmacol Res*, 99, 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.05.006>
- Toker, H., Gorgun, E. P., & Korkmaz, E. M. (2017). Analysis of IL-6, IL-10 and NF-kappaB Gene Polymorphisms in Aggressive and Chronic Periodontitis. *Cent Eur J Public Health*, 25(2), 157-162. <https://doi.org/10.21101/cejph.a4656>
- Toker, H., Gorgun, E. P., Korkmaz, E. M., Yuce, H. B., & Poyraz, O. (2018). The effects of IL-10 gene polymorphism on serum, and gingival crevicular fluid levels of IL-6 and IL-10 in chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci*, 26, e20170232. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0232>
- Tonetti, M. S., Claffey, N., & European Workshop in Periodontology group, C. (2005). Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol*, 32 Suppl 6, 210-213. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00822.x>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S149-S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>
- Tonetti, M. S., Van Dyke, T. E., & Working group 1 of the joint, E. F. P. A. A. P. w. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*, 40 Suppl 14, S24-29. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12089>
- Trombelli, L., Franceschetti, G., & Farina, R. (2015). Effect of professional mechanical plaque removal performed on a long-term, routine basis in the secondary prevention of periodontitis: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S221-236. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12339>
- Tsukasaki, M. (2021). RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *J Bone Miner Metab*, 39(1), 82-90. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01165-3>
- UNDP. (2020). Human Development Report 2020. *UNDP (United Nations Development Programme)*. <http://report2020.archive.s3-website-us-east-1.amazonaws.com/>
- University, M. (2024). *PICO: writing a searchable question - Medicine - Undergraduate - Guides at McMaster University Health Sciences Library*. Retrieved 21..04. from <https://hslmcmaster.libguides.com/c.php?g=550029&p=5015883#>
- Usui, M., Onizuka, S., Sato, T., Kokabu, S., Ariyoshi, W., & Nakashima, K. (2021). Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis- Periodontal bacteria and inflammation. *Jpn Dent Sci Rev*, 57, 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.09.005>
- Vacca, V., Marinelli, S., De Angelis, F., Angelini, D. F., Piras, E., Battistini, L., Pavone, F., & Coccurello, R. (2021). Sexually Dimorphic Immune and Neuroimmune Changes Following Peripheral Nerve Injury in Mice: Novel Insights for Gender Medicine. *Int J Mol Sci*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094397>
- Valenzuela-Narvaez, R. V., Valenzuela-Narvaez, D. R., Valenzuela-Narvaez, D. A. O., Cordova-Noel, M. E., Mejia-Ruiz, C. L., Salcedo-Rodriguez, M. N., & Gonzales-Aedo, O. (2021). Periodontal disease as a predictor of chronic kidney disease (CKD) stage in older adults. *J Int Med Res*, 49(7), 3000605211033266. <https://doi.org/10.1177/03000605211033266>
- Valm, A. M. (2019). The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *J Mol Biol*, 431(16), 2957-2969. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.016>
- Van Dyke, T. E. (2009). The etiology and pathogenesis of periodontitis revisited. *J Appl Oral Sci*, 17(1). <https://doi.org/10.1590/s1678-77572009000100001>
- Vano, M., Gennai, S., Karapetsa, D., Miceli, M., Giuca, M. R., Gabriele, M., & Graziani, F. (2015). The influence of educational level and oral hygiene behaviours on DMFT index and CPITN index in

- an adult Italian population: an epidemiological study. *Int J Dent Hyg*, 13(2), 151-157. <https://doi.org/10.1111/idh.12098>
- Victor, A., Elsasser, A., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 107(4), 50-56. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0050>
- Wald, N. J., & Morris, J. K. (2014). Quantifying the health benefits of chronic disease prevention: a fresh approach using cardiovascular disease as an example. *Eur J Epidemiol*, 29(9), 605-612. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9932-1>
- Walter, C., Schmidt, J. C., Rinne, C. A., Mendes, S., Dula, K., & Sculean, A. (2020). Cone beam computed tomography (CBCT) for diagnosis and treatment planning in periodontology: systematic review update. *Clin Oral Investig*, 24(9), 2943-2958. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03326-0>
- Walther, C., Spinler, K., Borof, K., Kofahl, C., Heydecke, G., Seedorf, U., Beikler, T., Terschüren, C., Hajek, A., & Aarabi, G. (2022). Evidence from the Hamburg City Health Study- association between education and periodontitis. *BMC Public Health*, 22(1), 1662. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14096-7>
- Wang, B. Y., Cao, A., Ho, M. H., Wilus, D., Sheng, S., Meng, H. W., Guerra, E., Hong, J., & Xie, H. (2023). Identification of microbiological factors associated with periodontal health disparities. *Front Cell Infect Microbiol*, 13, 1137067. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1137067>
- Wang, H., Zhang, W., Wang, W., & Zhang, L. (2020). The prevalence of fimA genotypes of Porphyromonas gingivalis in patients with chronic periodontitis: A meta-analysis. *PLoS One*, 15(10), e0240251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240251>
- Wang, R. P., Huang, J., Chan, K. W. Y., Leung, W. K., Goto, T., Ho, Y. S., & Chang, R. C. (2023). IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 20(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02747-4>
- Wang, Z., Li, Y., Zhou, Y., & Qiao, Y. (2019). Association between the IL-10 rs1800872 polymorphisms and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98(40), e17113. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017113>
- Wara-aswapati, N., Surarit, R., Chayasodom, A., Boch, J. A., & Pitiphat, W. (2007). RANKL upregulation associated with periodontitis and Porphyromonas gingivalis. *J Periodontol*, 78(6), 1062-1069. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060398>
- Weinmann, J. P. (1952). Periodontitis: Etiology, pathology, symptomatology. *J Am Dent Assoc*, 44(6), 701-705. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1952.0120>
- Wikipedia-Autoren. (2022). *Liste kognitiver Verzerrungen*. Wikipedia – Die freie Enzyklopädie. Retrieved 11.12.2022 from https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Liste_kognitiver_Verzerrungen&oldid=227598430
- Wilensky, A., Polak, D., Houri-Haddad, Y., & Shapira, L. (2013). The role of RgpA in the pathogenicity of Porphyromonas gingivalis in the murine periodontitis model. *J Clin Periodontol*, 40(10), 924-932. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12139>
- William Roxburgh (1751-1815), J. B.-. (1793). Illustration of Salvadora persica. In P. o. t. c. o. C. v. p. 26 (Ed.).
- Witkowska, E., Lasica, A. M., Nicinski, K., Potempa, J., & Kaminska, A. (2021). In Search of Spectroscopic Signatures of Periodontitis: A SERS-Based Magnetofluidic Sensor for Detection of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *ACS Sens*, 6(4), 1621-1635. <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c00166>
- Xiao, F., Li, C., Lin, Y., Peng, Z., Xu, X., Wen, Y., Huang, N., & Zhang, P. (2021). Increased risk of periodontitis occurrence in patients with rheumatoid arthritis and its association with the levels of IL-1 β and TNF- α in gingival crevicular fluid. *Ann Palliat Med*, 10(8), 9078-9087. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1782>
- Xing, L., Bushnell, T. P., Carlson, L., Tai, Z., Tondravi, M., Siebenlist, U., Young, F., & Boyce, B. F. (2002). NF- κ B p50 and p52 expression is not required for RANK-expressing osteoclast progenitor formation but is essential for RANK- and cytokine-mediated osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res*, 17(7), 1200-1210. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.7.1200>

- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 12(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- Xu, J., Yin, Y., Lin, Y., Tian, M., Liu, T., Li, X., & Chen, S. (2021). Long non-coding RNAs: Emerging roles in periodontitis. *J Periodontol Res*, 56(5), 848-862. <https://doi.org/10.1111/jre.12910>
- Xu, J. L., Meng, H. X., He, L., Wang, X. E., & Zhang, L. (2016). The Effects of Initial Periodontal Therapy on the Serum Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand/Osteoprotegerin System in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis. *J Periodontol*, 87(3), 303-311. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150480>
- Xu, L., Liu, C., Zheng, Y., Huang, Y., Zhong, Y., Zhao, Z., Ma, N., Zhang, Z., & Zhang, L. (2020). Association of TNF-alpha-308G/A, -238G/A, -863C/A, -1031T/C, -857C/T polymorphisms with periodontitis susceptibility: Evidence from a meta-analysis of 52 studies. *Medicine (Baltimore)*, 99(36), e21851. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021851>
- Xu, W., Zhou, W., Wang, H., & Liang, S. (2020). Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 120, 45-84. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.001>
- Yasuhara, R., Miyamoto, Y., Takami, M., Imamura, T., Potempa, J., Yoshimura, K., & Kamijo, R. (2009). Lysine-specific gingipain promotes lipopolysaccharide- and active-vitamin D3-induced osteoclast differentiation by degrading osteoprotegerin. *Biochem J*, 419(1), 159-166. <https://doi.org/10.1042/bj20081469>
- Yin, L., & Chung, W. O. (2011). Epigenetic regulation of human beta-defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. *Mucosal Immunol*, 4(4), 409-419. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.83>
- Yoshimura, F., Murakami, Y., Nishikawa, K., Hasegawa, Y., & Kawaminami, S. (2009). Surface components of Porphyromonas gingivalis. *J Periodontol Res*, 44(1), 1-12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01135.x>
- Yu, J., Liu, Y., Guo, J., Tao, W., Chen, Y., Fan, X., Shen, J., & Duan, J. A. (2019). Health risk of Licorice-Yuanhua combination through induction of colonic H2S metabolism. *J Ethnopharmacol*, 236, 136-146. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.042>
- Yucel-Lindberg, T., & Bage, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*, 15, e7. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.8>
- Zakrzewska, J. M. (1996). Women as dental patients: are there any gender differences? *Int Dent J*, 46(6), 548-557.
- Zemedikun, D. T., Chandan, J. S., Raindi, D., Rajgor, A. D., Gokhale, K. M., Thomas, T., Falahee, M., De Pablo, P., Lord, J. M., Raza, K., & Nirantharakumar, K. (2021). Burden of chronic diseases associated with periodontal diseases: a retrospective cohort study using UK primary care data. *BMJ Open*, 11(12), e048296. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048296>
- Zhang, J., Lin, X., Sun, Y., Wei, J., & Wu, J. (2022). Trim14 promotes osteoclastogenesis and noncanonical NF-kappaB activation by targeting p100/p52 in chronic periodontitis. *Oral Dis*, 28(7), 1958-1967. <https://doi.org/10.1111/odi.13888>
- Zhang, L., Li, X., Yan, H., & Huang, L. (2018). Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(3), e9642. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009642>
- Zhang, Q., Li, Z., Wang, C., Shen, T., Yang, Y., Chotivichien, S., & Wang, L. (2014). Prevalence and predictors for periodontitis among adults in China, 2010. *Glob Health Action*, 7, 24503. <https://doi.org/10.3402/gha.v7.24503>
- Zhang, S., Barros, S. P., Niculescu, M. D., Moretti, A. J., Preisser, J. S., & Offenbacher, S. (2010). Alteration of PTGS2 promoter methylation in chronic periodontitis. *J Dent Res*, 89(2), 133-137. <https://doi.org/10.1177/0022034509356512>
- Zhang, X., Zhang, D., Jia, H., Feng, Q., Wang, D., Liang, D., Wu, X., Li, J., Tang, L., Li, Y., Lan, Z., Chen, B., Li, Y., Zhong, H., Xie, H., Jie, Z., Chen, W., Tang, S., Xu, X., . . . Wang, J. (2015). The oral and gut

- microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*, 21(8), 895-905. <https://doi.org/10.1038/nm.3914>
- Zhang, Y., Huang, L., Zhang, J., De Souza Rastelli, A. N., Yang, J., & Deng, D. (2022). Anti-Inflammatory Efficacy of Curcumin as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*, 13, 808460. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.808460>
- Zhang, Z., Liu, S., Zhang, S., Li, Y., Shi, X., Liu, D., & Pan, Y. (2022). Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles inhibit the invasion of Fusobacterium nucleatum into oral epithelial cells by downregulating FadA and FomA. *J Periodontol*, 93(4), 515-525. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0144>
- Zhang, Z., Song, J., Kwon, S. H., Wang, Z., Park, S. G., Piao, X., Ryu, J. H., Kim, N., Kim, O. S., Kim, S. H., & Koh, J. T. (2023). Pirfenidone Inhibits Alveolar Bone Loss in Ligature-Induced Periodontitis by Suppressing the NF-κB Signaling Pathway in Mice. *Int J Mol Sci*, 24(10). <https://doi.org/10.3390/ijms24108682>
- Zheng, J., Chen, S., Albiero, M. L., Vieira, G. H. A., Wang, J., Feng, J. Q., & Graves, D. T. (2018). Diabetes Activates Periodontal Ligament Fibroblasts via NF-κB In Vivo. *J Dent Res*, 97(5), 580-588. <https://doi.org/10.1177/0022034518755697>
- Zhu, L., Yao, Y., Liu, J., Wang, J., & Xie, H. (2019). Expression of β-catenin and MMP-8 in gingival crevicular fluid and gingival tissue indicates the disease severity of patients with chronic periodontitis. *Exp Ther Med*, 18(3), 2131-2139. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7794>
- Zhu, Z. Y., & Liu, G. Q. (2010). [Changes of IL-8 and TNF-α in gingival crevicular fluid before and after treatment from chronic periodontitis]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 26(11), 1111-1112.

5.7 Reproduktionslizenzen

Abbildung 2: Von *Ji et al.* vorgeschlagenes Krankheitskonzept der PAR:

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Aug 08, 2023	
This Agreement between Mr. Stefan Burghardt ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.	
License Number	5604140073905
License date	Aug 08, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Periodontal Research
Licensed Content Title	Bacterial invasion and persistence: critical events in the pathogenesis of periodontitis?
Licensed Content Author	Y. Choi, Y. S. Choi, S. Ji
Licensed Content Date	Dec 8, 2014
Licensed Content Volume	50
Licensed Content Issue	5
Licensed Content Pages	16
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table

Abbildung 3: Von *von Bartold & van Dyke* vorgeschlagenes Krankheitskonzept der PAR:

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Aug 08, 2023	
This Agreement between Mr. Stefan Burghardt ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.	
License Number	5604141244218
License date	Aug 08, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Periodontology 2000
Licensed Content Title	Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts
Licensed Content Author	Thomas E. Van Dyke, P. Mark Bartold
Licensed Content Date	Apr 11, 2013
Licensed Content Volume	62
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	15
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table

Abbildung 4: Das "Dendrogramm" aus der berühmten Studie von *Socransky et al.*

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Aug 08, 2023	
This Agreement between Mr. Stefan Burghardt ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.	
License Number	5604091434578
License date	Aug 08, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Clinical Periodontology
Licensed Content Title	Microbial complexes in subgingival plaque
Licensed Content Author	R. L. Kent, C. Smith, M.A. Cugini, et al
Licensed Content Date	Dec 21, 2005
Licensed Content Volume	25
Licensed Content Issue	2
Licensed Content Pages	11
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table

Abbildung 6: PAR-Klassifikation nach AAP 2018, Staging; Abbildung 7: PAR-Klassifikation nach AAP 2018, Grading:

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Aug 08, 2023	
This Agreement between Mr. Stefan Burghardt ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.	
License Number	5594800363399
License date	Jul 23, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	JOURNAL OF PERIODONTOLOGY
Licensed Content Title	Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions
Licensed Content Author	Maurizio S. Tonetti, Ricardo Teles, Gregory J. Seymour, et al
Licensed Content Date	Jun 21, 2018
Licensed Content Volume	89
Licensed Content Issue	S1
Licensed Content Pages	10
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table

Abbildung 22: Humane gingivale Fibroblasten durchwandern Membranen unterschiedlicher Porengröße.:

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Aug 08, 2023	
This Agreement between Mr. Stefan Burghardt ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.	
License Number	5602680085132
License date	Aug 05, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Periodontal Research
Licensed Content Title	In vitro evaluation of the human gingival fibroblast/gingival mesenchymal stem cell dynamics through perforated guided tissue membranes: cell migration, proliferation and membrane stiffness assay
Licensed Content Author	V. J. Iacono, L. A. Rashed, A. A. Hassan, et al
Licensed Content Date	Feb 8, 2017
Licensed Content Volume	52
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	8
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Beikler für die Möglichkeit zur Promotion, die gute Unterstützung bei Fragen und Schwierigkeiten, sowie die rasche Korrektur der Dissertation. Vielen Dank!!

Bei den GutachterInnen möchte ich mich für Ihre Zeit und Engagement für die Bewertung der Promotion bedanken.

Ich danke außerdem meinem Promovenden-Kollegen für die Zusammenarbeit in unserem Forschungsprojekt. Mögen sie Euch weiterhin „die Bude einrennen“!

Abschließend danke ich dem UKE in der schönen Hansestadt Hamburg für die unkomplizierte Aufnahme und Betreuung als Doktorand trotz größerer räumlicher Entfernung.

Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: