

Aus dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

des Zentrums für Experimentelle Medizin

des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. Thomas Eschenhagen

**Untersuchungen zum Einfluss von *Morinda citrifolia* L. Fruchtsaft auf
den Infektions – und Entzündungsstatus einer Gingivitis/Parodontitis**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Jonas Glang

aus Schleswig

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 09. November 2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Johannes Westendorf

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. Andras Schäfer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. Ursula Platzer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Gingivitis.....	7
1.1.1. Epidemiologie und Historie.....	7
1.1.2. Übersicht einiger wichtiger parodontopathogener Keime.....	8
1.1.3. Das Zahnfleisch – die Gingiva.....	10
1.1.4. Parodontalerkrankungen.....	11
1.1.5. Pathogenese der Gingivitis.....	13
1.1.6. Der Biofilm (Plaque).....	15
1.1.7. Die Abwehrmechanismen der Gingiva.....	16
1.1.8. Plaqueeentwicklung und Stadien.....	17
1.1.9. MIF, PGE ₂ und weitere Zytokine bei Gingivitis bzw. Parodontitis.....	22
1.1.10. Die Komplexe und ihre Folgen.....	24
1.1.11. Das menschliche Abwehrsystem.....	25
1.1.12. Der anfällige Wirt.....	26
1.1.13. Gingivitis-symptome im Überblick.....	28
1.1.14. Prävention.....	28
1.1.15. Therapie.....	29
1.1.16. Prognose.....	32
1.2. Die Nonipflanze <i>Morinda citrifolia</i> L.....	34
1.2.1. Historie und Nomenklatur.....	34
1.2.2. NONI in der heutigen Zeit.....	37
1.2.3. Wissenschaftliche Studien.....	38
1.2.4. Bestandteile des Saftes.....	39
2. Fragestellung	41
3. Material und Methoden	43
3.1. In vivo Versuche.....	43
3.1.1. In vivo I – Tag der Ausgangsuntersuchung (t ₀).....	43
3.1.2. In vivo II – Tag der Kontrolluntersuchung (t ₁).....	47
3.2. Der in vitro Teil.....	48
3.2.1. Anzucht bzw. qualitative sowie quantitative Analyse der entnommenen Mikroorganismen.....	48
3.2.2. Versuch zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) mit Nonisaft.....	49
3.2.2.a. Aerobe Bakterien mit nativem vs. neutralisiertem Nonisaft.....	49
3.2.2.b. Anaerobe Bakterien.....	49
3.2.2.c. Versuche mit <i>Candida</i> mit nativem vs. neutralisiertem Nonisaft.....	49

3.2.3. Agardiffusionstest mit Nonisaft.....	50
3.2.3.a. Aerob , direktes Aufpipettieren (nativ und gepuffert) und Filterplättchenmethode.....	50
3.2.3.b. Anaerobe Bakterien.....	50
3.2.3.b.i. Anaerob , direktes Aufpipettieren (Filterplättchenmethode).....	50
3.2.3.b.ii. Anaerob, modifiziert nach Mohtar.....	50
3.2.3.c. <i>Candida</i> mit Filterplättchen.....	51
3.2.4. Agardilution mit Nonisaft.....	51
3.2.4.a. Agardilution mit aeroben Keimen und nativem bzw. neutralisiertem Nonisaft.....	51
3.2.4.b. Agardilution mit anaeroben Keimen und nativem bzw. neutralisiertem Nonisaft.....	51
3.2.5. Agardiffusionstest mit Nonisaftkonzentrat.....	51
3.2.5.a. Versuche mit aeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat auf Filterplättchen.....	52
3.2.5.b. Versuche mit ASPO und Nonisaftkonzentrat direkt auf Filterplättchen.....	52
3.2.5.c. Versuche mit ASPO unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat.....	52
3.2.5.d. Versuche mit aeroben Bakterien unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat.....	52
3.2.5.e. Versuche mit aeroben Bakterien mit Nonisaftkonzentrat auf vorinkubierten Nährboden.....	52
3.2.5.f. Versuche mit <i>Candida</i> und Nonisaftkonzentrat direkt auf Filterplättchen gegeben.....	53
3.2.5.g. Versuche mit <i>Candida</i> und Nonisaftkonzentrat auf vorinkubierten Nährboden.....	53
3.2.5.h. Versuche mit <i>Candida</i> unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat.....	53
3.2.5.i. Versuche mit anaeroben Bakterien unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat.....	53
3.2.6. Agardilution mit nativem Nonikonzentrat versus neutralisiertem Nonikonzentrat.....	53
3.2.6.a. Versuche mit aeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat.....	54
3.2.6 b. Versuche mit <i>Candida</i> und Nonisaftkonzentrat.....	54
3.2.6.c. Versuche mit anaeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat.....	54
3.2.7. pH-Abhängigkeit-Test.....	54
3.2.7.a. Versuchsreihe zur Messung der Puffereigenschaft von NaCl Lösung.....	54
3.2.7.b. Versuchsreihe zur Messung der Puffereigenschaft von Bouillonlösung.....	55
3.2.7.c. Versuchsreihe zur pH-Messung des Nonikonzentrats.....	55
3.2.8. Anaerobes Wachstum im Flüssigmedium.....	55
3.2.9. PCR Versuch.....	55
3.2.10. IL-1 Analyse.....	55

4. Ergebnisse	56
4.1. Ergebnisse der in vivo Versuche	56
4.1.1. Ergebnisse der Versuche der Nonigruppe	56
4.1.2. Ergebnisse der Versuche der Kontrollgruppe	58
4.1.3. Ergebnisse (Statistik, unter Berücksichtigung beider Gruppen)	60
4.2. Ergebnisse der in vitro Versuche	62
4.2.1. Ergebnisse aus der Anzucht bzw. qualitativen sowie quantitativen Analyse der entnommenen Mikroorganismen	62
4.2.2. Ergebnisse aus den Versuchen zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) mit Nonisaft	63
4.2.2.a. Aerobe Bakterien mit nativem vs. neutralisiertem Nonisaft	63
4.2.2.b. Anaerob	63
4.2.2.c. <i>Candida</i> mit nativem vs. neutralisiertem Nonisaft	63
4.2.3. Ergebnisse aus dem Agardiffusionstest mit Nonisaft	64
4.2.3.a. Aerob, direktes Aufpipettieren (nativ und gepuffert) und Filterplättchenmethode	64
4.2.3.b. Anaerob	64
4.2.3.b.i. Anaerob, direktes Aufpipettieren (Filterplättchenmethode)	64
4.2.3.b.ii. Anaerob, modifiziert nach Mohtar	64
4.2.3.c. <i>Candida</i> mit Filterplättchen	65
4.2.4. Ergebnisse aus der Agardilution mit Nonisaft	65
4.2.4.a. Agardilution mit aeroben Keimen und nativem bzw. neutralisiertem Nonisaft	65
4.2.4.b. Agardilution mit anaeroben Keimen und nativem bzw. neutralisiertem Nonisaft	65
4.2.5. Ergebnisse aus dem Agardiffusionstest mit Nonisaftkonzentrat	65
4.2.5.a. Ergebnisse der Versuche mit aeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat auf Filterplättchen	65
4.2.5.b. Ergebnisse der Versuche mit ASPO und Nonisaftkonzentrat direkt auf Filterplättchen	65
4.2.5.c. Ergebnisse der Versuche mit ASPO unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat	66
4.2.5.d. Ergebnisse der Versuche mit aeroben Bakterien unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat	66
4.2.5.e. Ergebnisse der Versuche mit aeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat auf vorinkubierten Nährboden	66
4.2.5.f. Ergebnisse der Versuche mit <i>Candida</i> und Nonisaftkonzentrat direkt auf Filterplättchen gegeben	66
4.2.5.g. Ergebnisse der Versuche mit Nonisaftkonzentrat auf vorinkubierten Nährboden	67
4.2.5.h. Ergebnisse der Versuche mit <i>Candida</i> unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat	67

4.2.5.i. Ergebnisse der Versuche mit anaeroben Bakterien unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat.....	67
4.2.6. Ergebnisse aus der Agardilution mit nativem Nonikonzentrat versus neutralisiertem Nonikonzentrat.....	67
4.2.6.a. Ergebnisse der Versuche mit aeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat.....	67
4.2.6.b. Ergebnisse der Versuche mit <i>Candida</i> und Nonisaftkonzentrat.....	68
4.2.6.c. Ergebnisse der Versuche mit anaeroben Bakterien unter Nonisaftkonzentrat.....	68
4.2.7. pH-Abhängigkeits – Test.....	70
4.2.7.a. Versuchsreihe zur Messung der Puffereigenschaft von NaCl – Lösung.....	70
4.2.7.b. Versuchsreihe zur Messung der Puffereigenschaft von Bouillonlösung.....	70
4.2.7.c. Versuchsreihe zur pH-Messung des Nonikonzentrats.....	70
4.2.8. Anaerobes Wachstum im Flüssigmedium.....	70
4.2.9. Ergebnisse PCR Versuch.....	71
4.2.10. Ergebnisse IL-1 Analyse.....	72
5. Diskussion.....	75
6. Zusammenfassung.....	80
6.1. deutsche Zusammenfassung.....	80
6.2. englische Zusammenfassung.....	82
7. Literaturverzeichnis.....	84
8. Anhang.....	106
8.1. Tabellen.....	102
8.2. Abkürzungen.....	119
8.3. Abbildungen.....	120
8.4. Photos.....	132
Lebenslauf.....	153
Erklärung.....	154
Danksagung.....	155

1. Einleitung

1.1 Die Gingivitis

1.1.1. Epidemiologie und Historie

Die Gingivitis ist eine der häufigsten Erkrankungen des Menschen. Sie stellt die Entzündung des Zahnfleisches dar. Bereits im Milchgebiss lassen sich bei überwiegender Anzahl der Kinder die entsprechenden Zeichen feststellen. Prävalenz und Ausmaß der Gingivitis erreichen zu Beginn der Pubertät ein Maximum (bei Mädchen mit 11 Jahren, bei Jungen typischerweise 2 Jahre später). Im Unterschied zur Gingivitis sind bei der Parodontitis alle Anteile des Parodontiums (Gingiva, Desmodont, Wurzelzement, Alveolarknochen) mit inbegriffen ^[1]. Die Gingivitis-Frequenz erreicht nahezu 100 % der erwachsenen Bevölkerung ^[2]. Gingivitis, bzw. Parodontitis sind damit „Volkskrankheiten“. Fast jeder entwickelt im Leben eine mehr oder weniger starke Gingivitis oder Parodontitis.

Bei den Über-40-Jährigen gehen mehr Zähne durch Parodontitis verloren als durch Karies. Dieses ist oftmals dadurch begründet, dass die meisten vertikalen Knochendefekte vor der Erreichung des 40. Lebensjahres - insbesondere bei einer aggressiven Parodontitis- entstehen ^[3]. Die Folgen des Zahnverlusts, sind vor allem die zum Teil sehr kostenintensiven prothetischen Maßnahmen, die sich oft an eine parodontologische Behandlung anschließen. Erkenntnisse über die allgemeinmedizinischen Zusammenhänge haben ergeben, dass der Diagnose, Behandlung und vor allem der Vorbeugung dieser Erkrankung eine immer größere Bedeutung zugesprochen wird. Bereits im Altertum wurden entzündliche Prozesse in der Mundhöhle und Erkrankungen weiterer Organe im Körper in einen Zusammenhang gebracht. Schon Hippokrates beschrieb einen Fall, in dem ein Patient, der unter rheumatischer Arthritis litt, durch Extraktion eines infizierten Zahnes, und damit die Beseitigung einer Gingivitis, geheilt wurde ^[4].

In der Neuzeit machte Hunter chronische Entzündungen im Mund für viele systemische Erkrankungen verantwortlich ^[5]. In den 1920er Jahren war die Ansicht „lieber keine Zähne, als Sepsis im Mund“ weit verbreitet. Das führte, neben weiteren Faktoren, auch zur weitgehenden Zahnlosigkeit vieler Bevölkerungsschichten. Weitere Begründer dieser „fokalen Infektionstheorie“ sahen sich aber einer immer weiteren Kritik ausgesetzt, da es auch mehr und mehr Studien gab, die keinen derartigen Zusammenhang herstellen konnten ^[6]. Seit Anfang der 1990er Jahre fokussierte sich die zahnmedizinische Forschung erneut auf den Zusammenhang zwischen Zahnfleischerkrankungen (Parodontal - Erkrankung) und Systemerkrankungen, wie z.B. dem erhöhten Risiko von Frühgeburten bzw. Neugeborenen mit unterdurchschnittlichem Geburtsgewicht. Einige Studien belegen, dass das Risiko einer Frühgeburt oder der Geburt eines untergewichtigen Neugeborenen bei Frauen mit einer Parodontitis fast achtmal höher sei als bei Frauen mit gesunden Zähnen und Zahnfleisch. Diese neuen Ansätze wurden von Offenbacher 1996 unter dem Begriff der „periodontal medicine“

zusammengefasst und beschreiben die Einflüsse von Parodontopathien auf die systemische Gesundheit [7].

Die Mundhöhle verfügt über ein einzigartiges komplexes *Biotop*. In den ökologischen Nischen der Mundhöhlen siedeln unterschiedlichste Bakteriengemeinschaften. Vor allem in der subgingivalen Region sind oftmals Spirochäten und bewegliche Stäbchen vorhanden [8].

Man kennt in der Mundhöhle ca. 500 verschiedene Bakterienarten welche weitestgehend nicht parodontopathogen - also Gingivitis bzw. Parodontitis - auslösend sind [9]. Die Keime, die allerdings parodontopathogen sind, werden als Hauptleitkeime bezeichnet. Sie sind obligat oder fakultativ anaerobe, gramnegative, schwarzpigmentierte Bakterienarten wie der so genannte „Rote Komplex“ (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Tannerella forsythensis* = *Bacteroides forsythus*). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Subtyp B (neuerdings *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) und *Prevotella intermedia*, *Peptostreptokokkus micros*, *Fusobakterium nucleatum* sind weitere parodontopathogene Keime, die nicht dem Roten Komplex angehören. Diese Keime können sogenannte Cluster (Haufen) bilden, welche in ihrer Vergesellschaftung spezifisch sind für die entzündliche Gingivitis bzw. Parodontitis. Bereits 1889 wurde von Black beobachtet, dass Mikroorganismen klebrige Beläge bilden können, mittels derer sie sich an der Zahnoberfläche anheften. Für die auf den Zähnen haftenden Beläge wurde erstmals die Bezeichnung „Plaques“ verwendet [10].

1.1.2. Übersicht einiger wichtiger parodontopathogene Keime und Stadien

Tab. 1: Mikrobiologie des Parodonts (nach Darveau, Tanner & Page, 1997; Riviere, et al., 1997; Socransky, et al., 1998)

Gesundes Parodont	Gingivitis	Parodontitis	Parodontitis-Progression
- <i>Actinomyces sp</i> - <i>Streptococcus sp</i>	<u>Gelber Komplex:</u> - <i>Streptococcus sp</i> <u>Grüner Komplex:</u> - <i>Eikenella corrodens</i> - <i>Campylobacter sp.</i> - <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans a</i> - <i>Actinomyces sp.</i> - <i>Capnocytophaga sp.</i> - <i>Fusobacterium nucleatum</i> <u>Violetter Komplex:</u> - <i>Veilonella parvula</i> - <i>Actinomyces Odontolyticus</i>	- <i>Porphyromonas gingivalis</i> - <i>Bacteroides forsythus</i> - <i>Treponema denticola</i> <u>Oranger Komplex:</u> - <i>Prevotella sp.</i> - <i>Fusobacterium sp.</i> - <i>Campylobacter sp.</i> - <i>Eikenella nodatum</i> - <i>Streptococcus constellatus</i> - <i>PROS</i> - <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	<u>Roter Komplex:</u> - <i>Porphyromonas gingivalis</i> - <i>Bacteroides forsythus</i> - <i>Treponema denticola</i> - <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans d</i> - <i>PROS</i>

Aber auch an jedem gesunden Zahn bzw. Zahnfleisch findet sich begrenzt Plaque mit wenig virulenter Mischflora (grampositive, fakultative Anaerobier).

Nicht nur der Keimbefall ist ausschlaggebend für die Manifestation einer Gingivitis, auch die Immunreaktion des Wirtes wird in der heutigen Zeit mehr und mehr diskutiert. Das Prostaglandin E₂ (PGE₂) spielt bei der Entzündungsreaktion des Wirtes eine nicht unwesentliche Rolle, nicht zuletzt daher, da es auch Osteoklasten zur Knochenresorption aktivieren kann, und die Vasodilatation und Gefäßpermeabilität fördert ^[11]. Die PGE₂ –Menge im Sulkus-Exsudat und im gingivalen Gewebe konnte mit parodontalen Destruktionen in Verbindung gebracht werden ^[12, 13, 14, 15,16].

Schon lange ist durch Studien bekannt, dass die Gingivitis mit einem erhöhten Spiegel an Interleukin 1 (IL-1), Leukotrien B₄, Prostaglandin E₂, Thromboxan B₂ und Tumor Nekrose Faktor α (TNFα) korreliert ^[16].

Das IL-1 wird als der „Lymphozyten aktivierende Faktor“ angesehen, der auf T-Zellen wirkt. Damit kann er gleichermaßen als „den Abbau einleitender Faktor“ auf das parodontale Gewebe klassifiziert werden. Weitreichende Studien beweisen, dass es einen Zusammenhang zwischen Ausprägung der Entzündung des Zahnhalteapparates und der Konzentration lokaler Entzündungsmediatoren wie IL-1 und TNFα im gingivalen Gewebe und im Sulkus Exsudat gibt. Es gibt im entzündeten Gewebe eine höhere IL-1 Aktivität gegenüber dem nicht entzündetem Gingivagewebe ^[17, 18]. Dies gilt auch für IL-1β ^[19]. Bei dem IL-1 Gegenspieler, IL-1RN, ergab sich in entzündetem Gewebe eine deutliche Abnahme der Konzentration im Gegensatz zu nicht entzündetem Gewebe. Schließlich sei noch erwähnt, dass es Veröffentlichungen gibt, in denen gezeigt wird, dass es eine Verbindung zwischen bestimmten Genotypen des IL-1 Genclusters und einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Parodontitis gibt ^[20].

Ein nicht geringer Teil der deutschen Bevölkerung hat einen Interleukin Gen Polymorphismus ^[21] – den IL-1 Polymorphismus – durch den bei den betroffenen Patienten eine heftigere Immun – und Entzündungsreaktion auftritt als bei den Patienten ohne einen entsprechenden Polymorphismus. Durch beachtliche Fortschritte im Bereich molekularbiologischer wissenschaftlicher Untersuchungstechniken konnte man genetische Risikofaktoren genauer ermitteln und mit der Suche nach entsprechenden Genen beginnen. Dabei erschienen Gene, die an der Immunabwehr und/oder Entzündung beteiligt sind, insbesondere die für die Interleukine, als besonders wichtig ^[22, 23, 24, 25, 26].

Auch die Rolle des C-Reaktiven Proteins (CRP), das als ein Element der „akute Phase Proteine“ als Frühindikator einer Entzündung im Körper zu verstehen ist, wird in die Diskussion mit eingebunden ^[27]. Es wird in aktuellen Forschungen erarbeitet, ob es eine negative systemische Wirkung, im Rahmen einer Parodontopathie, entfalten kann. Auch die Aktivität der Metallmatrixproteine (Metallopeptidasen), die insbesondere Eiweisstrukturen des Körpers im Zug einer entzündlichen Reaktion abbauen, wird darüberhinaus diskutiert.

In neueren Studien wird auch der *Migration Inhibitory Factor* (MIF), der schon vor 40 Jahren als erstes Zytokin überhaupt in vitro isoliert wurde ^[28, 29] erwähnt, dem eine altersabhängige biologische Relevanz in der Entstehung von entzündlichen parodontalen Erkrankungen zugesprochen wird. MIF gilt heute als ein wichtiger Mediator von Entzündungs- und Immunantworten ^[30]. MIF liegt unter physiologischen Bedingungen bei (~3ng/ml) im Serum vor. Das entspricht der Menge des natürlichen Glukokortikoids Cortisol. MIF verhält sich ähnlich wie die Glukokortikoide, die nämlich bei Stress, Entzündung oder Infektionen deutlich zunehmen ^[31]. MIF wird mit vielen entzündlichen Krankheiten assoziiert ^[32]. Bei Patienten mit Hepatitis, Gastritis, Pankreatitis und inflammatorischen Darmkrankheiten ist die MIF Konzentration im Blut und im lokalen Gewebe signifikant erhöht ^[33]. Auch bei rheumatoider Arthritis und Glomerulonephritis ^[34] ist die Konzentration erhöht, wobei eine Korrelation zwischen MIF und PGE₂ bei Patienten mit rheumatoider Arthritis festgestellt wurde ^[35]. Ein Zusammenhang zwischen entzündlichen Veränderungen des Parodonts und dem MIF Spiegel im Serum wird angenommen.

1.1.3. Das Zahnfleisch- die Gingiva

Die Mundhöhle ist der Beginn des menschlichen Verdauungstraktes und im Inneren von Schleimhäuten ausgekleidet. Die Gingiva umgibt die Zähne und den Alveolarknochen und erstreckt sich bis zur mukogingivalen Grenze. Im Oberkiefer auf der palatinalen Seite besteht sie aus einem schmalen Rand, der in die Schleimhaut des harten Gaumens übergeht ^[36]. Die Histologie der Gingiva lässt sich folgendermaßen beschreiben: Sie besteht aus einem mehrschichtigen Plattenepithel ohne subkutane Schichten. Es gibt nur geringfügige Verhornungstendenzen. Der dreiecksförmige Bereich zwischen den Zähnen, ausgefüllt mit Zahnfleisch, wird Interdentalpapille genannt ^[37]. Zwischen dem Zahnfleisch und den Zähnen, lässt sich mit einem zahnärztlichen Instrument (Sonde) vorsichtig die Zahnfleischfurche (*Sulcus gingivae*) ertasten (sondieren). Der Gefäßplexus des Bindegewebes ist für die Sauerstoffversorgung, nutritiven Funktionen und immunologischen Aufgaben verantwortlich. Die mit den Venolen verlaufenden Lymphbahnen enden in den Lymphknoten ^[38]. Ist das Zahnfleisch keinerlei entzündlichen Tendenzen unterworfen, so beträgt die Sondierungstiefe 2mm.

Klinisch wird die gesunde Gingiva - d.h. das marginale Parodont - durch bestimmte Merkmale charakterisiert: die Girlandenform, die sich in Ausbildung von Interdentalpapillen zeigt, weiterhin sieht die Gingiva bei Nordeuropäern klassischerweise blass rosa aus. Eine orangenschalenähnliche Stippelung der Oberfläche, sowie eine gingivale Furche, die auf der Schmelzoberfläche die freie (marginale) von der befestigten Gingiva trennt sind charakteristisch. Die freie Gingiva überragt die Schmelz-Zement Grenze um 1- 2 mm ^[39]. Die dadurch entstandene kleine Einsenkung am Zahn von 0,1 bis 0,5 mm, wird als gingivaler Sulkus bezeichnet. (Abb. 1, Seite 11)

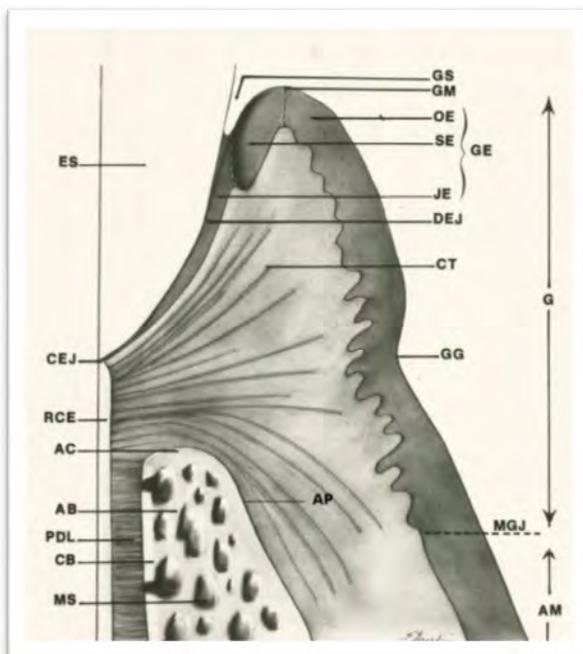


Bild 1 Klinisch gesunde Gingiva

1.1.4. Parodontalerkrankungen

Die Parodontalerkrankungen, zu denen auch die Gingivitis gehört, sind Erkrankungen des parodontalen Gewebes (Zahnhalteapparat), des sogenannten Parodontiums. Dieses ist das funktionelle Verankerungssystem des Zahnes mit seiner Umgebung, das aus folgenden Strukturen besteht:

- 1.) Zahnzement (*Cementum*),
- 2.) Zahnfleisch (Gingiva),
- 3.) Zahnfach (Alveolarknochen),
- 4.) Desmodont (Wurzelhaut),



Legende:

AB, Alveolarknochen; AC, Alveolarknochenkamm; AM, Alveolarschleimhaut; AP, Alveolarfortsatz; CB, kompakter Knochen des eigentlichen Alveolarknochens; CEJ, Schmelzzementgrenze; CT, Bindegewebe; DEJ, dentoepitheliale Verbindung; ES, Schmelzraum; G, Gingiva; GE, gingivales Epithel; GG, gingivale Furche; GM, Zahnfleischrand; GS, gingivaler Sulkus; JE, Saumepithel; MGJ, mukogingivale Grenzlinie; MS, Knochenmarkraum; OE, orales Gingivaepithel; PDL, Desmodont; RCE, Wurzelzement; SE, orales Sulkusepithel

Abb. 1 Schematische Darstellung der Gingiva

Jede pathologische Veränderung an einer der oben genannten Strukturen des Parodontiums, etwa an der Gingiva oder am Alveolarknochen, wird als Parodontalerkrankung klassifiziert. Diese kann u.a. entzündlicher oder traumatischer Natur sein.

In der Einteilung der Parodontalerkrankungen herrschte lange Zeit Uneinigkeit. Die erste Klassifikation stammte aus dem Jahr 1987, die durch die derzeit aktuelle aus dem Jahre 1999 abgelöst wurde^[40]. Diese wird heute von sämtlichen Fachgesellschaften genutzt. Die Arten der Parodontalerkrankungen lassen sich in 8 Hauptgruppen wie folgt gliedern: Gingivale Erkrankung (v.a. Gingivitis) , Chronische Parodontitis - (CP), Aggressive Parodontitis - (AP), Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung - (PS), Nekrotisierende Parodontalerkrankungen - (NP), Parodontalabszesse, Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen, Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände^[161, 162].

Die reine gingivale Erkrankung kann nach der Einteilung des „International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions“^[41], aufgrund folgender Faktoren entstehen:

Allen voran sei hier die Plaque induzierte gingivale Erkrankung genannt, die Gingivitis, die allein durch Plaque hervorgerufen wird, und die sich durch falsche oder schlechte Mundhygiene manifestieren kann.

Dieser Typ der Gingivitis ist der am häufigsten vorkommende und ist auch Gegenstand dieser Dissertation. Die Rolle von Plaque als primärer ätiologischer Faktor bei den meisten gingivalen Erkrankungen ist seit Mitte der 1960er- Jahre bekannt, wobei bakterielle Toxine, aber auch vom Wirtsgewebe freigesetzte Enzyme zu entzündlichen Reaktionen führen^[42]. Es ist dabei wichtig zu erwähnen, dass die Tendenz, eine Gingivitis zu entwickeln, von der frühen Kindheit bis zum Erwachsenenalter kontinuierlich ansteigt^[43, 44]. In experimentellen Gingivitisstudien konnten altersbedingte Unterschiede festgestellt werden, da die Plaqueansammlung bei den älteren Probanden signifikant größer war^[45] und das Bluten nach Sondieren sich schneller entwickelte^[46, 47]. Trotz des unspezifischen klinischen Erscheinungsbildes kann bezüglich Ausprägung und Ausdehnung der Gingivitis beobachtet werden, dass eine individuelle Anfälligkeit durch verschiedene Faktoren moduliert werden kann^[48].

Weitere Möglichkeiten der Entstehung einer Gingivitis seien der Vollständigkeit halber genannt: Gingivale Erkrankungen, die durch systemische Faktoren modifiziert sind aufgrund hormoneller Einflüsse (Pubertät, Menstruation, Schwangerschaft)^[49, 50, 51, 52]. Aufgrund einer Hormonumstellung ist das Bindegewebe nicht mehr so fest und es lockert sich, so dass Mundhöhlen - Bakterien in die Tasche eindringen können. Die Schwankungen im Hormonhaushalt können eine plaquefreie gesunde Gingiva nicht beeinflussen, sondern lediglich eine bestehende Gingivitis modulieren^[53, 54]. Auch Diabetes mellitus^[55] kann für Gingivitis ein auslösender Faktor sein, zumindest ist der Pathomechanismus auch hier seit längerem bekannt^[56, 57, 58]. Systemische Erkrankungen wie Neutropenie^[59], Leukämie^[60] und eine Infektion mit dem HI-Virus (AIDS)^[61], die mit einer verminderten Abwehrlage des Organismus einhergehen, zeigen ein vermehrtes Auftreten oraler Erkrankungen und auch eine verstärkte Tendenz zu einer Entzündung der Gingiva. Es können auch gingivale Erkrankungen durch Medikationen entstehen (Phenytoin oder orale Kontrazeptiva)^[62].

Bei Betrachtung von Studien, die sich mit Rauchern im Zusammenhang mit parodontaler Gesundheit beschäftigten ^[63, 64, 65, 66, 67, 68], zeigte sich, dass Raucher ein um das 2.82-fach erhöhtes Risiko für progressive Parodontaldestruktion haben, obwohl sich die Plaqueakkumulation und -Zusammensetzung im gesunden Parodontium oder unter Gingivitis-Bedingungen zwischen Rauchern und Nichtrauchern nicht unterscheiden ^[69]. Es sind natürlich auch gingivale Erkrankungen durch Mangelernährung möglich (Vitamin C-Mangel u.a.).

Schließlich können gingivale Erkrankungen viraler Genese (alle Formen der Herpes-Infektionen) oder gingivale Pilzkrankungen (*Candida*, Histoplasmose u.a.) ebenso ein klinisches Bild der Gingivitis herbeiführen.

Gingivitiden können natürlich auch multifaktoriell bedingt auftreten, so dass eine Reihe der oben genannten Gründe zu einem entsprechend kumulierteren klinischen Bild führen.

Für die Einordnung dieser Arbeit ist vor allem die folgende Einteilung angebracht: Die Plaque-induzierten Gingivitiden sind vor allem von den nicht durch Plaque induzierten gingivalen Erkrankungen abzugrenzen.

1.1.5. Pathogenese der Gingivitis

Die Entstehung plaqueinduzierter Parodontalerkrankungen ist auf die entzündliche Reaktion des marginalen Parodonts auf die mikrobielle Plaque zurückzuführen. Nach spätestens 21 Tagen ungehinderter Plaqueakkumulation entwickelt sich eine Gingivitis. Persistiert eine Gingivitis, kann der Zustand exazerbieren, und es können Zahnfleischtaschen entstehen, sowie entzündliche Situationen auf den Kieferknochen, die Wurzelhaut und das Zement übergreifen. Dann spricht man von der eigentlichen Parodontitis. Damit hat die Entzündung auf den Zahnhalteapparat übergreifen, und es kommt zu einem Attachmentverlust und letztlich zum Zahnverlust ^[70]. Die Parodontitis unterscheidet sich damit im Wesentlichen von der Gingivitis, indem röntgenologisch ein Knochen- bzw. Gewebsabbau festzustellen ist. Eine weitere Nichtbehandlung führt meistens unweigerlich zum Verlust der betroffenen Zähne ^[71]. Es ist aber nicht zwingend, dass aus jeder Gingivitis eine Parodontitis wird ^[72]. Gerade bei Kindern und Jugendlichen kann sich eine Gingivitis über Monate manifestieren, ohne dabei auf andere Strukturen überzugreifen und damit zur Parodontitis zu werden. Hierbei werden das unspezifische und das spezifische Immunsystem diskutiert. Die erste Abwehrachse (das unspezifische Immunsystem) und die zweite Abwehrachse (das spezifische Immunsystem) entscheiden darüber, ob sich eine Gingivitis zu einer Parodontitis verschlimmert und grenzen damit die Stadien voneinander ab. Wird die erste Achse nicht überschritten, so verschlimmert sich die Gingivitis nicht. Bei der Gingivitis und bei der Parodontitis werden aus den in dem Biofilm beheimateten Bakterien Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte freigesetzt, die das körpereigene Immunsystem stimulieren, mit dem Ziel die Bakterien zu beseitigen. Die Entzündungsreaktion auf Plaque kann individuell unterschiedlich sein und des Weiteren von zahlreichen Faktoren (z.B. systemischen, genetischen, metabolischen oder umweltbedingten Faktoren) abhängen ^[48]. Die Immunantwort ist demgemäß ein sehr komplexes Geschehen,

bestehend aus einer Kaskade von Aktionen und Reaktionen, bei der verschiedenste Entzündungssubstanzen und Zellen mitbeteiligt sind. Während dieses Prozesses werden u.a. Enzyme gebildet, die die Bakterien beseitigen sollen. Dies führt zur Umprogrammierung der Funktionen der menschlichen Zellen des Entzündungsgebietes und damit zur Zerstörung des parodontalen Eigengewebes. Die Zellen im Entzündungsgebiet werden auf Gewebedestruktion umprogrammiert unter der Vorstellung, den Zahn, der ja den Anheftmechanismus der Bakterien darstellt, abzustößen, indem die Parodontalstrukturen abgebaut werden, woraufhin der Zahn ausfällt und damit die Entzündung beseitigt wird. Es gibt allerdings eine Reihe von Patienten, bei denen parodontal pathogene Keime und damit eine Gingivitis vorhanden sind, aber ohne dass jemals der Zustand einer Parodontitis erreicht wird (die erste Achse der Abwehr wird nicht überschritten).

Der negative Erfolg des Voranschreitens ist der Verlust von Bindegewebe und Knochen. Klinisch drückt sich dieses entzündliche Geschehen in Zahnfleischbluten und Taschenbildung aus, welches primär das Ergebnis der Gingivitis ist. Verschlimmert sich der Zustand weiterhin, dann kommt es zum Zurückweichen des Zahnfleisches und schließlich zur Lockerung und Verlust der Zähne, so dass man hier von einer marginalen Parodontitis im eigentlichen Sinne spricht, die man je nach Verlaufsgeschwindigkeit in eine aggressive oder eine chronische Verlaufsform einteilen kann ^[40].



- Starke Blutungen zwischen den Zähnen (Interdentalraum)
- Ulzeration zwischen 42 und 43 gut sichtbar

Bild 2. Ausgeprägte Gingivitis mit ulzeröser Tendenz

Der röntgenologische Unterschied zwischen einer Gingivitis und einer marginalen Parodontitis ist der bei der marginalen Parodontitis vorkommende, im Röntgenbild nachweisbare Knochenabbau (Attachementverlust) ^[73]. Bei der reinen Gingivitis kann man jedoch noch keinen Knochenabbau feststellen ^[74].



- Ursprünglicher Verlauf des Knochens im Gesunden (blau).
- Verlauf des Knochens bei Parodontitis (orange).

Bild. 3 Röntgenbefund bei einer marginalen Parodontitis

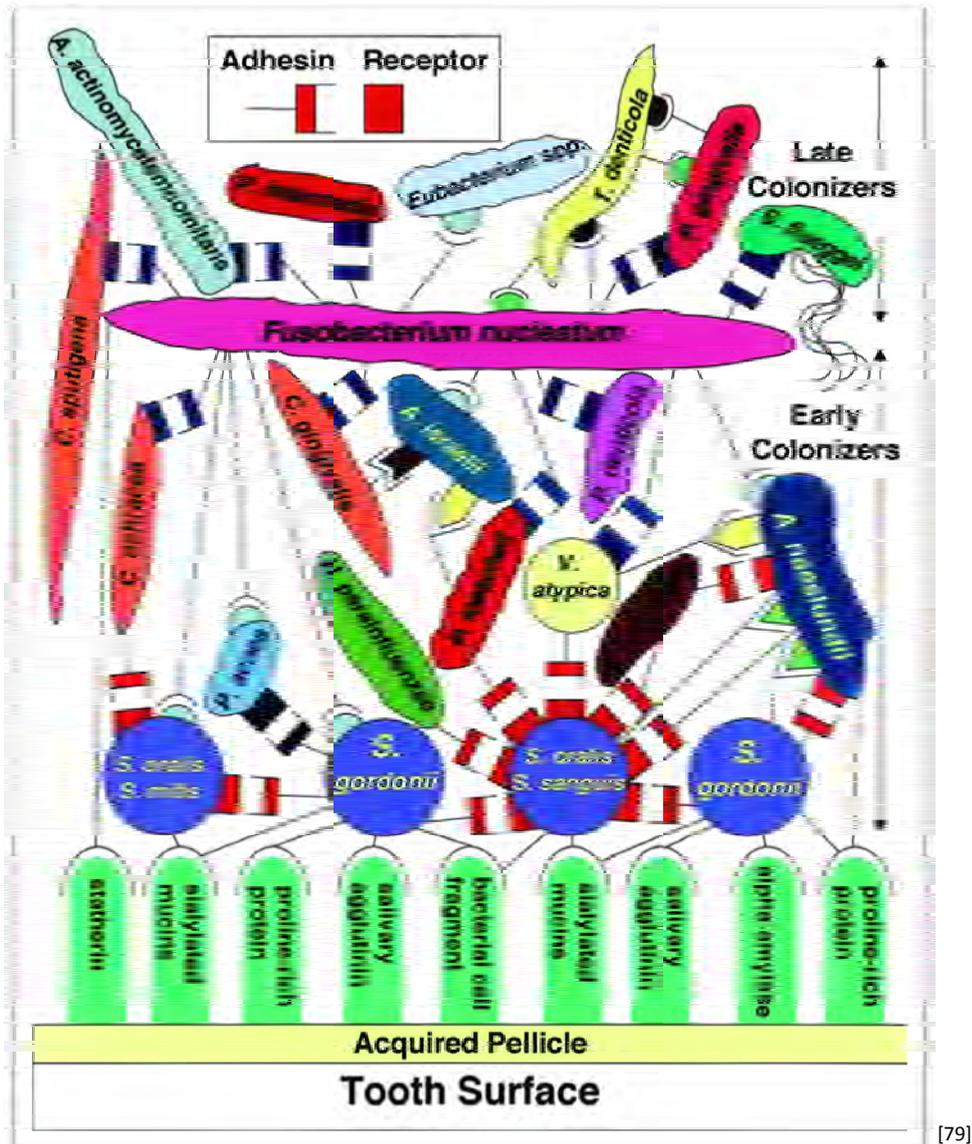
Die Gingivitis (Zahnfleischentzündung) ist Gegenstand der Arbeit und kann durch verschiedenste Faktoren hervorgerufen werden. Die häufigste Möglichkeit ist eine durch Zahnbelag ausgelöste Gingivitis. Dieser Belag ist zäh an den Zahn anhaftend, und er wird auch Biofilm genannt.

1.1.6. Der Biofilm (Plaque)

Biofilme sind ubiquitär und kommen in Gesteinen, U-Booten, Raumschiffen, Pflanzen, Tieren und insbesondere auf Schleimhäuten vor. Sie bestehen aus einem Film (Schleimschicht), in dem die Bakterien eingebettet sind ^[75]. Der Biofilm besteht neben den in ihm existierenden Bakterien hauptsächlich aus Wasser. Die Bakterien scheiden permanent Substrate aus. Im Falle der parodontopathogenen Bakterien sind dies überwiegend extrazelluläre Polysaccharide, die mit dem Wasser zusammen ein Hydrogel bilden (Matrix). Die Umgebung der im Biofilm ansässigen Bakterien ist grundsätzlich anders, als die Umgebung von freien Bakterien in Suspension ^[76, 77]. Die Matrix hat für die Bakterien überlebenswichtige Aufgaben: Erstens stellt sie eine Ernährungsgrundlage für die Bakterien dar, zweitens ist sie ein mechanischer Schutz gegen ein Durchmischen, das die Bakterien töten würde, drittens verhindert sie das Wegspülen der von den Bakterien gebildeten extrazellulär liegenden Enzyme. Sie können als eine geschützte Form des mikrobiellen Wachstums angesehen werden, die die Überlebensfähigkeit der Mikroorganismen erhöht und so im Laufe der Evolution einen Selektionsvorteil darstellt ^[78].

Primär auslösendes Agens der Gingivitis und Parodontitis ist der mikrobielle Biofilm. Dieser ist verantwortlich für die marginale Entzündung. Die totale Plaquefreiheit ist folglich ein utopisches aber anzustrebendes Ziel.

Die Folgen des Biofilms für den Patient im Alltag: Für jeden Patienten sollte es Ziel sein, einen maximal guten Plaqueindex zu erreichen (keine Plaque). Ohne die Mikroorganismen gäbe es keine Plaque und damit keine Gingivitis bzw. Parodontitis. Andererseits führt aber die Anwesenheit der Bakterien nicht immer zu einer Gingivitis. Der Patient (Wirtsorganismus), sein Immunstatus - genauer dessen Antwort auf den Infekt - sind ausschlaggebend für die Entstehung einer Gingivitis. Wie bereits beschrieben, kann der Gingivitis eine Parodontitis folgen: bei der Parodontitis handelt es sich meist um ein schubweise verlaufendes Geschehen, welches vorwiegend bei Erwachsenen auftritt, und nur selten schmerzhaft ist (daher sind auf die Gingivitis bezogen die klassischen Zeichen einer Entzündung, *Rubor, Calor, Tumor, Dolor* und *functio laesa* nur begrenzt anwendbar) und führt, von den Betroffenen zumeist unbemerkt, erst nach Jahren zu Zahnlockerungen. Der Zahnfleischesaum bietet dabei für Bakterien einen relativen Schutz vor der Selbstreinigung der Mundhöhle wie z.B. durch Zunge und Speichel. Beim Gesunden garantiert das sogenannte Saumepithel durch seine Anhaftung am Schmelz eine kontinuierliche, schützende Oberfläche zwischen Zahnfleisch und Zahn.



[79]

Abb. 2 Die Formation eines ausgereiften Biofilms

1.1.7. Die Abwehrmechanismen der Gingiva

Grundsätzlich bietet die Mundhöhle den Bakterien angenehme Lebensbedingungen: warmes (ca. 36 ° C), feuchtes Milieu, wo häufiger Nahrungsnachschub gewährleistet ist und gute Oberflächen zum Anhaften vorhanden sind.

Der Schutz der Gingiva vor mechanischen, thermischen und chemischen Insulten wird gewährleistet durch die feste Konsistenz des supraalveolären Faserapparates und die Hornschicht des Gingivaepithels.

Die spezifischen Kompartimente der peripheren Infektionsabwehr der Gingiva schützen zumeist wirkungsvoll vor Bakterieninvasion: Der Schutz gegen bakterielle Infektion wird durch die epitheliale und die bindegewebige Struktur der Gingiva gewährleistet, ebenso ist das Saumepithel von Bedeutung, welches zwar nicht verhornt ist, aber wegen seiner hohen

Umsatzrate und der Anwesenheit von vielen Leukozyten der bakteriellen Invasion entgegentreten kann.

Die *Lamina Propria* der Gingiva stellt humorale und zelluläre Immunkomponenten parat, und entzündliche Zellinfiltrate in der Gingiva schützen vor Abbau des Zahnhalteapparates.

Hier seien weitere Abwehrmechanismen, die einer Kolonisierung entgegenwirken, genannt: der Speichelfluss, die persönliche Mundhygiene, die Selbstreinigung während des Kauens und ein aus der gingivalen Tasche gerichteter Fluss des entzündlichen Gingivaexsudats.

1.1.8. Plaqueentwicklung und Stadien

Die Bildung der Plaque als Initiator von Gingivitis und Parodontitis lässt sich in mehrere Phasen einteilen ^[80, 81].

Man unterscheidet grundsätzlich die supragingival liegende Plaque von der subgingival liegenden. Als „Mediator“ der Plaqueentwicklung (1. Phase) dient ein schlanker, zellfreier, organischer, sich an die Zähne anlagernder Film. Er wird auch „acquired pellicle“, oder „Pellicle“ genannt ^[82]. Die Bakterienspezies, welche sich an das „Pellicle“ anheften (adhärieren), wechselt im zeitlichen Verlauf des Plaquewachstums. Nach einer gründlichen Zahnreinigung kommt es ca. zwei bis vier Stunden später, zur Anhaftung von grampositiven Bakterien an das „Pellicle“ (2.Phase). Bis zum siebten Tag hingegen sind mehr und mehr gramnegative Bakterien in der Plaqueflora (3.Phase) ^[83, 84, 85].

Schließlich, ab der zweiten Woche, hat die Plaque dann eine komplexe Struktur (4.Phase). Die Bakterien in der Plaque sind ab jetzt eine koordinierte, räumlich organisierte und metabolisch abgestimmte mikrobielle Gemeinschaft ^[86].

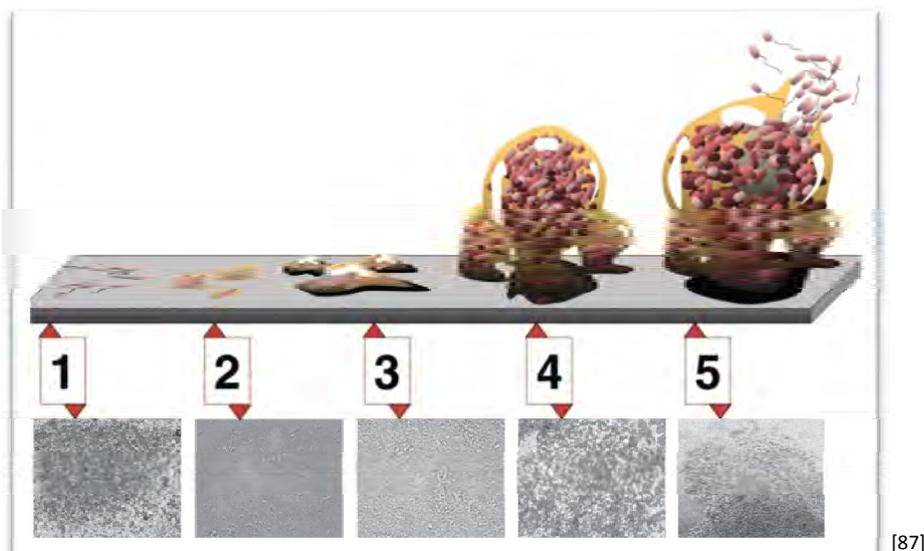


Abb. 3 Entwicklung eines Biofilms

1. Bakterien, v.a. *Streptococcus-sp.* und *Actinomyces-sp.*, adhären nach Zahnreinigung an das acquired pellicle.
2. Weitere Bakterien wie *Fusobacterium nucleatum* kommen hinzu.
3. Es entstehen Mikrokolonien. Streptokokken bilden Polysaccharide.
4. Einzelne Mikrokolonien fügen sich zu Komplexen zusammen.
5. Die gereifte Plaque fungiert als Gesamtorganismus.

Diese Schritte werden nun im Folgenden genau erläutert:

Nach zwei bis vier Tagen der Plaqueentstehung verändert sich das Saumepithel und der darunter liegende Gefäßplexus. Zu diesem Zeitpunkt erscheint die Gingiva klinisch noch völlig gesund, lediglich eine erhöhte Fließrate der Sulkusflüssigkeit und eine beginnende Blutungsneigung bei Sondierung sind feststellbar. Die Ursache für diese Veränderungen ist die inflammatorische, exsudative Immunantwort auf die Bakterien und deren Stoffwechselprodukte^[88]. Pathohistologisch hat man den Nachweis einer "Initialen Läsion". Dies ist durch eine Steigerung der Gefäßwandpermeabilität und den Austritt von Serum durch das aufgelockerte Saumepithel ersichtlich. Manche Autoren sprechen hier von einer „Initialen Gingivitis“. Diese erste Besiedlung erfolgt vorwiegend durch *Streptococcus*-sp. und *Actinomyces*-sp., gefolgt durch gram-negative saprophile *Capnocytophaga*-sp. und gram-negative Anaerobier wie *Fusobacterium nucleatum* (*F.n.*)^[8,89] wobei *F.n.* bei der folgenden Entstehung des komplexen Biofilms eine Mediatorrolle einzunehmen scheint^[90].

Zu diesem Zeitpunkt entstehen die Mikrokolonien: Viele Streptokokken bilden Bakterien schützende Polysaccharide (Dextrane, Lävane). Es entsteht nach und nach der Biofilm (attached Plaque). Mehrere Mikrokolonien aggregieren zu Komplexen. Anschließend kommt es zum Plaqueswachstum: Im Biofilm kommunizieren die Mikroorganismen unter- bzw. miteinander, sie tauschen Virulenzfaktoren und Resistenzfaktoren untereinander aus. Ab jetzt fungiert die Plaque als ein Gesamtorganismus. In dieser frühen Phase der Läsion etabliert sich eine chronische Gingivitis ohne Vorhandensein von echten Zahnfleischtaschen, obwohl es zu einem Abbau kollagener Fasern kommt^[91, 92]. Es sind vermehrt polymorphkernige Granulozyten (PMN) sowie Makrophagen im veränderten Saumepithel und Bindegewebe zu finden.

Nach vier bis sieben Tagen kommt es zu einem verstärkten Erscheinungsbild der Frühläsion. Ein erhöhtes Bluten auf Sondierung ist jetzt messbar. Pathohistologisch zeigt das Saumepithel eine zunehmende laterale Proliferation und es kommt zu einer deutlichen Kollagenzerstörung. Eine Vaskulitis mit Austritt von Serumproteinen, Migration von polymorphkernigen Granulozyten (PMN) durch das Gewebe, die Ausbildung eines von T- Lymphozyten dominierten Infiltrats sowie Fibroblastenveränderungen sind weitere Kennzeichen dieses Stadiums^[70, 93].

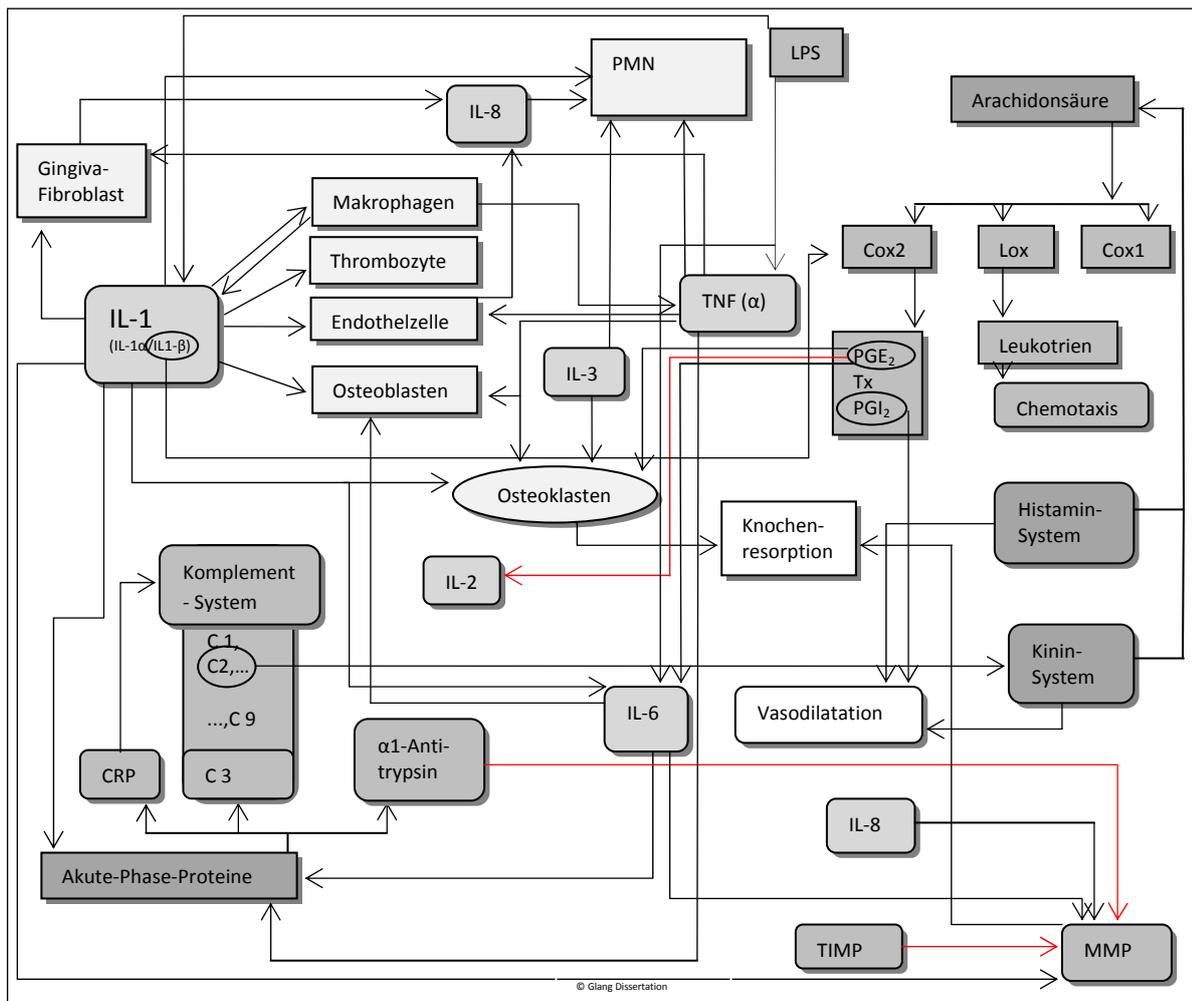
Wenn die Plaqueakkumulation zwei bis drei Wochen anhält, dann kommt es klinisch zur Manifestation der Hauptsymptome von Entzündung, Rötung und Schwellung im Gewebe. Diese sind auf die zunehmende Permeabilität des Gewebes, erhöhten Austritt von Proteinen ins Interstitium und einer erhöhten Dilatation, gefolgt von der besseren Vaskularisierung der Gefäße zurückzuführen. Man kann jetzt am Patienten beobachten, dass eine erhöhte Fließrate des Gingivaexsudates vorliegt, darüberhinaus spricht man jetzt von der „frühen Läsion“, welches Zeichen der Immunreaktion gegen die pathogenen Keime sind. Dieses Stadium wird auch als „Frühe Gingivitis“ bezeichnet: Ab jetzt nehmen Anaerobier stark zu. Stoffwechselprodukte insbesondere abgestoßene Zellwandbestandteile (z.B. Lipopolysaccharide-LPS) aktivieren die Wirtsabwehr. Bakterien sind jetzt vor Fresszellen, den Polymorphkernigen neutrofilen Granulozyten (PMN), und Antibiose weitestgehend geschützt.

Makrophagen werden nach Kontakt mit LPS zu Effektorzellen: sie sezernieren Prostaglandin E₂, proinflammatorische Zytokine, Chemokine sowie Metallmatrixproteinasen. Die proliferierenden Bakterien vermehren sich vor allem in dem oben genannten Zeitraum von zwei bis drei Wochen vertikal zur Zahnoberfläche und bilden räumlich geordnete „Corn cob“-artige Strukturen^[94] durch Koaggregation^[95]. Während der Entwicklung der Plaque steigt neben der absoluten Keimzahl der relative Anteil gram-negativer Bakterien von etwa 15% der Gesamtflora an gesunden Stellen^[96] auf etwa 50% bei etablierter Gingivitis an^[96, 209].

Bei einer etablierten Gingivitis sind insbesondere die folgenden Keime des Orangenen Komplexes vermehrt anzutreffen: *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum* und *Fusobacterium periodontium* steigen bei einer Gingivitis massiv an^[98]. (Tab. 1, Seite 6)

Die supragingivale Plaque breitet sich in diesem fortgeschrittenen Stadium in subgingivaler Richtung aus. Durch die vielen Bakterien bzw. deren Metaboliten wird das Immunsystem, insbesondere die PMN, provoziert, einen Leukozytenwall gegen die Bakterien zu bilden, der die erste Achse der Immunabwehr darstellt. Durch die nun ödematöse Schwellung der Gingiva und die Vertiefung des *Sulcus gingivae*, die durch die supragingivale Plaque hervorgerufen wird, entsteht ein subgingivaler Bereich. Hält die erste Achse der Immunabwehr und damit der Leukozytenwall gegen die Bakterien, so persistiert der Zustand der reinen Gingivitis, und es kommt nicht zur Parodontitis. Für die Ausbreitung von Bakterien ist der subgingivale Bereich für viele Bakterien optimal. Im subgingivalen Bereich herrschen gänzlich andere Bedingungen, als im Supragingivalen. Im subgingivalen Bereich herrschen ein niedriger Sauerstoffpartialdruck (etwa 13 mmHg) und ein niedriges Redoxpotenzial. Dort ist der Schutz vor Mundhygienemaßnahmen und Spülwirkung des Speichels schlechter, und daher breiten sich dort die Keime aus, die nicht auf Oberflächen haften: allen voran bewegliche Spirochäten. Beziehungen zwischen parodontal pathogenen Keimen und „nützlichen“ Bakterien haben eine hohe Bedeutung bei der Besiedlung des subgingivalen Raumes.

Das entzündliche Gingivaexsudat enthält essentielle Wachstumsfaktoren für zahlreiche Parodontopathogene. Bakterielle Bestandteile und Metaboliten diffundieren in das parodontale Gewebe und lösen dort eine gingivale Entzündung aus: zu diesen Metaboliten gehören u.a. die teilweise oben stehenden Peptide wie das N-Formyl- Methionyl-Leucyl-Phenylalanin (FMLP) und außerdem weiterhin die Lipopolysaccharide (LPS, Endotoxin) gram-negativer Bakterien^[99]. Saumepithelzellen reagieren auf diesen „Angriff“ mit der Einleitung der Entzündungsreaktion. Diese zeichnet sich u.a. durch Plasmaproteinsekretion, Permeabilitätszunahme der Saumepithelgefäße und Verlust des perivaskulären Kollagens aus. Der Pathomechanismus läuft auf Basis der Zytokine durch die Bildung und Sezernierung von Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-8 (IL-8), Tumor - Nekrose - Faktor α (TNF α) und Arachidonsäure - Metaboliten ab: allen voran das Prostaglandin E₂ (PGE₂), das hauptsächlich für die Thrombozytenaggregation, Vasodilatation, Osteoklastenstimulierung verantwortlich ist. Dieser Prozess zeichnet sich auch durch die Aktivierung von gewebsabbauenden Metallmatrixproteinen (MMPs) aus^[100, 101, 102].



Schwarze Linien: Stimulation
 Rote Linien: Inhibition

Abb. 4 Stark vereinfachtes Schema der komplexen Abläufe bei einer Entzündung

Zudem kommen Mediatoren wie Histamin und Serotonin (stimulieren u.a. eine Vasodilatation) ins Spiel, sowie Plasmaproteine (Kinin und Komponenten des Komplement-Systems). Die Komplementsystem Aktivierung kann entweder über den klassischen Weg durch Antigen-Antikörperkontakt und / oder über den alternativen Pfad aktiviert werden (durch die LPS der Membran der Bakterien). Eine Schlüsselrolle nimmt das C3 ein. Durch C3 Konvertase wird C3 in C3a und C3b gespalten. C3a aktiviert C5, das in C5a und C5b gespalten wird. C5a ist ein chemotaktischer Faktor für PMN. C5a und C3a fördern die Freisetzung von Histamin und Leukotrien (welches u.a. die Gefäßpermeabilität erhöht). Ebenso fördert es die Prostaglandinfreisetzung (welches eine Vasodilatation hervorruft). Schließlich verursacht die Bildung von C8a und C9 die Entstehung des Membran – Attackierungs – Komplexes, der die Bakterienzellwand angreifen kann.

Diese Stoffe aus bakterieller oder epithelialer Herkunft diffundieren nun in das parodontale Bindegewebe ^[103] und führen dort zur Erhöhung der Entzündungsreaktion,

indem sie dort wiederum ortsständige Makrophagen, Fibroblasten und perivaskuläre Mastzellen zur weiteren Freisetzung proinflammatorischer Substanzen wie IL-1, Prostaglandinen und MMPs stimulieren.

Hierdurch entsteht ein chemotaktisch wirksamer Gradient für die „Anziehung“ von Leukozyten (insbesondere PMNs), die aus den Blutgefäßen des parodontalen Gewebes in das Entzündungsgebiet eintreten ^[104]. Die dafür notwendige Aktivierung der Endothelzellen und somit die Expression der für die Extravasation der Leukozyten (hauptsächlich polymorphkernige neutrophile Granulozyten, PMN) erforderlichen Adhäsionsmoleküle kann entweder direkt durch die LPS oder indirekt über stimulierte Monozyten erfolgen. Dem für sie spezifischen Gradienten von Chemokinen - wie Komplementkomponente C5a, freigesetztes Leukotrien B₄ aus den neutrophilen Granulozyten und chemotaktische Zytokine (Chemokine) wie IL-8 – folgend, ^[105] wandern die PMN schließlich durch das Saumepithel hindurch und bilden eine Blockade zwischen der apikalen Plaque und dem parodontalen Gewebe ^[106].

Nach der Migration schließlich wandern die neutrophilen Granulozyten in das Entzündungsgeschehen und starten die Phagozytose der Bakterien und deren Produkte.

Die Degradation der extrazellulären Matrix erfolgt hauptsächlich durch verschiedene MMPs unterschiedlichen Ursprungs ^[107]. MMP-8 und MMP-9 stammen aus den Granula der PMN ^[108] und sind für einen großen Teil der Degradation verschiedener Kollagene der extrazellulären Matrix in Gingivitis und Parodontitis verantwortlich ^[109]. Auch Keratinozyten, Fibroblasten, Endothelzellen und Makrophagen können verschiedene MMPs freisetzen, wobei die Stimulation sowohl durch Metabolite der Plaque als auch durch Zytokine und Wachstumsfaktoren wie IL-1, TNF α und TGF α erfolgt.

Klinisch ist hier nun deutlich eine Entzündungsreaktion des Zahnfleisches zu erkennen.

Neue Bakterien aus dem Speichel besiedeln jetzt die Oberfläche und die Plaque, während die locker anhaftenden Bakterien weggespült werden können.

In diesem Zustand sind die in der Plaque vorhandenen Bakterien nur noch mechanisch entfernbar (Zähneputzen).

Etablierte Gingivitis: Es kommt nach einiger Zeit der Plaqueanheftung (über den Zeitraum von 3 Wochen hinaus) zu manifesten Läsionen. Hier entsteht auch die gingivale Tasche. Diese hat folgende Charakteristika: Es reißt das Saumepithel auf, und die Saumepithelzellen degenerieren zusehends. Es kommt zum Verlust der biologischen Verbindung zwischen Saumepithel und Schmelzoberfläche, schließlich erfolgt eine Metaplasie hin zum Taschenepithel. Jetzt kommt es zur Vermehrung von weiteren Bakterien in der Tasche, und es etabliert sich eine neue subgingivale Mikroflora. Die Sekretionsprodukte der Bakterien haben einen entscheidenden Einfluss auf die Weiterentwicklung der Tasche bzw. des Bindegewebes. Fast jeder erwachsene Mensch hat die Zeichen einer etablierten Gingivitis. Ein histologisches Korrelat sieht folgendermaßen aus: Es sind Entzündungszellen erkennbar mit einem hohen Anteil an Plasmazellen und feststellbarem Kollagenverlust.

Eine Proliferation des Gewebes sowie Immunglobuline im Bereich des Interstitiums sind zu erkennen.

Die Gingivitis ist im Sinne der Zustände in zwei Gruppen unterteilbar:

- a) in die persistierende meist unabhängige, nicht weiter fortschreitende Läsion, oder die
- b) Vorstufe von einer marginalen Parodontitis.

Beide Formen sind klinisch nicht voneinander abgrenzbar.

Die persistierende Gingivitis bleibt häufig sehr lange stabil. Es herrscht hier eine Balance zwischen bakterieller Belastung des Wirtes und der immunologischen Abwehr desselben. Hier ist die erste Abwehrachse stabil. In Fällen der Disbalance kommt es zur marginalen Parodontitis.

Fortgeschrittene Läsion: Ab hier wird von einer marginalen Parodontitis gesprochen. Die permanente Belastung des Wirts mit subgingivalen Keimen lässt nach einiger Zeit die Abwehrmechanismen kollabieren. Es kommt zu weitergehenden Gewebsverlusten (Attachmentverlusten). Gehen diese über die Schmelz-Zementgrenze hinaus, so spricht man von einer marginalen Parodontitis.

1.1.9. MIF, PGE₂ und weitere Zytokine bei Gingivitis bzw. Parodontitis

MIF fördert direkt oder indirekt die Synthese oder Freigabe einer großen Anzahl von proinflammatorischen Molekülen. Dazu gehören u.a. die bedeutsamen Zytokine wie TNF α , IFN γ , IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8 [110, 111], Stickoxid [112] und einige MMPs [113]. MIF verstärkt die Cyclooxygenase-2-Reaktion und fördert somit die Produkte des Arachidonsäurekaskade wie z.B. Prostaglandin E₂ [114]. Die MIF-Sekretion ihrerseits wird über bakterielle Endo- und Exotoxine, TNF α , IFN γ , IL-5 und C5a stimuliert.

An dieser Stelle sei noch einmal die Wichtigkeit der Arachidonderivate unterstrichen: Viele Studien belegen die großen Einflüsse der Arachidonsäureprodukte auf die Gingivitis: vor allem sind es die Prostaglandine, die einen starken Einfluss auf die Gewebeerstörung im Rahmen entzündlicher Parodontalerkrankungen haben [115, 116]. Allen voran das Prostaglandin E₂ (PGE₂) ist in entzündetem parodontalen Gewebe sowie in der Sulkusflüssigkeit stark erhöht [117, 118, 119, 212].

Albers und Löning haben 1979 schon herausgefunden, dass eine erhöhte Prostaglandinkonzentration bei Gingivitis vorliegt. Wiederum eine Senkung des Prostaglandinspiegels konnte man bei den Patienten mit Gingivitis durch eine Verabreichung einer Mundspüllösung mit 0,1%-tiger Acetylsalicylsäure (ASS) über fünf Tage erreichen. Diese Art der ASS-Therapie wäre aber mit einigen Nebenwirkungen verbunden (z.B. gastrointestinale Blutungen). Eine längerfristige Anwendung wäre allenfalls nur dann gerechtfertigt, wenn die positiven Effekte die Risiken überwiegen.

Grundsätzlich wäre eine reine lokale Applikation der NSAR möglich, da die Wirkstoffe lipophil sind und daher vom gingivalen Gewebe absorbiert werden könnten [120].

In weiteren Gingivitisstudien konnte man einen signifikanten Anstieg des PGE₂ Levels in der Sulkusflüssigkeit nach 14 bzw. 28 Tagen ohne Mundhygiene identifizieren [121, 16].

Die Hauptproduzenten für das Prostaglandin im Rahmen einer Entzündung sind Makrophagen und Fibroblasten ^[122, 123]. Etliche Studien haben dargelegt, dass die Menge an Prostaglandin E₂ im Sulkus-Exsudat und im Gewebe als ein Messwert des Entzündungsgrades herangezogen werden kann ^[119, 124, 125]. Es ist ein fortschreitender Anstieg von PGE₂ in der Sulkusflüssigkeit mit der Schwere der Entzündung festzustellen ^[13, 16, 126, 128]. In umfangreichen Untersuchungen fand man heraus, dass ein zweizeitiger Anstieg von PGE₂-Titern im Sulkusfluid typisch war. Der erste Anstieg war beim Wechsel von parodontal gesundem Gewebe zur Gingivitis auffällig. Im gingivalen Bindegewebe von Patienten mit Gingivitis wurden zehnfach höhere PGE₂ Mengen nachgewiesen als im Gewebe von parodontal gesunden Kontrollpersonen ^[117].

Die zweite Phase des Anstiegs mit drei- bis sechsfacher Steigerung gegenüber der Konzentration bei Gingivitis ging mit Attachment- und Knochenverlust einher ^[115].

Als man in Studien exogen PGE₂ in den Sulkus einbrachte, konnte man dadurch die Aktivität der Osteoklasten erhöhen und alveolären Knochenverlust provozieren ^[127].

Der Zusammenhang des PGE₂ Niveaus mit klinischen Symptomen hat man in einer Studie mit 41 Patienten mit einer Erwachsenen-Parodontitis untersucht. Man konnte herausfinden, dass überall dort, wo Zahnflächen mit Attachmentverlusten vorlagen der PGE₂ in der Sulkusflüssigkeit signifikant erhöht vorlag ^[128]. Eine Reduktion der PGE₂ Menge in der Sulkusflüssigkeit und im Blutplasma war nach Therapie der Parodontitis bei den Patienten beobachtet worden ^[129]. Inflammatorische Signalmoleküle wie PGE₂, IL-1 β und TNF α können direkt die Genese und Aktivität von Osteoklasten (und damit den Attachmentverlust) forcieren ^[130].

Gingivale Fibroblasten exprimieren unter gesunden Bedingungen nicht ständig Cox-2. Wenn diese Zellen jedoch mit IL-1 β oder Bakterien (z.B. *Aggregatibacter actinomycetem comitans*) in Kontakt kommen, werden sofort die Cox-2 Expression als auch die Aktivität heraufgesetzt ^[131, 132]. Somit ist dies entscheidend für Menschen mit einer erhöhten IL-1 Produktion (IL-1 Gen Polymorphismus). Dies bestätigen Studien, die die Induktion der Produktion von Prostaglandinen durch Makrophagen und Fibroblasten durch IL-1 nachgewiesen haben ^[133, 134]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Erhöhung von PGE₂ in der Sulkusflüssigkeit ein Indikator für einen zu erwartenden Verlust von klinischem Attachment ist ^[128]. Daher war man geneigt einen Schwellenwertes von 66,2 ng/ml als die Durchschnittskonzentration im Serum zu bestimmen: Wird dieser übertreten, dann ist die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der folgenden 6 Monate einen Attachmentverlust zu erleiden, um das 47-fache erhöht ^[135, 115]. Steigt der PGE₂-Durchschnittstiter auf 610 ng/ml im Sulkus Exsudat, könnte das einen Attachmentverlust von 1mm/Jahr nach sich ziehen ^[136].

1.1.10. Die Komplexe und ihre Folgen

Die Parodontopathogene lassen sich in die teils bereits genannten Komplexe untergliedern: Roter, Oranger, Grüner, Violetter und Blauer Komplex. (Tab. 1)

Grundsätzlich ist die Gingivitis eine reversible Entzündung, bei der nach Heilung eine 100 % - ige *Restitutio ad integrum* stattfindet. Findet aber ein Wechsel von der reversiblen Gingivitis hin zur Parodontitis statt, dann kommt es zu einem irreversiblen Abbau des Zahnhalteapparates^[137].

Man kann versuchen, mittels der Komplexe-Theorien die Gingivitis von der Parodontitis abzugrenzen: Mehrere Cluster verschiedener parodontopathogener Keime werden nun identifiziert^[103]. Die Komplexe Grün, Gelb und Violett sind mit parodontaler Gesundheit, Gingivitis oder Inaktivität bei bestehender Parodontitis verbunden. Die unterschiedlichen Serotypen des gram-negativen fakultativen Anaerobiers *Actinobacillus actinomycetem comitans (A.a.)* können aufgrund ihrer unterschiedlichen Virulenz keinem Cluster zugeteilt werden. Während der Serotyp a mehrheitlich aus Stellen mit Gingivitis isoliert wird^[139].

Andere Serotypen sind mit unterschiedlichen Parodontitiden assoziiert, wobei leukotoxische Serotypen Leitkeime der lokalisierten Aggressiven Parodontitis zu sein scheinen^[140, 141]. Korreliert mit hoher Sondierungstiefe und positiver Sondierungsblutung sind der „Red complex“ und der „Orange complex“, wobei der „Red complex“ zusätzlich mit Parodontitisprogression assoziiert scheint. Die Gruppe der „*pathogen-related oral spirochetes*“ (*PROS*) stellt eine weitere Spezies dar, die bei der Initiierung und Progression der Parodontitis eine Rolle spielt^[138]. Parodontalerkrankungen und auch Karies sind opportunistische Infektionen. Dazu muss folgendes erfüllt sein: Zunächst kann es sein, dass die schlechte Abwehr des Wirtes dafür verantwortlich ist, dass der Wirtsorganismus die pathogene Flora im Mund nicht mehr kontrolliert. Weiterhin muss eine ökologische Nische vorhanden sein, und eine Manipulation der äußeren Bedingungen fördert die Vermehrung bestimmter pathogener Keime des Gesamtkeimspektrums der Mundhöhle.

Zur Begründung der Ursache der Erkrankung (Gingivitis) müssen die Koch Postulate erfüllt sein: Erstens müssen die Bakterien (das Pathogen) bei jedem Erkrankten auffindbar sein, zweitens können die Erreger in Reinkultur labortechnisch isoliert und angezchtet werden, drittens muss die Einbringung dieser Keime im Tierexperiment ähnliche Ergebnisse ergeben und schließlich: Im Tier lassen sich bei ähnlichen Erkrankungen ähnliche Keime nachweisen.

Socransky hat für Mund - Infektionen diese Postulate verändert:

Erstens muss ein Nachweis von Virulenzfaktoren möglich sein, zweitens muss durch Entfernen des Pathogen die Krankheit ausheilen, daher sollte dies bei gesunden Patienten fehlen und schließlich können mit Einschränkung Tierexperimente Hinweise liefern.

1.1.11. Das menschliche Abwehrsystem

Der Körper reagiert auf solche bakteriellen Angriffe mit der Einwanderung von Abwehrzellen aus dem Blut. Dabei bilden die neutrophilen Granulozyten (PMNs) und die Makrophagen einen Schutzwall gegen das weitere Vordringen von Fremdkörpern. Nach und nach werden so die Eindringlinge zerstört und phagozytiert, "verdaut". Dabei werden verschiedene Endotoxine freigesetzt. Sowohl die Exotoxine als auch die Endotoxine und einige Zerfallsprodukte der Körperabwehrzellen stellen einen Reiz dar. Um das umliegende Gewebe vor diesen Reizen zu schützen und einem Vordringen der Entzündung in die Tiefe vorzubeugen, aktiviert der Körper unter anderem Osteoklasten und Osteoblasten. Deren Aufgabe besteht im zielgerichteten Ab- und Umbau von Knochengewebe. Daraufhin kommt es bei bestehender bakterieller Infektion zum Abbau des Knochens.

Bei einer guten Körperabwehr können die Mikroorganismen durch die erste Abwehrachse lange davon abgehalten werden, in die Tiefe vorzudringen. Ein sogenannter Leukozytenwall – gebildet von PMN – stellt maßgeblich diese erste Achse dar. Da es sich um neutrophile Granulozyten handelt spricht man hier von der angeborenen Immunität. Die Kräfteverhältnisse in diesem Kampf sind jedoch sehr labil. Eine Verschlechterung der Körperabwehr, eine starke Vermehrung von Bakterien oder eine Veränderung der Aggressivität der Mikroorganismen führt dann zum Fortschreiten des Entzündungsgeschehens in die Tiefe. Wird also die erste Achse durchbrochen, kommt die zweite Abwehrachse zum Tragen. Diese wird überwiegend durch die T-Zellen aber auch B - Zellen des spezifischen Immunsystems sowie Antigen präsentierenden Zellen, die u.a. auch in der Tiefe der Tasche liegen, gebildet.

Hält also ebenfalls die zweite Abwehrachse nicht, so kommt es zur progressiven Parodontitis. Diese kann klinisch langsam fortschreitend oder rasch fortschreitend sein. An dieser Stelle ist es wiederum entscheidend welche Entzündungsneigung der Patient hat. Ist er genetisch durch einen Gen Polymorphismus (v.a. IL-1 und IL-1RN) prädisponiert, so kann er, je nach Art und Ausprägung des Polymorphismus, sowohl was eine Gingivitis als auch eine Parodontitis angeht, eine starke Entzündungsneigung bzw. eine schlechte Heilungskinetik haben. Für die Gingivitis würde das bedeuten, dass im Falle einer ausgeprägten Entzündungsneigung und einer schlechten Heilungskinetik des Patienten das klinische Bild entsprechend deutlich ausfällt. Liegt also sogar bei einem Patienten mit Parodontopathogenen eine gestörte Zytokinproduktion, d.h. eine genetische Disposition bezüglich schlechter Heilungskinetik und hoher Entzündungsneigung, bei gleichzeitiger schlechter Immunabwehr (erste und zweite Achse der Abwehr) vor, dann ist die Entstehung einer aggressiven marginalen Parodontitis mit entsprechend deutlichem Knochenabbau entsprechend wahrscheinlicher. Darüberhinaus sind hier auch die für einen Gewebeabbau verantwortlichen Metallmatrixproteinasen von Bedeutung. Die Destruktion der extrazellulären Matrix des Bindegewebes wird weitestgehend durch MMPs verursacht, welche Kollagenasen aus Fibroblasten, Makrophagen und Neutrophilen einschließen^[143, 144]. Je höher der Spiegel von Zytokinen wie TNF α und IL-1 β , desto höher ist die Produktion und Freisetzung von MMPs^[145]. Diese Zytokine stimulieren die MMP-Freisetzung über einen PGE₂- abhängigen Mechanismus.

1.1.12. Der anfällige Wirt

Es werden mehrere Möglichkeiten diskutiert, wie es zur Überempfindlichkeit des Wirtes kommen kann. Vor allem wird in den letzten Jahren bei der Plaque-induzierten Gingivitis die genetische Disposition des Wirtes diesbezüglich mehr und mehr diskutiert ^[146], welches insbesondere durch verschiedene Fall-Studien untermauert wurde ^[21]. Zunächst wird angenommen, dass Patienten mit einer gesteigerten IL-1 Produktion bei bakteriellem Kontakt zur Überproduktion dieser Zytokine neigen. Bei den betroffenen Menschen liegt ein im Genotyp verankerter Polymorphismus der Gene IL-1 α (Interleukin) und IL-1 β und des Antagonisten IL-1 RN (Rezeptorantagonist) vor. Diese betreffen unmittelbar die Art und Ausprägung des Grads der Entzündung bei einer Gingivitis und damit das Bild der klinischen Situation.

Das Interleukin-1 braucht aber der Mensch hauptsächlich, um bei einer Entzündung die Verdrängung und Zerstörung von Zellen zu ermöglichen, um Erreger oder entartete Zellen außerhalb der Blutbahn zu bekämpfen und erkrankte Zellen der weiteren Immunabwehr zuführen, so dass sie erneuert werden. Interleukin 1 ist eine übergeordnete Bezeichnung für die zwei Proteine IL-1 α und IL-1 β . Zusammen mit ihrem unmittelbaren Gegenspieler dem IL-1 Rezeptorantagonisten (IL-RN) sind IL-1 α und IL-1 β grundsätzliche Bestandteile der „up“ und „down“ Regulation der Entzündungsreaktion. Bekannt ist die Wirkung von IL-1 auf die Synthese weiterer Zytokine wie IL-2 aus T-Zellen oder der Tumornekrosefaktor (TNF) aus Makrophagen bzw. Endothelzellen. IL-8 und IL-6 werden aus Gingivafibroblasten und Fibroblasten aufgrund des IL-1 Signals freigesetzt. Auch eine Stimulierung der PMNs bzw. Makrophagen zur Chemotaxis wird durch das IL-1 übernommen.

In der nun folgenden Grafik sollen diese Mechanismen schematisch verdeutlicht werden:

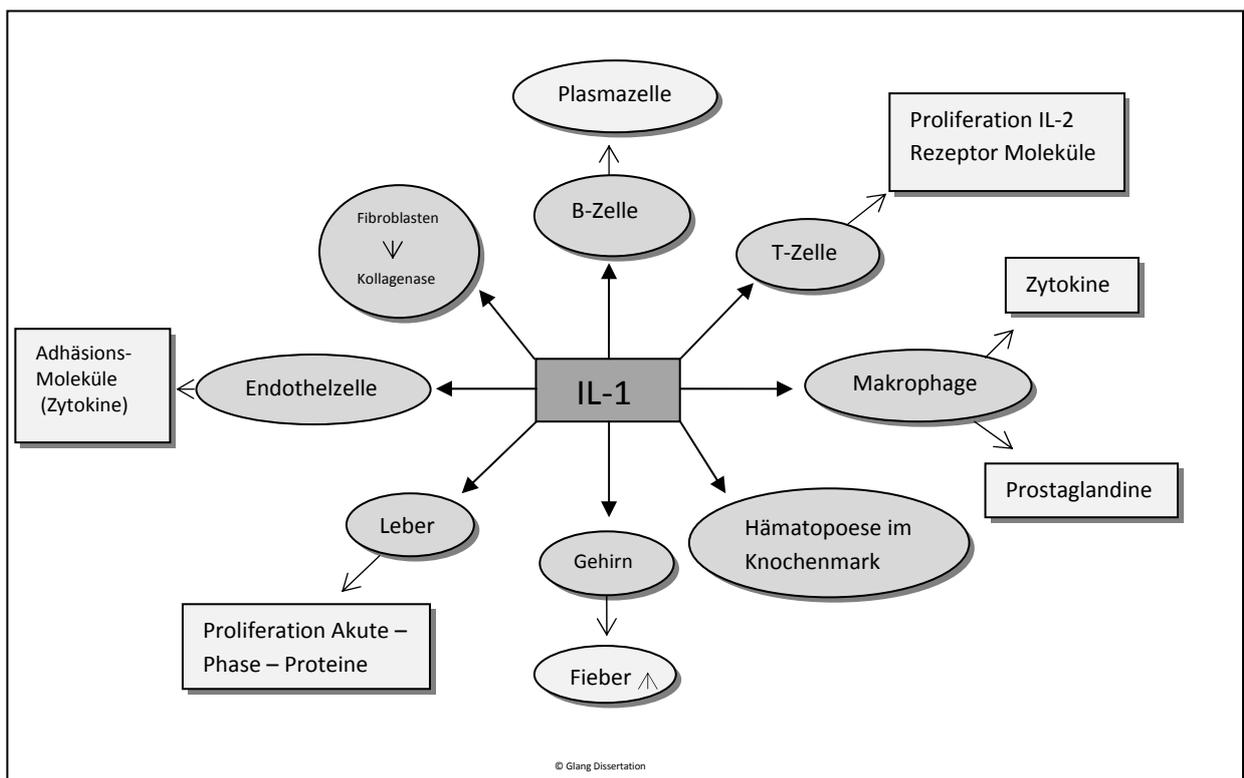


Abb. 5 Grafische Darstellung der Wirkungen des Interleukin-1 im Organismus

Aber insbesondere bei chronischen langwierigen Erkrankungen kann genau dies, erst recht wenn durch einen Gen-Polymorphismus zu viel IL-1 gebildet wird, zum Verhängnis werden, da der Gewebsabbau zu rasch voranschreitet.

Von einem genetischen Polymorphismus wird immer dann ausgegangen, wenn variierte Allele mit einer Häufigkeit von mindestens einem Prozent in der Normalbevölkerung auftreten, und diese variierten Allele gleichzeitig einen veränderten Phänotyp verursachen ^[147]. Für die Mitglieder der Interleukin-1 Familie gibt es solche Polymorphismen, die dieser Definition genügen, in Form von SNP's (single nucleotide polymorphisms). Für das IL-1 α bedeutet dies auf der genetischen Ebene gesprochen, einen Polymorphismus an der Position -889 des IL-1A Gens. Dies wurde erstmalig im Jahre 1993 beschrieben ^[148]. Bei Analysen stellte sich ein Austausch der Base Cytosin (C) zu Thymin (T) an der Position - 889 des 5'-untranslatierten Bereichs des Gens heraus. Dies trat bei diesem Allel IL-1A A1 (C) in 70 – 75 % der Fälle auf, während die Häufigkeit für das Allel IL-1A A2 (T) in der europäischen Bevölkerung bei ungefähr 25 – 30 % liegt ^[149, 150].

Für das IL-1B Gen sind zwei Polymorphismen an unterschiedlichen Stellen des Gens nachweisbar. Je nach Polymorphismus bedeutet dies für die betroffenen Menschen entweder eine verminderte oder erhöhte Synthese von IL-1 β . Bei dem homozygoten Genotyp (Allel 2/Allel 2) an der Position +3954 (IL-1B+3954) wurde eine höhere Produktionsrate von IL-1 β gefunden. Die geringste Produktionsrate von IL-1 β Protein wurde bei Menschen mit der Kombination Allel 1/Allel 1 (IL-1B+3954) festgestellt ^[151]. Bei der Verteilung der Allelfrequenzen wurden starke Differenzen zwischen den unterschiedlichen Volksgruppen der Erde festgestellt. So haben 23 – 26 % der Kaukasier das IL-1B+3954 Allel 2 ^[152, 153, 150]. Im Gegensatz dazu wurde in einer japanischen Population lediglich eine Häufigkeit von 9,3 % für IL-1B+3954 Allel 2 und innerhalb einer chinesischen Studie eine Frequenz von 3,3 % gemessen ^[154, 155].

Obendrein kann dieses Phänomen gewissermaßen auch für den Gegenspieler des IL-1 belegt werden: für das IL-1RN. Bei vorliegendem Polymorphismus ist die Gegenregulierung von IL-1 gestört und damit die Eindämmung der Entzündungsreaktion.

Bei Kontamination mit parodontopathogenen Bakterien der Mundhöhle haben die Polymorphismen also zur Folge, dass die LPS der Zellwände der Bakterien eine überschießende Freisetzung von Prostaglandin E₂ und IL-1 herbeiführen und damit eine gesteigerte Entzündungsreaktion. Ferner wird davon ausgegangen, dass in manchen Parodontitis-Fällen eine eingeschränkte Funktionstüchtigkeit neutrophiler Granulozyten vorliegt. Ein insuffizient eingestellter Diabetes ^[156] mellitus oder HIV erhöhen das Risiko insbesondere für eine marginale Parodontitis. Durch Nikotinabusus kann es ebenfalls zur Überempfindlichkeit des Wirtes kommen. Auch die sogenannten Nebenfaktoren wie z.B. Stress, Adipositas oder Ethnie können eine Parodontopathie begünstigen ^[157].

1.1.13. Gingivitissymptome im Überblick

Die typischen Anzeichen einer Gingivitis sind hauptsächlich das Zahnfleischbluten auf leichte Berührung der Interdentalspapille, wie sie bei Erhebung des PBIs vorgenommen wird. Rötungen, Schwellungen, Exsudationen (Fließrate der Sulkusflüssigkeit) bzw. Hyperplasien - und Ulzerationen sowie Berührungsempfindlichkeit des Zahnfleisches sind weitere typische Symptome einer Gingivitis. Gleichzeitig kann es zu erhöhten Sondierungstiefen ohne Attachmentverlust (Pseudotaschen) und Ulzerationen kommen ^[42, 158]. Innerhalb der oralen Ursachen von Mundgeruch entfallen nach Delanghe 41% auf das Vorhandensein von Zungenbelag, 31% auf Gingivitis und 28% auf eine bestehende Parodontitis ^[159]. In weiter fortgeschrittenen Situationen, sowie in aktiven Entzündungsstadien, können außerdem Mundgeruch (Halitosis) und Eiterbildung am Zahnfleisch diagnostiziert werden. Bei weiterer Verschlimmerung kommt es zu den bereits beschriebenen Merkmalen einer Parodontitis: sichtbarer Zahnfleischrückgang (die Zähne scheinen länger zu werden) und Zahnlockerung/-Wanderung. Die eigentliche Parodontalerkrankung ist im chronischen Verlauf gesehen über die vorhin beschriebenen Symptome hinaus u.a. durch Rezessionen gekennzeichnet (entzündungsfreier Zahnfleischrückgang). Die Rezessionen sind immer wieder bei Patienten mit Parodontalerkrankungen zu beobachten. Sie treten in 2 unterschiedlichen Erscheinungsbildern auf: a) traumatisch bedingt (zu grobes Zähneputzen) b) entzündungsbedingt (wie bei Gingivitis bzw. Parodontitis). Rezessionen von mindestens 1 mm betrafen nach der Studie NHANES-III 58 % der Bevölkerung ^[160, 161]. Die Prävalenz von gingivaler Blutung und Attachment - Verlust steigen mit sinkendem sozioökonomischem Status ^[162].

1.1.14. Prävention

„Ein sauberer Zahn wird nicht krank“ ^[163] – die meisten Therapieansätze stützen sich auf diese These. Sie haben daher zum Ziel, die Bakterien zu beseitigen ^[164]. Somit ist das erste Ziel bei dieser Erkrankung dessen Verhütung. Die Prävention wird in drei Teile untergliedert: Die primäre Prävention hat zum Ziel, die Mundhygiene zu verbessern ^[165, 166], als weitere Maßnahmen kommen das Fluoridieren sowie gesunde Ernährung und Kontrollen in regelmäßigen Abständen in Betracht, damit es gar nicht erst zur Gingivitis kommen kann. Zu der Sekundären Prävention gehören die professionelle Zahnreinigung und eine möglichst rasche Erkennung von pathologischen Veränderungen ^[167]. Schließlich spricht man noch von der tertiären Prävention, die sich sowohl durch eine systemische Therapie als auch durch eine Komplikationsvorbeugung auszeichnet.

Am Anfang steht die Prävention ^[168]. Beim weiteren Vorgehen kommt es vor allem auf folgende Dinge an: Die Beseitigung des Infektes und die Beeinflussung des Wirtes: hier hat die Stärkung des Immunsystems oberste Priorität. Die Beeinflussung des Wirtes ist vor allem über die Hemmung proinflammatorischer Mediatoren möglich, bzw. durch Stärkung antiinflammatorischer Mediatoren.

Darüberhinaus müssen systemische Erkrankungen, die eine Gingivitis begünstigen, therapiert werden. Nicht zuletzt sollten Zigarettenkonsum und andere gewebsschädigende Einflüsse vermieden werden, und eine allgemein gesunde Lebensweise sollte verstärkt werden.

In der Karlstadt Studie sind in einer Testgruppe von 375 erwachsenen Patienten durch MundhygienesDemonstrationen, professionelle Zahnreinigungen, konventionelle Kariestherapie und Recalltermine alle zwei Monate versorgt worden. In der Kontrollgruppe sind 180 Patienten mit zahnärztlicher Standardtherapie behandelt worden. Dazu gehörten: MundhygienesDemonstration, professionelle Zahnreinigung und konventionelle Kariestherapie sowie jährliche Kontrollen durch den Haus-Zahnarzt. Die Studie lief über sechs Jahre. Sie kam zu dem Schluss, dass sich Karies und insbesondere die Gingivitis und Parodontitis praktisch komplett verhüten lassen^[169, 170].

Um einer Gingivitis bzw. Parodontitis oder einem Wiederaufflammen vorzubeugen, ist es wichtig, eine gründliche Parodontitis-Prophylaxe zu betreiben. Neben dem eigentlichen Zähneputzen mit der Zahnbürste sollte auf eine gute Zahnzwischenraumpflege mit Zahnseide oder Interdentalbürsten und eine Entfernung von Belägen auf dem Zungenrücken geachtet werden. Bei regelmäßigen Kontrollen beim Zahnarzt in Verbindung mit einer professionellen Zahnreinigung alle drei bis sechs Monate können außerdem Putznischen gesäubert und Hilfestellungen bei der häuslichen Mundhygiene gegeben werden. Bei erhöhtem Risiko, zum Beispiel durch Schwangerschaft, starkem Stress oder Rauchen, können die Prophylaxeintervalle verkürzt werden, um frühestmöglich auf Veränderungen des Parodonts reagieren zu können. Daneben ist es wichtig, die oben genannten Risikofaktoren zu verringern (z.B. das Rauchen reduzieren oder den Diabetes optimal einstellen lassen)^[171].

Vor jeder Therapie steht also zunächst die Prävention.

1.1.15. Therapie

Die Therapie der Gingivitis (und Parodontitis) befasst sich zum einen damit, die Ursache (das Pathogen) zu beseitigen, zum anderen die Entzündungsreaktion des Wirtes in den Griff zu bekommen, sowie entstandene Läsionen zu therapieren.

Die klassische Therapie besteht darin, den Entzündungszustand des Zahnfleisches und des Zahnhalteapparats und die Plaque und den Zahnstein sowie entzündungsfördernde Faktoren zu beseitigen. Die Behandlung gliedert sich in verschiedene Phasen mit unterschiedlichen Maßnahmen. Die erste Phase stellt eine umfassende Diagnostik dar, mit der Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung bestimmt werden. Klinisch beurteilt man den Gesamtzustand des Gebisses, die Zahnlockerung, die Tiefe der Taschen (Sondierungstiefe), den Zahnfleischrückgang und die Mundhygiene des Patienten. Außerdem wird durch Röntgenaufnahmen der Knochenverlauf festgestellt. In einigen Fällen werden mikrobiologische (Nachweis bestimmter parodontopathogener Bakterien) und genetische (Nachweis einer genetischen Veranlagung zur überschießenden Entzündung, dem IL-1 Polymorphismus) Tests durchgeführt. Auch eine Überweisung zum Allgemeinmediziner zum Ausschluss einer systemischen Erkrankung (Diabetes, HIV, Leukämie etc.) kann nötig sein.

Anschließend werden in der sog. Hygienephase alle supragingival (oberhalb des Zahnfleischrands) gelegenen harten und weichen Beläge entfernt (professionelle Zahnreinigung, PZR) ^[172]. Die supragingivale Entfernung von Plaque und Zahnstein dient der Gingivitis-therapie und ist für eine erfolgreiche Parodontitis-therapie unabdingbar ^[173]. Die Behandlungsmaßnahme beinhaltet die Instrumentation von Kronen- und Wurzeloberflächen (bis 3 mm subgingival) zur Entfernung von Plaque, Zahnstein und anderen erworbenen Oberflächenschichten ^[174]. Dabei wird dem Patienten auch gezeigt, wie er zu Hause eine optimale Zahnpflege betreiben kann. Daher wird der Patient auch in den Umgang mit Interdentalraumbürstchen eingeweiht, da diese ein effektives Mittel darstellen, die interdentale Plaque zu reduzieren ^[175]. Dieser Vorgang muss zumeist mindestens einmal wiederholt werden (die gesetzlichen Krankenkassen verlangen drei Sitzungen im Abstand von etwa einer Woche), außerdem müssen in dieser Phase bei Bedarf Füllungen oder Wurzelfüllungen gelegt oder erneuert und nicht erhaltungswürdige Zähne gezogen werden. Dadurch werden weitere Bakterienherde in der Mundhöhle eliminiert. Durch verschiedene Spülflüssigkeiten oder Medikamente kann das Bakterienwachstum ebenfalls kontrolliert und verringert werden. So können bestehende Entzündungen vermindert und neuen Reizungen kann vorgebeugt werden. Studien zeigen, dass die kombinierte Anwendung von Zahnpasta und Mundspül - Lösung mit der Wirkstoffkombination Aminfluorid/Zinnfluorid (z.B. Meridol®) hier besonders wirksam ist ^[176, 177]. Neben der täglichen Mundhygiene und regelmäßigen Zahnarztbesuchen sollte mindestens zweimal jährlich eine professionelle Zahnreinigung durchgeführt werden. Alle Maßnahmen, vorbeugende wie therapeutische, müssen zwischen den betreuenden Fachärzten und dem Zahnarzt abgesprochen werden. In einer Konzentration von 0,2 % verhindert CHX als Mundspüllösung sehr effektiv supragingivale Plaquebildung und Gingivitis ^[178]. Eine weitere lokale medikamentöse Behandlungsmethode (zusätzliche direkte Einbringung in die Zahnfleischtasche) ist die mit einem antiseptischen Chlorhexidindepot ^[179, 180]. Dieses sorgt für eine nachhaltige Keimfreiheit in der entzündeten Zahnfleischtasche und baut sich biologisch von selbst ab. Da es sich oftmals um eine chronische Form der Parodontiserkrankung handelt, hat der Chlorhexidinchip zudem den Vorteil, dass die Keime keine Antibiotikaresistenz entwickeln, denn es handelt sich bei Chlorhexidin nicht um ein Antibiotikum. Allein durch diese Hygienemaßnahmen kann bei vielen Betroffenen schon eine merkliche Besserung erreicht werden.

Im Anschluss beginnt bei Bedarf die sogenannte geschlossene Behandlungsphase, bei der die subgingival (unterhalb des Zahnfleischrands) liegenden harten und weichen Beläge entfernt werden (geschlossene Kürettage). Dies geschieht mit Küretten (speziell geformte Handinstrumente), mit schall- und ultraschallbetriebenen Geräten ^[181, 182] oder unter Anwendung bestimmter Laser ^[183, 184]. Nach zwei bis drei Wochen Heilungszeit wird das Ergebnis dieser Behandlung kontrolliert, indem erneut die Sondierungstiefen gemessen und - wenn nötig - die Maßnahmen an einzelnen Stellen wiederholt werden.

Ist durch die Labornachweise eine Infektion mit Erregern des Roten Komplexes oder eine *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.) Subtyp B Erkrankung festgestellt worden, und neigen die Patienten außerdem zu starken Entzündungen, so ist zusätzlich zu der geschlossenen Kürettage der therapiebegleitende Einsatz von Antibiotika ratsam ^[185].

Dieser sollte vorher durch einen geeigneten mikrobiologischen Erregernachweis verifiziert werden. Hierzu eignet sich ein bakterieller Abstrich, wie er für diese Dissertation vorgenommen wurde, der in einem geeigneten Labor analysiert wird. Auf Basis dieser Ergebnisse kann nun ein Antibiotogramm individuell festgelegt werden. Bei einem Vorliegen des Roten Komplexes wird den Patienten, je nach Therapiekonzept, Clindamycin bzw. Metronidazol; 600 mg zwei x tgl. alle 12 h – für sieben Tage verabreicht. Bei einer Infektion mit A.a. werden Amoxicillin 850 mg zwei x tgl. alle 12 h – für sieben Tage gegeben.

Haben die Patienten darüberhinaus eine hohe Entzündungsneigung und oder eine schlechte Heilungskinetik durch einen vorliegenden IL-1 Polymorphismus, werden nichtsteroidale Antirheumatika verabreicht^[186]. Hier hat sich Ibuprofen in Dosierungen von zwei x 600 mg tgl., verteilt über einen Zeitraum von zehn Tagen bewährt. Natürlich bleibt aber auch der Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika nicht ohne Nebenwirkungen. Gelegentlich wurden gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit oder Durchfall festgestellt. Die Möglichkeit eines Auftretens von Magen-Darm-Blutungen, Magengeschwüren oder Magenschleimhautentzündungen (Gastritis) hängt von der Menge und der Anwendungsdauer ab. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag oder Pruritus (Hautbrennen) sind möglich. In Fällen, bei denen Ibuprofen die Magenschleimhaut entzündlich verändert, kann die durch das Medikament bewirkte Gerinnungshemmung dazu führen, dass aus der Magenwand unkontrolliert über einen längeren Zeitraum Blut sickert. Weiterhin ist bei Entzündungen oder Vorschädigung der Nieren und/oder der Leber (falls Aszites vorhanden) von der Einnahme von Ibuprofen abzuraten.

Liegt in besonderen Fällen auch noch eine Störung in den gewebsabbauenden Metallmatrixproteinasen vor, so ist diese Störung durch chelatbildendes Doxycyclin -, in den Griff zu bekommen^[187], das durch eine tägliche Einnahme von 20 mg über einen Zeitraum von 6 Monaten seine volle Wirkung entfalten kann^[188]. Das Medikament ist unter dem Namen „Periostat®“ bekannt (Low Dose DOX). Auch hier sind Nebenwirkungen, speziell in der Phase III Studie, beobachtet worden wie: Kopfschmerzen, Erkältung oder Grippe.

Mittels dieser und weiterer Medikamente lassen sich selbst tiefe Taschen, wie sie bei einer Parodontitis vorkommen, die bei geschlossener Kürettage therapieresistent waren, kurieren und auf eine normale Taschentiefe zurückbringen. Selbst Taschen, die über 6 mm tief sind, lassen sich so therapieren.

Sollte dennoch eine Therapieresistenz zumindest bei einer Parodontitis vorliegen, obwohl die eben genannten Schritte alle versucht wurden, so kann es notwendig sein, in die offene Behandlungsphase überzugehen. Dabei werden die Bereiche chirurgisch eröffnet, damit die Maßnahmen der geschlossenen Behandlung unter Sicht wiederholt werden können. In diesem Fall ist es zum Teil auch möglich, eröffnete und gesäuberte Knochentaschen mit Knochenersatzmaterialien (Guided Bone Regeneration, GBR) aufzufüllen. Das Prinzip der gesteuerten Knochenregeneration (GBR) greift auf die Fähigkeit des mesenchymalen Gewebes zurück, eine mineralisationsfähige Matrix zu produzieren^[189, 190, 191]. In anderen Verfahren werden Defekte mit Membranen abgedeckt (Guided Tissue Regeneration, GTR)^[192, 193].

In der Literatur wird auch auf den Einsatz von Bisphosphonaten zur Regeneration des Knochens verwiesen. Sie hemmen die knochenabbauenden Osteoklasten, während sie die Osteoblastenaktivität fördern^[194]. Allerdings kommen im Gegensatz zu diesen Studien andere, neuere Untersuchungen zu gänzlich anderen Schlüssen: Hier wird gerade durch die Darreichung von Bisphosphonaten ein gehäuftes Auftreten von Osteonekrosen der Mandibula (Unterkiefer) und der Maxilla-Oberkiefer beobachtet. In Analysen fand man weitere schwerwiegende Nebenwirkungen, verursacht durch Bisphosphonate, heraus. Zu diesen Nebenwirkungen gehören unter anderem: die Akute Phase Reaktion („flu – like – syndrom“), bei der eine Vielzahl von grippeähnlichen Symptomen (u.a. subfebrile Temperatur, Leukozytose, Abgeschlagenheit) bei dem Betroffenen auftreten^[196, 197, 198]. Bei weiteren Patienten sind gastrointestinale Beschwerden aufgetreten mit teilweise schweren Folgen^[199, 200, 201]. Es ist nachgewiesen, dass die Häufigkeiten von Entzündungen und Ulzerationen durch Bisphosphonate im oberen Gastrointestinaltrakt vergleichbar mit der von Aspirin (Acetylsalicylsäure) waren^[202, 203, 204]. Auch die Schädigung der Niere wurde in zahlreichen Studien dokumentiert^[205, 206, 207, 208]. Daher bleibt diese Therapiemöglichkeit insbesondere wegen der negativen Effekte auf den Kieferknochen nicht unumstritten^[209, 210].

Es werden insbesondere die Aminobisphosphonate, die eine direkte Apoptose der Osteoklasten herbeiführen, in der Langzeitbehandlung für diese Osteonekrosen verantwortlich gemacht^[211]. Für nicht - Aminobisphosphonate sind solche Fälle noch nicht beschrieben worden.

Das Behandlungsziel bei Zahnfleischerkrankungen ist eine blutungsfreie, für den Patienten reinigungsfähige Tasche, die eine Sondierungstiefe von nicht mehr als 3 mm hat.

1.1.16. Prognose

Rechtzeitig und richtig behandelt kann eine Gingivitis therapiert und somit einer Parodontitis fast immer Einhalt geboten werden. Allerdings ist diese Behandlung zum Teil sehr langwierig und immer stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig. In mittlerweile klassischen Studien zu kurzzeitig bestehender, experimentell ausgelöster Gingivitis, konnte gezeigt werden, dass die Symptome der gingivalen Entzündung wie Blutung, Rötung und Schwellung vollständig reversibel sind, wenn eine entsprechende Mundhygiene wieder aufgenommen wird^[42, 195]. An mehr als 50% der Stellen, die eine jahrelang persistierende gingivale Entzündung aufweisen (Gingivaindex GI > 1^[50]), kommt es zu einem Wechsel von der reversiblen Gingivitis hin zur Parodontitis mit einem irreversiblen Abbau des Zahnhalteapparates^[137]. Da die Parodontitis Ausdruck eines erfolgreichen bakteriellen Angriffs gegen die einst intakte Zahn-Zahnfleisch-Grenze ist, muss sich jeder Betroffene im Klaren sein, dass selbst nach erfolgreicher Beseitigung dieser Entzündung die Gefahr des Rückfalls fortbesteht. Darum ist auch nach Beendigung der eigentlichen Therapie eine regelmäßige Nachsorge nötig, um einem erneuten Aufflammen der Entzündung frühestmöglich entgegenzuwirken.

Unbehandelt führt die Parodontitis fast immer zu Zahnverlust^[71] und daraus folgend zu ästhetischen und funktionellen Beeinträchtigungen. Außerdem ist die Parodontitis ein Risikofaktor für allgemeinmedizinische Erkrankungen^[213, 298].

So gilt ein Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und erhöhtem Risiko für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzinfarkt) ^[214, 215]. Es existieren zahlreiche Studien, welche einen Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und Gefäßerkrankungen (v.a. Arteriosklerose) nachweisen konnten, ^[217] sowie mit Schlaganfällen ^[216], mit Arteriosklerose ^[218, 219] und mit systemischen Erkrankungen ^[220]. Einige Studien haben gezeigt, dass es eine Beziehung zwischen der Mundgesundheit und der Lebenserwartung gibt ^[221]. Wechselbeziehungen zwischen Diabetes mellitus und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gelten als wissenschaftlich gesichert ^[221]. In neueren Untersuchungen konnte außerdem gezeigt werden, dass eine unbehandelte Parodontitis das Risiko von Frühgeburten um das Siebenfache steigert und auch niedriges Geburtsgewicht ursächlich mit einer Parodontitis zusammenhängen kann ^[7].

Es gibt mehrere Studien, die zeigen, dass Diabetiker - vor allem diejenigen mit schlecht eingestellten Blutzuckerwerten - ein höheres Risiko für die Entstehung einer Parodontalerkrankungen haben ^[222, 223]. Ein Mangel an Insulin, also ein erhöhter Blutzuckerwert, kann Ablagerungen an den kleinen Gefäßen (Kapillaren) zur Folge haben und diese in ihrer Funktion beeinträchtigen: die Durchblutung lässt nach. Diese so genannten Mikroangiopathien wirken sich auf die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des gesamten Gewebes aus, also auch auf das Zahnfleisch. Meistens verläuft bei diesen Patienten die Erkrankung in schwererer Ausprägung als bei Nicht-Diabetikern. Besonders gefährdet sind Diabetiker, die älter als 40 Jahre alt sind, ^[224, 225] denn die Schwere der Parodontitis nimmt mit der Dauer der Diabetes zu. Zudem kann eine Infektion des Zahnhalteapparates, wie alle Infektionen, zu Schwierigkeiten bei der Kontrolle des Blutzuckerspiegels führen und damit die Einstellung der Blutzuckerwerte erschweren. Zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus scheint eine Wechselbeziehung zu bestehen. So haben schlecht eingestellte Diabetes-Patienten zum einen ein erhöhtes Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken, zum anderen könnte eine Infektion des Zahnhalteapparates auch, wie alle Infektionen, den endokrinologisch - metabolischen Status des Wirts verändern. Dies kann laut Taylor et al. zu Schwierigkeiten bei der Kontrolle bzw. Einstellung des Blutzuckerspiegels führen ^[226].

1.2. Die Noni Pflanze

1.2.1. Historie und Nomenklatur

Die *Morina citrifolia* L. gehört der Familie der Rubiaceen an und ist im gesamten tropischen Gürtel der Erde mit Ausnahme des afrikanischen Kontinents verbreitet.

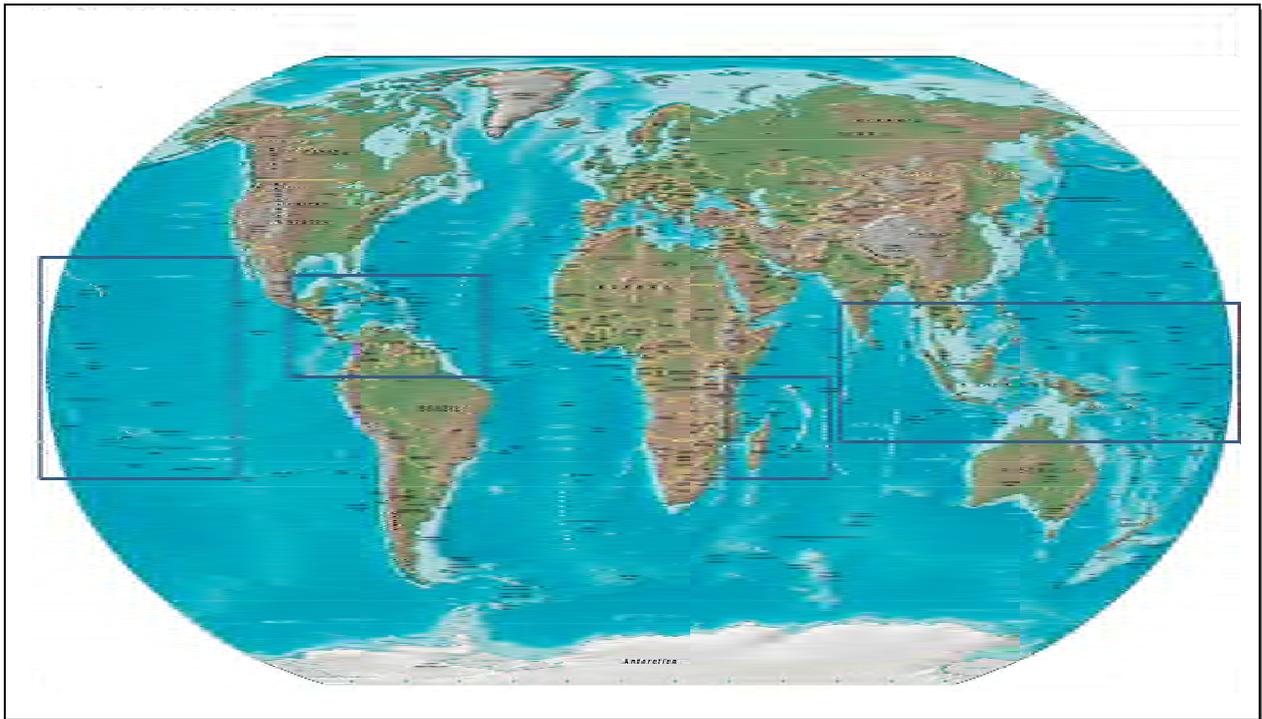


Abb. 6 Verbreitungsräume der *Morinda Citrifolia* L.

Der Typ *Morinda* umfasst etwa 80 Arten, die alle in den tropischen Regionen der Erde beheimatet sind ^[227]. Die Pflanze wächst in Höhen von bis zu 1000 Metern, und ist sehr robust. Die Nonipflanze trägt bereits ein Jahr nach seiner Keimung Früchte, und ein ausgewachsener Baum produziert typischerweise 120- 250 kg Frucht im Jahr.

Morinda citrifolia L. ist zwischen 3 und 6 Metern hoch, er ist immergrün und trägt 10 bis 30 cm große Blätter ^[228].

Die Farbe der Blätter reicht von hell- bis dunkelgrün. Die Blüten der Pflanze sind weiß. Die Frucht selber hat eine ovale Form und ist überzogen von polygonalen Abschnitten. (Bild 4) Die Frucht kann eine Länge von 12 cm erreichen und entspricht damit der Dimension einer großen Kartoffel. Die unreife Frucht ist hart und hat eine hellgrüne Farbe. Wenn sie erst einmal reif ist, dann wird sie sehr weich und ist dann weißlich cremefarben. Auch entwickelt sie dann einen penetranten Geruch nach fauligem Käse.



Bild 4 Nonipflanze mit Blüten und Früchten

Die Samen sind im Wasser schwimmfähig. Dies ist wichtig um zu verstehen, warum sich der Baum über die Grenzen vieler Länder hinweg im Indo-pazifischen Raum ausgebreitet hat.

In den einzelnen Regionen der Erde sind verschiedenste Anwendungen der jeweiligen Bestandteile der Nonipflanze beobachtet worden. Sie wurde als Nahrungs- und als Heilpflanze benutzt. Dies führte konsequenterweise nichtzuletzt dazu, dass die Nonipflanze in den verschiedensten Teilen der Erde jeweils unterschiedlich benannt wurde. Die Trivialnamen für *Morinda citrifolia* L. sind: Indische Maulbeere, Noni oder Nonu, in Australien vor allem als „Käsefrucht bekannt“, in Malaysia heißt sie „Mengkudu“, „Nhau“ in Südostasien, „Nuna“ oder „Ach“ in Indien und „Schmerzkiller – Busch“ in der Karibik ^[229, 230, 231, 232].

Im Folgenden sollen einige Beispiele verdeutlichen, wie lange man sich in den verschiedenen Teilen der Erde, teilweise unabhängig voneinander, teils durch Überlieferung über die Heilkräfte der Nonipflanze bewusst ist, und wie vielfältig damals wie heute die Einsatzgebiete sein können: In Australien haben z.B. die Ureinwohner (Aborigines) die Wurzeln als Antiseptikum zur Reinigung von Verletzungen benutzt ^[233, 234]. In der heutigen indonesischen Region sowie der Malaysischen Halbinsel, sind die Früchte gegen Beschwerden beim Wasserlassen, bei Diabetes und Leberkrankheiten eingesetzt worden. Ebenso innere Blutungen, Husten, Beriberi und Milzschwellungen wurden so therapiert ^[235]. Auf Java ist das Fruchtfleisch zusammen mit Zucker zerstampft als sanftes Abführmittel eingesetzt worden. Auch Anwendungen zur Therapie von Schleimhauterkrankungen sind beschrieben worden. Auf den Tongainseln kennt man den Ausdruck „hangatamaki“. Er stellt einen Zustand ulzeröser Erkrankungen der Epidermis sowie der inneren Organe dar. Diese Krankheiten sollen ein Hauptanwendungsgebiet der Nonipflanze gewesen sein ^[236]. Dazu wurden die Früchte in ihrem unreifen Stadium verwendet, nämlich dann, wenn sie noch Blüten trugen. In diesem Zustand wurden sie nach ihrer Ernte zerstampft und mit heißem Wasser übergossen, so dass ein daraus entstandenes Infus z.B. für die Behandlung von Mundschleimhauterkrankungen und Entzündungen des Zahnfleisches benutzt wurde. Zur Therapie von Halsentzündungen sowie Ablagerungen im Hals bei Kleinkindern wurde es ebenfalls verwendet ^[237].

Auch die Blätter der Nonipflanze wurden durch die Bewohner der Tongainseln verwendet, um Hauterkrankungen zu heilen.

Auf Neuguinea wurden die Wurzeln benutzt, um daraus einen Saft zu pressen, der getrunken wurde, um Fieber zu senken. Die Einwohner verwendeten außerdem alte Blätter, um diese bei Lepraerkrankten einzusetzen ^[238].

In Indien hat man die Nonipflanze gerne genommen, um Kleidung zu färben, da die Wurzeln reich an Antrachinonen sind, welche die gelben und rötlichen Farbtöne für Kleidung liefern können. Auch in Indien war man sich über die heilenden Wirkungen zur Behandlung von Parodontose, Halsentzündungen und Blutvergiftung im Klaren ^[239].

Auf den Fidschi Inseln hat man Blätter der Nonipflanze gekaut oder als Aufguss getrunken, ^[240] und es wurden außerdem Dampfbäder aus Noniblättern und Kokusöl bereitet, um rheumatische Erkrankungen zu behandeln ^[241].

Von den Tongainseln und Fidschi aus erfolgte die Besiedlung des heutigen Französisch-Polynesiens. Hier findet man auf allen Teilen der Inseln die Nonipflanze. Sie wurde besonders wegen ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften geschätzt ^[242, 243, 244]. Die Blätter wurden dazu erhitzt, indem sie um heiße Steine gewickelt wurden. Die so weich gewordenen Blätter wurden auf die entsprechenden Hautstellen gepresst. Hier klebten sie dann bis zu 24 h, bis sie abfielen.

Auf den Hawaii-Inseln entspricht die medizinische Tradition der ihrer polynesischen Vorfahren. Die Situation auf Hawaii ist spätestens durch die Ankunft von Kapitän Cook im Jahre 1778 in vielerlei Hinsicht ins Ungleichgewicht gebracht worden. Tausende Insulaner starben an Infektionskrankheiten der europäischen Welt wie z.B. Masern, Mumps und Röteln. Sie waren aufgrund ihrer immunologischen Situation schutzlos gegen viele der in Europa heimischen Virus- und bakteriellen Erkrankungen ausgeliefert. Je mehr Kontakt zwischen den Hawaiianern und den Weißen zustande kam, desto schneller infizierten sie sich mit den entsprechenden Erregern. Diese Umstände sorgten dafür, dass die Bevölkerungszahlen auf Hawaii massiv schrumpften und viele Teile der Kultur für immer verloren gingen. Durch die Ankunft der weißen Siedler, insbesondere 1820 durch die Ankunft der ersten Missionare, trafen hier Medikamente und Heilmethoden der europäischen Kultur mit denen der hawaiischen Ureinwohner aufeinander. Hier vermischten sich die westliche Medizin der Europäer und die der durch die Europäer mitgebrachten, als Arbeitskräfte eingesetzten, Chinesen und Japanern mit denen der Polynesischen Medizin. Infolgedessen sind in der heutigen Zeit selbst weiße Inselbewohner sehr wohl mit den traditionellen Heilmethoden vertraut. Belege aus den 1930er Jahren zeigen, dass auch hier die äußerliche Anwendung von Noni sehr verbreitet war ^[245]. Auch innere Anwendungen sind dort bis heute üblich. Nonifruchtsaft wird u.a. gegen Tuberkulose, Wurmerkrankungen und gynäkologische Beschwerden eingesetzt ^[246].

Noni kommt darüberhinaus auch auf den Florida Keys, den Bahamas, in Mittelamerika und in der Karibik vor. Auch in El Salvador wurde Noni gegen Lebererkrankungen eingesetzt ^[246].

1.2.2. Noni in der heutigen Zeit

Wissenschaftler und Ärzte haben insbesondere in den letzten Jahren wachsendes Interesse an dieser Heilpflanze gezeigt.

Viele Menschen aus Industrienationen wenden sich bei medizinischen Problemen vermehrt alternativen Heilmethoden zu ^[247, 248]. Die Gründe dafür sind vielfältig. Herkömmliche Pharmaka haben nicht selten starke Nebenwirkungen, sie wirken meist singular und können oftmals die Ursache eines medizinischen Problems nicht beheben.

Pflanzenheilmittel oder auch Phytotherapeutika genannt, haben weniger unerwünschte Nebenwirkungen, und sind verhältnismäßig einfach in Ihrer Herstellung ^[249]. Aufgrund dieser Faktoren besinnen sich mehr und mehr Menschen zur Einnahme solcher Phytotherapeutika.

Gerade aber in der heutigen Zeit erleiden zunehmend mehr Menschen Zivilisationskrankheiten, die auf industrielle Ursachen zurückzuführen sind. Dazu zählen insbesondere: Karies, Herz – und Gefäßkrankheiten, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, etc. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Es ist aber unumstritten, dass Über- und Fehlernährung eine große Rolle spielen, desweiteren exzessiver Zigaretten - und Alkoholkonsum und sicherlich die Umweltgifte, denen man sich täglich aufs Neue aussetzt.

Wie immer bei solchen Ereignissen lässt sich die „Wiederentdeckung“ der Nonipflanze in der heutigen Zeit nicht an einer Begebenheit festmachen. Ein Meilenstein war jedoch die Entdeckung einer angeblichen Wirksubstanz der Nonipflanze durch den Biochemiker R. Heinicke, die er Xeronin nannte, das durch ein im Saft enthaltenes Enzym, die Proxeronase, im Darm freigesetzt werden sollte. Leider konnte allerdings bis heute kein Stoff gefunden werden, der auf Heinicke`s Beschreibung zutreffen könnte.

Die Folgen dieser Publikation ^[250] und der damit verbundene Eindruck, dass Noni auf jede Körperzelle einwirken könne, haben einen regelrechten Noni-Boom ausgelöst.

Um die erhöhte Nachfrage von Noni Produkten zu decken, wurde die Kultivierung der Noni Pflanze in Polynesien und auf Hawaii installiert. Der Baum der Nonifrukt verbreitet sich recht schnell. Die Gewinnung des Saftes aus der Frucht ist nach traditioneller Herstellungsweise folgendermaßen: Die Früchte werden in einem Behälter fermentiert (gegoren). Anschließend wird der Saft durch ein Abtropfrohr aufgefangen. Der Saft aus nicht fermentierten (nicht in Gärung gebrachten Früchten), wird durch Zusammendrücken derselben erreicht. Extrakte werden durch Verdampfungsstechniken gewonnen und teilweise in Kapseln verpackt als Nahrungsmittelergänzungstoffe verkauft ^[251].

Die heute gängige Verkaufsform ist der Saft der Frucht von *Morinda citrifolia* L., hergestellt aus Fruchtpürree (Pulp) ^[252]. Er schmeckt aufgrund seines Gehaltes an aliphatischen Fettsäuren, hauptsächlich n-Oktansäure, käsig, ranzig und bitter ^[253]. Es wird deshalb bevorzugt kein reiner Nonisaft, sondern ein Mehrfrucht-Saftgetränk verkauft, das mit Säften aus anderen Früchten gemischt wird, um den Geschmack zu verbessern. Zusätzlich muss in Europa der Saft pasteurisiert sein.

Nonisaft wird seit 1.7.1996 auf dem US amerikanischen, kanadischen, japanischen, australischen, mexikanischen, norwegischen und dem Honkong-Markt als zugelassenes Lebensmittel vertrieben ^[228].

Auf dem Markt der Europäischen Union ist eine Vertriebsgenehmigung als neuartiges Nahrungsmittel (Novel Food) erforderlich. Im Jahre 2003 hat der Hersteller Morinda Inc., Provo, Utah, USA diese Genehmigung durch die Europäische Kommission erhalten ^[254].

1.2.3. Wissenschaftliche Studien

Eine Vielzahl von Studien sind in den letzten Jahren bezüglich Nonisaft veröffentlicht worden. Diese stehen hauptsächlich in Verbindung mit den folgenden drei Themengebieten: Krebs, Entzündungen oder metabolische Krankheiten.

Durch viele wissenschaftliche Studien belegt, lässt sich u.a. über die medizinischen Eigenschaften von Noni folgendes sagen:

Antibakterielle Aktivität ist durch die im Nonisaft enthaltenden Acubine und L-Asperulosid erwiesen. Diese Inhaltsstoffe waren im Laborversuch in der Lage gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Proteus morgaii*, *Escherichia coli*, Salmonellen und Schigellen zu wirken ^[255, 256]. Der antibakterielle Charakter des Nonisaftes ist in der Lage, Hautinfektionen, Erkältungen und andere bakteriell verursachte Krankheiten zu therapieren. Es ist in Studien das *Mycobakterium tuberculosis* mit Noni-Blattextrakten beimpft worden. Der Blattextrakt tötete 89 % der Bakterien im Experiment. Das Rifampicin der Vergleichsgruppe war in der Lage 97 % der gleichen Tuberkulose Erreger zu töten ^[257].

In weiteren Studien konnte bewiesen werden, dass insbesondere *S. aureus* vor allem MRSA Erreger auf Noniblattextrakte sensitiv reagierten ^[258]. Ebenso hat Mohtar den Nachweis geführt, dass die Blattextrakte stark hemmende Einflüsse auf das Wachstum von *P. Cepacia* hatten. Desweiteren führte er ebenfalls den Nachweis der antibakteriellen Wirkung von Nonisaftextrakten auf Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *S. aureus*, *S. epidermidis* ^[259].

Duncan hat veranschaulicht, dass Scopoletin, ein weiterer Inhaltsstoff von Nonisaft, Magen Ulcera hervorgerufen durch *Helicobacter pylori* inhibieren kann ^[234].

Antimykotische Wirkungen sind u.a. durch Studien von Bancree beschrieben worden. In den in vitro Versuchen fand man heraus, dass eine deutliche Hemmung des Wachstums von *Candida albicans* und *Aspergillus* unter Nonisaft-Einfluss zu verzeichnen war ^[260].

Hier hat dann auch Mohtar den Nachweis geführt, dass in seinen Studien moderate hemmende Einflüsse von Blattextrakten auf *Microsporum canis* zu verzeichnen waren. Ebenso hat er herausgefunden, dass *Candida albicans*, *Candida intermedia*, *Candida glabrata*, *Tychoplyton metagrophytes* und *Tychoplyton rubrum* durch Nonisaftextrakte gehemmt wurden ^[259].

Entzündungshemmende Wirkung: Entzündungshemmung ist eine der weitreichend untersuchten Eigenschaften der Noni Pflanze. In Experimenten ist erforscht worden, dass insbesondere das bei den Entzündungsprozessen wichtige Interleukin-1 (IL-1) gehemmt wird. Über einen Zeitraum von 60 Tagen sind neugeborene Fohlen zweimal täglich mit 60 ml Nonisaft gefüttert worden. Es wurde eine starke Hemmung von den Zytokinen COX-2, TNF α , IL-1 β , IL-8 & IL-6 gemessen ^[261]

Ratten mit experimentellem Pfotenödem, hatte man oral 200 mg Nonisaft Extrakt appliziert, woraufhin die Ödeme verschwanden. Dies wurde möglich durch die Verminderung des bei einer Entzündung auftretenden Bradykininsignals durch den Nonisaft ^[262].

Ein für die Fragestellung dieser Arbeit besonders interessantes Experiment wurde in Indonesien durchgeführt. Danach hatten Nonisaftextrakte hemmende Einflüsse auf entzündete Zahnfleischtaschen von Ratten ^[263].

Immunstimulierende Wirkungen, insbesondere die Inhibierung des TNF α , ist durch Studien an Tumorgewebe bestätigt worden ^[245]. Diese und viele weitere Effekte (antiallergische, antioxidative etc.) sind Grundlage für diese Arbeit.

Darüberhinaus ist noch über viele weitere interessante Anwendungsgebiete geschrieben worden, die allerdings wegen des beträchtlichen Umfangs hier nur kurz angesprochen werden sollen: Antitumorale Aktivität bei Lungenkrebs und Leukämie sind beobachtet worden. Es sind in diesem Zusammenhang positive Synergien mit Medikamenten, die ebenfalls in der Krebstherapie eingesetzt werden, wie Prednisolon, messbar gewesen.

Die antioxidativen Kapazitäten der Nonipflanze sind ebenfalls hervorzuheben: Die Eliminierung von Sauerstoff-Radikalen ist 2,8-mal höher als die von Vitamin C. Im Vergleich zu Pycnogenol ist sie 1,4-mal höher ^[264].

Die Anwendung des Nonisaftes stellte sich auch als fungizid heraus ^[265, 266]. Ebenso existieren Studien über die Vorbeugung von Zellschäden durch Nonisaft ^[267].

1.2.4. Bestandteile des Nonisaftes

Der Nährstoffgehalt der Nonifrucht ist nicht sehr ergiebig, er sei aber an dieser Stelle kurz der Vollständigkeit halber genannt: Das Püree, das zu 90 % aus Wasser besteht, enthält an Nährstoffen Proteine, Fette und Kohlenhydrate. Darüberhinaus sind sämtliche essentielle Aminosäuren im Nonipüree enthalten, als auch eine Reihe von Vitaminen. Unter Ihnen das Provitamin A, Vitamin A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C und E. Auch über eine gewisse Menge an Mineralstoffen verfügen die Nonifrüchte wie Kalium, Natrium, Magnesium, Calcium, Eisen, Mangan, Selen, Kupfer, Zink und Molybdän. Der menschliche Körper ist auf essentielle Fettsäuren angewiesen, die er nicht selber synthetisieren kann. Dazu gehört vor allem die in Nonisaft enthaltene Linolensäure. Die Hexensäure und Oktensäure sind hauptverantwortlich für den käsigen Geruch. Daneben wirken diese Substanzen auch toxisch auf Insekten. Eine weitere Fettsäure sei hier erwähnt, die sich exzellent zur Identifikation von Nonifruchtsäften heranziehen lässt: die Dekatriensäure ^[268]. Zusammen mit der in der Nonifrucht vorkommenden Eicosatriensäure könnten sie eine entzündungshemmende Funktion haben. Nach ihrer chemischen Struktur zu urteilen, ist die Eicosatriensäure der Arachidonsäure sehr ähnlich. Wegen der Ähnlichkeit zur Arachidonsäure könnte die Eicosatriensäure durch Cyklooxygenasen und Lipoxigenasen verstoffwechselt werden, ohne dass aus ihr die schmerzfördernden Prostaglandine oder Leukotriene entstehen. Eine Reihe weiterer Fettsäuren sind in dem Nonipüree auffindbar, auf die an dieser Stelle aber nicht näher eingegangen wird, da sie weder einen nutritiven noch pharmakologischen Beitrag leisten.

Bui und Mitarbeiter haben sich mit den im Nonisaft auffindbaren Polysacchariden beschäftigt ^[269]. Sie stießen bei ihren Analysen auf eine pektinartige Substanz, die aus mindestens 9 verschiedenen Zuckerderivaten besteht.

Einige pharmakologische Eigenschaften des Nonisaftes gehen u.a. auf die im Saft enthaltenen Flavonoide, die Ursolsäure, Oleanylsäure und das Scopoletin zurück. Letzteres spielt bei der Entzündungs- und Schmerzhemmung eine wichtige Rolle ^[270, 271]. Es hemmt maßgeblich die entzündungsfördernden Zytokine wie z.B. das IL-1. Ebenso werden dem Scopoletin antioxidative Wirkungen nachgesagt ^[272]. Scopoletin ist in der Lage, Muskelkrämpfe, wie sie beispielsweise durch Ermüdung beim Sport vorkommen, dadurch zu lösen, dass es die Calciumfreisetzung aus den Calciumspeichern begünstigt ^[273]. Die Entstehung von Harnsäure ist maßgeblich für Gicht verantwortlich. Das Scopoletin ist in der Lage durch Hemmung der Xanthinoxidase die Menge an Harnsäure im Blutspiegel zu reduzieren ^[274]. Scopoletin kann außerdem das Wachstum von Pilzen und Bakterien hemmen ^[275] und sorgt für die Apoptose in Leukämiezellen ^[276]. Flavonoide haben eine starke antioxidative Wirkung und können daher z.B. die Oxidation von LDL hemmen. Weitere positive Effekte von Flavonoiden auf das Herz – Kreislaufsystem sind bekannt: die Herzfrequenz wird stabilisiert ^[277] und der Blutdruck reduziert. Urolsäure und Oleanylsäure sind ihrerseits auch starke Antioxidantien ^[278, 279]. Beide verhindern u.a. die Vaskularisierung von Tumoren, und wirken dadurch krebshemmend. Viele weitere Substanzen kommen im Nonisaft vor, die den Gruppen der Terpene, Lignane, Pflanzensteroiden, Iridoide und Weiteren zugeordnet werden können.

Es ist aber wichtig zu wissen, dass die positiven Wirkungen der Nonipflanze nicht an einzelnen Inhaltsstoffen festgemacht werden können. Es ist die komplexe Zusammensetzung der einzelnen Bestandteile, die für die positiven Wirkungen verantwortlich ist.

2. Fragestellung der Arbeit

Die *Morinda citrifolia* L. ist schon seit Jahrtausenden auch für medizinische Zwecke verwendet worden. Es gibt zahlreiche Studien - einige auch wegen der Versuchsmethoden kontrovers diskutiert - die aber alle weitestgehend gezeigt haben, dass die Nonipflanze dabei helfen kann, Krankheiten zu lindern oder gar zu therapieren.

Der Saft der Frucht von *Morinda citrifolia* L. ist in Europa als Lebensmittel zugelassen, wird aber mit vielen Heilaussagen belegt. Zurzeit werden umfangreiche wissenschaftliche Studien durchgeführt, um diese Aussagen entweder zu belegen oder zu widerlegen. Es lassen sich dabei u.a. folgende Wirkungen klassifizieren: antioxidative, immunmodulierende, antimykotische, antivirale, antibakterielle und entzündungshemmende Wirkungen. Den letzten beiden Eigenschaften möchte sich diese Arbeit widmen.

Die Gingivitis stellt eine Entzündung des Zahnfleisches dar. Diese kann durch unterschiedliche Bakterien, die dem Keimspektrum der Mundhöhle angehören, ausgelöst werden. Darüberhinaus ist bekannt, dass nicht nur der Keim selbst, sondern ebenso die Reaktion des Wirtsorganismus auf den Keim diese Entzündung steuert.

In der schulmedizinischen Therapie werden Antibiotika (Clindamycin, Amoxicillin) verwendet, um parodontopathogene Mikroorganismen, die u.a. die Ursache einer plaqueinduzierten Gingivitis bzw. Parodontitis sein können, zu eliminieren. Bezüglich der Reaktion des Wirtes auf die Infektion kommen die nichtsteroidalen Antirheumatika - NSAR- (z.B. Ibuprofen) zum Einsatz, um die Entzündungsreaktion einzudämmen. Desweiteren werden langfristige Dosierungen von Doxycyclin verabreicht, um die gewebesabbauenden Komponenten, insbesondere durch Metallmatrix Proteinase hervorgerufen, zu hemmen. Auch der bereits erwähnte Einsatz von Bisphosphonaten bei schwerer Gewebsreduktion des Zahnhalteapparates, der teils mit massiven Nebenwirkungen behaftet sein kann, soll einen geweberegenerierenden Effekt besitzen, wobei dies kontrovers diskutiert wird. Insbesondere die umfassende Darreichung von NSAR, Periostat® (Doxycyclin) oder gar Bisphosphonaten sind nicht unumstritten, da hier Nebenwirkungen auftreten können, die kritisch ins Verhältnis zum zu erwartenden Therapieerfolg zu setzen sind. Dennoch sind die NSAR gefragt wie nie, weltweit! Trotz vieler Nebenwirkungen (Nierenschäden, Magengeschwüre, etc.) hält dieser Trend an.

In dieser Arbeit wird ein anderer Weg beschritten: Es soll geprüft werden, inwieweit sich Heilpflanzen wie *Morinda citrifolia* L. eignen, um positive Effekte bei Entzündungserkrankungen der Mundhöhle, insbesondere bei Gingivitis zu erzielen, ohne dabei derartige Nebenwirkungen hervorzurufen.

In dieser Arbeit sollte daher der Einfluss von *Morinda citrifolia* L. (NONI) Fruchtpüree auf die Keime und die Entzündungsreaktion bei Parodontitis untersucht werden.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Hat der Nonisaft Einfluss auf das Keimspektrum des Mundes?
- Hat der Nonisaft Einfluss auf die Entzündungsreaktion des Wirts?
- Kann ein Patient, der eine Mundhygiene auf hohem Niveau betreibt, den Zustand durch Spülungen mit Nonisaft dennoch verbessern?
- Ist eine lokale von einer systemischen Wirkung zu unterscheiden?
- Berichten die Patienten über eine Besserung des Zustandes ihrer Gingiva?
- Berichten die Patienten von Wirkungen, die über die oralen Zustände hinausgehen, wie z.B. bei Erkrankungen, die durch gingivitishe Probleme ausgelöst wurden?

3. Material und Methode

Die Dissertation gliedert sich im experimentellen Teil in eine in vivo und in eine in vitro Komponente. Als Testmaterial für beide Teile wurde „Tahitian NONI® Juice“ der Firma Tahitian NONI International Ltd. Provo, Utah, USA verwendet. Dieser Saft besteht zu 89% aus einem Nonisaftpüree aus Französisch Polynesien und zu 11% aus Blaubeersaft und rotem Traubensaft. Daneben wurde für die in vitro Experimente teilweise ein Nonikonzentrat verwendet das ebenfalls von der Fa. Tahitian NONI Intern. Ltd, stammt. Es weist gegenüber dem Püree eine sechsfache Konzentrierung auf.

3.1. In vivo Versuche

In einem kasuistisch durchgeführten Versuch wurden 11 Patienten mit deutlichen Hinweisen einer Gingivitis bzw. Parodontitis aus dem Patientengut einer zahnärztlichen Gemeinschaftspraxis für die in vivo Versuche genommen. Diese Patienten stellten den in vivo Teil der Dissertation dar. Es wurden 6 Patienten in eine erste Gruppe eingeteilt, und weitere 5 in eine zweite Gruppe. Besonders hervorzuheben ist, dass ein Paar eineiige Zwillinge an der Studie teilnahmen. Die Eine wurde in die erste Gruppe, die Andere in die zweite Gruppe, eingeteilt.

Am ersten Tag (t_0) wurden alle Patienten einer Ausgangsuntersuchung unterzogen. Sie wurden anamnestisch befragt, ihre gesundheitliche/zahnärztliche Situation befundet und entsprechend einer Therapie zugeführt: Sie bestand darin, eine ordentliche Mundhygiene zu vermitteln. Von Patienten beider Gruppen wurden bakteriologische Abstriche für den in vitro Teil angefertigt. Die erste Gruppe bekam zur Mundhygieneeinweisung zusätzlich die Einnahme von Nonisaft verordnet.

Nach vier Wochen (t_1) wurde eine Kontrolluntersuchung der beiden Gruppen durchgeführt. Diese zweite Untersuchung wurde in jeglicher Form mit der jeweiligen Ausgangsuntersuchung verglichen.

3.1.1. In vivo I – Tag der Ausgangsuntersuchung (t_0)

Die anamnestische (allgemeine) Befragung hatte zum Ziel Sytemerkrankungen oder Medikamenteneinnahmen zu erfragen, die eventuell Rückschlüsse auf die Gingivitis zuließen. Desweiteren wurde in der speziellen Anamnese Fragen nach Zahnschmerzen und Mundhygienegewohnheiten, etc. gefragt. Weiterhin wurde der Patient allgemeinzahnärztlich untersucht. Craniomandibuläre Dysfunktionen wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurde der intraorale Befund erhoben. Anschließend wurde die Situation fotodokumentiert. (Ausgangsbilder mit und ohne Wangenhalter). Es existieren eine Reihe von Messindices zur Klassifizierung, Analyse und Einschätzung einer Gingivitis. Hier seien zunächst die Wichtigsten genannt: Einer der ältesten Indices ist der Gingivaindex (GI) nach Loe und Silness aus dem Jahre 1963 ^[50]. Er teilt den Schweregrad einer Gingivitis in die Grade 0-3 ein, wobei hier in

aufsteigender Reihenfolge bezüglich Grad der Schwere einer Gingivitis gemessen wird. Desweiteren gibt es den Sulkusblutungs Index (SBI) nach Mühlemann und Son (1971). Schließlich sei hier der Papillenblutungsindex (PBI) nach Saxer und Mühlemann aus dem Jahre 1975 erwähnt, der eine Einteilung in Grad 0 - 4 bezüglich der Schwere vornimmt. In unserem Fall wurde der Papillen – Blutungs – Index (PBI) nach Saxer und Mühlemann gemessen. Dieser Index eignet sich gleichermaßen für epidemiologische Studien und zur Bewertung experimenteller Untersuchungen ^[280].

Tab. 2 Papillen – Blutungs – Index nach Saxer und Mühlemann

Code	Diagnose	Diagnosekriterium
°0	Keine Blutung	20–30 Sekunden nach der Reizung ist kein Blut zu erkennen
°1	Blutpunkte	20–30 Sekunden nach der Reizung erscheint nur ein einziger Blutpunkt
°2	Linie/Punkte	Es werden eine feine Blutlinie oder mehrere Blutpunkte sichtbar
°3	Dreieck	Das interdentale Dreieck füllt sich mit Blut
°4	Tropfen	Profuse Blutung – sofort nach Sondierung füllt sich das interdentale Dreieck mit Blut und fließt über die Zähne bzw. die Gingiva



Das Bild zeigt drei verschiedene Arten von zahnärztlichen Parodontalsonden. Ganz links ist die WHO Sonde, die für die Studie eingesetzt wurde.

Bild 5 Drei verschiedene Parodontalsonden

Hierbei wird eine WHO Sonde mit ca. 0,25 N Druck in den Sulkus eingeführt. Am Fundus der Tasche stößt das Instrument auf einen Widerstand. Nach max. 30 Sek. tritt- je nach Grad einer Entzündung -Blut aus der Tasche. Dieser wurde unmittelbar fotodokumentiert.



Bild 6 Sondieren der Interdentalpapille bei einer PBI Messung

Ebenso wird die Parodontalsonde für elementare diagnostische Methoden bei Erkrankungen des Zahnhalteapparates zur Sondierung der Zahnfleischtaschen eingesetzt ^[281, 282]. Mit einer Parodontalsonde (WHO) kann man die Sondierungstiefe und den klinischen Attachmentverlust, wie er bei der Parodontitis vorkommt, messen. Die Sondierungstiefe ist der Strecke vom *Margo gingivae* bis zum Sulkus - bzw. Taschenboden. Die Parodontalsonde dringt intraepithelial in das Saumepithel ein. Besteht eine Gingivitis oder eine Parodontitis, dringt die Sonde durch das Taschenepithel bis zu den ersten intakten, im Wurzelzement inserierenden kollagenen Fasern vor ^[283].

Dann folgten die Messung der Rezessionen, sowie die bakteriologische Entnahme (vorher spülte der Patient den Mund mit Wasser aus.)

Jetzt wurde die bakteriologische Entnahme durchgeführt. Dabei wurde eine Papierspitze entlang des vorher getrockneten Zahnes 1-2 mm in den Sulkus eingeführt dort für 10 Sekunden belassen, danach wieder herausgezogen. Die so mittels Papierspitzen aus den parodontalen Taschen aufgenommene Sulkusflüssigkeit wurde aus dem Transportmedium in 2 ml Thioglycolat-Bouillon (OXOID, Wesel, Deutschland) überführt und im Labor mikro- und molekularbiologisch weiterverarbeitet.

Ferner wurde der Plaque Index (PI) erhoben und dokumentiert. Dies diente u.a. insbesondere der Erfassung der Mundhygiene, um die Ausgangssituation genauer mit der Kontrolluntersuchung vergleichen zu können. Dieser berücksichtigt insbesondere die Dicke der Plaque entlang dem Gingivarand und ist, da er in der Nähe des Zahnfleisches liegt und gemessen wird, für die Ermittlung einer Gingivitis von zusätzlicher Bedeutung.

Es gibt hierzu mindestens zwei verschiedene Indices, die man zur Messung der Plaque anwenden kann: der PI nach Quigley und Hein und der PI nach Silness und Loe. Der Index nach Silness und Loe ist etwas feiner in der Unterscheidung und teilt die Ausprägung der Plaque in vier Stufen ein: Sie beginnt mit Grad 0 (keine sichtbare oder feststellbare Plaque vorhanden) und endet mit Grad 3 (dicke, signifikante Beläge).

Für diese Dissertation wurde der PI - Index nach Silness und Loe verwendet. Er wird ohne Anfärben der Zahnflächen erhoben und ist für epidemiologische Studien von Bedeutung. Anzeichen wie Rötung und Schwellung des Zahnfleisches sind klinische Zeichen der gingivalen Entzündung. Histologische Studien haben gezeigt, dass diese sichtbaren Zeichen der Entzündung mit bedeutenden entzündlichen Veränderungen in der Gingiva in Zusammenhang stehen ^[284].

Ferner wurde nach Anfärbung der Zähne mit Miradent-*two-tone*[®] der API (Approximalraum - Plaqueindex) erhoben. Es handelt sich hierbei um eine Ja/Nein – Entscheidung. Dieser berechnet sich abschliessend aus der Formel:

$$API = \frac{\text{Anzahl Plaque (+) Stellen}}{\text{Anzahl Messtellen}}$$

Dieser Index korreliert für gewöhnlich mit dem PBI.

Im approximalen Bereich, wird aufgrund des Einsatzes der Interdentalraumbürstchen eine Besserung erwartet.

Am Ende folgte die Mundhygieneeinweisung. Die Patienten wurden in den korrekten Umgang mit der Interdentalbürste eingewiesen, die sie einmal am Tag benutzen sollten. Darüberhinaus bekamen alle Patienten die Einweisung, eine korrekte mechanische Reinigung der Zähne durchzuführen: Anwendung der Handzahnbürste (Curaprox[®] Ultrasoft mit aronal[®] morgens und elmex[®] abends) und Anwendung der Interdentalbürste 1-mal täglich. Sie wurden über die Handhabung der Putzmittel genauestens instruiert.

Die Gruppe, die zusätzlich Nonisaft zum Spülen und Trinken verwendete, wurde zusätzlich über die Regeln der Einnahme unterrichtet. Es sollten zwei Mal tägl. 30 ml Nonisaft mit 30 ml Wasser verdünnt angewendet werden. Die Vorgabe war, zwei Minuten lang mit dem NONI-Wassergemisch im Mund gespült zu haben. Anschließend sollte dieses Gemisch heruntergeschluckt werden. Diese Prozedur sollte morgens und abends erfolgen, wobei sichergestellt werden musste, dass die Einnahme auf nüchternen Magen erfolgte und die nächste Mahlzeit mit einem Mindestabstand von 30 min stattfand. Kontrollanrufe aller elf Patienten ergaben eine gute Compliance. Zu diesem Zweck wurde insbesondere der Plaque-Index in der Ausgangs- und Abschlussuntersuchung gemessen, der dieses bestätigte. In dieser Gruppe befand sich ein Raucher, mit einem durchschnittlichen Konsum von zehn Zigaretten am Tag.

3.1.2. In vivo II – Tag der Kontrolluntersuchung(t₁)

Zum Zeitpunkt t₁ (vier Wochen später), wurden die Patienten erneut einbestellt.

Vor der eigentlichen Untersuchung wurde zunächst der Patient nach seiner Compliance gefragt. Darüberhinaus nach seiner eigenen Einschätzung und Bewertung, bezüglich Besserung oder Verschlechterung seines allgemeinen und speziellen gesundheitlichen Zustandes, d.h. es wurde (siehe Fragestellung der Arbeit) die persönliche Einschätzung der oralen Situation abgefragt und Fragen nach dem Allgemeinbefinden gestellt. Bei dieser Untersuchung wurde exakt so vorgegangen wie bei der Ausgangsuntersuchung: Es wurden Ausgangsbilder gemacht, dann wurde der PBI genau wie bei der Ausgangsuntersuchung gemessen, und es wurde die bakteriologische Entnahme vorgenommen sowie der PI und API erneut erhoben. Dieser wurde ebenfalls fotodokumentiert. Die Bakterienproben wurden erneut angefertigt, und ins Labor gebracht. Nach dieser Untersuchung wurden die Patienten in die weitere Therapie der Praxis entlassen und vorher über ihren derzeitigen Gesundheitszustand aufgeklärt. Die Patienten wurden noch einmal ein paar Wochen nach der Studie kontaktiert, um ihnen die Ergebnisse der Laboruntersuchungen zukommen zu lassen.

Es ist festzuhalten, dass es bei einem Patienten zu kleineren Irregularitäten kam. Ein Patient der NONI Gruppe hat das Herunterschlucken nach dem Spülen aufgrund von Magenirritationen für vier Tage eigenmächtig ausgesetzt.

Alle anderen Patienten, sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Nonigruppe, haben sich nach eigenem Bekunden an die Richtlinien der Mundhygiene gehalten.

3.2. Der in vitro Teil

Der in vitro Teil basiert auf der Analyse der Keime, die den Patienten sowohl bei der Ausgangsuntersuchung als auch bei der Kontrolluntersuchung entnommen wurden. Anhand der Proben wurden ebenfalls Gen Polymorphismen ermittelt und analysiert.

3.2.1. Anzucht bzw. qualitative sowie quantitative Analyse der entnommenen Mikroorganismen

Die Bakterienproben sowohl aus der Ausgangsuntersuchung (t_0) als auch aus der Kontrolluntersuchung (t_1) wurden im Labor untersucht. Dazu wurde das Probenmaterial für die anaerobe und aerobe Kultur, als auch für die molekularbiologische Diagnostik (PCR) aufbereitet. Aus dem Patientenmaterial wurde eine Suspension durch Schütteln für 30 s auf einem Vortex-Mischer hergestellt. 1 ml dieser Suspension wurde für die kulturelle Anzucht anaerober, mikroaerophiler und aerober Bakterien verwandt. Die andere Hälfte der Suspension diente dem molekularbiologischen Nachweis von *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythia* (T.f.) und *Prevotella intermedia* (P.i.). *Treponema denticola* (T.d.), *Campylibacter rectus* (C.r.), *Fusobacterium nucleatum* (F.n.), *Eikenella corrodens* (E.c.), *capnocytophaga* (Cap.), *Peptostreptococcus micros* (P.m) und *Eubacterium nucleatum* (E.n.). Der Nachweis von *Treponema denticola* (T.d.) erfolgte in dieser Studie nur durch molekularbiologische Methoden. Der Nachweis von aeroben und mikroaerophilen Erregern wurde mittels einer seriellen Verdünnungsreihe mit jeweils 100 μ l der Bakteriensuspension auf selektive und nicht-selektiven Nährböden durchgeführt. Die Anzucht erfolgte auf Blut-, Kimmig-, Laktose-Chinablau-Agar sowie auf Trypticase-Soy-Bacitracin-Vancomycin-Agar und Schokoladenagar (Fa. Oxoid, Wesel, Deutschland). Gramnegative Anaerobier wurden auf Wilkins-Chalgren-Agar (Fa. MAST, Reinbek, Deutschland), mit 5% Schafblut, 5 mg/l Hämin und 1mg/l Vitamin K₁ supplementiert, kultiviert. Die Kultivierungsdauer aerober Bakterien betrug 48 Stunden bei 37°C. Die Anzucht von mikroaerophilen Bakterien erfolgte über 3 Tage in 5% CO₂ Atmosphäre. Die gramnegativen Anaerobier wurden 5 Tage bei 37°C in einer anaeroben Atmosphäre (Anaerogen System, Fa. OXOID, Wesel, Deutschland) bebrütet. Die Identifizierung der aeroben, mikroaerophilen und anaeroben Kolonien erfolgte mit Hilfe des Identifizierungssystems Remel (Fa. OXOID, Wesel, Deutschland) und unter Zuhilfenahme von Spot-Testen. Im Labor wurden nun die Bestimmungen der Art und Menge der Mikroorganismen begonnen. (Bild 28 – 31)

Ebenso wurde auf Basis der Suspension die IL-1 Analyse durchgeführt.

Jetzt wurden die in vitro Versuche mit den Patientenkeimen begonnen. Die Versuche lassen sich im Wesentlichen in eine Reihe mit Aerobiern sowie mit Anaerobiern unterteilen. Darüberhinaus wurden Versuche mit *Candida* durchgeführt, die ebenfalls aus dem Patientenmaterial isoliert wurden. Die Anzucht der aeroben Erreger erfolgte auf Columbia-, Chinalaktoseblau - und Kimmigagar.

3.2.2. Versuch zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) mit Nonisaft

3.2.2.a. Aerobe Bakterien mit nativem vs. neutralisiertem Nonisaft

Für die Versuche mit den aeroben Keimen wurden Aliquot-Lösungen in absteigenden Noniaftkonzentrationen hergestellt. Diese Konzentrationen wurden mit NONI und NaCl (0,9%) hergestellt. Die Konzentrationen waren wie folgt (NONI: NaCl): 1:2,1:4,1:8,1:16,1:32,1:64. Darüberhinaus wurden von den Reinkulturen der Patientenstämme Suspensionen (Thioglycolat-Bouillon) (100µl) mit 100µl NONI-Verdünnungen in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte geimpft und 48 Stunden bebrütet. Auf diesen Mikrotiterplatten (96 Well) diente die Reihe A, als Wachstumskontrolle.

Analog wurde eine Platte mit pH neutraler NONI-Saftlösung angelegt. Die pH Neutralisierung wurde mit einem Phosphatpuffer durchgeführt (Fa. ImmuChrom GmbH, 1 molar, pH 4,7). (Bild 32 und 33). Zur Dokumentation des Einflusses von NONI auf das Wachstum der Erreger wurde ein Aliquot der einzelnen Wells auf einer Columbia - Platte ausplattiert, 18 Std. bebrütet und das Ergebnis dokumentiert.

3.2.2.b. Anaerobe Bakterien

Auf Basis der Mikrotiterplatten wurde die Versuchsreihe mit den anaeroben Bakterien - analog zu den aeroben Bakterien - durchgeführt. Die Erreger im anaeroben Mikrotiterversuch entstammten u.a. auch dem Orangenen Komplex sowie dem Roten Komplex. (Bild 36 und 37) Auch hier wurden Aliquot-Lösungen in absteigender Konzentration, mit NaCl verdünnt, angelegt. Die Konzentrationen waren (NONI: NaCl) wie bei dem aeroben Mikrotierplatten-Versuch. Darüberhinaus wurden auch hier von den angezüchteten Bakterienkulturen der Patienten jeweils Bouillon Lösungen hergestellt. In die erste Reihe (A) kamen die Kontrollgruppen. In die weiteren Wells (Löcher) der Mikrotiterplatten wurden wie bei den aeroben Bakterien in absteigender Konzentration die Bouillon zusammen mit dem Saft gegeben. 100 µl NONI (bzw. NONI-NaCl Verdünnung) und 100µl Bouillon. Anschließend wurde die Mikrotiterplatte im anaeroben Milieu (AnaeroJar, Anaerogen, OXOID) bebrütet. Nach 96 Stunden wurde das Ergebnis dokumentiert.

3.2.2.c. Versuche mit *Candida* mit nativem vs. neutralisiertem Nonisaft

Auch hier wurden Aliquot-Lösungen in absteigender Konzentration, mit NaCl verdünnt, angelegt. Die Konzentrationen waren (NONI: NaCl) analog dem aeroben und anaeroben Versuch. Auch hier diente die Reihe (A) als Wachstumskontrolle. In den weiteren Wells der Mikrotiterplatten wurde wie bei den aeroben Bakterien in absteigender Konzentration die Bouillon zusammen mit dem Saft gegeben. 100 µl NONI (bzw. NONI-NaCl Verdünnung) und 100µl Bouillon. Auf Basis des pH gepufferten, neutralisierten Nonisaft wurde dieser Versuch wiederholt. Nach der Bebrütung bei 37⁰C wurde das Ergebnis analog dem aeroben Versuch ausgewertet. (Bild 34 und 35)

3.2.3. Agardiffusionstest mit Nonisaft

3.2.3.a. Aerobe Bakterien, direktes Aufpipettieren (nativ und gepuffert) und Filterplättchenmethode

Die fakultativ-anaeroben Patientienstämme wurden auf DST-Agar mittels einem Inokulum einer OD (optische Dichte) von 0,5 ausgestrichen. Der Einfluss von Nonisaft wurde in zwei unterschiedlichen Versuchsansätzen in vitro untersucht. Dazu wurden erstens Filterplättchen (5mm Durchmesser) mit frischem Nonisaft in unterschiedlichen Volumina getränkt und auf den vorbereiteten Nährböden platziert. Zur Kontrolle wurde ein weiteres Plättchen mit Ciprofloxacin eingesetzt. Zweitens wurden Filterplättchen, die zuvor mit unterschiedlichen Volumina von Nonisaft getränkt und getrocknet wurden, auf die ausplattierten Blutagarplatten aufgelegt, 18 Stunden aerob bebrütet und dokumentiert. (Bild 38) In einem weiteren Versuch wurde auf die Filterplättchen verzichtet und der Saft direkt auf die Kultur gegeben. (Bild 66) Analog wurde dieser Versuch mit pH – neutralem Nonisaft durchgeführt. (Bild 67)

3.2.3.b. Anaerobe Bakterien

3.2.3.b.i. Anaerob, direktes Aufpipettieren mit Filterplättchen

Die anaeroben Patientienstämme wurden auf Schaedler-Agar mittels einem Inokulum einer OD von 1,0 ausgestrichen. Der Einfluss von Nonisaft wurde in zwei unterschiedlichen Versuchsansätzen in vitro untersucht. Dazu wurden erstens Filterplättchen (5mm Durchmesser) mit frischem Nonisaft in unterschiedlichen Volumina getränkt und auf die ausplattierten Schaedler-Agar-Platten aufgelegt, 96 Stunden anaerob bebrütet und dokumentiert. (Bild 40)

3.2.3.b.ii. Anaerob, modifiziert nach Mohtar

Für eine weitere Wiederholung der Versuche mit den anaeroben Mikroorganismen wurde der Versuch von Mohtar ^[51] modifiziert. Mohtar nahm 200g getrocknete Extrakte der Frucht, versetzte sie über 48 h mit Methanol und filterte anschließend unter Druck. Schließlich gewann er daraus eine pastenähnliche Masse von der er 200 mg nahm und wiederum mit 1ml Methanol versetzte. Davon brachte er 5 µl auf Papierfilterplättchen, die er dann in die Nährbodenplatte legte. Hier maß er verschiedenste Hemmungen. In unserem Versuch wurde der Nonisaft- wie er den Patienten verabreicht wurde- genommen und in aufsteigender Menge auf Filterplättchen gegeben: 10, 20, 30, 40, 60 und 80 µl. Diese wurden anschließend getrocknet (wodurch ebenfalls der pH Wert an Bedeutung verlor). Auf Basis dieser Anordnung wurde dies an anaeroben Keimen der Patienten durchgeführt. Diese wurden dann ebenso auf der Platte ausgelegt und in den Brutschrank zurückgelegt. Anschließend wurden nach ein paar Tagen die Hemmhöfe abgelesen.

3.2.3.c. Candida mit Filterplättchen

Die Patientenstämme wurden auf Kimmig-Agar mittels einem Inokulum in einer OD von 2,0 ausgestrichen. Der Einfluss von NONI wurde in zwei unterschiedlichen Versuchsansätzen in vitro untersucht. Dazu wurden erstens Filterplättchen (5mm Durchmesser) mit frischem Nonisaft unterschiedlicher Volumina getränkt und auf den vorbereiteten Nährböden platziert. Zweitens wurden Filterplättchen, die zuvor mit unterschiedlichen Volumina von NONI getränkt und getrocknet wurden, auf die ausplattierten Agarplatten aufgelegt, 18 Stunden aerob bebrütet und dokumentiert. (Bild 39)

3.2.4. Agardilution mit Nonisaft

Für die nachfolgenden Versuche wurden die entsprechenden Nährbodenplatten hierzu wie folgt vorbereitet: Unter Zuhilfenahme einer steilen Pipettenspitze wurden Agarstanzungen mit einem Durchmesser von 3 mm vorgenommen, in deren Vertiefungen entweder nativer Nonisaft beziehungsweise mit Phosphatpuffer neutralisierter Nonisaft plattiert wurde.

3.2.4.a. Agardilution mit aeroben Keimen und nativem bzw. neutralisiertem Nonisaft

Als Patientenstämme wurden die Bakterien *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella oxytoca* untersucht. Die mit den Erregern ausgestrichenen DST-Agarplatten wurden mit Nonikonzentrat (nativ bzw. gepuffert) in die gestanzte Vertiefung gefüllt und für 18 Std bei 37°C bebrütet. (Bild 56 und 57)

3.2.4.b. Agardilution mit anaeroben Keimen und nativem bzw. neutralisiertem Nonisaft

Als Patientenstämme wurden die anaeroben Patientenstämme *Fusobacterium nucleatum* und *Porphyromonas gingivalis* untersucht. Die mit den Erregern ausgestrichenen Schaedler-Agarplatten wurden mit Nonikonzentrat (nativ bzw. gepuffert) in die gestanzten Vertiefung gefüllt und für 96 Std bei 37°C bebrütet. (Bild 58 und 59)

3.2.5. Agardiffusionstest mit Nonisaftkonzentrat

Zu diesem Zweck wurden in diesem Versuch einerseits aerobe und in einem weiteren Versuch anaerobe Mikroorganismen genommen. Das Konzentrat ist gegenüber dem reinen Nonisaft um den Faktor Sechs konzentriert.

3.2.5.a. Versuche mit aeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat auf Filterplättchen

In einem ersten Versuch wurden aerobe Patientenstämme verwendet. Auf der angelegten Agarplatte wurden Filterplättchen wie aus den vorangegangenen Versuchen ausgelegt und mit Nonisaftkonzentrat unterschiedlicher Volumina pipetiert. Die Volumina waren: 20 µl 40 µl und 60 µl pro Filterplättchen, sowie ein viertes „Blanko-Plättchen“ das zur Kontrolle diente. Bei den Filterplättchen, die mehr als 20 µl aufnehmen mussten, wurde aus Kapazitätsgründen die zu diffundierende Menge mehrmals aufgebracht. (Bild 41). Die Platten wurden nach ihrer Beimpfung zurück in den Brutschrank gelegt, 18 Stunden aerob bebrütet und dokumentiert.

3.2.5.b. Versuche mit ASPO und Nonisaftkonzentrat direkt auf Filterplättchen

Anhand eines ausgewählten, gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen empfindlichen Bakteriums, eines aeroben Sporenbildners-(ASPO)- (*Bacillus species.*), wurden die Versuche mit den Filterplättchen und dem Nonisaftkonzentrat wiederholt. Hier wurde der Versuch wie unter 3.2.5.a beschrieben, durchgeführt. (Bild 42)

3.2.5.c. Versuche mit ASPO unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat

Um das fraktionierte Aufbringen des Konzentrats zu verhindern, wurden Filterplättchen, wie unter 3.2.5.a beschrieben, vorbereitet mit den Volumina (20, 40, 60 µl) und getrocknet (bei 37 ° C), auf beimpften Nährböden aufgelegt, 18 Stunden aerob bebrütet und dokumentiert. (Bild 43)

3.2.5.d. Versuche mit aeroben Bakterien unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat

Um das Fraktionierte Aufbringen des Konzentrats zu verhindern, wurden Filterplättchen wie unter 3.2.5.a beschrieben, vorbereitet mit den Volumina (20, 40, 60 µl) und getrocknet (bei 37 ° C). (Bild 45)

3.2.5.e. Versuche mit aeroben Bakterien mit Nonisaftkonzentrat auf vorinkubierten Nährboden

In einem weiteren Versuch wurde Nonisaftkonzentrat von 80 µl bzw. 100 µl direkt auf Agarplatten mit ausplattierten, vorinkubierten Erregerstämmen an zwei Stellen aufgetragen. (Bild 44)

3.2.5.f. Versuche mit *Candida* und Nonisaftkonzentrat direkt auf Filterplättchen

Bei der *Candida* Versuchsreihe wurden erneut auch hier die Kulturen mit Filterplättchen verschiedener Volumina mit Nonisaftkonzentrat nach den eben beschriebenen Verfahren behandelt: In einer ersten Versuchsreihe wurden die Kulturen mit vier Filterplättchen versehen und dann mit Nonisaftkonzentrat beträufelt, wobei es hier auch das Problem gab, dass das Fassungsvermögen des Filterplättchens zu gering war. (Bild 46)

3.2.4.g. Versuche mit *Candida* und Nonisaftkonzentrat auf vorinkubierten Nährboden

In einem weiteren Versuch wurde Nonisaftkonzentrat von 80 µl bzw. 100 µl direkt auf Agarplatten mit ausplattierten, vorinkubierten *Candida albicans* an zwei Stellen aufgetragen. (Bild 47)

3.2.4.h. Versuche mit *Candida* unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat

Hier wurden getrocknete Filterplättchen mit den Konzentrationen 20, 40 und 60 µl auf Agarplatten mit ausplattierten, vorinkubierten *Candida* Kulturen aufgelegt, 18 Stunden aerob bebrütet und dokumentiert. (Bild 48)

3.2.4.i. Versuche mit anaeroben Bakterien unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat

Auf Grundlage des vorangegangenen Versuches mit den Aerobiern und dem Saftkonzentrat wurde nun der Versuch mit den anaeroben Bakterien durchgeführt.

Die Modifikation erfolgte hier, indem Filterplättchen, die zuvor mit unterschiedlichen Volumina von Nonikonkonzentrat 20, 40 und 60µl getränkt und getrocknet wurden, und anschließend auf ausplattierten Schaedler-Agar-Platten aufgelegt, 96 Stunden anaerob bebrütet und dokumentiert. (Bild 49)

3.2.6. Agardilution mit nativem Nonikonkonzentrat versus neutralisiertem Nonikonkonzentrat

Für die nachfolgenden Versuche wurden die entsprechenden Nährbodenplatten hierzu wie folgt vorbereitet: Unter Zuhilfenahme einer steilen Pipettenspitze wurden Agarstanzungen mit einem Durchmesser von 3 mm vorgenommen, in deren Vertiefungen entweder natives Nonikonkonzentrat beziehungsweise mit Phosphatpuffer neutralisiertes Nonikonkonzentrat palettiert wurde.

3.2.6.a. Versuche mit aeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat

Als Patientenstämme wurden die Bakterien *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Klebsiella oxytoca* untersucht. Mit den Erregern ausgestrichene DST-Agarplatten wurden mit Nonikonzentrat (nativ bzw. gepuffert) in die gestanzten Vertiefung gefüllt und für 18 Std bei 37°C bebrütet. (Bild 60 und 61)

3.2.6. b. Versuche mit *Candida* und Nonisaftkonzentrat

Als Patientenstämme wurden die *Candida* spezie *Candida albicans* und *Candida glabrata* untersucht. Die mit den Erregern ausgestrichenen Kimmig-Agarplatten wurden mit Nonikonzentrat (nativ bzw. gepuffert) in die gestanzten Vertiefung befüllt und für 18 Std bei 37 ° C bebrütet. (Bild 62 und 63)

3.2.6.c. Versuche mit anaeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat

Als Patientenstämme wurden die anaeroben Patientenstämme *Fusobacterium nucleatum* und *Porphyromonas gingivalis* untersucht. Die mit den Erregern ausgestrichenen Schaedler-Agarplatten werden mit Nonikonzentrat (nativ bzw. gepuffert) in die gestanzten Vertiefung befüllt und für 96 Std bei 37 ° C bebrütet. (Bild 64 und 65)

3.2.7. pH-Abhängigkeit-Test

Antibakterielle Effekte, auf die in der Diskussion eingegangen wird, müssen genauer wegen einer möglichen „pH-Wirkung“ des Nonisaftes bzw. Konzentrates begutachtet werden. Daher wurden zu diesem Zweck in einem weiteren Versuch die pH- Effekte des Nonisaftes und des Konzentrats analysiert. (Bild 50 und 51)

3.2.7.a. Versuchsreihe zur Messung der Puffereigenschaft von NaCl- Lösung

Es wurden Verdünnungen von NONI und NaCl (0,9%) hergestellt. Die Verdünnungsstufen waren wie folgt (NONI: NaCl): 1:2,1:4,1:8,1:16,1:32,1:64. Der jeweilige pH-Wert wurde mittels eines pH-Universalindikators (Fa. Merck) gemessen.

3.2.7.b. Versuchsreihe zur Messung der Puffereigenschaft von Bouillonlösung

Es wurden Verdünnungen von NONI und Thioglykolat-Bouillon hergestellt. Die Verdünnungsstufen waren wie folgt (NONI: NaCl): 1:2,1:4,1:8,1:16,1:32,1:64. Der jeweilige pH-Wert wurde mittels eines pH-Universalindikators (Fa. Merck) gemessen.

3.2.8.c. Versuchsreihe zur pH-Messung des Nonikonzentrats

Es wurde hier wiederum ein pH-Universalindikator wie in 3.2.7.a verwandt. Das Konzentrat wurde mittels des Universalindikators in seiner reinen Form gemessen.

3.2.8. Anaerobes Wachstum im Flüssigmedium

Zum Nachweis der Anzucht anaerober Erreger in Flüssigkulturen wurden anaerobe Bakterien in 2ml Thioglykolat-Bouillon eingepflegt und anaerob bebrütet (96 Stunden). Die Trübung der Nährlösung wird als Wachstum gewertet und auf Reinheit mittels erneuter Anzucht auf supplementierten Schaedler-Agar durchgeführt. (Bild 52 und 53)

3.2.9. PCR Versuch

Zur molekularbiologischen Bestimmung parodontopathogener Anaerobier wurde 1 ml der restlichen Bakteriensuspension abzentrifugiert. Das entstandene Pellet wurde gemäß der Arbeitsanweisung des High Pure DNA Präparation Kit (Fa. Roche, Mannheim, Deutschland) zur Elution der DNA weiterverarbeitet. Die DNA wurde nach Arbeitsanweisung des Microdent-Kits (Fa. Hain Diagnostik, Nehren, Deutschland) verarbeitet. Daran schlossen sich Polymerasekettenreaktion (PCR), Hybridisierung, und Bestimmung der evaluierten Keime an. Eine zuvor an den zu untersuchenden Bakterienspezies durchgeführte PCR definierter Bakterienmengen ermöglichte in den folgenden Untersuchungen die Quantifizierung der molekularbiologisch bestimmten Keime. (Bild 54)

3.2.10. IL-1 Analyse

Die DNA, die bei der Präparation der Suspension entstanden ist, wurde nach Arbeitsanweisung des PST®-Kits (Fa. Hain Diagnostik, Nehren, Deutschland) verarbeitet. Daran schlossen sich Polymerasekettenreaktion (PCR), Hybridisierung, und Bestimmung der evaluierten Keime an. Die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse erfolgten gemäß der Testbeschreibung. (Bild 55)

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der in vivo Versuche

Es waren deutliche Unterschiede im klinischen Bild bei den Patienten der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt t_0 gegenüber dem Zeitpunkt t_1 feststellbar. In der Nonigruppe waren diese Unterschiede allerdings weit deutlicher. Nach der PBI Grad – Einteilung konnte in der Nonigruppe ein drastischer Rückgang der starken ° 4 Blutung gemessen werden, und wiederum eine deutliche Zunahme der °0 Situation (keine Blutung). Die Indices API und PI zeigten geringfügige Besserungen.

4.1.1. Ergebnisse der Versuche der Nonigruppe

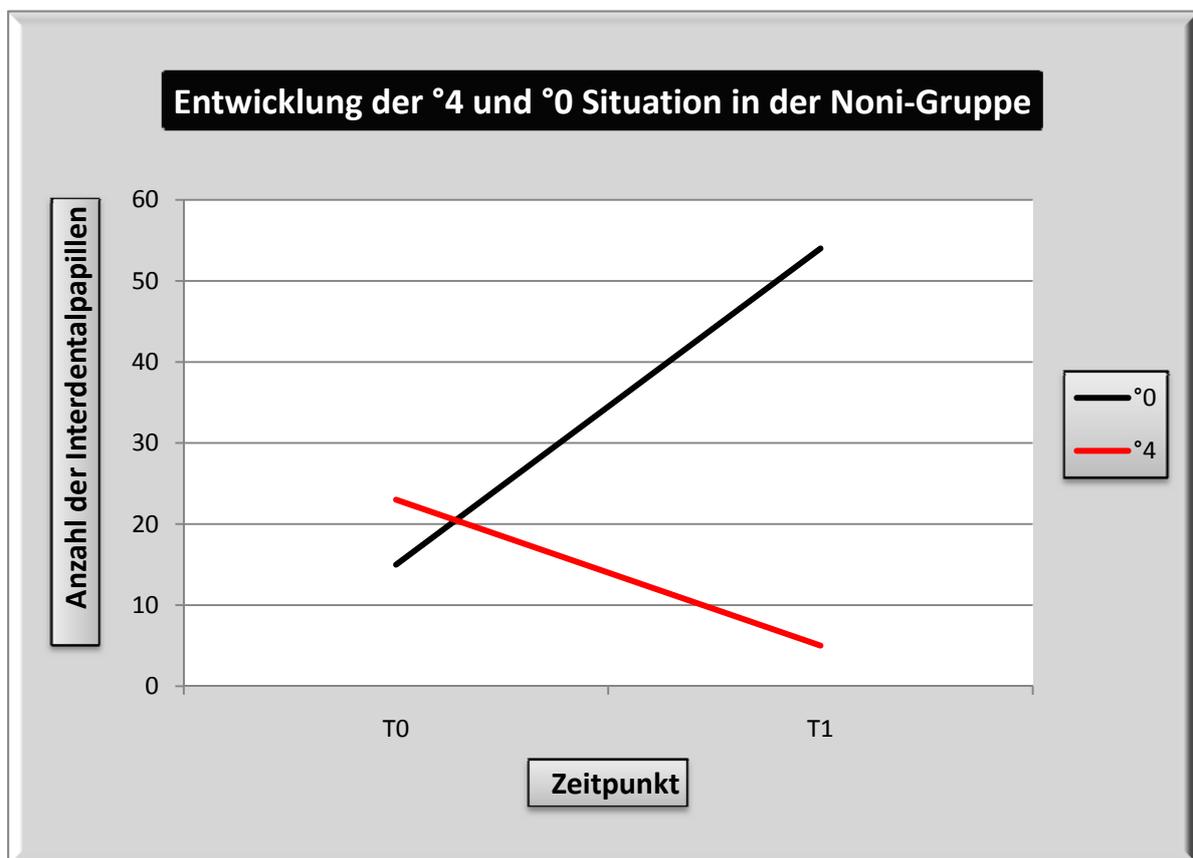


Abb. 7 Entwicklung der °4 und °0 Situation der Patienten, die Nonisaft einnahmen.

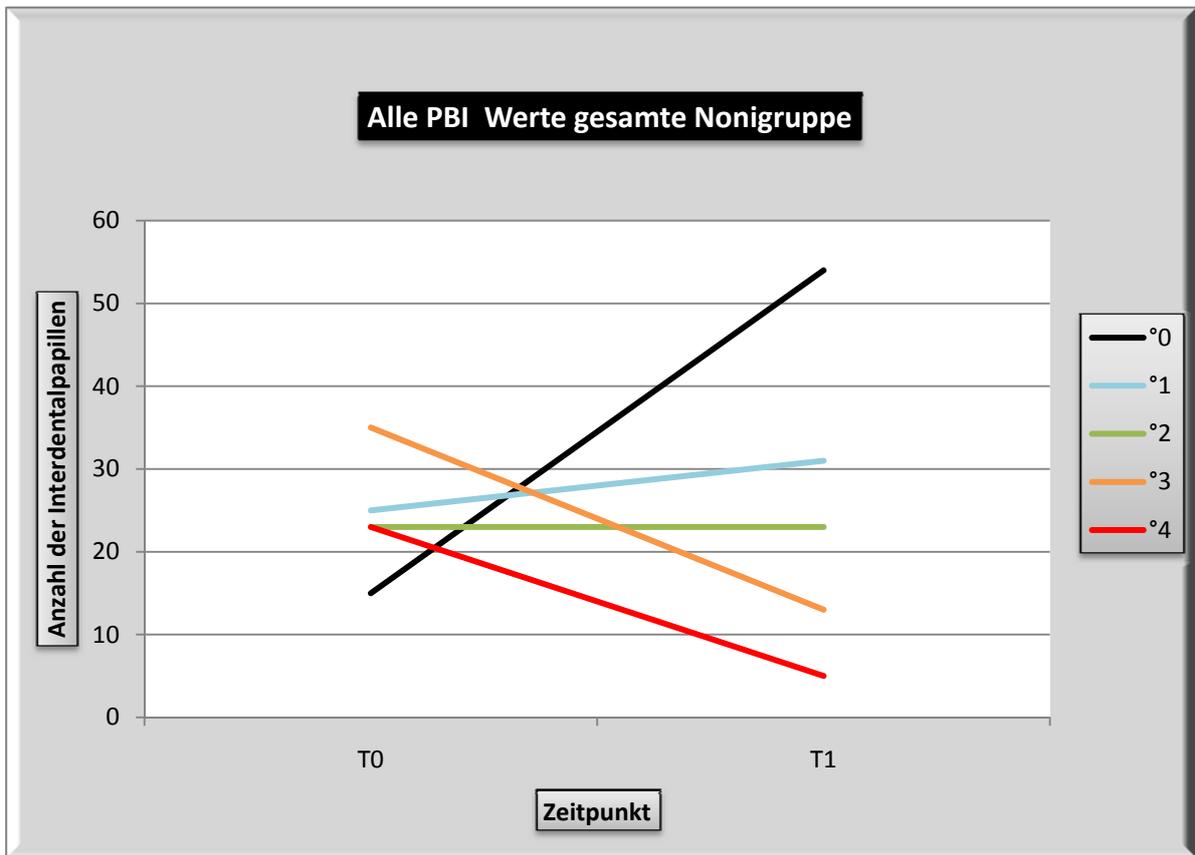


Abb. 8 Alle PBI Messergebnisse der Patienten, die Nonisaft einnahmen

Nonigruppe

Tab. 3 Prozentuale Veränderung der PBI Werte der Patienten der Nonigruppe

PBI Grad	Rel. Anteil an der Gesamtmenge der Messpunkte (t ₀)	Rel. Anteil an der Gesamtmenge der Messpunkte (t ₁)	Prozentuale Veränderung
°0	12,4 %	44,6 %	Δ % + 32,2
°1	20,6%	25,6%	Δ % + 5,0
°2	19,0 %	19,0%	Δ % +/- 0
°3	28,9%	10,7 %	Δ % - 18,2
°4	19,0 %	4,1 %	Δ % - 15,9

Zunahme der °0 Verteilung: 72% (Vergleich °0 Wert zum Zeitpunkt. t₀ mit t₁)

Abnahme der ° 4 Verteilung: 78,5 % (Vergleich °4 Wert zum Zeitpunkt. t₀ mit t₁)

4.1.2. Ergebnisse der Versuche der Kontrollgruppe

Wiederum in der Kontrollgruppe konnte ebenfalls eine moderate Abnahme der °4 Situation und ein etwa gleicher moderater Anstieg der °0 Situation ermittelt werden.

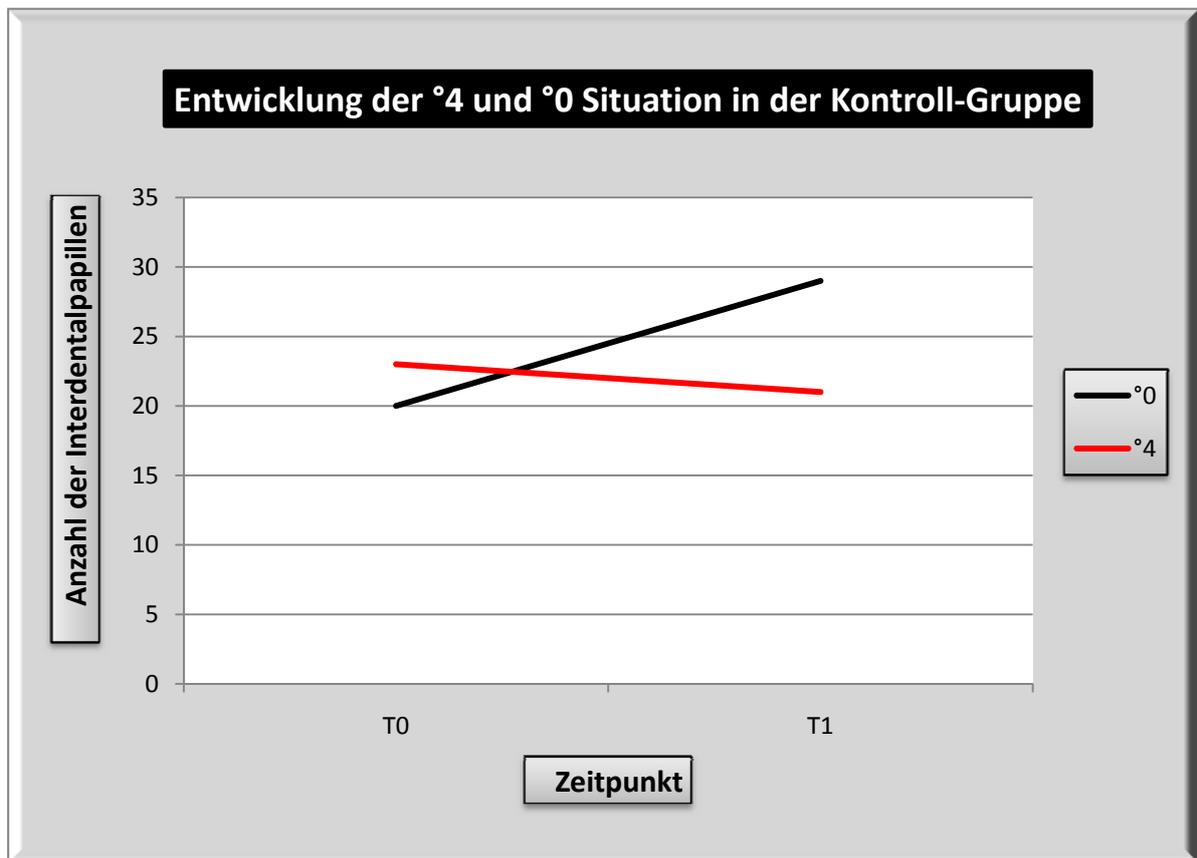


Abb.9 Entwicklung der °4 und °0 Situation der Patienten, der Kontrollgruppe

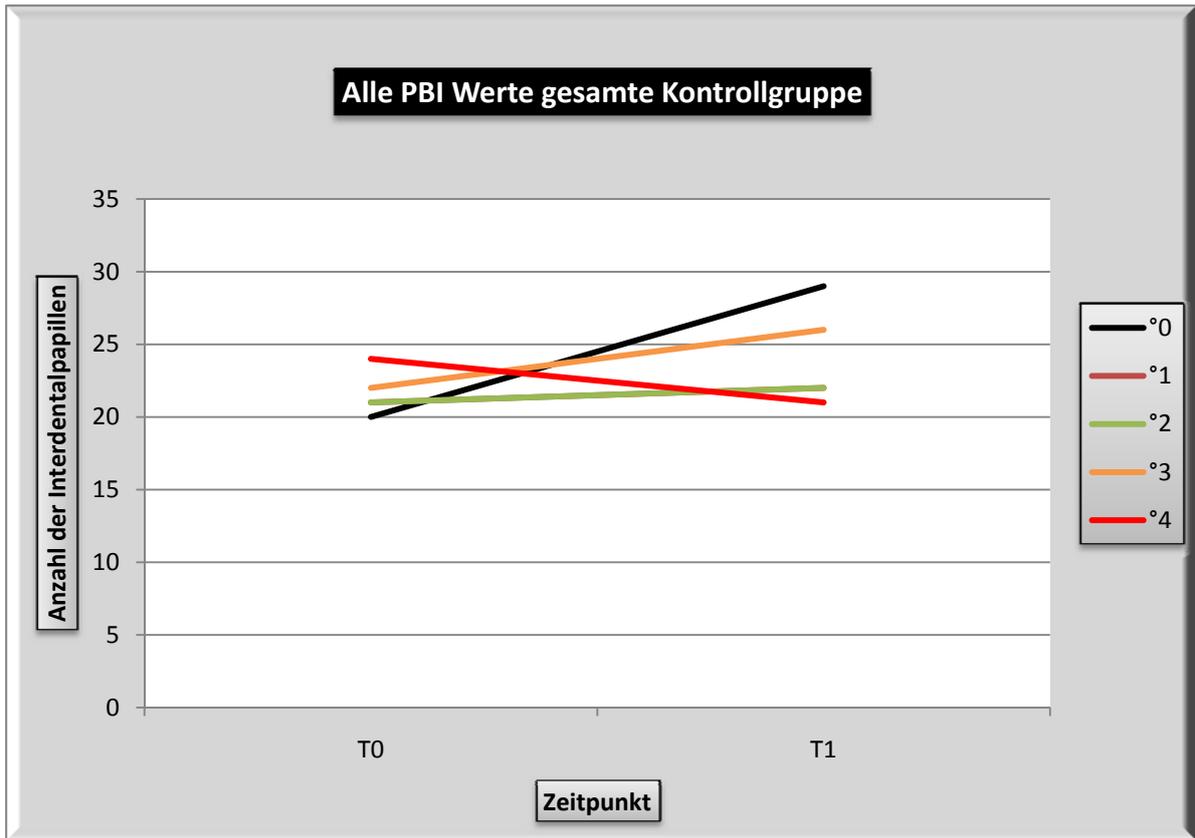


Abb. 10 Entwicklung der °4 und °0 Situation der Patienten, der Kontrollgruppe

Kontrollgruppe

Tab. 4 Entwicklung der PBI Situation der Patienten, der Kontrollgruppe

PBI Grad	Rel. Anteil an der Gesamtmenge der Messpunkte (t ₀)	Rel. Anteil an der Gesamtmenge der Messpunkte (t ₁)	Prozentuale Veränderung
°0	16,5 %	23,9 %	Δ % + 7,4
°1	17,3 %	18,1 %	Δ % + 0,8
°2	17,3 %	18,1 %	Δ % + 0,8
°3	18,1 %	21,4 %	Δ % + 3,3
°4	19,8 %	17,3 %	Δ % - 2,5

Zunahme der °0 Verteilung: 30 % (Vergleich °0 Wert zum Zeitpunkt. t₀ mit t₁)

Abnahme der °4 Verteil. 13,6 % (Vergleich °4 Wert zum Zeitpunkt. t₀ mit t₁)

4.1.3. Ergebnisse (Statistik, unter Berücksichtigung beider Gruppen)

Statistischer Vergleich der PBI-Werte der Nonigruppe mit der Kontrollgruppe

Berechnung des Mittelwerts der Veränderung der PBI-Werte der Nonigruppe

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{1}{127} (1 + 1 + 0 + \dots + 3) = 1,21$$

Streuungswerte der Nonigruppe: Varianz und Standardabweichung Varianz (Mittlere quadratische Abweichung) der Nonigruppe

$$s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{127} ((1-1,21)^2 + \dots + (4-1,21)^2) = 1,8$$

Standardabweichung der Nonigruppe

$$s = \sqrt{s^2} = 1,34$$

Berechnung des Mittelwerts der Veränderung der PBI-Werte der Kontrollgruppe

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i = \frac{1}{129} (0 + 0 + 1 + \dots + 0) = 0,4$$

Streuungswerte der Kontrollgruppe: Varianz und Standardabweichung Varianz (Mittlere quadratische Abweichung) der Kontrollgruppe

$$s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 = \frac{1}{127} ((2-0,4)^2 + \dots + (1-0,4)^2) = 2,28$$

Standardabweichung der Kontrollgruppe

$$s = \sqrt{s^2} = 1,51$$

Signifikanz-Test

Der Mittelwert \bar{x} der PBI-Werte der Nonigruppe wird mit μ_1 abgekürzt.

Der Mittelwert \bar{y} der PBI-Werte der Kontrollgruppe wird mit μ_2 abgekürzt.

Aufstellung der Hypothesen:

- Für die H_0 Hypothese gilt:

Es soll im Rahmen der H_0 – Hypothese angenommen werden dass die PBI-Werte der Nonigruppe sich nicht besser entwickelten als die der Kontrollgruppe. D.h.: $\mu_1 \leq \mu_2$

- Für die H_1 Hypothese gilt:

Im Rahmen der H_1 -Hypothese soll angenommen werden, dass sich die PBI-Werte der Nonigruppe besser entwickelten als die der Kontrollgruppe. D.h. $\mu_1 > \mu_2$

Die H_0 – Hypothese ist diejenige, die verworfen werden soll.

H_0 : Die bei den Patienten der Nonigruppe gemessenen PBI Werte zeigen keine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber den Werten der Kontrollgruppe.

H_1 : Die bei den Patienten der Nonigruppe gemessenen PBI Werte zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber den Werten der Kontrollgruppe.

$$v = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = \frac{1,21 - 0,4}{\sqrt{\frac{1,8}{127} + \frac{2,28}{129}}} = 4,54$$

Der Verwerfungsbereich ist aufgrund der Wahl der Hypothesen:

$$B = (x_{1-\alpha}; \infty)$$

Das Signifikanzniveau wird im Bereich des Hochsignifikanten (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha=0,01$) gewählt.

Damit ergibt sich nach der Normalverteilung einen Verwerfungsbereich von:

$$B = (2,325; \infty) \Rightarrow v \in B$$

Der Wert 4,54 liegt im Intervall, folglich ist die H_0 Hypothese zu verwerfen und damit darf gesagt werden, dass sich die Werte (PBI) der Nonigruppe statistisch hochsignifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,01$) besser entwickelten als die der Kontrollgruppe.

4.2. Ergebnisse der in vitro Versuche

4.2.1. Ergebnisse aus der Anzucht bzw. qualitativen sowie quantitativen Analyse der entnommenen Mikroorganismen

Tab. 5 Kulturelle Aufzucht der Patientenkeime

Name	t ₀	Aa	Pg*	Pi*	Tf*	CR*	Fn*	Ec	cap	Prev*	Prde*	Acod	Acm	Neiss	Ver
	t ₁	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
1a	t ₀	0	0	0	6	0	6	0	6	0	0	4	0	0	6
1a	t ₁	0	0	0	0	0	6	0	4	0	0	4	0	0	5
2a	t ₀	0	6	6	6	0	6	0	0	0	4	0	0	3	6
2a	t ₁	0	6	5	6	6	6	3	0	0	0	3	4	0	6
3a	t ₀	0	6	4	6	0	6	0	0	0	4	4	4	0	6
3a	t ₁	0	6	6	6	3	6	0	0	3	0	4	0	0	5
4a	t ₀	0	6	6	6	6	6	3	0	0	5	4	0	3	6
4a	t ₁	0	6	6	6	0	6	0	3	0	5	4	0	5	6
5aZ	t ₀	0	0	0	0	0	6	0	4	0	6	0	0	0	6
5aZ	t ₁	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	3	6
6a	t ₀	0	6	0	6	0	6	0	0	5	5	0	3	0	6
6a	t ₁	0	6	0	6	0	6	5	3	0	0	0	4	0	5
1b	t ₀	5	0	6	6	5	6	0	0	3	5	4	0	0	6
1b	t ₁	0	0	4	4	0	6	0	0	5	4	3	0	0	6
2b	t ₀	0	0	0	0	0	6	4	4	0	0	0	4	4	6
2b	t ₁	0	0	0	0	0	6	0	3	3	0	0	4	3	6
3b	t ₀	0	0	0	6	0	6	5	0	0	3	0	4	3	6
3b	t ₁	0	0	0	3	0	4	0	3	5	0	0	3	0	6
4bZ	t ₀	0	0	0	0	4	6	4	4	0	0	0	0	0	6
4bZ	t ₁	0	0	0	0	0	5	0	3	0	0	3	0	0	6
5b	t ₀	6	0	0	6	4	6	6	6	4	0	0	0	0	6
5b	t ₁	0	0	0	3	0	6	0	3	0	0	0	0	0	5

Die Patienten der Nonigruppe sind mit „a“ gekennzeichnet, die der Kontrollgruppe mit „b“. Die Eingangsuntersuchung nach Provokation einer Gingivitis wie auch die Kontrolluntersuchung ist nach kultureller Anzucht und Analyse in obiger Tabelle dargestellt. Es zeigt sich sowohl in der Kontroll- als auch in der Nonigruppe ein hoher Anteil parodontopathogener Mikroorganismen, der sich in der individuellen Patientenzusammensetzung unterscheidet. Die Verabreichung von Nonisaft (2 mal tägl. 30 ml) und Zahnputzen zeigt gegenüber der Kontrollgruppe (nur Zahnputzen) keine signifikante Änderung.

4.2.2. Ergebnisse aus den Versuchen zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) mit Nonisaft

4.2.2.a. Aerobe Bakterien mit nativem vs. neutralisiertem Nonisaft

In jedes Well der 96-Well Mikrotiterplatte wurde 100µl der Bakteriensuspension der Patientenisolate (Tab. 5) pipettiert und anschließend mit 100µl NONI-NaCl-Verdünnung vermischt. Der Anteil der Schwebpartikel des Nonisaftes bildete einen deutlichen Niederschlag. Dieser „Niederschlag“ war bei den Konzentrationen „B“ und „C“ (1:2 und 1:4) zu sehen.

Die Wirkung der Nonisaft Konzentrationen (nativ) auf die Patientenisolate wurden überprüft, indem 10µl gutgemischter Kultursuspension auf eine Columbia-Agarplatte aufpipettiert und 18 Stunden bei 37°C inkubiert wurden. Die beimpften Columbia-Agarplatten zeigten folgendes Ergebnis: Die Verdünnungen 1:2 und 1:4 zeigten bei keinem der Patientenstämme Wachstum, bei den Verdünnungen 1:8 und folgende wiesen keine der Stämme eine Inhibition auf. (Bild 32 und 33)

Die Wirkungen bei den gepufferten Nonisaftkonzentrationen unterschieden sich maßgeblich in den Verdünnungen 1:2 und 1:4. Hier fand bei den gepufferten Nonisaft-Versuchen jeweils ein Wachstum statt. (Bild 67)

4.2.2.b. Anaerob

In jedes Well der 96-Well Mikrotiterplatte wurden 100µl der Bakteriensuspension der anaeroben Patientenisolate (Tab. 5) pipettiert und anschließend mit 100µl NONI-NaCl-Verdünnung, mit Ausnahme der Kontrolle, vermischt. Der Anteil der Schwebpartikel des Nonisaftes bildete einen deutlichen Niederschlag. Dieser „Niederschlag“ war bei den Konzentrationen „B“ und „C“ (1:2 und 1:4) zu sehen.

Die Wirkung der Nonisaft Konzentrationen auf die Patientenisolate wurden überprüft, indem 10µl gutgemischte Kultursuspension auf eine Schaedler-Agarplatte aufpipettiert und 96 Stunden bei 37°C unter anaeroben Bedingungen inkubiert wurden. Die beimpften Schaedler-Agarplatten zeigten folgendes Ergebnis: Die Verdünnungen 1:2 und 1:4 zeigten bei keinem der Patientenstämme Wachstum, bei den Verdünnungen 1:8 und folgende wiesen allen Stämme Wachstum auf. (Bild 36 & 37)

4.2.2.c. *Candida* mit nativem vs. neutralisiertem Nonisaft

In jedes Well der 96-Well Mikrotiterplatte wurden 100µl der Bakteriensuspension der anaeroben Patientenisolate (Tab. 5) pipettiert und anschließend mit 100µl nativer bzw. mit Phosphatpuffer neutralisierter NONI-NaCl-Verdünnung vermischt. Der Anteil der Schwebpartikel des Nonisaftes bildete einen deutlichen Niederschlag. Dieser „Niederschlag“ ist bei den Konzentrationen in den Reihen „B“ und „C“ (1:2 und 1:4) zu sehen.

Die Wirkung der Nonisaft Konzentrationen auf die Patientenisolat wurden überprüft, indem 10µl gutgemischte Kultursuspension auf eine Columbia-Agarplatte aufpipettiert und 18 Stunden bei 37°C unter anaeroben Bedingungen inkubiert wurden. Die beimpften Schaedler-Agarplatten zeigten folgende Ergebnisse: Die Verdünnungen 1:2 und 1:4 zeigten bei keinem der Patientenstämme Wachstum, bei den Verdünnungen 1:8 und folgende wiesen allen Stämme Wachstum auf. (Bild 34 & 35)

Die gepufferten Nonisaft Konzentrationen zeigten, wie bei den aeroben Bakterien, ein anderes Bild als bei dem nativ eingesetzten Saft. Hier war jeweils bei allen eingesetzten keine Hemmung Konzentrationen erkennbar.

4.2.3. Ergebnisse aus dem Agardiffusionstest mit Nonisaft

4.2.3.a. Aerob, direktes Aufpipettieren (nativ und gepuffert) und Filterplättchenmethode

Für die exemplarisch ausgewählten Patientenstämme von *Klebsiella oxytoca* und *Enterobacter cloacae* zeigte sich keine Hemmung mittels frischem Nonisaft (1:2, 1:4, 1:8, 1:16 1:32 und 1:64) der durch Filterplättchen in den Nährboden diffundiert war. (Bild 38)

Bei den Versuchen mit dem Saft, der direkt auf die Kultur gegeben wurde zeigte sich eine schwache Hemmung an den vier Stellen, wo der Saft auf die Kultur gegeben wurde.

Für den gepufferten Saft ergab sich allerdings kein äquivalentes Bild. Hier war eine schwache bakteriostatische Wirkung erkennbar.

4.2.3.b. Anaerob

4.2.3.b.i. Anaerob, direktes Aufpipettieren (Filterplättchenmethode)

Es kam zu keiner signifikanten Entstehung von Hemmhöfen für die Konzentrationen des nativen Nonisaftes (1:2, 1:4, 1:8, 1:16 1:32 und 1:64) an den exemplarisch ausgewählten Patientenstämmen von *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella dentalis*, *Tannerella forsythia* und *Fusobacterium nucleatum*. (Bild 40)

4.2.3.b.ii. Anaerob, modifiziert nach Mohtar

In diesem Versuch wurde Nonisaft in den Verdünnungsstufen (1:2 bis 1:64) auf Filterplättchen in einem Volumen von 20µl pipettiert. Bei keinem der Patientenisolat wie *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella dentalis*, *Tannerella forsythia* und *Fusobacterium nucleatum* zeigte sich, wie hier am Beispiel von *Prevotella intermedia*, die Ausbildung eines Hemmhofes.

Das Ergebnis nach anaerober Bebrütung war wie folgt: Keiner der exemplarisch ausgewählten Patientenstämme zeigte eine Hemmung.

4.2.3.c. *Candida* mit Filterplättchen

Candida albicans zeigte in den Konzentrationen von 20, 40 und 60µl pipettierten und zuvor getrocknetem Nonikonzentrat keine messbaren Hemmhöfe. Auffällig ist das Diffusionsergebnis der wasserlöslichen Farbstoffanteile von NONI. (Bild 39)

4.2.4. Ergebnisse aus der Agardilution mit Nonisaft

4.2.4.a. Agardilution mit aeroben Keimen und nativem bzw. neutralisiertem Nonisaft

Es ließen sich sowohl bei den gepufferten wie auch bei den nativen Dilutionsversuchen mit Nonisaft keine erkennbaren Hemmhöfe zeigen. Lediglich bei dem nativ eingesetzten Saft konnte man von einer leichten bakteriostatischen Tendenz ausgehen.

4.2.4.b. Agardilution mit anaeroben Keimen und nativem bzw. neutralisiertem Nonisaft

Bei den anaeroben Keimen war das Bild ähnlich dem der aeroben Keime. Auch hier konnte man lediglich durch den nicht gepufferten Nonisaft eine leichte bakteriostatische Wirkung erzielen.

4.2.5. Ergebnisse aus dem Agardiffusionstest mit Nonisaftkonzentrat

4.2.5.a. Ergebnisse der Versuche mit aeroben Bakterien mit Nonisaftkonzentrat auf Filterplättchen

Klebsiella oxytoca zeigte bei den Volumina von 20, 40 und 60µl direkt auf Filterplättchen pipettiertem Nonikonzentrat keine signifikanten Hemmhöfe. Lediglich bei dem Markierungspunkt 1 ist ein kleiner Hof zusehen (6mm). Ferner ist eine gut Diffusion der wasserlöslichen Farbstoffanteile von Nonikonzentrat erkennbar. (Bild 41)

4.2.5.b. Ergebnisse der Versuche mit ASPO und Nonisaftkonzentrat direkt auf Filterplättchen

Der aerobe Sporenbildner zeigte bei den Volumina von 20, 40 und 60µl direkt auf Filterplättchen pipettiertem Nonikonzentrat teilweise eine Hemmhofbildung. Der Markierungspunkt 3 zeigte andeutungsweise eine Hemmhofausbildung, Markierungspunkte 2 und 1 wiesen ein Phänomen von „Doppelzonen-Hemmhöfen“ auf. Ebenfalls ist eine gut Diffusion der wasserlöslichen Farbstoffanteile von Nonikonzentrat erkennbar. (Bild 42)

4.2.5.c. Ergebnisse der Versuche mit ASPO unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat

Dieser Versuch wurde so wiederholt, so dass er dem Versuchsaufbau des Mohtar - Versuches noch näher kam. Dieser Versuch wurde wiederum mit dem ASPO durchgeführt und man konnte erkennen, dass eine Hemmung ab einer Konzentration von 40 µl vorlag. Ein Hemmhof von 14 mm war bei Plättchen 2 messbar. Bei dem Plättchen 1 mit 20 µl konnte man eine kurzfristige bakteriostatische Wirkung erkennen. Bei 60 µl Saftkonzentrat war ein klarer Hemmhof von 16 mm messbar.

Bei den Filterplättchen von 40 µl und 60 µl war jeweils eine leichte Hemmung im Bakterienwachstum erkennbar. (Bild 43)

4.2.5.d. Ergebnisse der Versuche mit den aeroben Bakterien unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat

Klebsiella oxytoca zeigte in den Volumina bzw. Konzentrationen von 20, 40 und 60µl durch wiederholtes Trocknen von Nonikonzentrat auf Filterplättchen Hemmhöfe. Bei 20µl Konzentrat war keine Hemmung zu beobachten. Bei 40µl betrug die Hemmhofgröße 6mm und bei 60µl 8mm. Ferner war eine Diffusion der wasserlöslichen Farbstoffanteile von Nonikonzentrat erkennbar. (Bild 45)

4.2.5.e. Ergebnisse der Versuche mit aeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat auf vorinkubierten Nährboden

Klebsiella oxytoca zeigte nach direktem Auftragen von Nonikonzentrat mit einem Volumen von 10, 20, 40, 60, 80µl bzw. 100µl konzentrationsabhängige Hemmhöfe. Die Hemmhöfe entsprachen den Auslaufzonen des pipettierten Volumens. Ferner war eine Diffusion der wasserlöslichen Farbstoffanteile von Nonikonzentrat erkennbar. (Bild 44)

4.2.5.f. Ergebnisse der Versuche mit *Candida* und Nonisaftkonzentrat direkt auf Filterplättchen gegeben

Candida zeigte durch wiederholtes Trocknen von Nonikonzentrat auf Filterplättchen mit einem Volumen von 20, 40, und 60µl keine konzentrationsabhängigen Hemmhöfe. Ferner war eine Diffusion der wasserlöslichen Farbstoffanteile von Nonikonzentrat erkennbar. (Bild 46)

4.2.5.g. Ergebnisse der Versuche mit *Candida* und Nonisaftkonzentrat auf vorinkubierten Nährboden

Candida albicans zeigte nach direktem Auftragen von Nonikonkonzentrat mit einem Volumen von 10, 20, 40, 60, 80µl bzw. 100µl keine konzentrationsabhängige Hemmhöfe. Ferner war eine Diffusion der wasserlöslichen Farbstoffanteile von Nonikonkonzentrat erkennbar. (Bild 47)

4.2.5.h. Ergebnisse der Versuche mit *Candida* unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat

Candida albicans zeigte in den Konzentrationen von 20, 40 und 60µl durch wiederholtes Trocknen von Nonikonkonzentrat auf Filterplättchen keine Hemmhöfe. Ferner war eine Diffusion der wasserlöslichen Farbstoffanteile von Nonikonkonzentrat erkennbar. (Bild 48)

4.2.5.i. Ergebnisse der Versuche mit anaeroben Bakterien unter Aufkonzentrierung von Nonisaftkonzentrat

Prevotella intermedia zeigte in den Konzentrationen von 20, 40 und 60µl durch wiederholtes Trocknen von Nonikonkonzentrat auf Filterplättchen Hemmhöfe. Bei 20µl Konzentrat war ein Hemmhof von 10mm zu beobachten. Bei 40µl betrug die Hemmhofgröße 13mm und bei 60µl 16mm. Ferner war eine Diffusion der wasserlöslichen Farbstoffanteile von Nonikonkonzentrat erkennbar. (Bild 49)

4.2.6. Ergebnisse aus der Agardilution mit nativem Nonikonkonzentrat versus neutralisiertem Nonikonkonzentrat

4.2.6.a. Ergebnisse der Versuche mit aeroben Bakterien und Nonisaftkonzentrat

Durch Neutralisation des Nonikonkonzentrates zeigte sich eine deutliche Verkleinerung der Hemmhöfe. (Bild 60 u 61) Bei 20µl war die noch sichtbare Wirkung des nativen Nonikonkonzentrates nach Neutralisation völlig verloren gegangen. Erst bei einem Volumen von 60µl und mehr war die Wirkung wie bei diesem Testbakterium *Pseudomonas aeruginosa* zu sehen. Die weiteren Werte sind aus Tab. 12 zu entnehmen.

4.2.6.b. Ergebnisse der Versuche mit *Candida* und Nonisaftkonzentrat

Die pipettierte Volumina von 20, 40, und 60µl wiesen keine Ausbildung von einem Hemmhof auf. Lediglich das Volumen von 80µl ergab einen Hof von 11 mm. Mit dem pipettierte Volumen von 100µl Nonikonkonzentrat zeigte sich ein Hemmhof von 15 mm.

Für beide *Candida species* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*) konnte weder mit nativem Nonikonkonzentrat noch mit neutralisiertem Nonikonkonzentrat mit den jeweiligen Volumina eine Hemmung erzielt werden. (Bild 62)

4.2.6.c. Ergebnisse der Versuche mit anaeroben Bakterien unter Nonisaftkonzentrat

Das nativ eingesetzte Konzentrat zeigt bei den verschiedenen eingesetzten Volumina entsprechende Bakterien-hemmende Wirkung. Wie bei den anderen Versuchen war diese abhängig von der eingesetzten Menge. Auch hier ist deutlich ein Diffundieren der Farbstoffanteile sichtbar. (Bild 64 u 65) Darüberhinaus war bei dem Versuch mit dem neutralisierten Nonikonkonzentrat bei höheren Volumina noch eine schwache bakteriostatische Wirkung erkennbar.

Tab. 6 Übersicht der Hemmhöfe der wichtigsten aeroben Keime

Agardiffusion					
Keim		40µl	60µl	80µl	100µl
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Saft nativ	8	10	12	13
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Saft neutralisiert	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Saft nativ	10	13	14	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Saft neutralisiert	0	0	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Konzentrat nativ	12	15	21	24
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Konzentrat neutralisiert	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Konzentrat nativ	10	13	17	18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Konzentrat neutralisiert	0	0	0	0
Agardilution					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Konzentrat neutralisiert	8	11	14	15

Die Hemmhofangaben in mm

Tab. 7 Übersicht der Hemmhöfe der wichtigsten aeroben Keime

Agardiffusion						
Keim		20 µl	40µl	60µl	80µl	100µl
<i>Fusobacterium spec.</i>	Konzentrat nativ	6	12	16	20	30
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Konzentrat nativ	6	10	14	15	18
<i>Fusobacterium spec.</i>	Konzentrat neutralisiert	0	0	0	5	7
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Konzentrat neutralisiert	0	0	5	7	10
<i>Fusobacterium spec.</i>	Konzentrat nativ	6	10	14	15	18
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Konzentrat nativ	6	10	14	16	10

Die Hemmhofangaben in mm

4.2.7. pH-Abhängigkeit-Test

4.2.7.a. Ergebnisse der Versuchsreihe zur Messung der Puffereigenschaft von NaCl- Lösung

Dieser Versuch endete mit dem Ergebnis, dass NaCl- keine pH-Pufferkapazität hat. Weitere Messungen hatten ergeben, dass Nonisaft und NaCl in 1:1 Verdünnung einen pH von 3 haben. Bei den weiteren Verdünnungen 1:2, 1:4 etc. stieg der pH Wert an. (Bild 50 und 51)

4.2.7.b. Ergebnisse der Versuchsreihe zur Messung der Puffereigenschaft von Bouillonlösung

Die Messung ergab, dass auch die Bouillon keine Pufferkapazität besitzt. Die pH-Werte lagen bei den Konzentrationen 1:1 und 1:2 zwischen pH 3 und 4. (Bild 50 und 51)

4.2.8.c. Versuchsreihe zur pH-Messung des Nonikonzentrats

Der pH-Wert des Nonikonzentrates lag in dem gleichen Bereich, wie der des Nonisaftes. Der Bereich kann mit pH 3 bis 4 angegeben werden.

4.2.8. Anaerobes Wachstum im Flüssigmedium

Nach Auspipettieren aus den 2 ml Lösungen und die Gabe auf entsprechende Nähr-Platten konnte gezeigt werden, dass vereinzelt Keime auf dem Nährmedium wuchsen andere aber nicht. (Bild 52 und 53)

4.2.9. Ergebnisse PCR Versuch

Tab. 8 Keime aus dem PCR Versuch

Name	t ₀											
	t ₁	Aa	Td	Pg	Pi	Tf	Cr	Fn	Ec	cap	Pm	En
		P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
1a	t ₀	0	0	0	0	6	0	6	6	6	0	0
1a	t ₁	0	0	0	0	6	0	6	5	4	0	0
2a	t ₀	0	5	6	6	6	6	6	6	3	0	0
2a	t ₁	0	6	6	5	6	6	6	6	6	0	0
3a	t ₀	6	5	6	4	6	0	6	6	3	0	0
3a	t ₁	6	6	6	6	6	0	6	4	0	0	0
4a	t ₀	0	6	6	6	6	6	6	6	6	3	0
4a	t ₁	0	5	6	6	6	6	6	6	4	0	0
5aZ	t ₀	0	0	0	0	0	0	6	4	6	0	0
5aZ	t ₁	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	0
6a	t ₀	0	0	6	0	6	0	6	6	3	0	0
6a	t ₁	0	0	6	0	6	0	6	5	4	0	0
1b	t ₀	6	6	0	6	6	5	6	6	5	0	0
1b	t ₁	6	6	0	6	6	4	6	0	0	0	0
2b	t ₀	0	0	0	0	6	6	6	6	4	5	0
2b	t ₁	0	0	0	0	6	6	6	5	6	4	0
3b	t ₀	0	0	0	0	6	3	6	5	5	3	0
3b	t ₁	0	0	0	0	6	0	6	4	4	0	0
4bZ	t ₀	0	0	0	0	0	0	6	6	4	0	0
4bZ	t ₁	0	0	0	0	0	0	6	4	0	0	0
5b	t ₀	6	6	0	0	6	4	6	6	6	0	0
5b	t ₁	6	5	0	0	6	0	6	4	4	0	0

Die Patienten der Nonigruppe sind mit „a“ gekennzeichnet, die der Kontrollgruppe mit „b“. Die Eingangsuntersuchung nach Provokation einer Gingivitis wie auch die Kontrolluntersuchung ist nach molekularbiologischer Analyse in obiger Tabelle dargestellt. Der rote Bereich der Tabelle hebt die Keime hervor, die insbesondere an einer Gingivitis beteiligt sind.

Der molekularbiologische Nachweis von parodontopathogenen Bakterien zeigte im Vergleich der Nonigruppe zwischen den Untersuchungszeitpunkten t₀ und t₁ keinen signifikanten Unterschied innerhalb der bakteriellen Einzelergebnisse. Ähnlich verhielt es sich in der Kontrollgruppe (1b bis 5b).

Auch bestand zwischen der Kontrollgruppe und der Nonigruppe kein signifikanter Unterschied. Allerdings ließen sich bei den Einzelpatienten Reduktionen einzelner Bakterienspezies beobachten (z.B. Patient 5aZ für den Erreger *Eikenella corrodens*).

Es zeigte sich sowohl in der Kontroll- als auch in der Nonigruppe ein hoher Anteil parodontopathogener Mikroorganismen, der sich in der individuellen Patientenzusammensetzung unterschied. Die Verabreichung von Nonisaft (zweimal tägl. 30 ml) und Zähneputzen zeigte -bakteriologisch betrachtet- gegenüber der Kontrollgruppe (nur Zähneputzen) keine signifikante Änderung.

Die Schwankungen der Ergebnisse in der Tabelle bei den einzelnen Patienten beruhen auf der semiquantitativen Analyse des Testsystems (Toleranz: 1 log-Stufe).

4.2.10. Ergebnisse IL-1 Analyse

Tab. 9 Ergebnisse PCR Analyse der Patientenkeime

Name	IL-1A	IL-1B	IRN
	C/T	C/T	T/C
1a	CT	CT	TC
2a	CC	CC	TT
2a			
3a	CC	CT	TT
3a			
4a	CT	CC	TT
4a			
5aZ	CC	CC	TT
5aZ			
6a	CC	CC	TC
6a			
1b	CC	CC	TT
1b			
2b	CT	CT	TT
2b			
3b	CT	CT	TC
3b			
4bZ	CC	CC	TT
4bZ			
5b	CT	CC	TT
5b			

IL Bestimmung:

Tab. 10 Basenpaarpolymorphismus

Basenpaarpolymorphismus	IL-1 α	IL-1 β	IL-1RN
CC (Wildtyp für IL-)	Schwaches IL-1 α = 0	Schwaches IL-1 β = 0	Schwach vorhanden = 10
CT	gesteigerte IL-1 α = 5	gesteigerte IL-1 β = 5	Mittelmäßig vorhanden = 5
TT	hohe IL-1 α = 10	hohe IL-1 β = 10	Normal vorhanden = 0

Die Indices 0, 5 und 10 sind willkürlich gewählte Parameter. Sie zeigen im Falle des Wertes „0“, dass keine Genveränderung vorlag, im Falle des Wertes „5“ eine Entartung und beim Wert „10“ eine vollständige Mutation des Basenpaares vorgelegen hat. Im Fall von CC (für IL-1), liegt der nicht entartete, gesunde Wildtyp vor. Dies bedeutet analog für den Rezeptorantagonisten eine TT Konstellation. Für IL-1 bedeutet dies, dass bei einer CT bzw. TT Paarung eine mittelgradige bzw. hochgradige Entartung vorlag. Für IL-RN bedeuten die CT bzw. CC Konstellationen eine mittelgradige bzw. hochgradige Entartung.

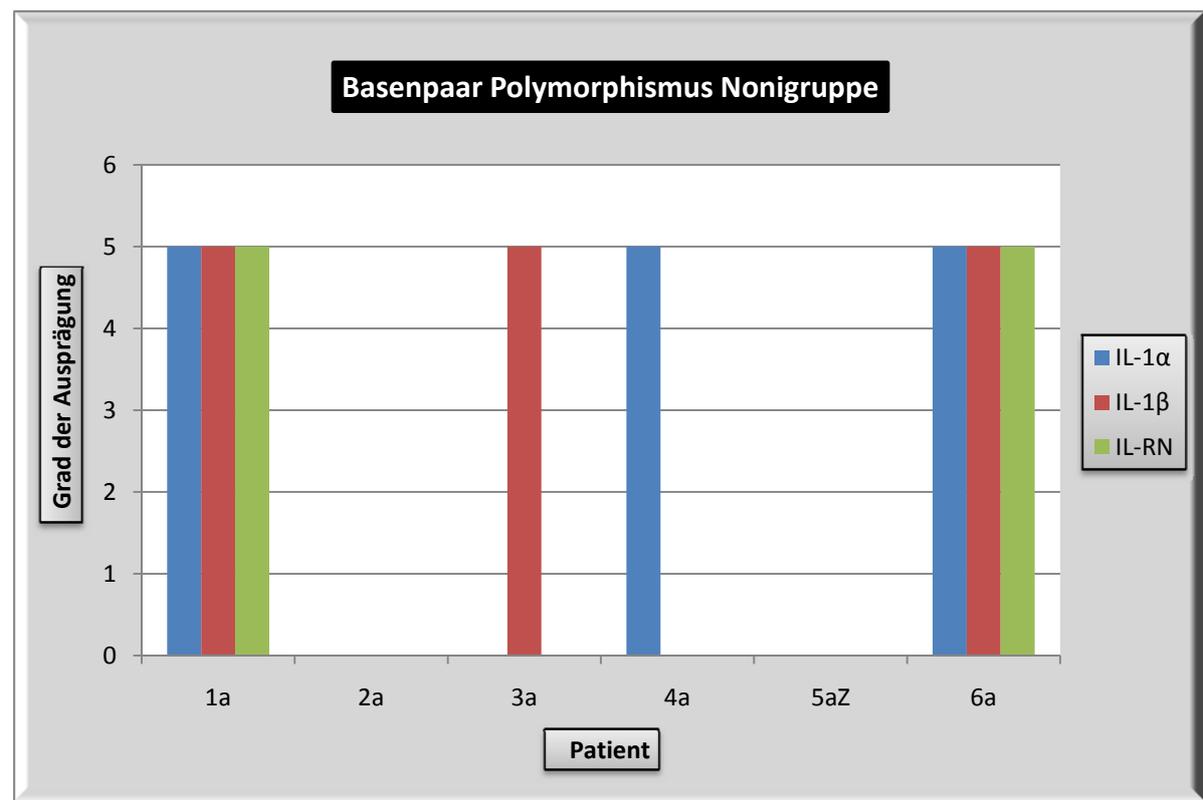


Abb. 11 Die Basenpaarpolymorphismen der Patienten der Nonigruppe im Überblick

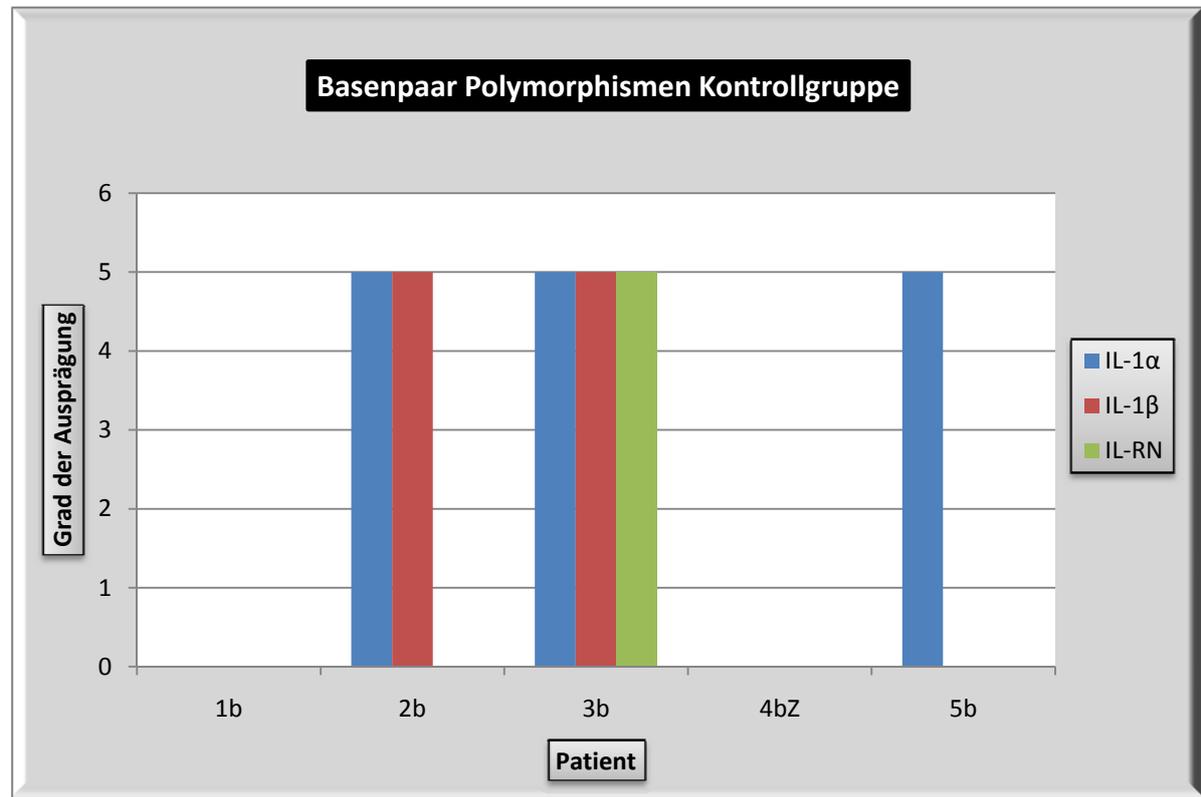


Abb. 12 Die Basenpaarpolymorphismen der Patienten der Kontrollgruppe im Überblick

Die Analyseergebnisse werden im anschließenden Diskussionsteil erläutert.

5. Diskussion

Der Nonisaft hat mehrere Fähigkeiten zu wirken. Er entfaltet lokal angewendet eine unmittelbare Wirkung. Systemisch wirkt er ebenso, da er nach dem Spülen durch das Herunterschlucken gastrointestinal absorbiert wurde.

In der Einleitung wurden die klassischen Therapiewege beschrieben. Es wurde aufgezeigt dass diese über nicht wenige Nebenwirkungen verfügen. Der Nonisaft kann auf vielfältige Weise positiv in die Pathomechanismen der Gingivitis eingreifen, ohne aber gleichzeitig Nebenwirkungen hervorzurufen ^[299].

Die Aussagen der Patienten der Nonigruppe unterstrichen durchweg die verbesserten klinischen Befunde. Alle Patienten der Nonigruppe berichteten über eine verminderte Blutungstendenz beim Zähneputzen. Einige der Patienten der Nonigruppe berichteten auch über ein subjektiv empfundenes verbessertes Allgemeinbefinden.

Anhand des Approximal - Plaqueindex wurde deutlich, dass die Patienten (alle) eine etwas geringere Approximalraum Plaque zum Zeitpunkt t_1 hatten, was auf die Benutzung der Interdentalbürstchen zurückzuführen war. Der PI verbesserte sich hingegen kaum.

Da bereits in vielen vorangegangenen Studien auf die entzündungshemmende Wirkung des Saftes eingegangen wurde, wie z.B. durch Hemmungen der Zytokine COX-2, TNF α , IL-1 β , IL-8 & IL-6 ^[261, 285] oder Verminderungen des bei einer Entzündung auftretenden Bradykininsignals, ^[262] ist auch hier die klinische Entwicklung nicht überraschend. Man konnte bezüglich der bakteriellen Besiedlung der Zahnflächen keine wirkliche deutliche Besserung im Zuge einer forcierten Mundhygiene beobachten. Die Indices API und PI veränderten sich nicht gravierend. Das lässt den Schluss zu, dass bei anhaltender bakterieller Besiedlung und einer Verbesserung der klinischen Situation eine Hemmung der Zytokine vorgelegen haben muss.

Die Gingivitis befindet sich im Gegensatz zu anderen Entzündungen des menschlichen Organismus in einem permanenten, entzündlichen Zustand ^[300], der Jahrzehnte lang anhalten kann. Die Chance des Gewebes sich trotz vorliegender jahrelanger persistierender Entzündung zu erholen, ist ohne Therapie nicht gegeben. Durch eine etwaige Modulation der Immunantwort des Wirtes kann eine Reepithelialisierung unter Einfluss von Nonisaft stattfinden, da die Entzündungssignale abgeschwächt werden. Inflammatorische Signalmoleküle wie PGE₂, IL-1 β und TNF α werden durch NONI gehemmt ^[233, 285, 286]. D.h., die Darreichung von NSAR könnten u.U. verringert werden, da die Entzündungshemmung durch den Nonisaft unterstützt wird.

Die Aktivität der MMPs, die maßgeblich für den Abbau des Parodontiums mitverantwortlich sind, könnten durch Nonisaft reduziert werden. Zur Hemmung der Aktivität von MMPs unter Einfluss von Nonisaft gibt es hinreichende Hinweise ^[287]. Damit könnte eventuell auch die Periostat-Darreichung verringert werden, da MMPs durch NONI gehemmt werden.

Am Beispiel der IL-1- Hemmung durch Nonisaft sei folgendes verdeutlicht: Osteoklasten werden in ihrer Aktivität gehemmt, Osteoblasten gefördert. Der Abbau des Parodontiums

verläuft nun weniger drastisch, da nun ein schwächeres IL-1 Signal vorliegt. Für eine medikamentöse Therapie im Rahmen einer Parodontitis könnte dies bedeuten: Das was die Bisphosphonate machen, tut der Nonisaft auf seine Weise durch Hemmung der Osteoklastenaktivität bzw. Förderung der Osteoblastenaktivität, wodurch der Gewebeabbau gehemmt wird.

Patienten, die einem starken IL-1 Polymorphismus (Patient 1a, Patient 6a) unterliegen haben aufgrund der Entzündungshemmung durch Nonisaft eine stärkere Reduktion der °4 bzw. Zunahme der entzündungsfreien °0 Zustände, da Nonisaft in vivo vermutlich eher gegen die Entzündung wirkt als gegen Bakterien. Dies zeigen deutlich die Befunde aus den Polymorphismusversuchen. D.h., bei Patienten mit viel parodontopathogenen Keimen, aber geringem Polymorphismus sind die Rückgänge der °4 bzw. Zunahme der °0 Situation geringer als bei denen mit viel höherer Keimbelastung und hohem IL-1 Polymorphismus. Wiederum für die Kontrollgruppe bedeutet dies, dass Patienten mit starkem Polymorphismus und viel parodontalenpathogenen Keimen der Rückgang der Entzündung entsprechend geringer war, da keine Entzündungshemmung durch Saft in Bezug auf einen IL-1 Polymorphismus vorlag.

Bei den Zwillingen haben jeweils Gingivitiden vorgelegen, wenn auch keine plaqueinduzierten, da beide keine parodontopathogenen Keime aufwiesen. Eine der beiden trank Nonisaft über den entsprechenden Zeitraum. Es hatte aber am Zeitpunkt t_1 die Nonisaft behandelte Probandin weit weniger messbare Gingivitis als die Probandin aus der Kontrollgruppe. Somit ist auch hier in der umgekehrten Situation der Nachweis erbracht, dass NONI vermutlich mehr einer Entzündung, als der bakteriellen Ursache entgegenwirkt.

Die MHK-Bestimmung der aeroben Patientienstämme (*Candida*, fakultative anaerobe sowie strikte Aerobier) zeigt in den hohen Konzentrationen nativen Nonisaftes gegenüber dem neutralisierten Nonisaft eine Hemmung. Durch Messung des pH-Wertes ergibt sich der Schluss, dass diese Hemmung auf den stark erniedrigten Wert zurückzuführen ist. Bei der Fermentierung der NONI-Früchte kommt es im Fermentierungsprozess zur Absenkung des pH-Wertes, welcher u.a. zur Haltbarkeit des Lebensmittels beiträgt.

Schon seit langem wird in der Lebensmittelindustrie z.B. die milchsaure Vergärung (Fermentation) zur Konservierung von Lebensmitteln verwendet. Sie beruht auf dem Abbau von Milchzucker in Milchsäure. Die Milchsäure senkt hier den pH-Wert und verringert damit die Lebensbedingungen für Verderbniserreger und trägt zur Verlängerung der Haltbarkeit der Lebensmittel bei.

MHK-Werte zu untersuchender Substanzen, z.B. Antibiotika, hängen insbesondere von der Zusammensetzung und dem pH-Wert des Mediums sowie von dem verwendeten Inokulum ab ^[288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295]. Darüber hinaus fließen auch die Inkubationstemperatur, der Sauerstoffgehalt und die CO₂-Spannung während der Bebrütung sowie zahlreiche weitere Größen in das Ergebnis der Empfindlichkeitstestung ein ^[93, 288].

Hefen tolerieren bekanntlich niedrige pH-Werte, wie sie z.B. bei der Herstellung von Bieren eingesetzt werden. Damit erklärt sich auch die fehlende Hemmung in den Versuchen durch Agardiffusion, Agardilution und MHK sowohl mit nativem NONI - als auch neutralisiertem Nonisaft.

Die pH-Optima für das Wachstum der aeroben und fakultativ anaeroben Bakterien liegen zwischen pH 6,0 und 7,5. PH-Messungen mit Nonisaft haben ergeben, dass der pH-Wert unverdünnten Saftes bei 3 liegt und selbst noch Verdünnungen von 1:4 einen pH-Wert von 4 ergab. Erst eine Verdünnung von 1:8 ergibt eine Orientierung in den alkalischen Bereich. Selbst wenn Nonisaft mit Thioglycolat-Bouillon verdünnt wird, zeigt sich in der Verdünnung 1:4 noch ein saurer pH-Wert. Die bei den Bakterien erzielten Hemmhöfe, sofern der Saft direkt auf die Nährböden aufgebracht wird, sind wahrscheinlich im Vergleich zu den „Aufkonzentrierungen“ mittels Filterplättchenmethode auf den stark erniedrigten pH-Wert zurückzuführen. Die Wirkung von Nonisaft nach Neutralisation zeigt bei direktem Kontakt mit dem Bakterienrasen auch in hohen Konzentrationen keine Wirkung. Verglichen mit Chemotherapeutika, die in geringen Konzentrationen von z.B. 5-30µg Wirkstoff/-Filterplättchen Hemmhöfe von bis zu 30mm Durchmesser ergeben, bleibt hier ein Nachweis aus. In unserem Versuch wurde dies mit Ciprofloxacin überprüft. (s. Bild 38)

Bei den anaeroben Versuchen zur Ermittlung der MHK besteht die Problematik einmal in der Sauerstoffempfindlichkeit der Erreger und in der Anzucht in kommerziellen Flüssigmedien. Der zu diesem Zweck durchgeführte Versuch mittels Flüssigkultivierung in Thioglykolat zeigte, dass *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces odontolyticus* gutes Wachstum entwickelten. Die Versuche zeigten aber, dass für die MHK-Bestimmung in der Mikrotiterplatte das Volumen nicht ausreichend war, da selbst die Wachstumskontrolle negativ ausfiel. Damit ist dieses Versuchsverfahren zur Beurteilung einer Hemmwirkung von NONI nicht geeignet.

Die Versuche mit der Überprüfung der antibakteriellen Eigenschaft von Nonisaft erfolgten deshalb über die Agardiffusionsmethode.

Die Agardilutionsversuche sowohl für die aeroben, fakultativ aeroben Bakterien und Hefen als auch für die Anaerobier lassen auch hier den Schluss zu, dass die Wirkung rein pH abhängig ist. Die entstehenden Hemmhöfe sind nach Neutralisation nicht mehr nachweisbar.

Um die mehrfach zitierte antibakterielle – antimykotische Wirkung von NONI zu bestätigen, wurden die obigen Versuche mit Nonikonzentrat wiederholt. Die antibakterielle Wirkung, die sich bei der Agardilution, als auch bei der Agardiffusion nach Neutralisation von Nonikonzentrat zeigt, ist auf die Anreicherung von den beschriebenen biologisch aktiven Bestandteilen zurückzuführen. Bei den Versuchen von Mohtar wurden viele verschiedene Pflanzen, z.B. *Fibraurea chloroleuca*, untersucht. Auch hier zeigt sich die starke Anreicherung von biologisch aktiven Substanzen. Ähnliches ist bei Versuchen mit *Melaleuca alternifolia* beschrieben^[297]. Hier wird immer wieder ein hochkonzentrierter Wirkstoff zum Einsatz gebracht. Die Erzeugung eines Hemmhofes in der Größe, verglichen mit den Chemotherapeutika (z.B. Ciprofloxacin), bleibt auch weiterhin deutlich darunter.

In Versuchen von Mohtar wurde gezeigt, dass Früchte von *Morinda citrifolia* antibakterielle Eigenschaften haben. Hierzu verwendete er einen alkoholischen Extrakt der Früchte, der anschließend als alkoholisches Konzentrat verwendet wurde. Die fehlende Hemmung des Nonisaftes nach Neutralisation auf die Patientenstämme ist dahin gehend zu erklären, dass durch die Fermentationsprozesse die Wirkbestandteile nicht in ausreichender Menge freigesetzt werden. Andererseits lässt sich auch die Frage stellen, inwieweit die biologisch aktiven Substanzen in Filterplättchen diffundierbar sind, besonders im Vergleich mit einem direkten Aufbringen auf die Agaroberfläche oder zu Dilutionsversuchen. Es ließen sich allerdings auch unter diesen verschiedenen Versuchsansätzen keine Unterschiede im Ergebnis feststellen.

Aufgrund des Niederschlags bei den Aerobiern ließ sich die Vermutung anstellen, dass hier bei der Zugabe des Nonisaftes (zumindest bei den Konzentrationen 1:2 und 1:4) eine antibakterielle Wirkung eingetreten ist. Insbesondere im Gegensatz zu den weniger hohen Konzentrationen (ab 1:8), da sich dort ähnliche Phänomene nicht einstellten. Dieser Befund bestätigte sich spätestens beim Pipettieren der Lösungen auf die Agarplatte, da es an den Stellen B und C der Agarplatte kein Wachstum gab. Man konnte allerdings nicht ausschließen, dass dieser Effekt auf den niedrigen pH Wert des Nonisaftes zurückzuführen war. Es wurde in einem weiteren Versuch eine pH Messung durchgeführt. Der Nonisaft hat in seiner reinen Form einen pH Wert zwischen pH 3,5 – pH 4.

Dadurch, dass es überhaupt kein Wachstum gab (auch in der Wachstumskontrolle nicht), musste davon ausgegangen werden, dass die Lebensbedingungen für die Bakterien nicht ausreichend waren. Es stand hier zur Diskussion, ob die Sauerstoffsäule oberhalb der Wells (Löcher) die Anaerobier im Wachstum gehemmt hat, oder ob das Flüssigmedium im jeweiligen Well das Wachstum massiv gehemmt haben könnte bzw. die Menge an Flüssigmedium (200 µl) für ein Wachstum zu wenig gewesen sein könnte. Zu diesem Zweck wurde ein Versuch mit aeroben Bakterien im Flüssigmedium durchgeführt.

Auch hier muss, trotz Nichtwachstum bei B und C, primär von einem pH-Effekt ausgegangen werden. Dieser wird ebenfalls im pH Versuch analysiert.

Da hier keine Ergebnisse zu erkennen waren, stellte sich die Frage, ob Nonisaft unter anaeroben Bedingungen hinreichend wirkt.

Zusammenfassende Diskussion der Bakterienversuche

Die Ergebnisse, die mittels der molekularbiologischen Analyse erstellt wurden, zeigen offensichtlich keine Veränderung im bakteriellen Spektrum. Vergleicht man diese Analyse mit den in Vivo-Daten, so ergibt sich bei der Annahme einer bakteriellen Hemmung eine Diskrepanz. Es wirft sich unwillkürlich die Frage auf, inwieweit der Entnahmezeitpunkt optimal gewählt wurde. Zu beachten bleibt der Zeitpunkt der ggf. vorhandenen bakteriziden Wirkung von NONI und dem Verbleib nicht lebensfähiger Erreger, deren DNA nur nachgewiesen wurde^[185]. Zum Vergleich der angelegten Kultur - „Lebendkeim-Analyse“ - vs. der reinen PCR-Analyse zeigt auch der kulturelle Erregernachweis die völlige Vitalität der Erreger.

Somit darf gesagt werden, dass in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Zeitpunkt t_0 und t_1 im Spektrum der Mikroorganismen feststellbar war. In einer Versuchsreihe mit Antibiotika ist durch Kleinfelder et al. der Beweis erbracht worden, dass bei einer bakteriellen Reduktion der Mikroorganismen mit reiner Antibiose auch ein viel weitreichender Effekt erzielt worden wäre^[296]. Die Schwankungen der Ergebnisse in der Tabelle bei den einzelnen Patienten beruhen auf der semiquantitativen Analyse des Testsystems (Toleranz: 1 log-Stufe). Daher kann bei den Schwankungen der PCR Analyse sowie der kulturellen Anzucht nicht von einer Hemmung der Bakterien ausgegangen werden.

Es bleibt natürlich auch hier zu hinterfragen, inwieweit der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt t_0 und t_1 ausreichend war, um hier eine signifikante Änderung im Spektrum der Keime möglich zu machen. Es kann u.U. vermutet werden, dass man bei einer Fortsetzung der in vivo Versuche über einen längeren Zeitraum hinweg, Veränderungen im bakteriellen Spektrum hätte registrieren können. Allerdings decken sich die Ergebnisse mit den Ergebnissen der kulturellen Anzucht. Auch die Ergebnisse der Nonisaft bzw. Nonikonzentrat Versuch in vitro lassen eher den Schluss zu, dass auch bei einer längeren Studiendauer sich die Ergebnisse nicht deutlich verändert hätten.

Somit kann an dieser Stelle gesagt werden, dass der Nonisaft die Mikroorganismen in der Mundhöhle nicht reduzieren konnte, (Tab. 10), gleichwohl erfuhren die klinischen Parameter aber eine hochsignifikante Besserung. (Statistik)

Der direkte Vergleich zwischen der Nonigruppe und der Kontrollgruppe lässt den Schluss zu, dass die Therapie mit guter Mundhygiene und die zusätzliche Darreichung von Nonisaft eine aussichtsreichere Therapie der Gingivitis darstellt als eine gute Mundhygiene allein.

6. Zusammenfassung

6.1. Deutsche Zusammenfassung

Die zentrale Fragestellung der Dissertation war, ob und inwieweit Nonisaft Einfluss auf Zahnfleischentzündungen (Gingivitis) bei betroffenen Patienten hat. Fast jeder Mensch leidet unter Gingivitis. Daraus ergibt sich der Bedarf nach effektiven, wenig belastenden Behandlungsmethoden. Da Nonisaft einen generellen entzündungshemmenden Effekt besitzt, der in zahlreichen Experimenten belegt werden konnte, sollte diese Studie feststellen, welche Besserungen bei Patienten mit bestehender Gingivitis bzw. Parodontitis erzielt werden könnten. Als Grundlage für die Studie wurden elf Patienten für einen in vivo Versuch ausgewählt, die über die Dauer der Studie eine standardisierte Mundhygiene betrieben haben. In einem in vitro Versuch wurden bakteriologische Analysen durchgeführt auf Basis der den Patienten im in vivo Versuch entnommenen oralen Bakterien. In den in vitro Analysen konnte eine direkte Hemmung der Bakterien durch den im in vivo Versuch eingesetzten Nonisaft nicht gezeigt werden. Erst unter Einsatz eines Konzentrates, das sechsmal konzentrierter ist, als der normale Nonisaft, konnte eine Hemmung der Bakterien nachgewiesen werden. Für zusätzliche Aussagen diesbezüglich wären weitere Untersuchungen erforderlich. Das deckte sich auch mit den in vivo Versuchen, da sich auch hier eine bakterielle Reduktion zwischen der Anfangsuntersuchung und vier Wochen später bei der Abschlussuntersuchung nicht nachweisen ließ. Im in vivo Versuch zeigten sich allerdings erhebliche Verbesserungen der klinischen Situation der Patienten. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe waren die klinischen Ergebnisse der Nonigruppe bedeutsam besser. So gingen in der Nonigruppe die °4 Blutungen der Interdentalpapillen (gemessen mittels WHO Sonde und Papillen-Blutung Index-PBI) um 78,6 % zurück und die entzündungsfreien °0 Situationen nahmen um 72% zu. In der Kontrollgruppe stellte sich ebenfalls eine Besserung ein, auch wenn diese weniger deutlich war: Die °4 Blutungen gingen um 13,6 % zurück und die entzündungsfreie °0 Situation nahmen um 30 % zu.

Im Vergleich beider Gruppen miteinander stellte sich heraus, dass sich die Werte (PBI) der Nonigruppe statistisch hochsignifikant (Konfidenzniveau $\alpha = 0,01$) besser entwickelten als die der Kontrollgruppe.

Auch eine bessere Heilungskinetik konnte bei den Patienten festgestellt werden, die insbesondere unter dem Einfluss des IL-1 Gen Polymorphismus stehen und damit eine höhere Entzündungsneigung haben. Bei diesen Patienten hat der Nonisaft stärker gewirkt als bei denen, die keinen Gen Polymorphismus hatten. Somit könnte man eine Downregulierung der Zytokine annehmen, die damit die Stärke der Entzündungsreaktion herabsetzen, und u.a. eine Reepithelialisierung des Gewebes, und damit eine bessere klinische Situation möglich machen könnte.

Die Tatsache, dass die Entzündung und nicht die bakterielle Ursache beeinflusst wurde, zeigt sich anhand der Ergebnisse der eineiigen Zwillinge. Beide hatten eine etwa gleich

starke Gingivitis - allerdings nicht Plaque-induziert, sondern anderer Genese – wobei die Reduktion des entzündlichen Geschehens bei derjenigen, die in der Nonigruppe war, weit deutlicher war.

Im unmittelbaren Vergleich zwischen der Nonigruppe und der Kontrollgruppe bedeutet dies, dass die Therapie mit guter Mundhygiene und Nonisaft eine vielversprechendere Therapie der Gingivitis darstellt als eine gute Mundhygiene allein.

Der Einsatz von weiteren Medikamenten zur Entzündungshemmung wie NSAR oder die Darreichung von Low Dose Doxycyclinen zur Herabsetzung der MMP Aktivität oder die Einnahme von Bisphosphonaten zur Beeinflussung der Osteoklastenaktivität kann im Zusammenhang mit schweren Parodontitiden neu überdacht werden. Nicht zuletzt wegen der teils schwerwiegenden Nebenwirkungen, die die eben genannten Medikamente verursachen können, könnte der Nonisaft eine geeignete Unterstützung zu den klassischen Therapien darstellen.

Es bleibt damit festzuhalten, dass die Patienten der Studie unter Verabreichung von Nonisaft eine weit bessere Heilung der Gingivitis erfuhren als die Patienten ohne Nonisaft.

6.2. Englische Zusammenfassung:

The central question of the thesis was, whether and to what extent Noni juice would influence the gingival inflammation (gingivitis) with patients concerned. Almost everyone suffers from gingivitis. This is why effective and less burdensome treatment is needed. Since Noni juice possesses a general anti-inflammatory effect, which is proven in numerous experiments, this study should determine which improvements in patients with existing gingivitis or periodontal disease could be achieved. As a basis for the study, eleven patients for an in vivo experiment were selected. Through the duration of the study a standardized oral hygiene was operated. Bacteriological analyses were carried out in an in vitro experiment based on the taken oral bacteria of the patients in the in vivo experiment. In the in vitro analysis, a direct inhibition of bacteria through Noni juice in mouthflora could not be shown. Only under employment of a concentrate, which is 6 times more concentrated as the normal Noni juice, an inhibition of the bacteria was proven. This would require further investigation for additional comments on this subject. This also coincides with the in vivo experiments, since a bacterial reduction between the initial investigation, and four weeks later at the final examination, was not demonstrated. The in vivo experiment showed, however, significant improvements in the clinical situation of patients. Comparing the results of the Noni group with the results of the control group, the clinical results of the Noni group were significantly better. Thus, the bleeding °4 in the Noni group (using the WHO probe and bleeding index PBI) were reduced by 78.6% and the inflammation-free ° 0 situations increased by 72%. In the control group an improvement was measurable also, even if this was less clear: the ° 4 bleeding decreased by 13.6% and the inflammation-free ° 0 situation decreased by 30%.

Comparing both groups, regarding the PBI Values, it turned out, that the Noni group developed better than the control group. This was evaluated on a statistically highly significance level (confidence level $\alpha = 0.01$).

Also better healing kinetics could be determined with the patients, who stand - in particular - under the influence of the IL-1 gene polymorphism so they have a higher inflammation inclination. The effect of Noni juice on patients with a gene Polymorphism was stronger than on patients with no polymorphism. Thus, one could assume a down regulation of cytokines which would reduce the strength of the inflammatory response. Beyond, this effect leads to a better healing of the tissue, thus to a better clinical situation.

The fact that the inflammation and not the quantity or quality of the bacterial influence was altered is once more proven by the results of the identical twins. Both had a roughly equal gingivitis - not plaque-induced gingivitis, but other etiology - the reduction of inflammatory events of the twin in the Noni group, was far clearer.

In direct comparison between the Noni group and Control Group, this means that the therapy with good oral hygiene and Noni juice is a promising treatment of gingivitis compared to a good oral hygiene alone.

The use of other drugs to inhibit inflammation, such as NSAID or the administration of Low Dose Doxycycline for the reduction of MMP activity or the use of bisphosphonates to influence the activity of the osteoclasts may be rethought in context with periodontal diseases. Not least because of serious side effects, the above mentioned drugs can cause, Noni juice could be an appropriate support to traditional therapies represent. Under the administration of Noni juice it is thus noted that the patients had a far better healing of gingivitis than patients without Noni juice.

7. Literaturverzeichnis:

- [1] Newman, Michael G., Takei Henry H., Klokkevold Perry R, Carranza Fermin A.: Carranza's Clinical Periodontology – 10th edition
- [2] Gängler, P., Hoffmann, T., Willershausen, B., Schwentzer, N., Ehrenfeld, M. Zahn Mund und Kieferheilkunde, Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie. 2. Auflage. 2005
- [3] Page, R. C., Altman, L. C., Ebersole, J. L., Vandesteen, G. E., Dahlberg, W. H., Williams, B. L., Osterberg, S. K. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. J Periodontol. 1983;54:197-209
- [4] Mayo, C.H. Focal infection of dental origin. Dental Cosmos. 1922; 64: 1206-1208
- [5] Hunter, W. : The role of sepsis and antisepsis in medicine. Lancet. 1911; I: 79-86
- [6] William, N. B., Burket, L. W., Focal infection – a review. Philadelphia Med. 1951; 46: 1509
- [7] Offenbacher, S., Katz, V., Fertig, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R., Beck, J. Peridontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. J Peridontal. 1996; 67, 1103-1113
- [8] Listgarten, M. A.. The structure of dental plaque. Periodontol 2000. 1994; 5, 52-65
- [9] Socransky, S. S., Haffajee A. D., Cugini M. A., Smith C, Kent R. L. J. Microbial complexes in subgingival plaque. Clin Periodontol. 1998; 25: 134-44
- [10] Henderson, D., Black, G., V. (1836- 1915) the grand old man of dentistry. Med Hist. 1961; 5:132-143
- [11] Nakashima, K., Roehrich, N., Cimasoni, G. Osteocalcin, prostaglandin E₂ and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. J Clin Periodontol. 1994; 21: 327-333
- [12] Offenbacher, S., Farr, D. H., Goodson, J. M. Measurement of prostaglandin E₂ in crevicular fluid. J Clin Periodontol. 1981; 8: 359-367
- [13] Offenbacher, S., Odle, B. M., Gray, R. C., Van Dyke, T. E. Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. J Periodontal Res. 1984 ; 19: 1-13
- [14] Offenbacher, S., Odle, B. M., Braswell, L. D., Johnson, H. G., Hall, C. M., McClure, H., Orkin, J. L., Strobert, E. A., Green, M. D. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in Macaca mulatta. J Periodontal Res. 1989; 24, 63-74
- [15] Dewhirst, F. E., Moss, D. E., Offenbacher, S., Goodson, J. M. Levels of prostaglandin E₂, thromboxane, and prostacyclin in periodontal tissues. J Periodontal Res. 1983; 18: 156-163
- [16] Heasman, P. A., Collins, J. G., Offenbacher, S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B₄, prostaglandin E₂, thromboxane B₂ and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. J Periodontal Res. 1993; 28: 241-247
- [17] Petrow, C., Dorfling, P., Schulze, H. A., Sponholz, H. Interleukin 1 (IL 1) in gingival fluid from patients with plaque induced gingivitis. Dtsch Stomatol. 1991;41:176-178
- [18] Kabashima, H., Maeda, K., Iribe, H., Yamashita, K., Hirofuji, T., Iwamoto, Y., Aono, M. An interleukin-1 inhibitor in gingival crevicular fluid of patients with chronic inflammatory periodontal disease. Infect Immun. 1991; 59: 4271-4274

- [19] Rawlinson, A., Dalati, M. H., Rahman, S., Walsh, T. F., Fairclough, A. L. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2000; 27: 738-743
- [20] Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y., di Giovine, F. S., Newman, M. G., Pirk, F. W., Wilson, T. G., Jr., Higginbottom, F. L., Duff, G. W. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997; 24: 72-77
- [21] López, N.J., Jara, L., Valenzuela, C. Y., Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *J Periodontol.* 2005; 76(2): 234-43
- [22] Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y., di Giovine, F. S., Newman, M. G., Pirk, F. W., Wilson, T. G., Jr., Higginbottom, F. L., Duff, G. W. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997; 24:72-77
- [23] Kobayashi, T., van der Pol, W. L., van de Winkel, J. G., Hara, K., Sugita, N., Westerdaal, N. A., Yoshie, H., Horigome, T. Relevance of IgG receptor IIIb (CD16) polymorphism to handling of *Porphyromonas gingivalis*: implications for the pathogenesis of adult periodontitis. *J Periodontal Res.* 2000; 35:65-73
- [24] Meisel, P., Carlsson, L. E., Sawaf, H., Fanghaenel, J., Greinacher, A., Kocher, T. Polymorphisms of Fc gamma-receptors RIIa, RIIIa, and RIIIb in patients with adult periodontal diseases. *Genes Immun.* 2001; 2: 258-262
- [25] Meisel, P., Krause, T., Cascorbi, J., Schroeder, W., Herrmann, F., John, U., Kocher, T. Gender and smoking-related risk reduction of periodontal disease with variant myeloperoxidase alleles. *Genes Immun.* 2002; 3:102 - 106
- [26] Meisel, P., Siegemund, A., Dombrowa, S., Sawaf, H., Fanghaenel, J., Kocher, T. Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1alpha, IL-1beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *J Periodontol.* 2002; 73:27-32
- [27] Gemmel, E., Marshall, R. I., Seymour, G. J.: Cytokines and prostaglandines in immune homeostasis and tissue in Periodontal disease. *J Periodontol* 2000. 1997; 14, 112-143
- [28] Bloom, B. R., Bennett, B. Migration inhibitory factor associated with delayedtype hypersensitivity. *Fed Proc.* 1968 ; 27; 13-15
- [29] David, J. R. Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A..* 1966; 56: 72-77
- [30] Calandra, T., Roger, T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3, 791-800
- [31] Bernhagen, J., Calandra, T., Bucala, R. Regulation of the immune response by macrophage migration inhibitory factor: biological and structural features. *J Mol Med.* 1998; 76, 151-161
- [32] Baugh, J. A., Bucala, R. Macrophage migration inhibitory factor. *Crit Care Med.* 2002; 30: 27-35
- [33] Ohkawara, T., Nishihira, J., Takeda, H., Asaka, M., Sugiyama, T. Pathophysiological roles of macrophage migration inhibitory factor in gastrointestinal, hepatic, and pancreatic disorders. *J Gastroenterol.* 2005; 40: 117- 122
- [34] Leech, M., Metz, C., Hall, P., Hutchinson, P., Gianis, K., Smith, M., Weedon, H., Holdsworth, S. R., Bucala, R. , Morand, E. F. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1601-1608

- [35] Sampey, A. V., Hall, P. H., Mitchell, R. A., Metz, C. N., Morand, E. F. Regulation of synoviocyte phospholipase A₂ and cyclooxygenase 2 by macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1273-1280
- [36] Pschyrembel, W., Dornblüth, O. Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch.* 259. Auflage Berlin, New York: Walter de Gruyter. 2002: 600
- [37] Schroeder, H. E. *Orale Strukturbioogie.* 2 ed. Stuttgart: Thieme; 1982
- [38] Egelberg, J. The topography and permeability of vessels at the dento-gingival junction in dogs. *J Periodontal Res.* 1967;1:1-39
- [39] Müller, H-P. *Parodontologie - Checklisten der Zahnmedizin.* 2. Auflage. Thieme, Stuttgart - New York. 2006; 1, 6 - 12, 49-51, 58, 59, 73
- [40] Armitage, G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6
- [41] AAP. International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, *Ann Periodontol.* October 30-November 2 1999 ; 4, i : 1-112
- [42] Löe, H., Theilade, E., Jensen, S. B. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol.* 1965; 36, 177-187
- [43] Matsson, L. Development of gingivitis in pre-school children and young adults. A comparative experimental study. *J Clin Periodontol.* 1978; 5: 24-34
- [44] Matsson, L., Goldberg, P. Gingival inflammatory reaction in children at different ages. *J Clin Periodontol.* 1985 ; 12; 98-103
- [45] Holm-Pedersen, P., Agerbaek, N., Theilade, E. Experimental gingivitis in young and elderly individuals. *J Clin Periodontol.* 1975; 2: 14-24
- [46] Van der Velden, U., Abbas, F., Hart, A. A. Experimental gingivitis in relation to susceptibility to periodontal disease. (I.) Clinical observations. *J Clin Periodontol.* 1985; 12, 61-68
- [47] Fransson, C., Berglundh, T., Lindhe, J. The effect of age on the development of gingivitis. Clinical, microbiological and histological findings. *J Clin Periodontol.* 1996; 23: 379-385
- [48] Tatakis, D. N., Trombelli, L. Modulation of clinical expression of plaqueinduced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol.* 2004 ; 31: 229-238
- [49] Laine, M. A. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand.* 2002; 60: 257-264
- [50] Löe, H., Silness, J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 1963; 21, 533-551
- [51] Raber-Durlacher, J. E., Leene, W., Palmer-Bouva, C. C., Raber, J., Abraham-Inpijn, L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects. *J Periodontol.* 1993; 64: 211-218
- [52] Mombelli, A., Gusberti, F. A., Van Oosten, M. A., Lang, N. P. Gingival health and gingivitis development during puberty. A 4-year longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 1989; 16: 451-456
- [53] Holm-Pedersen, P., Loe, H. Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *J Periodontal.* 1967; Res 2: 13-20

- [54] Niemi, M. L., Ainamo, J., Sandholm, L. The occurrence of gingival brushing lesions during 3 phases of the menstrual cycle. *J Clin Periodontol.* 1986; 13: 27–32
- [55] Oliver, R. C., Tervonen, T. Diabetes - a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol.* 1994 May; 65 (5 Suppl): 530-8
- [56] De Pommereau, V., Dargent-Pare, C., Robert, J. J., Brion, M. Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents. *J Clin Periodontol.* 1992; 19: 628–632
- [57] Cutler, C. W., Machen, R. L., Jotwani, R., Iacopino, A. M. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol.* 1999; 70: 1313–1321
- [58] Mariotti, A. Dental plaque-induced gingival disease. *Ann Periodontol.* 1999; 4: 7 - 17
- [59] Reichart, P. A., Dornow, H. Gingivo-periodontal manifestations in chronic benign neutropenia. *J Clin Periodontol.* 1978; 5: 74–80
- [60] Nasim, V. S., Shetty, Y. R., Hegde, A. M. Dental health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent.* 2007; 31: 210–213
- [61] Glick, M., Muzyka, B. C., Lurie, D., Salkin, L. M. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 77: 344–349
- [62] Seymour, R. A., Thomason, J. M., Ellis, J. S. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1996; 23: 165–175
- [63] Bergström, J. Cigarette smoking as a risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1989;17:245-247
- [64] Haber, J., Kent, R. Cigarette smoking in periodontal practice. *J Periodontol.* 1992; 63: 100-106
- [65] Locker, D. Smoking and oral health in older adults. *Can J Public Health.* 1992; 83: 429-432
- [66] Haber, J., Wattles, J., Crowley, M., Mandell, R., Joshipura, K., Kent, R. L. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol.* 1993; 64: 16-23
- [67] Stoltenberg, J. L., Osborn, J. B, Pihlstrom, B. L. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens and periodontal status. *J Periodontol.* 1993; 64: 1225-1230
- [68] Grossi, S. G., Zambon, J. J., Ho, A. W., Koch, G., Dunford, R. G., Machtei, E. E., Norderyd, O. H., Genco, R. J. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994; 65: 260-267
- [69] Bergström, J. Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *Scand J Dent Res.* 1990; 98: 497-503
- [70] Plagmann, H. C. *Lehrbuch der Parodontologie.* Carl Hanser Verlag, München 1998
- [71] Schroeder, H.E. *Pathologie oraler Strukturen: Zähne, Pulpa, Parodont;* Karger; Basel; 1996; 3rd ed.
- [72] Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., Kornmann, K. S. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions – Some people develop gingivitis and others periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 227–230

- [73] Armitage, G. C., Svanberg, G. K., Löe, H. Microscopic evaluation of clinical measurements of connective tissue attachment levels. *J Clin Periodontol.* 1977; 4: 173–190
- [74] Russell, A. L. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *J Dental Research.* 1956; 35: 350-359
- [75] Lang, T., Mombelli, A., Attström, R. Dental plaque and calculus. In: Lindhe J, Karring, T., Lang, N. P. (Hrsg.). *Clinical periodontology and implant dentistry.* 4. Auflage, Blackwell-Munksgaard, Oxford. 2003: 81 - 102
- [76] Marsh, P. D., Bradshaw, D. J. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol.* 1995;15:169-175
- [77] Costerton, J. W., Lewandowski, Z., DeBeer, D., Caldwell, D., Korber, D., James, G. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol.* 1994;176:2137-2142
- [78] Sanderink, R. B. A., Bernhardt, H., Knoke, M., Meyer, J., Weber, C., Weiger, R. *Curriculum Orale Mikrobiologie und Immunologie.* Quintessenz Verlags-GmbH Berlin. 2004
- [79] Paul, E., Kolenbrander, Roxanna N. Andersen, David S. Blehert, Paul G. Eglund, Jamie S. Foster, and Robert J. Palmer, Jr. Communication among Oral Bacteria, *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002 September; 66(3): 486–505
- [80] Renggli, H. H., Mühlemann, H. R., Rateitschak, K. H. *Parodontology;* Thieme Verlag; 1984; Stuttgart
- [81] Schluger, S., Yuodelis, R., Page, R. C., Johnson, R. H. *Periodontal Diseases;* Lea & Febiger; Philadelphia; 1990
- [82] Meckel, A. H. The formation and properties of organic films on teeth. *Arch Oral Biol.* 1965; 10: 585-597
- [83] Gibbons, R. J., van Houte, J. Bacterial adherence in oral microbial ecology. *Ann Rev Microbiol.* 1975; 29: 1214-1217
- [84] Socransky, S. S., Manganiello, A. D., Propas, D., Oram, V., van Houte, J. Bacteriological studies of developing supragingival dental plaque. *J Peridont Res.* 1977; 12: 90-106
- [85] Theilade, E., Theilade, J., Mikkelsen, L. Microbiological studies on early dento-gingival plaque on teeth and mylar strips in humans; *J Periodont Res.* 1982; 17: 12-25
- [86] Marsh, P. D. Dental plaque as a microbial biofilm; *Caries Res.* 2004; 38(3): 204-11
- [87] Davis, D., Looking for Chinks in the Armor of Bacterial Biofilms Monroe D. November 13, 2007 ; *PLoS Biology* Vol. 5, No. 11, e307 doi:10.1371/journal.pbio.0050307
- [88] Hacker, J.; Heesemann, J. *Molekulare Infektionsbiologie.* 1.Aufl. Heidelberg, Berlin (Spektrum Akademischer Verlag) 2000
- [89] Marsh, P. D., Bradshaw, D. J. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol.* 1995; 15: 169-175
- [90] Weiss, E. I., Shanitzki, B., Dotan, M., Ganeshkumar, N., Kolenbrander, P. E., Metzger, Z. Attachment of *Fusobacterium nucleatum* PK1594 to mammalian cells and its coaggregation with periodontopathogenic bacteria are mediated by the same galactosebinding adhesin. *Oral Microbiol Immunol.* 2000; 15, 371-377
- [91] Seymour, G. J., Powell, R. N., Aitken, J. F. Experimental gingivitis in humans. A clinical and histologic investigation. *J Periodontol.* 1983; 54: 522-528
- [92] Brex, M. C., Frölicher, I., Gehr, P. Stereological observations on long term experimental gingivitis in man. *J Clin Periodontol.* 1988; 15: 621-627

- [93] Müller, H- P. Parodontologie. Thieme, Stuttgart 2001
- [94] Listgarten, M. A., Mayo, H. E., Tremblay, R. Development of dental plaque on epoxy resin crowns in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol.* 1975; 46: 10-26
- [95] Whittaker, C. J., Klier, C. M., Kolenbrander, P. E.. Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 1996; 50: 513-552
- [96] Tanner, A., Kent, R., Maiden, M. F., Taubman, M. A. Clinical, microbiological and immunological profile of healthy, gingivitis and putative active periodontal subjects. *J Periodontal Res.* 1996; 31: 195-204
- [97] Marx, R.E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac. Surgery.* 2003; 61: 1115-7
- [98] Surna, A., Kubilius, R., Sakalauskiene, J., Vitkauskiene, A., Jonaitis, J., Saferis, V., Gleiznys, A. Lysozyme and microbiota in relation to gingivitis and periodontitis. *Med Sci Monit.* 2009 Feb; 15(2): 66-73
- [99] Wilson, M., Reddi, K. Henderson, B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodontal Res.* 1996; 31: 393-407
- [100] Page, R. C., Kornman, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997;14: 9-11
- [101] Listgarten, M. A. Nature of periodontal diseases: Pathogenic mechanisms. *J Periodont Res.* 1987;22: 172-178
- [102] Zee, van der E., Everts, V., Beertsen, W. Cytokines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 1997; 24: 297-305
- [103] Abe, T., Hara, Y., Aono, M. Penetration, clearance and retention of antigen en route from the gingival sulcus to the draining lymph node of rats. *J Periodontal Res.* 1991; 26: 429-439
- [104] Kornman, K. S., Page, R. C., Tonetti, M. S. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000. 1997; 14: 33-53
- [105] Bickel, M.. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol.* 1993; 64: 456-460
- [106] Theilade, J. & Attström, R.. Distribution and ultrastructure of subgingival plaque in beagle dogs with gingival inflammation. *J Periodontal Res.* 1985; 20: 131-145
- [107] Birkedal-Hansen, H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol.* 1993; 64: 474-484
- [108] Uitto, V. J., Overall, C. M., McCulloch, C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000. 2003; 31: 77-104
- [109] Lee, W., Aitken, S., Sodek, J., McCulloch, C. A. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontal Res.* 1995; 30: 23-33

- [110] Calandra, T., Bernhagen, J., Mitchell, R. A., Bucala, R. The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp.Med.* 1994; 179: 1895-1902
- [111] Calandra, T., Bucala, R. Macrophage migration inhibitory factor: a counterregulator of glucocorticoid action and critical mediator of septic shock. *J Inflamm.* 1995; 47: 39-51
- [112] Bernhagen, J., Mitchell, R. A., Calandra, T., Voelter, W., Cerami, A., Bucala, R. Purification, bioactivity, and secondary structure analysis of mouse and human macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Biochemistry.* 1994b; 33: 14144-14155
- [113] Onodera, S., Nishihira, J., Iwabuchi, K., Koyama, Y., Yoshida, K., Tanaka, S., Minami, A. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates matrix metalloproteinase - 9 and - 13 in rat osteoblasts. Relevance to intracellular signaling pathways. *J Biol Chem.* 2002; 277: 7865-7874
- [114] Mitchell, R. A., Metz, C. N., Peng, T., Bucala, R. Sustained mitogenactivated protein kinase (MAPK) and cytoplasmic phospholipase A2 activation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). Regulatory role in cell proliferation and glucocorticoid action. *J Biol Chem.* 1999; 274: 18100-18106
- [115] Offenbacher, S., Heasman, P. A., Collins, J. G. Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol.* 1993b; 64: 432-444
- [116] Inada, M., Matsumoto, C., Uematsu, S., Akira, S., Miyaura, C. Membrane bound prostaglandin E synthase-1-mediated prostaglandin E2 production by osteoblast plays a critical role in lipopolysaccharide induced bone loss associated with inflammation. *J Immunol.* 2006; 177: 1879-1885
- [117] Goodson, J. M., Dewhirst, F. E., Brunetti, A. Prostaglandin E₂ levels and human periodontal disease. *Prostaglandins.* 1974; 6: 81-85
- [118] Rifkin, B. R., Tai, H. H. Elevated thromboxane B₂ levels in periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1981; 16: 194-198
- [119] Tsai, C. C., Hong, Y. C., Chen, C. C., Wu, Y. M. Measurement of prostaglandin E₂ and leukotriene B₄ in the gingival crevicular fluid. *J Dent* 1998; 26: 97-103
- [120] Gevi, M., Merlo, M. Ketoprofen lysine by topical route in sports traumatology. *Curr Therapeutics Res.* 1983; 34: 844-850
- [121] Nonnenmacher, C., Kopecz, S., Nüsing, R., Flores-de-Jacoby, L., Mengel, R. The effect of amine fluoride/stannous fluoride, triclosan and acetylsalicylic acid on experimental gingivitis. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift.* 2004; 59: 448- 453
- [122] Loning, T., Albers, H. K., Lisboa, B. P., Burkhardt, A., Caselitz, J. Prostaglandin E₂ and the local immune response in chronic periodontal disease. Immunohistochemical and radioimmunological observations. *J Periodontal Res.* 1980; 15: 525-535
- [123] Lindemann, R. A., Economou, J. S., Rothermel, H. Production of interleukin- 1 and tumor necrosis factor by human peripheral monocytes activated by periodontal bacteria and extracted lipopolysaccharides. *J Dent Res.* 1988; 67: 1131- 1135
- [124] Albers, H. K., Loning, T., Lisboa, B. P. Biochemical and morphologic studies on prostaglandins E and F in the normal and inflamed gingiva. *Dtsch Zahnarztl Z.* 1979; 34: 440-443

- [125] Ohm, K., Albers, H. K., Lisboa, B. P. Measurement of eight prostaglandins in human gingival and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and radioimmunoassay. *J Periodontal Res.* 1984; 19: 501-511
- [126] Offenbacher, S., Odle, B. M., Braswell, L. D., Johnson, H. G., Hall, C. M., McClure, H., Orkin, J. L., Strobert, E. A., Green, M. D. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. *J Periodontal Res.* 1989; 24: 63-74
- [127] Miyauchi, M., Ijuhin, N., Nikai, H., Takata, T., Ito, H., Ogawa, I. Effect of exogenously applied prostaglandin E₂ on alveolar bone loss-histometric analysis. *J Periodontol.* 1992; 63: 405-411
- [128] Offenbacher, S., Odle, B. M., Van Dyke, T. E. The use of crevicular fluid prostaglandin E₂ levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontal Res.* 1986; 21: 101-112
- [129] Leibur, E., Tuhkanen, A., Pintson, U., Soder, P. O. Prostaglandin E₂ levels in blood plasma and in crevicular fluid of advanced periodontitis patients before and after surgical therapy. *Oral Dis.* 1999; 5: 223-228
- [130] Wei, S., Kitaura, H., Zhou, P., Ross, F. P., Teitelbaum, S. L. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005; 115: 282-290
- [131] Morton, R. S., Dongari-Bagtzoglou, A. I. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. *J Periodontol.* 2001; 72: 461-469
- [132] Noguchi, T., Shiba, H., Komatsuzawa, H., Mizuno, N., Uchida, Y., Ouhara, K., Asakawa, R., Kudo, S., Kawaguchi, H., Sugai, M., Kurihara, H. Syntheses of prostaglandin E₂ and E-cadherin and gene expression of beta-defensin - 2 by human gingival epithelial cells in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Inflammation.* 2003; 27: 341-349
- [133] Richards, D., Rutherford, R. B. The effects of interleukin 1 on collagenolytic activity and prostaglandin-E secretion by human periodontal-ligament and gingival fibroblast. *Arch Oral Biol.* 1988; 33: 237-243
- [134] Richards, D., Rutherford, R. B. The effects of interleukin 1 on collagenolytic activity and prostaglandin-E secretion by human periodontal-ligament and gingival fibroblast. *Arch Oral Biol.* 1988; 33: 237-243
- [135] Offenbacher, S., Collins, J. G., Heasman, P. A. Diagnostic potential of host response mediators. *Adv Dent Res.* 1993a; 7: 175-181
- [136] Offenbacher, S., Soskolne W. A., Collins J.G. Prostaglandins and other eicosanoids in gingival crevicular fluid as markers of periodontal disease susceptibility and activity. In: Johnson N.W., ed. Risk markers for oral disease. 1991; Vol. 3 Cambridge University Press: Cambridge, pp: 313-37
- [137] Schätzle, M., Löe, H., Burgin, W., Anerud, A., Boysen, H., Lang, N. P. Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2003; 30, 887-901
- [138] Riviere, G. R., DeRouen, T. A., Kay, S. L., Avera, S. P., Stouffer, V. K., Hawkins, N. R. Association of oral spirochetes from sites of periodontal health with development of periodontitis. *J Periodontol.* 1997; 68: 1210-1214
- [139] Darveau, R. P., Tanner, A., Page, R. C. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 12-32
- [140] Haraszthy, V. I., Hariharan, G., Tinoco, E. M., Cortelli, J. R., Lally, E. T., Davis, E., Zambon, J. J. Evidence for the role of highly leukotoxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of localized juvenile and other forms of early-onset periodontitis. *J Periodontol.* 2000; 71: 912-922

- [141] Zambon, J. J., Haraszthy, V. I., Hariharan, G., Lally, E. T., Demuth, D. R. The microbiology of early-onset periodontitis: Association of highly toxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains with localized juvenile periodontitis. *J Periodontol.* 1996; 67: 282-290
- [142] Riviere, G. R., DeRouen, T. A., Kay, S. L., Avera, S. P., Stouffer, V. K., Hawkins, N. R. Association of oral spirochetes from sites of periodontal health with development of periodontitis. *J Periodontol.* 1997; 68: 1210-1214
- [143] Overall, C. M., Wiebkin, O. W., Thonard, J. C. Demonstration of tissue collagenase activity in vivo and its relationship to inflammation severity in human gingiva. *J Periodontal Res.* 1987; 22: 81-88
- [144] Heath, J. K., Gowen, M., Meikle, M. C., Reynolds, J. J. Human gingival tissues in culture synthesize three metalloproteinases and a metalloproteinase inhibitor. *J Periodontal Res.* 1982; 17: 183-190
- [145] Meikle, M. C., Atkinson, S. J., Ward, R. V., Murphy, G., Reynolds, J. J. Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases. *J. Periodontal Res.* 1989; 24: 207-213
- [146] Dashash, M., Drucker, D. B., Hutchinson, I. V., Bazrafshani, M. R., Blinkhorn, A. S. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and gingivitis in children. *Oral Dis.* 2007 May;13(3):308-13
- [147] Meyer, U. A. The molecular basis of genetic polymorphisms of drug metabolism. *J Pharm Pharmacol.* 1994; 46 Suppl 1: 409-415
- [148] Tarlow, J. K. Blakemore, A.I., Lennard, A., Solari, R., Hughes, H. N., Steinkasserer, A., Duff, G. W. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet.* 1993; 91: 403-404
- [149] McDowell, T. L., Symons, J. A., Ploski, R., Forre, O., Duff, G. W. A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1 alpha polymorphism. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 221-228
- [150] Gore, E. A., Sanders, J. J., Pandey, J. P., Palesch, Y., Galbraith, G. M. Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 781-785
- [151] Pociot, F., Molvig, J., Wogensen, L., Worsaae, H., Nerup, J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* 1992; 22: 396-402
- [152] Bioque, G., Crusius, J. B., Koutroubakis, I., Bouma, G., Kostense, P. J., Meuwissen SG, Pena AS: Allelic polymorphism in IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol.* 1995; 102: 379-383
- [153] Hacker, U. T., Bidlingmaier, C., Gomolka, M., Keller, E., Eigler, A., Hartmann, G., Folwaczny, C., Fricke, H., Albert, E., Loeschke, K., Endres, S. Inflammatory bowel disease: no association between allele combinations of the interleukin (IL) 1 beta and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28: 214-219
- [154] Tai, H., Endo, M., Shimada, Y., Gou, E., Orima, K., Kobayashi, T., Yamazaki, K., Yoshie, H. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol.* 2002; 29: 882-888
- [155] Armitage, G. C., Wu, Y., Wang, H. Y., Sorrell, J., di Giovine, F. S., Duff, G. W. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol.* 2000; 71: 164-171

- [156] Clinical Research Center for Periodontal Disease, University of Minnesota, Minneapolis. Diabetes-a risk factor for periodontitis in adult J Periodontol. 1994; 65 (5 Suppl.): 530-8
- [157] Salvi, G. E., Lawrence, H. P., Offenbacher, S., Beck, J.D. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. Periodontol 2000. 1997; 14: 173-201
- [158] Page, R. C., Schroeder, H. C. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest. 1976; 33:235-249
- [159] Delanghe, G., Ghyselen, J., Feenstra, L., van Steenberghe, D. Experiences of a Belgian multidisciplinary breath odour clinic. In: van Steenberghe D, Rosenberg M, Herausgeber. Bad Breath. A Multidisciplinary Approach. 1. Ausgabe. Leuven: Leuven University Press. 1996: 199-209
- [160] Albander, J. M. Periodontal diseases in North America. Periodontology 2000. 2002; 29: 31 - 69
- [161] Albander, J. M., Brunelle, J. A., Kingman, A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988 - 1994. J Periodontol. 1999; 70:13 - 29
- [162] Drury, T. F., Garcia, I., Adesanya, M. Socioeconomic disparities in adult oral health in the United States. An N Y Acad Sci. 1999; 896: 322 - 324
- [163] Blackmore, D. K., Drucker, D. B., Green, R. M. Caries induction in germ-free rats by *streptococci* isolated from dental abscesses in man. ArchOralBiol. 1970; Vol 15: 1377-1379
- [164] Lang, N. P., Adler, R., Joss, A., Nyman, S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. J Clin Periodontol. 1990; 17: 714 - 72
- [165] Axelsson, P., Lindhe, J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. J Clin Periodontol. 1978; 5: 133 - 151
- [166] Axelsson, P., Lindhe, J. The effect of a preventive programme on dental plaque, gingivitis and caries in schoolchildren. Results after one and two years. J Clin Periodontol. 1974; 1: 126 - 138
- [167] Haffajee, A. D., Socransky, S., Goodson, J. M. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. J Clin Periodontol. 1983; 10: 257 – 265
- [168] Axelsson, P., Lindhe, J., Nystrom, B. On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. J Clin Periodontol. 1991; 18: 182-189
- [169] Axelsson, P., Lindhe, J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults J. Clin. Periodontol. 1978; 5: 133-151
- [170] Axelsson, P., Lindhe, J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults J. Clin. Periodontol. 1981; 8: 239-248
- [171] Meisel, P., Siegmund, A., Dombrowa, S., Sawaf, H., Fanghaenel, J., Kocher, T., Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1 alpha, IL-1beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. J Periodontol. 2002; 73(1):27-32
- [172] Rylander, H., Lindhe, J. Cause-related periodontal therapy. In: Lindhe J, Karring, T., Lang, N. P. (Hrsg.). Clinical periodontology and implant dentistry. 4. Auflage, Blackwell-Munksgaard, Oxford. 2003: 432 - 448
- [173] Merte, K. Initialtherapie - Scaling und Wurzelglättung. In: Heidemann, D. Praxis der Zahnheilkunde - Bd. 4 (Parodontologie). 4. Auflage, Urban und Fischer, München. 2005: 164 - 205

- [174] Periodontology, American Academy of. Glossary of Periodontic Terms. J Periodontol. 1992; 3
- [175] Bergenholtz, A., Olsson, A. Efficacy of plaque-removal using interdental brushes and waxed dental floss. Scand J Dent Res. 1984; 92: 198 - 203
- [176] Bánóczy, J., Szöke, J., Kertész, P., Tóth, Z. S., Zimmermann, P., Gintner, Z. Effect of amine fluoride/stannous fluoride-containing toothpaste and mouthrinses on dental plaque, gingivitis, plaque and enamel F-accumulation. Caries Res. 1989; 23: 284-288
- [177] Mengel, R., Wissing, E., Schmitz-Habben, A., Florés-de-Jacoby, L. Comparative study of plaque and gingivitis prevention by AmF/SnF₂ and NaF. J Clin Periodontol. 1996; 23: 372-378
- [178] Drisko, C. H. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. Ann Periodontol. 1996;1: 491 - 566
- [179] Jeffcoat, M. K, Bray, K. S., Ciancio, S. G., Dentino, A. R., Fine, D. H., Gordont, J. M. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. J Periodontol. 1988; 69: 989 - 997
- [180] Jeffcoat, M. K., Palcanis, K. G., Weatherford, T. W., Reese, M., Geurs, N. C., Flasher, M. Use of biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. J Periodontol. 2000; 71: 256 - 262
- [181] Laurell, L., Pettersson, B. Periodontal healing after treatment with either the Titan-S sonic scaler or hand instrumentation. Swed Dent J. 1988;12: 187 - 192
- [182] Drisko, C. H. Root instrumentation. Dental clinics of North America. 1998; 42: 229 - 242
- [183] Rylander, H., Lindhe, J. Cause-related periodontal therapy. In: Lindhe J, Karring, T., Lang, N. P. Clinical periodontology and implant dentistry. 4. Auflage, Blackwell-Munksgaard, Oxford. 2003: 432 – 448
- [184] Merte, K. Initialtherapie - Scaling und Wurzelglättung. In: Heidemann D (Hrsg.). Praxis der Zahnheilkunde - Bd. 4 (Parodontologie). 4. Auflage, Urban und Fischer, München. 2005: 164 - 205
- [185] Atieh, M. A. Accuracy of Real-Time Polymerase Chain Reaction Versus Anaerobic Culture in Detection of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*: A Meta-Analysis, J Clin Periodontol. 1999; 26: 341–346
- [186] Salvi, G. E., Lawrence, H. P., Offenbacher, S., Beck, J. D. Influence of Risk factors on the pathogenesis of periodontitis. Periodontology 2000. 1997; 14: 173-201
- [187] Paquette, D. W., Ryan, M. E., Wilder, R. S. Locally delivered antimicrobials: clinical evidence and relevance. J Dent Hyg. 2008 Oct; 82 Suppl 3: 10-5
- [188] Golub, L., McNamara, T. F., Ramamamurthy, N. S., Ciancio, S. Low dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. J Periodontal Res. 1990; 25: 321-330
- [189] Dahlin, C., Linde, A., Gottlow, J., Nyman, S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. Plast Reconstr Surg. 1988; 81: 672-676
- [190] Kostopoulos L, Karring, T. Augmentation of the rat mandible using guided tissue regeneration. Clin Oral Implants Res. 1994; 5: 75-82
- [191] Nevins, M., Mellonig, J. T., Clem, D. S., 3rd, Reiser GM, Buser DA. Implants in regenerated bone: long-term survival. Int J Periodontics Restorative Dent. 1998; 18: 34-45

- [192] Buser, D., Dula, K., Belser, U., Hirt, H. P. Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1993; 13: 29-45
- [193] Buser, D., Dula, K., Hirt, H. P., Schenk, R. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 54: 420-3
- [194] Tenenbaum, H. C., Shelemay, A., Girard, B., Zohar, R., Fritz, P. C. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol.* 2002; 73: 813-822
- [195] Theilade, E., Wright, W. H., Jensen, S. B., Löe, H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res.* 1966; 1, 1-13
- [196] Hortobagyi, G. N., Theriault, R. L., Lipton, A., Porter, L., Blayney, D., Sinoff, C., Wheeler, H., Simeone, J. F., Seaman, J. J., Knight, R. D., Heffernan, M., Mellars, K., Reitsma, D. J. A. et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J. Clin oncol.* 1998; 16: 2038-44
- [197] Rosen, L. J., Gordon, D., Tchekmedyan, N. S., Yanagihara, R., Hirsh, V., Krzakowski, M., Pawlicki, M., Souza, P. d., Zheng, M., Urbanowitz, G., Reitsma, D., Seaman, J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumor: A randomized, phase III, double blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004; 100: 2613-21
- [198] Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitser, M. R., Kreuser, E. D., Dornoff, W., Gorbunova, V. A., Budde, M., Bergström, B. MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastasis. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1399-405
- [199] de Groen, P. C., Lubbe, D. F., Hirsch, L. J., Daifotis, A., Stephenson, W., Freedholm, D., Pryor-Tillotson, S., Seleznick, M. J., Pinkas, H., Wang, K. K. Esophagitis associated with the use of alendronate. *New England J Med.* 1996; 335: 1016-21
- [200] Watts, N., Freedholm, D., Daifotis, A., The clinical tolerability profile of alendronate. *Int J Clin Pract. Suppl.* 1999; 101: 51-61
- [201] Marshall, J. K. The gastrointestinal tolerability and safety of oral bisphosphonates. *Expert Opin Drug saf.* 2002; 1: 71-8
- [202] Lanza, F. L., Rack, M. F., Li Z., Krajewski, S. A., Blank, M. A. Placebo controlled, randomized, evaluator-blinded endoscopy study of risedronate vs. aspirin in healthy postmenopausal women, *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1663-70
- [203] Graham, D. Y., Malaty, H. M., Goodgame, R., Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs – comparison of alendronate and aspirin. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 1322-5
- [204] Lanza, F. L., Hunt, R. H., Thomson, A. B., Provenza, J. M., Blank, M. A. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology.* 2000; 119 (3) : 631- 8
- [205] Adami, S., Zamberlan, N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf.* 1996; 14(3) : 158-70
- [206] Plosker, G. L., Goa, K. L. Clodronate A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic efficacy in Resorptive Bone Disease. *Drugs.* 1994; 47: 945-82

- [207] Markowitz , G. S., Appel, G. B., Fine, P. L., Fenves, A. Z., Loon, N. R., Jagannath, S., Kuhn, J. A., Dratch, A. D., D'Agati, V. D. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high dose pamidronate. *J Am Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1164-72
- [208] Markowitz, G. S., Fine, P. L., Stack, J. I., Kunis, C. L., Radhakrishnan, J., Palecki, W., Park, J., Nasr, S. H., Hoh, S., Siegel, D. S., D'Agati, V. D. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003; 64: 281-9
- [209] Marx, R.E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic: *J Oral Maxillofac. Surgery.* 2003; 61: 1115-7
- [210] Ruggiero, S. T., Mehrota, B., Rosenberg, T. J., Engroff, S. L., Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac. Surgery.* 2004; 62: 527 - 34
- [211] Migliorati, C. A., Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003; 22: 453-4
- [212] Offenbacher, S., Odle, B. M., Braswell, L. D., Johnson, H. G., Hall, C. M., McClure, H., Orkin, J. L., Strobert, E. A., Green, M. D. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. *J Periodontal Res.* 1989; 24, 63-74
- [213] Stelzel, M. Parodontitis und Koronare Herzerkrankung – eine Übersicht. *Dent Excellence.* 2009; 4: 12-15
- [214] Beck, J. D., Offenbacher, S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 9-15
- [215] Deliargyris, E. N., Madianos, P. N., Kadoma, W., Marron, I., Smith, S. C., Jr., Beck, J. D., Offenbacher, S. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *Am Heart J.* 2004; 147: 1005-1009
- [216] Elter, J. R., Offenbacher, S., Toole, J. F., Beck, J. D. Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. *J Dent Res.* 2003; 82: 998-1001
- [217] Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokonas, P. S., Offenbacher, S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996; 67: 1123-1137
- [218] Slade, G. D., Ghezzi, E. M., Heiss, G., Beck, J. D., Riche, E., Offenbacher, S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1172-1179
- [219] Amar, S., Gokce, N., Morgan, S., Loukideli, M., Van Dyke, T. E., Vita, J. A. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1245-1249
- [220] Amar, S., Han, X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit.* 2003; 9: 291-299
- [221] Jansson, L., Lavstedt, S., Frithiof, L. Relationship between oral health and mortality rate, *J Clin Periodontol.* 2002; 29: 1029-1034
- [222] Fontana, G., Lapolla, A., Sanzari, M., Piva, E., Mussap, M., De Toni, S., Plebani, M., Fusetti, F., Fedele, D. An Immunological Evaluation of Type II Diabetic Patients with Periodontal Disease. *J Diab Comp.* 1999; 13: 23-30

- [223] Taylor, G. W. Bidirectional interrelationships Between Diabetes and Periodontal Diseases: An Epidemiologic Perspective. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 99-112
- [224] American Academy of Periodontology: Parodontalerkrankungen und Gesundheit. Übersetzt und bearbeitet von Annette Bergfeld, Phillip Verlag, München. 2000
- [225] Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V. (Hrsg.): Risikokompodium Parodontitis. Quintessenz Verlag, Berlin. 2002
- [226] Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J., Shlossman, M., Knowler, W. C., Pettitt, D. J. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1996; 67, 1085-1093
- [227] Morten, J. F. The ocean going Noni, or Indian mulberry (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae) and some of its “colourful” relatives. *Econ Bot.* 1992; 241-56
- [228] Mc Clatchey, W. From Polynesian healers to health food stores: changing perspectives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae). *Integr Cancer Ther.* 2002; 1: 110-20
- [229] Morton, J. F. The ocean-going Noni, or Indian mulberry (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae) and some of its “colourful” relatives. *Ecological Botony.* 1992; 46: 241–256
- [230] Nelson, S. C., Noni cultivation in Hawaii. *Fruit and Nuts.* 2001; 4: 1–4
- [231] Davenport, R. H., Jr., Simpson, D. M., Hassell, T. M. Histometric comparison of active and inactive lesions of advanced periodontitis. *J Periodontol.* 1982; 53: 285-295
- [232] Ross, I. A. *Medical Plants of the World. Chemical Constituents, Traditional and Modern Medical Uses.* Humana Press, New Jersey. 2001
- [233] Su, C., Wang, M. Y., Nowicki, D., Jensen, J., Anderson, G. Selective COX-2 inhibition of *Morinda citrifolia* (Noni) *in vitro*. The proceedings of the Eicosanoids and other bioactive lipids in cancer, inflammation and related disease. The 7th Annual Conference, 2001 Oct 14-17. Loews Vanderbilt Plaza, Nashville, Tennessee, USA
- [234] Atkinson, N. Antibacterial substances from flowering plants. 3. Antibacterial activity of dried Australian plants by a rapid direct plate test. *Australian J Exper Biol.* 1956; 34: 17-26
- [235] Burkill, I. A., Birtwistle W., Foxworthy, F. W., Serivenor, J. B., Watson, J. G. In: *A Dictionary of the Economic Products of Malay Peninsula.* Published by the Ministry of Agriculture and Cooperatives of the Gouvernements of Malaysia and Singapore, Kuala Lumpur, Malaysia. 1966
- [236] Singh, Y.N., Ikahihifo, T., Panuve, M., Slatter, C., Folk Medicine in Tonga. A study on the use of herbal medicines for obstetric and gynaecological conditions and disorders. *J. Ethopharmacol.* 1984; 12: 305-329
- [237] Parsons, C. *Sickness Experience and Language: Aspects of Tongan and Western Accounting.* PhD Thesis, University of Waikato, New Zeland. 1981
- [238] Weiner, M. A. In *Secrets of Fijian Medicine.* University of California, Berkeley. 1970
- [239] Kubota, W. Noni-Indian Mulberry. Personal notes. 1991
- [240] Seemann, B. *Flora V. A des cription of the plants of the Viti or Fiji is lands with an account of their history, us es, and properties.* London: L Reeve and Co. 1866; 1865-73

- [241] Cambie, R. C., Ash, J. In *Fijian Medical Plants*. Australia. Csiro pub. 1994
- [242] Dixon, A. R., McMillen, H., Etkin, N. L. Ferment this: The Transformation of Noni, a traditional Polynesian Medicine (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae). *Econ Bot.* 1999; 53: 51-68
- [243] Brown, F.B.H. In *Flora of Southeastern Polynesia*. III. Dicotyledons. Bernice P. Bisop museum, Bulletin 130, Bayard Dominick Expedition. Kraus Reprint, New York, NY, USA. 1971; Pub. No. 22
- [244] Henry, T. In *Ancient Tahiti*. Bernice P. Bisop Museum, Bulletin 48, Bishop Museum Press, Honolulu, USA. 1928
- [245] Hirazumi, A. Furu awa E. An immunomodulatory polysaccharide - rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) with antitumour activity. *Phytother Res.* 1999; 13: 380-7
- [246] Steward, M. „Noni“ The lore of the Hawaiian medical plants. *Bulletin of the Pacific tropical Garden.* 1972; 2: 37-39
- [247] Härtel, U., Volger, E. Inanspruchnahme und Akzeptanz klassischer Naturheilverfahren und alternativer Heilmethoden in Deutschland - Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstudie. *Forschende Komplementärmedizin Klassische Naturheilkunde* 2004; 11, pp. 327-334
- [248] Bubela, T., Koper, M., Boon, H., Caulfield, T. Media portrayal of herbal remedies versus pharmaceutical clinical trials: impacts on decision. Department of Marketing, Business Economics and Law, School of Business, Business Building, University of Alberta, Edmonton, Alberta, *Medicine and Law.* 2007 Jun; 26(2): 363-73
- [249] Bubela, T., Koper, M., Boon, H., Caulfield, T. “Media portrayal of herbal remedies versus pharmaceutical clinical trials: impacts on decision.”, Department of Marketing, Business Economics and Law, School of Business, Business Building, University of Alberta, Edmonton, Alberta, *Medicine and Law.* 2007 Jun; 26(2): 363-73
- [250] Heinicke, R. M. The pharmacologically active ingredient of noni. *Pacific Tropical Botanical Garden Bulletin.* 1985; 15: 10-14
- [251] Nelson, S. C. Noni cultivation and Production on Hawaii. In: *Proceedings of the 2002 Hawaii Noni conference 2003*. Nelson, S. C. editor. University of Hawaii at Manoa: College of tropical Agriculture and Human Resources. 2003; 33-50
- [252] Newton, K., CCK trading company. Production of Noni juice and powder in Samoa, *Proceedings of the 2002 Hawai'i noni conference*, s.c. Nelson ed., University of Hawaii at Manoa College of tropical agriculture and human resources. 2003
- [253] Morton, J. F. The ocean-going noni, or indian mulberry (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae) and some of its “colorful” relatives, *Economic Botany.* 1992; 46(3): 241-256
- [254] European Commission, Commission Decision of June 5th 2003 authorising the placing on the market of “Noni juice” (juice of the fruit of *Morinda citrifolia* L.) as a novel food ingredient under Regulation (EC) Nr. 258/97 of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union.* 2003; L 144/12; 12.6.2003
- [255] Locher, C. P., Burch, M. T., Mower, H. F., Berestecky, H., Davis, H., Van Polel, B., Lasure, A., Vander Berghe, D.A., Vlieti-Nick, A.J. Anti-microbial activity and anti-complement activity of extracts obtained from selected Hawaiian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* 1995; 49: 23–32
- [256] Leach, A. J., Antibacterial Activity of some medicinal plants of Papua New Guinea. *Science in New Guinea.* 1988; 14(1): 1-7

- [257] American Chemical Society: Noni plant may yield new drugs to fight tuberculosis. Press release the 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. 2000
- [258] Zaidan, M. R. S., Noor Rain, A., Badrul, A. R., Adlin, A., Norazah, A., Zakiah, I. In vitro screening of five local medicinal plants for antibacterial activity using disc diffusion method. *Tropical Biomedicine* 2005; 22(2): 165-170
- [259] Mohtar, M. Antimicrobial activity of selected Malaysian plants against micro-organisms related to skin infection. *Journal of tropical Forest products*. 1998; 4(2): 199-206
- [260] Bancree, S. An Extract of *Morinda citrifolia* Interferes with the Serum-Induced Formation of Filamentous Structures in *Candida albicans* and Inhibits Germination of *Aspergillus nidulans*. *Am. J. Chinese Med.* 2006; 34: 503-509
- [261] Xu, J.¹, McSloy, A.C.¹, Anderson, B.K.¹, Godbee, R.G.², Peek, S.F.¹, Darien, B.J.¹ Tahitian Noni® Equine Essentials™: A Novel Anti-Inflammatory and a Cox-2 Inhibitor Which Regulates LPS Induced Inflammatory Mediator Expression in Equine Neonatal Monocytes; 1: University of Wisconsin, School of Veterinary Medicine, Madison, WI, USA; 2: University of Nevada, Reno, NV, USA
- [262] McKoy, M.L.G., Thomas, E.A., Simon, O.R., Preliminary investigation of the anti-inflammatory properties of an aqueous extract from *Morinda citrifolia* (Noni). *Pharmacological Society*. 2001; 45: 76–78
- [263] Andajani, T. W., Rindanaung, S. The effect of *Morinda citrifolia* Infusum on Wistar Rat. University of Indonesia, Jakarta, Indonesia. (Poster) 2007
- [264] Wang, M. Y., Su, C., Cancer preventive effect of *Morinda citrifolia* (Noni). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 952: 161–168
- [265] West, B. J., Jensen, C. J., Palu, A. K., Ogden, R. V., Gerson, S. Method and formulation for treating *candidiasis* using *Morinda citrifolia*. US Patent Application. 2002-294089; 2003
- [266] Gerson, S., Palu, A. K., Zhou, B. N., Su, C., Jensen, C. J., Story, S. P., Odgen, R. V. Antifungal effects of *Morinda citrifolia*. US patent Application. 2003-439596; 2003
- [267] SU, C. X., Jensen, C. J., Story S. P. *Morinda citrifolia* juice dietary supplement for reducing cellular damage in the human body, PCT International Application WO. 2001-US47203; 2002
- [268] Basar, S., Iznaguen, H., Zeglin, A., Westendorf, J. "Phytoestrogenic Activity of *Morinda citrifolia* L. Fruits". *Planta med.* 2006; 72(11): 234
- [269] Bui, A. K. T., Bacic, A., Pettolino, F. Polysaccharide composition of the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni). *Phytochem.* 2006; 71: 1-5
- [270] Kim, H.J., Jang, S.I., Kim, Y.J., Chung, H.T., Yun, Y.G., Kang, T.H., Jeong, O.S., Kim, Y.G. Scopoletin suppresses pro-inflammatory cytokines and PGE₂ from LPS-stimulated cell line, RAW 264.7 cells. *Fitoterapia*. 2004; 75: (3-4), 261-266
- [271] Moon, P. D., Lee, B. H., Jeong, H. J., An, H. J., Park, S. J., Kim, H. R., Ko, S. G., Um, J. Y., Hong, S. H., Kim, H. M. Use of scopolletin to inhibit the production of inflammatory cytokines through inhibition of the IxB/NF-xB signal cascade in the human mast cell line HMC-1. *Eur. J Pharmacol.* 2007; 555 (2-3): 218-225
- [272] Shaw, C. Y., Chen, C. H., Hsu, C. C., Chen, C. C., Tsai, Y. C. Antioxidant properties of scopoletin isolated from *Sinomonium acutum*. *Phytother Res.* 2003; 17 (7): 823-825

- [273] Oliveira, E. J., Romero, M. A., Silva, M. S., Silva, B. A., Medeiros, I. A. Intracellular calcium mobilization as a target for the spasmolytic action of scopoletin. *Planta Med.* 2001; 67: 605-608
- [274] Ding, Z., Dai, Y., Wang, Z.. Hypouricemic action of scopoletin arising from xanthine oxidase inhibition and uricosuric activity. *Planta Med.* 2005; 71 (2): 183-185
- [275] Carpiella, M. C., Ferrayoli, C. G., Palacios, S. M. Antifungal synergistic effect of scopoletin a hydroxycoumarin isolated from *Melia azedarach* L. fruits. *J Agric Food Chem.* 2005; 53 (8): 2922-2927
- [276] Kim, E.K., Kwon, K.B., Shin, B.C., Seo, E.A., Lee, Y.R., Kim, J.S., Park, J.W., Park, B.H., Ryu, D.G.. Scopoletin induces apoptosis in human promyeloleukemie cells, accompanied by activation of nuclear factor X-B and caspase-3. *Life Sci.* 2005; 77 (7): 824-836
- [277] Formica, J. V., Regelson, W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem. Tox.* 1995; 33 (12), 1061-1080
- [278] Ahmad, V. U., Bano, S. Isolation of β -sitosterol and urosolic acid from *Morinda citrifolia* L., *J. Chem. Soc. Pak.* 1980; 2 (2): 71
- [279] Zin, Z. M., Abdul-Hamid, A., Osman, A., Saari, N., Misran, A. Isolation and identification of antioxidative compound from fruit of Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). *Int. J. Food Prop.* 2007; 10: 363-373
- [280] Hoffmann, T. Skript: Epidemiologie entzündlicher Parodontalerkrankungen, Nov 2002
- [281] Freed, H. K., Gapper, R. L., Kalkwarf, K. L. Evaluation of periodontal probing forces. *J Periodontol.* 1983; 54: 488-492
- [282] Hurt, W. C. Periodontal diagnosis 1977. *J Periodontol.* 1977; 48: 533-538
- [283] Rateitschak, K. H., Rateitschak, E. M., Wolf, H. F. *Farbatlanten der Zahnmedizin 1: Parodontologie.* Stuttgart: Thieme, 1984
- [284] Davenport, R. H., Jr., Simpson, D. M., Hassell, T. M. Histometric comparison of active and inactive lesions of advanced periodontitis. *J Periodontol.* 1982; 53: 285-295
- [285] Palu, A. K., Su, C., Zhou, B. N., Jensen, J. *Morinda citrifolia* L.: A dual inhibitor of Cox – 2 and 5-Lox Enzymes. In the Proceedings of 5th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods, Woldnutra 2004, S.F., CAL., USA
- [286] Hokama, Y. The effect of Noni fruit extract (*Morinda citrifolia*, Indian mulberry) on thymocytes of BALB/c mouse. *FASEB J* 1993; 7: A866
- [287] Basar, S., Uhlenhut' K., Högger, P., Schöne, F., Westendorf, J. Analgesic and antiinflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni) fruit. *Phytotherapie Res.* 2009
- [288] Collignon, P., Turnidge, J. Fusidic acid in vitro activity. *Int J Antimicrob Agents.* 1999; 12 (Suppl2): 45-58
- [289] Cullmann, W. Effect of cyclic nucleotides on beta-lactamase production and outer membrane proteins of clinical *Xanthomonas maltophilia* isolates. *Immun Infect.* 1991;19:3-7
- [290] Greenwood, D., Jones, A., Eley, A. Factors influencing the activity of the trometamol salt of fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol.* 1986 ; 5: 29-34

- [291] Kenny, M. A., Pollock, H. M., Minshew, B. H., Casillas, E., Schoenknecht, F. D. Cation components of Mueller Hinton-agar-affecting testing of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980;17: 55-62
- [292] Liebers, D. M., Baltch, A. L., Smith, R. P., Hammer, M. C., Conroy, J.V. Susceptibility of *Legionella pneumophila* to eight antimicrobial agents including four macrolides under different assay conditions. *J Antimicrob Chemother.* 1989; 23: 37-41
- [293] Smith, S. M., Eng, R. H., Cherubin, C. E. Conditions affecting the results of susceptibility testing for the quinolone compounds. *Chemother.* 1988; 34: 308-14
- [294] Stock, I., Wiedemann, B. β -Lactam susceptibility patterns of *Plesiomonas shigelloides* strains: Importance of medium and inoculum. *Scand J Infect Dis.* 2001; im Druck
- [295] Stock, I., Wiedemann, B. Natural antimicrobial susceptibilities of *Plesiomonas shigelloides* strains. *J Antimicrob Chemother.* 2001; eingereicht
- [296] Kleinfelder, J. W., Müller, R. F., Lange, D. E. Bacterial susceptibility to amoxicillin and potassium clavulanate in advanced periodontitis patients not responding to mechanical therapy, *J Clin Periodontol.* 2000; 27: 846–853
- [297] Papadopoulos, C. J., Carson, C. F., Hammer, K. A., Riley, T. V. Susceptibility of pseudomonads to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and components. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2006; 58(2):449-451
- [298] Naber, C. K., Al-Nawas, B., Baumgartner, H., Becker, H-J, Block, M., Erbel, R., Flückiger, U., Franzen, D., Gohlke-Bärwolf, C., Gattringer, R., Graninger, W., Handrick, W., Hermann, M., Heying, R., Horstkotte, D., Jaussi, A., Kern, P., Kramer, H-H., Kühl, S., Lepper, P. M., Leyh, R. G., Lode, H., Mehdorn, U., Moreillon, P., Mügge, A., Mutters, R., Niebel, J., Peters, G., Rosenhek, R., Schmaltz, A., A., Seifert, H., Shah, P. M., Sitter, H., Wagner, W., Werdan, K., Zuber, M. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Der Kardiologe* 2007; 1: 243
- [299] Younos C, Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Miss lin R, Mortier F. Analgesic and behavioural effects of *Morinda citrifolia*. *Planta Med* 1990; 56: 430-4
- [300] Brex, M. C., Lehmann, B., Siegwart, C. M., Gehr, P., Lang, N. P. Observations on the initial stages of healing following human experimental gingivitis. A clinical and morphometric study. *J Clin Periodontol.* 1988; 15: 123-129

8. Anhang

8.1. Tabellen

Tab. 11 Übersicht sämtlicher klinischer Parameter, die bei den Patientenuntersuchungen erhoben wurden

Nr.		1a	2a	3a	4a	5aZ	6a	1b	2b	3b	4bZ	5b
Name												
Aufnahme		21.3	21.3.	21.3.	25.03.	25.3.	25.3.	25.03.	25.3.	25.3.	25.3.	25.3.
Σ Papillen		28	16	19	16	28	20	27	18	22	26	26
PBI	t ₀	82 %	100 %	90 %	100 %	70 %	100 %	100 %	88 %	91 %	81 %	57 %
	°0	5	0	2	0	8	0	0	2	2	5	11
	°1	9	0	7	0	7	2	1	3	7	8	2
	°2	5	2	6	3	3	4	7	1	5	5	3
	°3	4	5	3	10	3	10	9	3	6	4	0
	°4	5	8	1	3	2	4	10	8	2	4	0
	t ₁	50 %	88 %	45 %	81 %	56 %	45 %	78 %	100 %	64 %	81 %	61 %
	°0	14	2	10	3	16	9	6	0	8	5	10
	°1	7	5	5	3	7	4	5	1	5	4	7
	°2	4	4	3	4	3	5	5	2	3	8	4
	°3	3	2	0	5	1	2	8	4	3	8	3
	°4	0	3	0	1	1	0	3	11	3	1	2
API	t ₀	75%	90 %	100 %	100 %	35 %	90 %	100 %	20 %	100 %	38 %	100 %
	t ₁	25 %	80 %	80 %	100 %	36 %	80 %	90 %	80 %	100 %	50 %	80%
PI -Plaque Index (gemittelt)	t ₀	°2-3	°2	°1-2	°2	°1	°2	°2-3	°0	°1	°1	°1
	t ₁	°2	°1-2	°2	°2	°1	°2	°2	°2	°1-2	°1	°1

Tab. 12 Sämtliche in vitro Versuche

Name	t ₀	IL-1A	IL-1B	IRN	Aa	Aa	Td	Pg	Pg	Pi	Pi	Tf	Tf	Cr	CR	Fn	Fn	Ec	Ec	cap	cap	Pm	En	Prev	hade	Acod	Acm	Neiss	Ver	Klox	Encl	canal	Psfl	Haal	Prvu	Stau	cifr
	t ₁	C/T	C/T	T/C	P	K	P	P	K	P	K	P	K	P	K	P	K	P	K	P	K	P	P	K	K	K	K	K	K	K	K						
1a	t ₀	CT	CT	TC	0	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	6	6	6	0	6	6	0	0	0	0	4	0	0	6	0	0	0	0	0	0		
1a	t ₁				0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	6	5	0	4	4	0	0	0	0	4	0	0	5				6	6			
2a	t ₀	CC	CC	TT	0	0	5	6	6	6	6	6	6	6	0	6	6	6	0	3	0	0	0	0	4	0	0	3	6								
2a	t ₁				0	0	6	6	6	5	5	6	6	6	6	6	6	6	3	6	0	0	0	0	0	3	4	0	6								
3a	t ₀	CC	CT	TT	6	0	5	6	6	4	4	6	6	0	0	6	6	6	0	3	0	0	0	0	4	4	4	0	6	6	0	3	0	0	6		
3a	t ₁				6	0	6	6	6	6	6	6	6	0	3	6	6	4	0	0	0	0	0	3	0	4	0	0	5	6	6						
4a	t ₀	CT	CC	TT	0	0	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6	0	3	0	0	5	4	0	3	6								
4a	t ₁				0	0	5	6	6	6	6	6	6	6	0	6	6	6	0	4	3	0	0	0	5	4	0	5	6								
5aZ	t ₀	CC	CC	TT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	4	0	6	4	0	0	0	6	0	0	0	6								
5aZ	t ₁				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	3	0	0	0	0	0	3	0	3	6								
6a	t ₀	CC	CC	TC	0	0	0	6	6	0	0	6	6	0	0	6	6	6	0	3	0	0	0	5	5	0	3	0	6			5					
6a	t ₁				0	0	0	6	6	0	0	6	6	0	0	6	6	5	5	4	3	0	0	0	0	0	4	0	5			5					
1b	t ₀	CC	CC	TT	6	5	6	0	0	6	6	6	6	5	5	6	6	6	0	5	0	0	0	3	5	4	0	0	6			4					
1b	t ₁				6	0	6	0	0	6	4	6	4	4	0	6	6	0	0	0	0	0	0	5	4	3	0	0	6			4					6
2b	t ₀	CT	CT	TT	0	0	0	0	0	0	0	6	0	6	0	6	6	6	4	4	4	5	0	0	0	0	4	4	6			4					
2b	t ₁				0	0	0	0	0	0	0	6	0	6	0	6	6	5	0	6	3	4	0	3	0	0	4	3	6			5					
3b	t ₀	CT	CT	TC	0	0	0	0	0	0	0	6	6	3	0	6	6	5	5	5	0	3	0	0	3	0	4	3	6			3					
3b	t ₁				0	0	0	0	0	0	0	6	3	0	0	6	4	4	0	4	3	0	0	5	0	0	3	0	6	6		6					6
4bZ	t ₀	CC	CC	TT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	6	6	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	6							3	
4bZ	t ₁				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5	4	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	6				6				
5b	t ₀	CT	CC	TT	6	6	6	0	0	0	0	6	6	4	4	6	6	6	6	6	6	0	0	4	0	0	0	0	6			6					
5b	t ₁				6	0	5	0	0	0	0	6	3	0	0	6	6	4	0	4	3	0	0	0	0	0	0	0	5	6		5					

Tab. 13 Messungen der einzelnen PBI Werte, bei den jeweiligen Interdentalpapillen

Patient	Zwischenraum	PBI Grad t_0	PBI Grad t_1	Δ	$(xi - E)$
1a	18-17	° 2	° 1	1	-0,21
	17-16	° 1	° 0	1	-0,21
	16-15	° 0	° 0	0	-1,21
	15-14	° 1	° 2	-1	-2,21
	14-13	° 1	° 0	1	-0,21
	13-12	° 0	° 1	-1	-2,21
	12-11	° 1	° 0	1	-0,21
	11-21	° 0	° 0	0	-1,21
	21-22	° 1	° 0	1	-0,21
	22-23	° 4	° 3	1	-0,21
	23-24	° -	° -	-	-
	24-25	° -	° -	-	-
	25-26	° 4	° 3	1	-0,21
	26-27	° 4	° 3	1	-0,21
	27-28	° 4	° 2	2	0,79
	38-37	° 1	° 1	0	-1,21
	37-36	° 1	° 0	1	-0,21
	36-35	° 1	° 1	0	-1,21
	35-34	° 0	° 0	0	-1,21
	34-33	° 3	° 2	1	-0,21
	33-32	° 3	° 2	1	-0,21
	32-31	° 2	° 0	2	0,79
	31-41	° 1	° 1	0	-1,21
	41-42	° 2	° 0	2	0,79
	42-43	° 3	° 1	2	0,79
	43-44	° 4	° 1	3	1,79
	44-45	° 3	° 0	3	1,79
	45-46	° 2	° 0	2	0,79
46-47	° 2	° 0	2	0,79	
47-48	° 0	° 0	0	-1,21	
					30,65
2a	18-17	° -	° -	-	-
	17-16	° -	° -	-	-
	16-15	° -	° -	-	-
	15-14	° -	° -	-	-
	14-13	° 4	° 1	3	1,79
	13-12	° 2	° 1	1	-0,21
	12-11	° 3	° 1	2	0,79
	11-21	° 4	° 2	2	0,79
	21-22	° 3	° 1	2	0,79
	22-23	° 3	° 0	3	1,79
	23-24	° 4	° 4	0	-1,21
	24-25	° 3	° 2	1	-0,21
	25-26	° 2	° 3	-1	-2,21
	26-27	° 3	° 2	1	-0,21
	27-28	° -	° -	-	-
	38-37	° -	° -	-	-
	37-36	° -	° -	-	-
36-35	° -	° -	-	-	
35-34	° -	° -	-	-	

	Zwischenraum	PBI Grad t_0	PBI Grad t_1	Δ	$(x_i - E)$
	34-33	°-	°-	-	-
	33-32	°4	°3	1	-0,21
	32-31	°4	°2	2	0,79
	31-41	°4	°0	4	2,79
	41-42	°4	°1	3	1,79
	42-43	°4	°4	0	-1,21
	43-44	°-	°-	-	-
	44-45	°-	°-	-	-
	45-46	°-	°-	-	-
	46-47	°4	°4	0	-1,21
	47-48	°-	°-	-	-
					29,35
3a	18-17	°-	°-	-	-
	17-16	°-	°-	-	-
	16-15	°-	°-	-	-
	15-14	°-	°-	-	-
	14-13	°1	°0	1	-0,21
	13-12	°1	°0	1	-0,21
	12-11	°2	°1	1	-0,21
	11-21	°1	°0	1	-0,21
	21-22	°2	°0	2	0,79
	22-23	°3	°2	1	-0,21
	23-24	°-	°-	-	-
	24-25	°-	°-	-	-
	25-26	°3	°1	2	0,79
	26-27	°4	°2	2	0,79
	27-28	°-	°-	-	-
	38-37	°-	°-	-	-
	37-36	°-	°-	-	-
	36-35	°1	°2	-1	-2,21
	35-34	°1	°0	1	-0,21
	34-33	°0	°0	0	-1,21
	33-32	°1	°0	1	-0,21
	32-31	°2	°1	1	-0,21
	31-41	°2	°1	1	-0,21
	41-42	°2	°0	2	0,79
	42-43	°0	°1	-1	-2,21
	43-44	°1	°0	1	-0,21
	44-45	°2	°0	2	0,79
	45-46	°3	°0	3	1,79
	46-47	°-	°-	-	-
	47-48	°-	°-	-	-
					18,0
5b	18-17	°-	°-	-	-
	17-16	°-	°-	-	-
	16-15	°0	°0	0	-0,4
	15-14	°0	°0	0	-0,4
	14-13	°1	°0	1	0,6
	13-12	°0	°0	0	-0,4
	12-11	°0	°0	0	-0,4

Zwischenraum	PBI Grad t_0	PBI Grad t_1	Δ	$(xi - E)$
11-21	°0	°0	0	-0,4
21-22	°0	°0	0	-0,4
22-23	°0	°0	0	-0,4
23-24	°1	°1	0	-0,4
24-25	°1	°3	-2	-2,4
25-26	°2	°1	1	0,6
26-27	°1	°2	-1	-1,4
27-28	°-	°-	0	-0,4
38-37	°2	°1	1	0,6
37-36	°2	°4	-2	-2,4
36-35	°1	°1	0	-0,4
35-34	°0	°1	-1	-1,4
34-33	°0	°0	0	-0,4
33-32	°0	°3	3	2,6
32-31	°1	°4	-3	-3,4
31-41	°0	°2	-2	-2,4
41-42	°1	°1	0	-0,4
42-43	°1	°0	1	0,6
43-44	°1	°2	-1	-1,4
44-45	°1	°1	0	-0,4
45-46	°1	°3	-2	-2,4
46-47	°1	°2	-1	-1,4
47-48	°-	°-	-	-
				52,72
6a				
18-17	°3	°0	3	1,79
17-16	°2	°0	2	1,79
16-15	°2	°2	0	-1,21
15-14	°-	-	-	-
14-13	°1	°0	1	-0,21
13-12	°3	°2	1	-0,21
12-11	°1	°2	-1	-2,21
11-21	°2	°2	0	-1,21
21-22	°3	°2	1	-0,21
22-23	°4	°1	3	1,79
23-24	°-	°-	-	-
24-25	°-	°-	-	-
25-26	°-	°-	-	-
26-27	°-	°-	-	-
27-28	°-	°-	-	-
38-37	°-	°-	-	-
37-36	°-	°-	-	-
36-35	°-	°-	-	-
35-34	°-	°-	-	-
34-33	°3	°0	3	1,79
33-32	°3	°0	3	1,79
32-31	°3	°0	3	1,79
31-41	°3	°1	2	0,79
41-42	°3	°3	0	-1,21
42-43	°4	°3	1	-0,21
43-44	°3	°0	3	1,79

	Zwischenraum	PBI Grad t_0	PBI Grad t_1	Δ	$(xi - E)$
	44-45	°3	°1	2	0,79
	45-46	°2	°0	2	0,79
	46-47	°4	°1	3	1,79
	47-48	°4	°0	4	2,79
					44,75
5aZ	18-17	°-	°-	-	-
	17-16	°0	°0	0	-1,21
	16-15	°3	°0	3	1,79
	15-14	°3	°0	3	1,79
	14-13	°4	°0	4	-2,79
	13-12	°1	°0	1	-0,21
	12-11	°0	°0	0	-1,21
	11-21	°0	°0	0	-1,21
	21-22	°0	°0	0	-1,21
	22-23	°2	°0	2	0,79
	23-24	°3	°1	2	0,79
	24-25	°3	°0	3	1,79
	25-26	°4	°0	4	2,79
	26-27	°3	°0	3	1,79
	27-28	°-	°-	-	-
	38-37	°0	°0	0	-1,21
	37-36	°3	°1	2	0,79
	36-35	°1	°2	-1	-2,21
	35-34	°3	°4	-1	-2,21
	34-33	°1	°1	0	-1,21
	33-32	°0	°1	-1	-2,21
	32-31	°0	°1	-1	-2,21
	31-41	°1	°0	1	-0,21
	41-42	°1	°1	0	-1,21
	42-43	°2	°3	-1	-2,21
	43-44	°2	°2	0	-1,21
	44-45	°0	°2	-2	-3,21
	45-46	°1	°1	0	-1,21
	46-47	°3	°0	3	1,79
	47-48	°1	°0	1	-0,21
					81,54
4bZ	18-17	°-	°-	-	-
	17-16	°2	°2	0	-0,4
	16-15	°1	°2	-1	-1,4
	15-14	°1	°3	-2	-2,4
	14-13	°1	°2	-1	-1,4
	13-12	°0	°1	-1	-1,4
	12-11	°0	°3	-3	-3,4
	11-21	°0	°1	-1	-1,4
	21-22	°1	°2	-1	-1,4
	22-23	°3	°0	3	2,6
	23-24	°3	°0	3	2,6
	24-25	°2	°3	-1	-1,4
	25-26	°3	°3	0	-0,4
	26-27	°1	°0	1	0,6

	Zwischenraum	PBI Grad t_0	PBI Grad t_1	Δ	$(x_i - E)$
	27-28	°-	°-	-	-
	38-37	°-	°-	-	-
	37-36	°0	°3	-3	-3,4
	36-35	°1	°3	-2	-2,4
	35-34	°1	°2	-1	-1,4
	34-33	°2	°3	-1	-1,4
	33-32	°3	°2	1	0,6
	32-31	°1	°2	-1	-1,4
	31-41	°4	°0	4	3,6
	41-42	°4	°0	4	3,6
	42-43	°4	°2	2	1,6
	43-44	°0	°4	-4	-4,4
	44-45	°2	°3	-1	-1,4
	45-46	°4	°1	3	2,6
	46-47	°2	°1	1	0,6
	47-48	°-	°-	-	-
					123,76
3b	18-17	°-	°-	-	-
	17-16	°-	°-	-	-
	16-15	°1	°0	1	0,6
	15-14	°1	°1	0	-0,4
	14-13	°0	°0	0	-0,4
	13-12	°1	°2	-1	-1,4
	12-11	°1	°1	0	-0,4
	11-21	°0	°0	0	-0,4
	21-22	°2	°2	0	-0,4
	22-23	°1	°0	1	0,6
	23-24	°-	°-	-	-
	24-25	°4	°4	0	-0,4
	25-26	°3	°3	0	-0,4
	26-27	°3	°0	3	2,6
	27-28	°-	°-	-	-
	38-37	°-	°-	-	-
	37-36	°-	°-	-	-
	36-35	°1	°0	1	0,6
	35-34	°2	°0	2	1,6
	34-33	°1	°1	0	-0,4
	33-32	°3	°3	0	-0,4
	32-31	°2	°3	-1	-1,4
	31-41	°3	°2	1	0,6
	41-42	°2	°0	2	1,6
	42-43	°3	°4	1	0,6
	43-44	°3	°1	2	1,6
	44-45	°2	°1	1	0,6
	45-46	°4	°4	0	-0,4
	46-47	°-	°-	-	-
	47-48	°-	°-	-	-
					22,14
2b	18-17	°-	°-	-	-
	17-16	°3	°3	0	-0,4

Zwischenraum	PBI Grad t_0	PBI Grad t_1	Δ	$(x_i - E)$
16-15	°-	°-	-	-
15-14	°-	°-	-	-
14-13	°4	°4	0	-0,4
13-12	°2	°3	-1	-1,4
12-11	°4	°4	0	-0,4
11-21	°4	°4	0	-0,4
21-22	°3	°4	-1	-1,4
22-23	°3	°3	0	-0,4
23-24	°-	°-	-	-
24-25	°-	°-	-	-
25-26	°-	°-	-	-
26-27	°-	°-	-	-
27-28	°-	°-	-	-
38-37	°-	°-	-	-
37-36	°-	°-	-	-
36-35	°-	°-	-	-
35-34	°0	°2	-2	-2,4
34-33	°0	°4	-4	-4,4
33-32	°4	°4	0	-0,4
32-31	°1	°3	-2	-2,4
31-41	°1	°2	-1	-1,4
41-42	°1	°1	0	-0,4
42-43	°4	°4	0	-0,4
43-44	°4	°4	0	-0,4
44-45	°4	°4	0	-0,4
45-46	°4	°4	0	-0,4
46-47	°4	°4	0	-0,4
47-48	°-	-	-	-
				38,68
4a				
18-17	°-	-	-	-
17-16	°3	°4	-1	-2,21
16-15	°-	°-	-	-
15-14	°-	°-	-	-
14-13	°4	°3	1	-0,21
13-12	°3	°3	0	-1,21
12-11	°4	°3	1	-0,21
11-21	°3	°2	1	-0,21
21-22	°3	°2	1	-0,21
22-23	°3	°2	1	-0,21
23-24	°3	°3	0	-1,21
24-25	°-	°-	-	-
25-26	°-	°-	-	-
26-27	°-	°-	-	-
27-28	°3	°1	2	0,79
38-37	°-	°-	-	-
37-36	°-	°-	-	-
36-35	°-	°-	-	-
35-34	°-	°-	-	-
34-33	°4	°0	4	2,79
33-32	°2	°1	1	-0,21

	Zwischenraum	PBI Grad t_0	PBI Grad t_1	Δ	$(x_i - E)$
	32-31	°3	°1	2	0,79
	31-41	°3	°3	0	-1,21
	41-42	°3	°0	3	1,79
	42-43	°2	°2	0	-1,21
	43-44	°2	°0	2	0,79
	44-45	°-	°-	-	-
	45-46	°-	°-	-	-
	46-47	°-	°-	-	-
	47-48	°-	°-	-	-
					23,87
1b	18-17	°2	°0	2	1,6
	17-16	°1	°1	0	-0,4
	16-15	°-	°-	-	-
	15-14	°4	°4	0	-0,4
	14-13	°4	°3	1	0,6
	13-12	°4	°4	0	-0,4
	12-11	°4	°3	1	0,6
	11-21	°3	°3	0	-0,4
	21-22	°3	°2	1	0,6
	22-23	°3	°0	3	2,6
	23-24	°4	°0	4	3,6
	24-25	°4	°3	1	0,6
	25-26	°3	°2	1	0,6
	26-27	°3	°1	2	1,6
	27-28	°-	°-	-	-
	38-37	°-	°-	-	-
	37-36	°2	°0	2	1,6
	36-35	°2	°3	-1	-1,4
	35-34	°2	°0	2	1,6
	34-33	°3	°2	1	0,6
	33-32	°2	°1	1	0,6
	32-31	°2	°1	1	0,6
	31-41	°4	°3	1	0,6
	41-42	°4	°3	1	0,6
	42-43	°4	°2	2	1,6
	43-44	°3	°2	1	0,6
	44-45	°2	°4	-2	-2,4
	45-46	°3	°1	2	1,6
	46-47	°4	°0	4	3,6
	47-48	°3	°3	0	-0,4
					57,44

Tab 14. Messungen der einzelnen PI Werte

Name	Zwischenraum	PI Grad t ₀	PI Grad t ₁	Δ
1a	18-17	°0	°1	-1
	17-16	°0	°0	0
	16-15	°1	°0	1
	15-14	°1	°1	0
	14-13	°1	°0	1
	13-12	°3	°3	0
	12-11	°1	°0	1
	11-21	°0	°0	0
	21-22	°0	°0	0
	22-23	°0	°1	-1
	23-24	°0	°0	0
	24-25	°1	°0	1
	25-26	°1	°0	1
	26-27	°2	°0	2
	27-28	°1	°1	0
	38-37	°1	°0	1
	37-36	°1	°0	1
	36-35	°1	°0	1
	35-34	°0	°0	0
	34-33	°2	°0	2
	33-32	°2	°0	2
	32-31	°1	°0	1
	31-41	°0	°0	0
	41-42	°2	°0	2
	42-43	°1	°1	0
	43-44	°2	°1	1
44-45	°3	°0	3	
45-46	°2	°0	2	
46-47	°1	°0	1	
47-48	°1	°0	1	
2a	- Patientin hat alle Zähne überkront -			-
3a	18-17	°-	°-	-
	17-16	°-	°-	-
	16-15	°-	°-	-
	15-14	°-	°-	-
	14-13	°1	°0	1
	13-12	°1	°0	1

	Zwischenraum	PI Grad t_0	PI Grad t_1	Δ
	12-11	°2	°1	1
	11-21	°1	°0	1
	21-22	°2	°0	2
	22-23	°3	°2	1
	23-24	°-	°-	-
	24-25	°-	°-	-
	25-26	°3	°1	2
	26-27	°4	°2	2
	27-28	°-	°-	-
	38-37	°-	°-	-
	37-36	°-	°-	-
	36-35	°1	°2	-1
	35-34	°1	°0	1
	34-33	°0	°0	0
	33-32	°1	°0	1
	32-31	°2	°1	1
	31-41	°2	°1	1
	41-42	°2	°0	2
	42-43	°0	°1	-1
	43-44	°1	°0	1
	44-45	°2	°0	2
	45-46	°3	°0	3
	46-47	°-	°-	-
	47-48	°-	°-	-
5b	18-17	°-	°-	-
	17-16	°-	°-	-
	16-15	°0	°0	0
	15-14	°0	°0	0
	14-13	°1	°0	0
	13-12	°0	°0	0
	12-11	°0	°0	0
	11-21	°0	°0	0
	21-22	°0	°0	0
	22-23	°0	°0	0
	23-24	°1	°1	0
	24-25	°1	°3	-2
	25-26	°2	°1	1
	26-27	°1	°2	-1
	27-28	°-	°-	-
	38-37	°2	°1	1
	37-36	°2	°4	-2
	36-35	°1	°1	0
	35-34	°0	°1	-1
	34-33	°0	°0	0
	33-32	°0	°3	-3
	32-31	°1	°4	-3
	31-41	°0	°2	-2
	41-42	°1	°1	0
	42-43	°1	°0	1
	43-44	°1	°2	-1

	Zwischenraum	PI Grad t_0	PI Grad t_1	Δ
	44-45	°1	°1	0
	45-46	°1	°3	-2
	46-47	°1	°2	-1
	47-48	°-	°-	-
6a	18-17	°3	°0	3
	17-16	°2	°0	2
	16-15	°2	°2	0
	15-14	°-	-	-
	14-13	°1	°0	1
	13-12	°3	°2	1
	12-11	°1	°2	-1
	11-21	°2	°2	0
	21-22	°3	°2	1
	22-23	°3	°1	3
	23-24	°-	°-	-
	24-25	°-	°-	-
	25-26	°-	°-	-
	26-27	°-	°-	-
	27-28	°-	°-	-
	38-37	°-	°-	-
	37-36	°-	°-	-
	36-35	°-	°-	-
	35-34	°-	°-	-
	34-33	°3	°0	3
	33-32	°3	°0	3
	32-31	°3	°0	3
	31-41	°3	°1	2
	41-42	°3	°3	0
	42-43	°3	°3	0
	43-44	°3	°0	3
	44-45	°3	°1	2
	45-46	°2	°0	2
46-47	°4	°1	3	
47-48	°4	°0	4	
5aZ	18-17	°-	°-	-
	17-16	°0	°0	0
	16-15	°3	°0	3
	15-14	°3	°0	3
	14-13	°3	°0	3
	13-12	°1	°0	1
	12-11	°0	°0	0
	11-21	°0	°0	0
	21-22	°0	°0	0
	22-23	°2	°0	2
	23-24	°3	°1	2
	24-25	°3	°0	3
	25-26	°3	°0	3
	26-27	°3	°0	3
	27-28	°-	°-	-
38-37	°0	°0	0	

	Zwischenraum	PI Grad t_0	PI Grad t_1	Δ
	37-36	°3	°1	2
	36-35	°1	°2	-1
	35-34	°3	°3	0
	34-33	°1	°1	0
	33-32	°0	°1	-1
	32-31	°0	°1	-1
	31-41	°1	°0	1
	41-42	°1	°1	0
	42-43	°2	°3	-1
	43-44	°2	°2	0
	44-45	°0	°2	-2
	45-46	°1	°1	0
	46-47	°3	°0	3
	47-48	°1	°0	1
4bZ	18-17	°-	°-	-
	17-16	°2	°2	0
	16-15	°1	°2	-1
	15-14	°1	°3	-2
	14-13	°1	°2	-1
	13-12	°0	°1	-1
	12-11	°0	°3	-3
	11-21	°0	°1	-1
	21-22	°1	°2	-1
	22-23	°3	°0	3
	23-24	°3	°0	3
	24-25	°2	°3	-1
	25-26	°3	°3	0
	26-27	°1	°0	1
	27-28	°-	°-	-
	38-37	°-	°-	-
	37-36	°0	°3	-3
	36-35	°1	°3	-2
	35-34	°1	°2	-1
	34-33	°2	°3	-1
	33-32	°3	°2	1
	32-31	°1	°2	-1
	31-41	°3	°0	4
	41-42	°3	°0	4
	42-43	°3	°2	-2
	43-44	°0	°4	-4
	44-45	°2	°3	-1
	45-46	°3	°1	3
	46-47	°2	°1	1
	47-48	°-	°-	-
3b	18-17	°-	°-	-
	17-16	°-	°-	-
	16-15	°1	°0	1
	15-14	°1	°1	0
	14-13	°0	°0	0
	13-12	°1	°2	-1

	Zwischenraum	PI Grad t_0	PI Grad t_1	Δ
	12-11	°1	°1	0
	11-21	°0	°0	0
	21-22	°2	°2	0
	22-23	°1	°0	1
	23-24	°-	°-	-
	24-25	°3	°3	0
	25-26	°3	°3	0
	26-27	°3	°0	3
	27-28	°-	°-	-
	38-37	°-	°-	-
	37-36	°-	°-	-
	36-35	°1	°0	1
	35-34	°2	°0	2
	34-33	°1	°1	0
	33-32	°3	°3	0
	32-31	°2	°3	-1
	31-41	°3	°2	1
	41-42	°2	°0	2
	42-43	°3	°4	-1
	43-44	°3	°1	2
	44-45	°2	°1	1
	45-46	°3	°3	0
	46-47	°-	°-	-
	47-48	°-	°-	-
2b	18-17	°-	°-	-
	17-16	°3	°3	0
	16-15	°-	°-	-
	15-14	°-	°-	-
	14-13	°3	°3	0
	13-12	°2	°3	-1
	12-11	°3	°3	0
	11-21	°3	°3	0
	21-22	°3	°3	-1
	22-23	°3	°3	0
	23-24	°-	°-	-
	24-25	°-	°-	-
	25-26	°-	°-	-
	26-27	°-	°-	-
	27-28	°-	°-	-
	38-37	°-	°-	-
	37-36	°-	°-	-
	36-35	°-	°-	-
	35-34	°0	°2	-2
	34-33	°0	°3	-4
	33-32	°3	°3	0
	32-31	°1	°3	-2
	31-41	°1	°2	-1
	41-42	°1	°1	0
	42-43	°3	°3	0
	43-44	°3	°3	0

	Zwischenraum	PI Grad t_0	PI Grad t_1	Δ	
	44-45	°3	°3	0	
	45-46	°3	°3	0	
	46-47	°3	°3	0	
	47-48	°-	-	-	
4a	18-17	°-	-	-	
	17-16	°3	°3	-1	
	16-15	°-	°-	-	
	15-14	°-	°-	-	
	14-13	°3	°3	1	
	13-12	°3	°3	0	
	12-11	°3	°3	1	
	11-21	°3	°2	1	
	21-22	°3	°2	1	
	22-23	°3	°2	1	
	23-24	°3	°3	0	
	24-25	°-	°-	-	
	25-26	°-	°-	-	
	26-27	°-	°-	-	
	27-28	°3	°1	2	
	38-37	°-	°-	-	
	37-36	°-	°-	-	
	36-35	°-	°-	-	
	35-34	°-	°-	-	
	34-33	°3	°0	4	
	33-32	°2	°1	1	
	32-31	°3	°1	2	
	31-41	°3	°3	0	
	41-42	°3	°0	3	
	42-43	°2	°2	0	
	43-44	°2	°0	2	
	44-45	°-	°-	-	
	45-46	°-	°-	-	
	46-47	°-	°-	-	
	47-48	°-	°-	-	
	1b	18-17	°2	°0	2
		17-16	°1	°1	0
16-15		°-	°-	-	
15-14		°3	°3	0	
14-13		°3	°3	0	
13-12		°3	°3	0	
12-11		°3	°3	0	
11-21		°3	°3	0	
21-22		°3	°2	1	
22-23		°3	°0	3	
23-24		°3	°0	3	
24-25		°3	°3	0	
25-26		°3	°2	1	
26-27		°3	°1	2	
27-28		°-	°-	-	
38-37		°-	°-	-	

Zwischenraum	PI Grad t_0	PI Grad t_1	Δ
37-36	°2	°0	2
36-35	°2	°3	-1
35-34	°2	°0	2
34-33	°3	°2	1
33-32	°2	°1	1
32-31	°2	°1	1
31-41	°3	°3	0
41-42	°3	°3	1
42-43	°3	°2	1
43-44	°3	°2	1
44-45	°2	°3	-2
45-46	°3	°1	2
46-47	°3	°0	3
47-48	°3	°3	0

8.2. Abkürzungen

Abkürzungsverzeichnis:

Aa	<i>Aggregatibacter</i>
Td	<i>Treponema denticola</i>
Pg	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
Pi	<i>Prevotella intermedia</i>
Tf	<i>Tannerella forsythia</i>
Cr	<i>Campylobacter rectus</i>
Fn	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Ec	<i>Eikenella corrodens</i>
Cap	<i>Capnocytophaga</i>
Pm	<i>Peptostreptococcus micros</i>
En	<i>Eubacterium nodatum</i>
Prev	<i>Prevotella spec.</i>
hade	<i>Prevotella dentalis</i>
Acod	<i>Actinomyces odontolyticus</i>
Acm	<i>Actinomyces spec.</i>
Neiss	<i>Neisseria spec.</i>
Ver	<i>vergrüene Streptokokken</i>
Klox	<i>Klebsiella oxytoca</i>
encl	<i>Enterobacter cloacae</i>
canal	<i>Candida albicans</i>
Psfl	<i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Hafnia</i>
Haal	<i>alvei</i>
Prvu	<i>Proteus vulgaris</i>
Paag	<i>Pantoea agglomerans</i>
Aci	<i>Acinetobacter spec.</i>
Stau	<i>Staphylococcus aureus</i>
Cifr	<i>Citrobacter freundii</i>
Stmalt	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

8.3. Abbildungen - Ausgewählte Parodontitisekime grafisch aufgetragen:

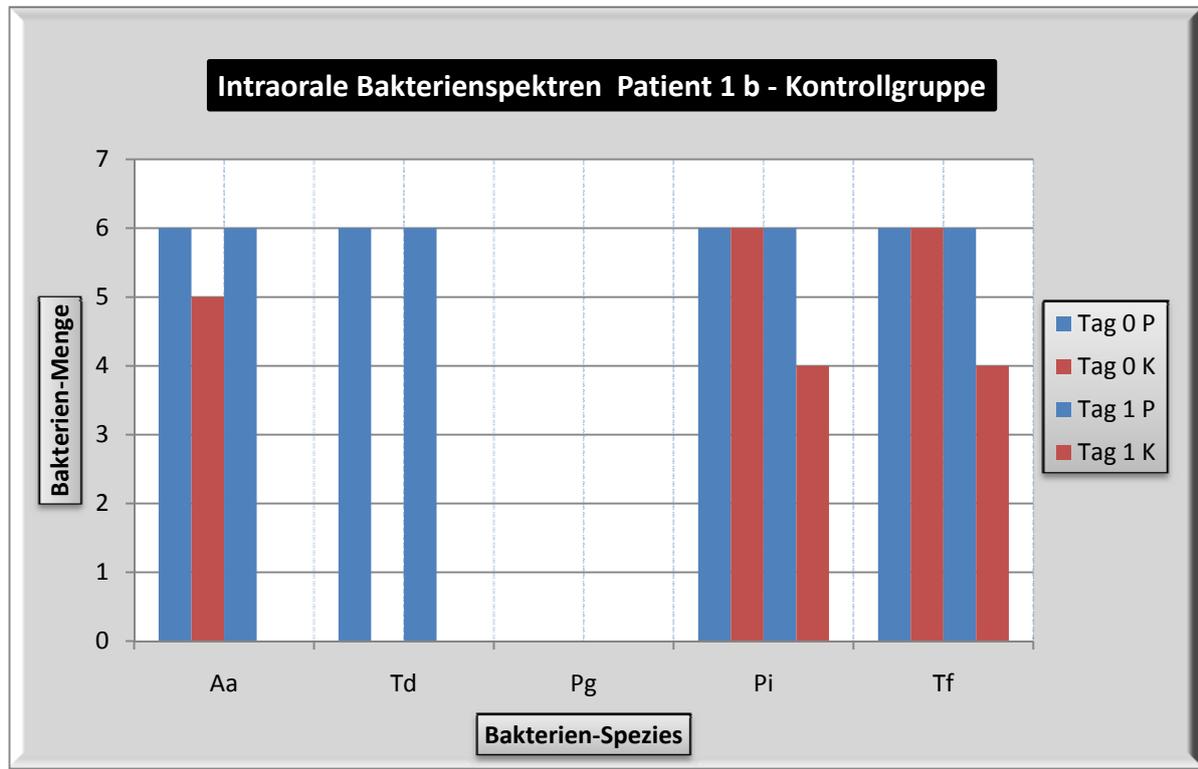


Abb. 13 Ausgewählte Keime

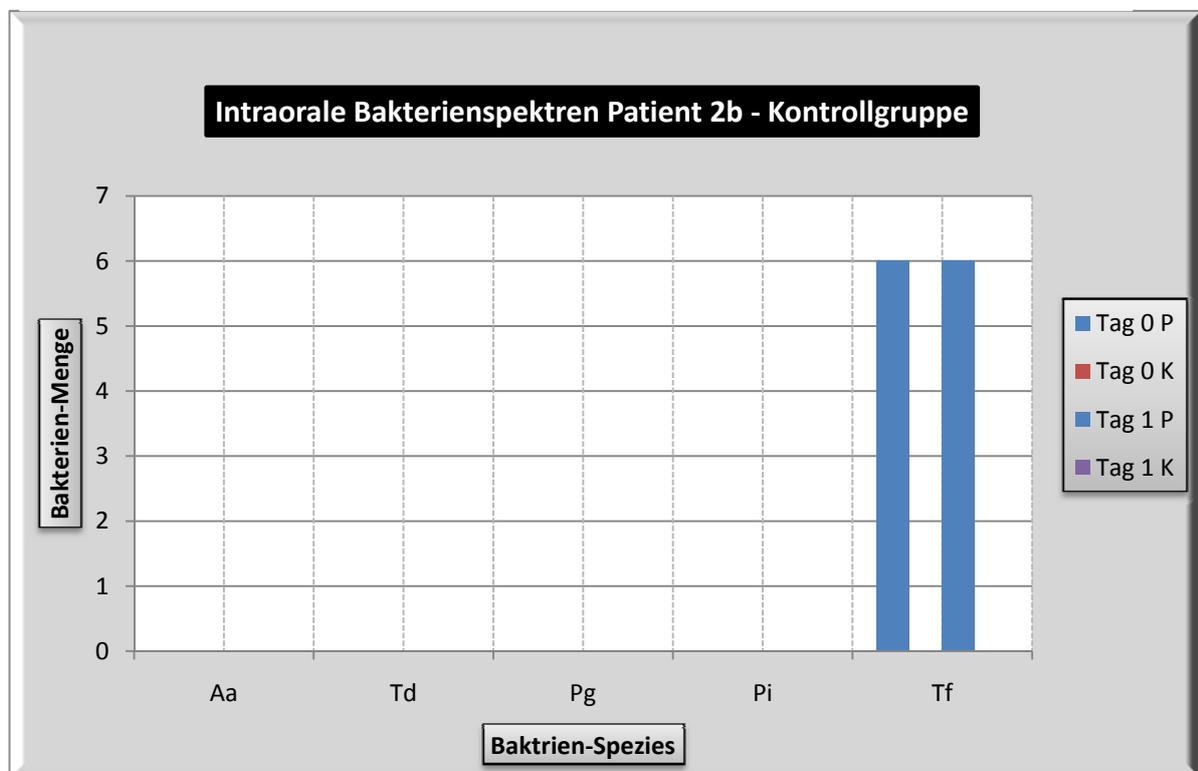


Abb. 14 Ausgewählte Keime

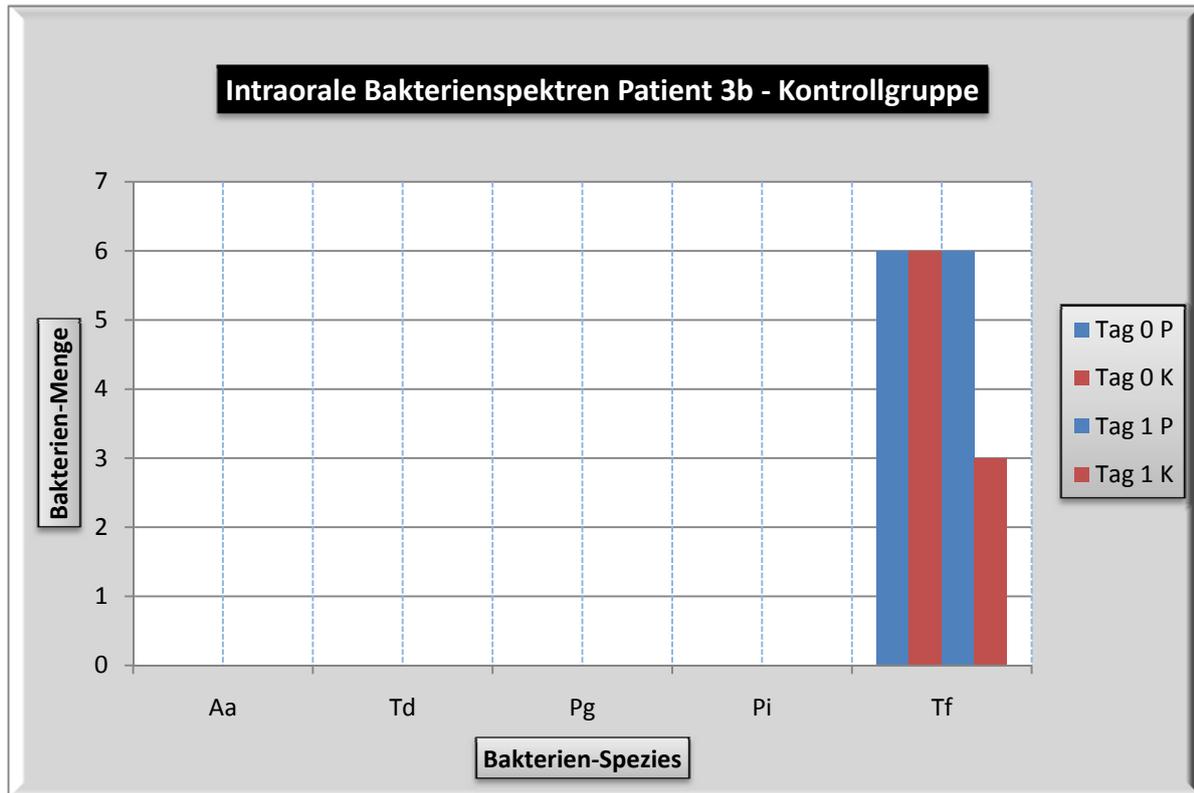


Abb. 15 Ausgewählte Keime

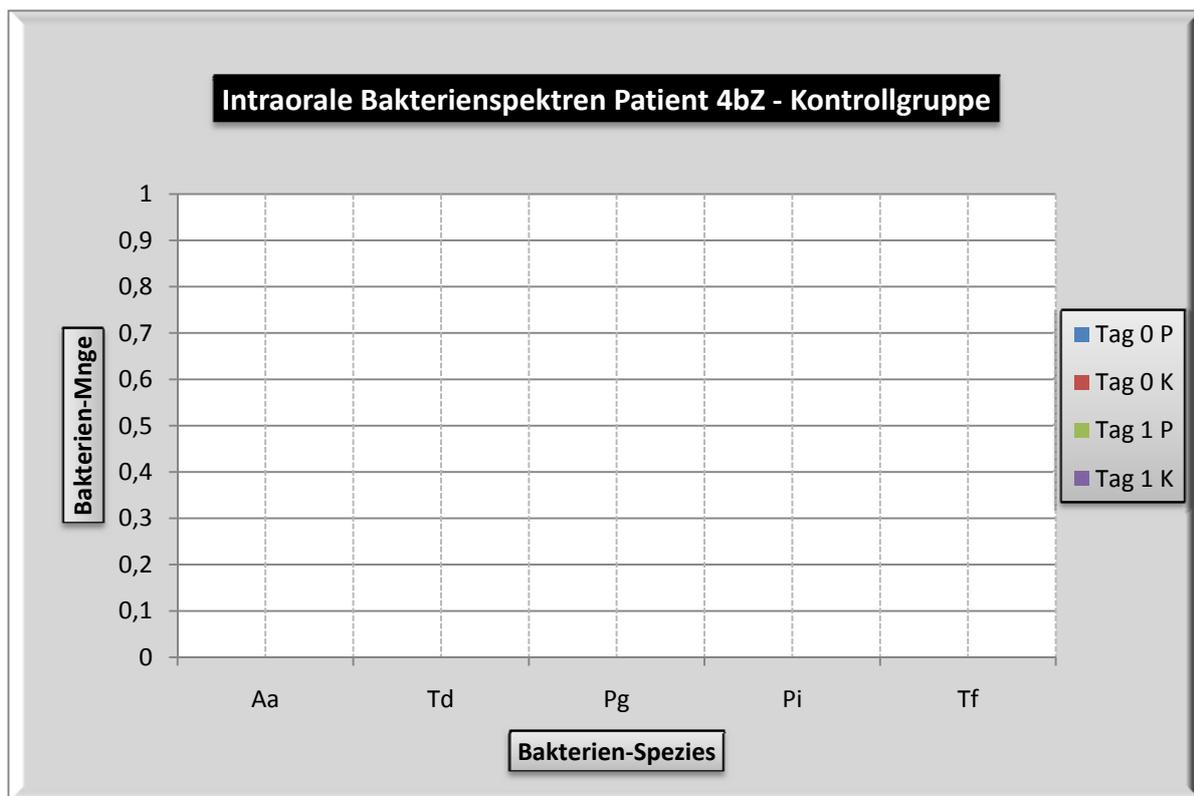


Abb. 16 Ausgewählte Keime

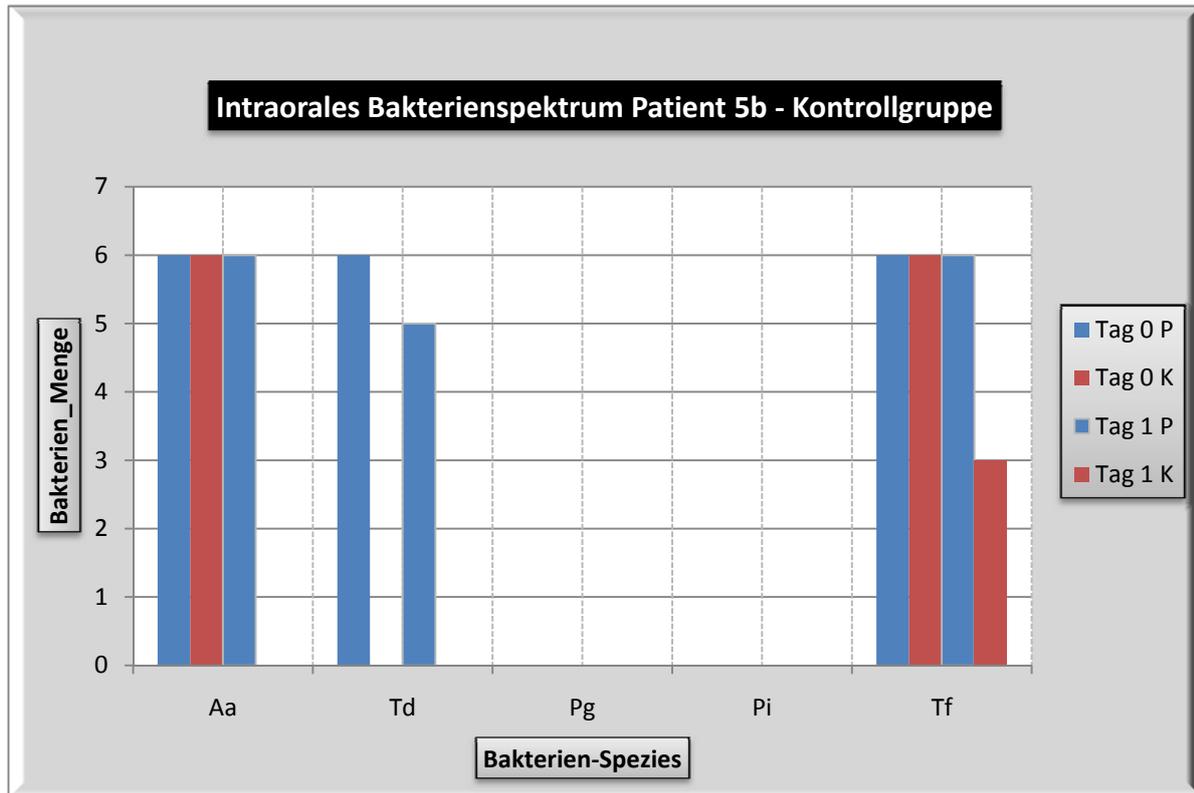


Abb. 17 Ausgewählte Keime

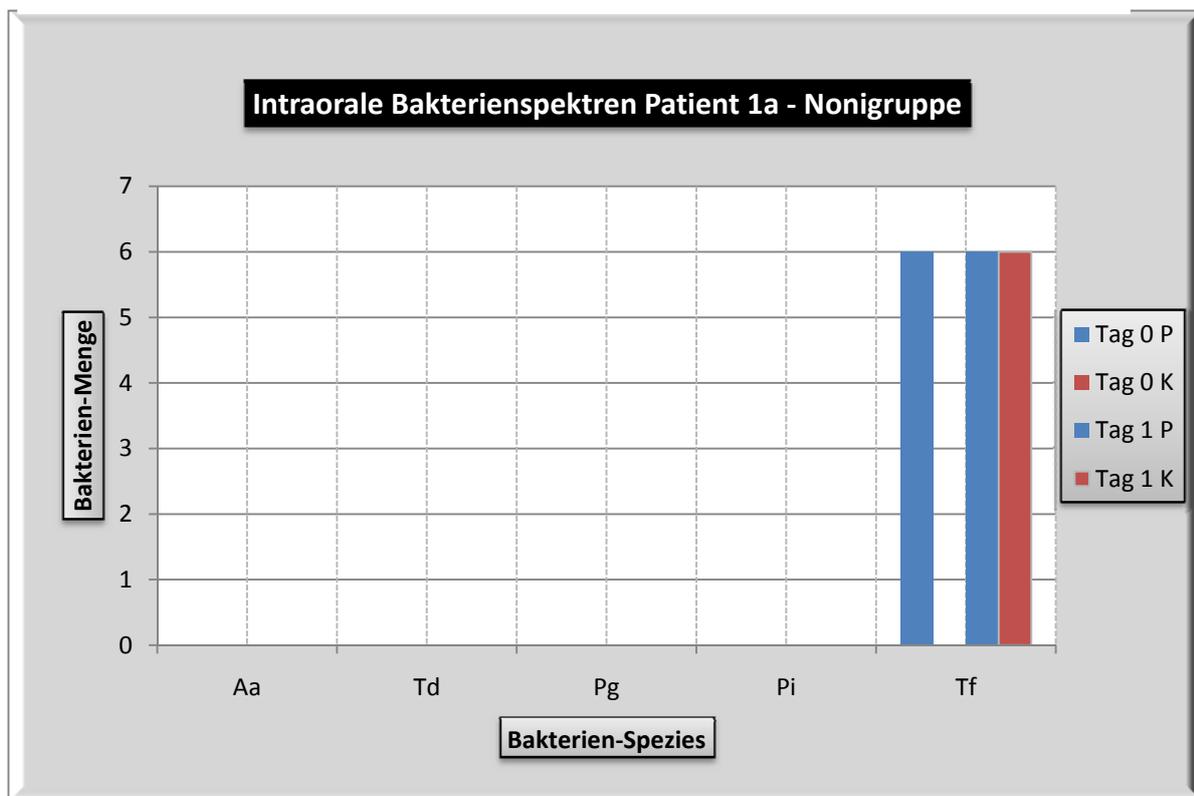


Abb. 18 Ausgewählte Keime

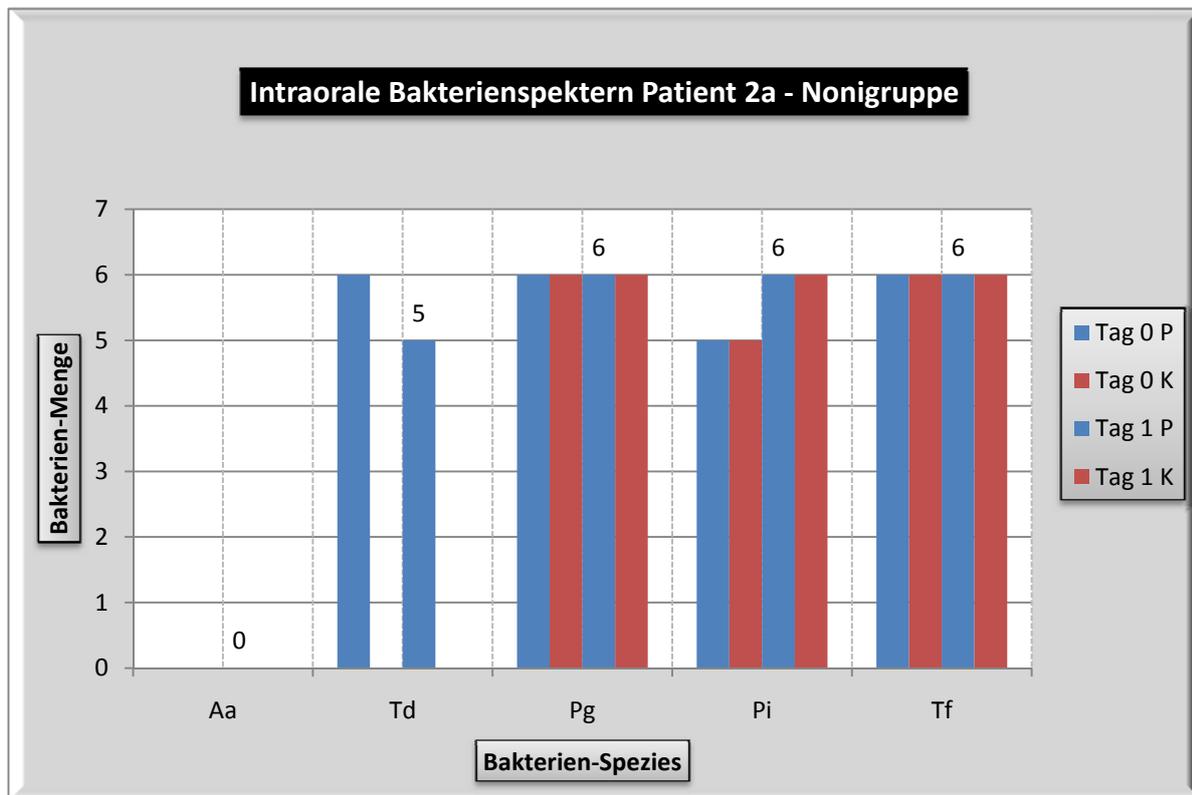


Abb. 19 Ausgewählte Keime

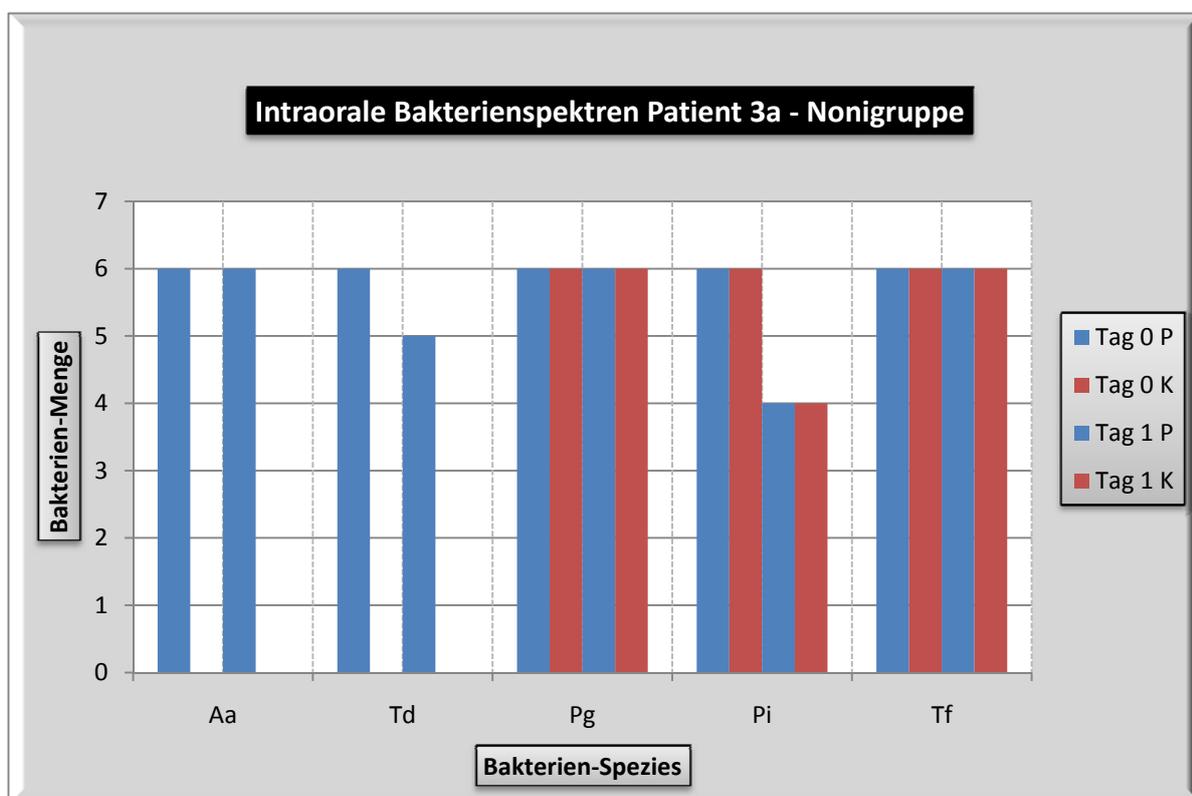


Abb. 20 Ausgewählte Keime

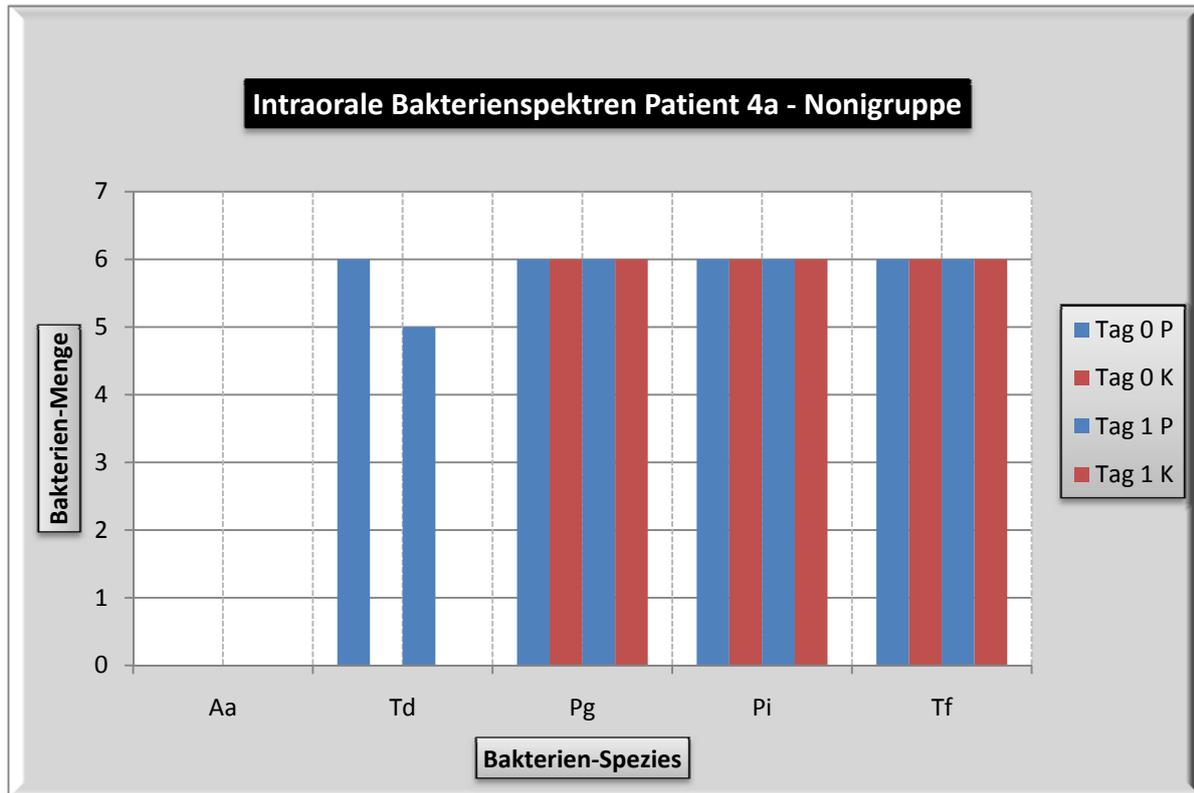


Abb. 21 Ausgewählte Keime

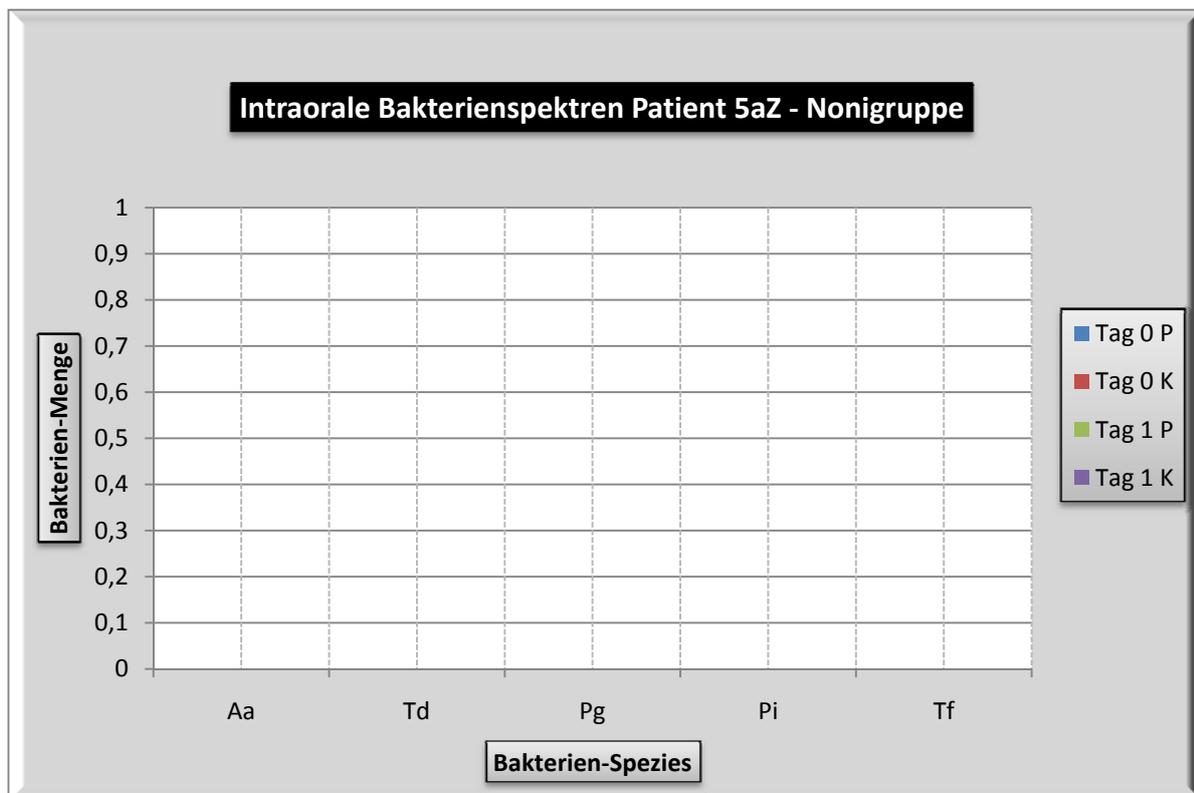


Abb. 22 Ausgewählte Keime

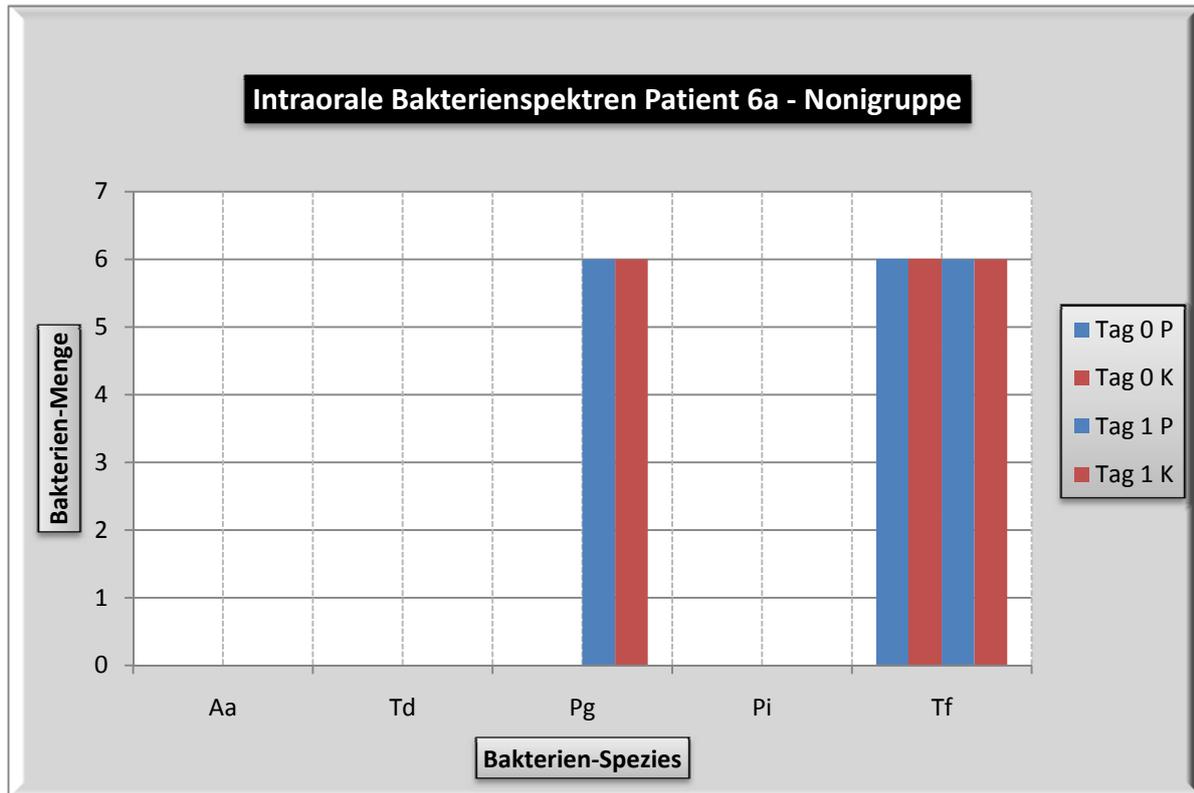


Abb. 23 Ausgewählte Keime

PBI Werte grafisch aufgetragen:

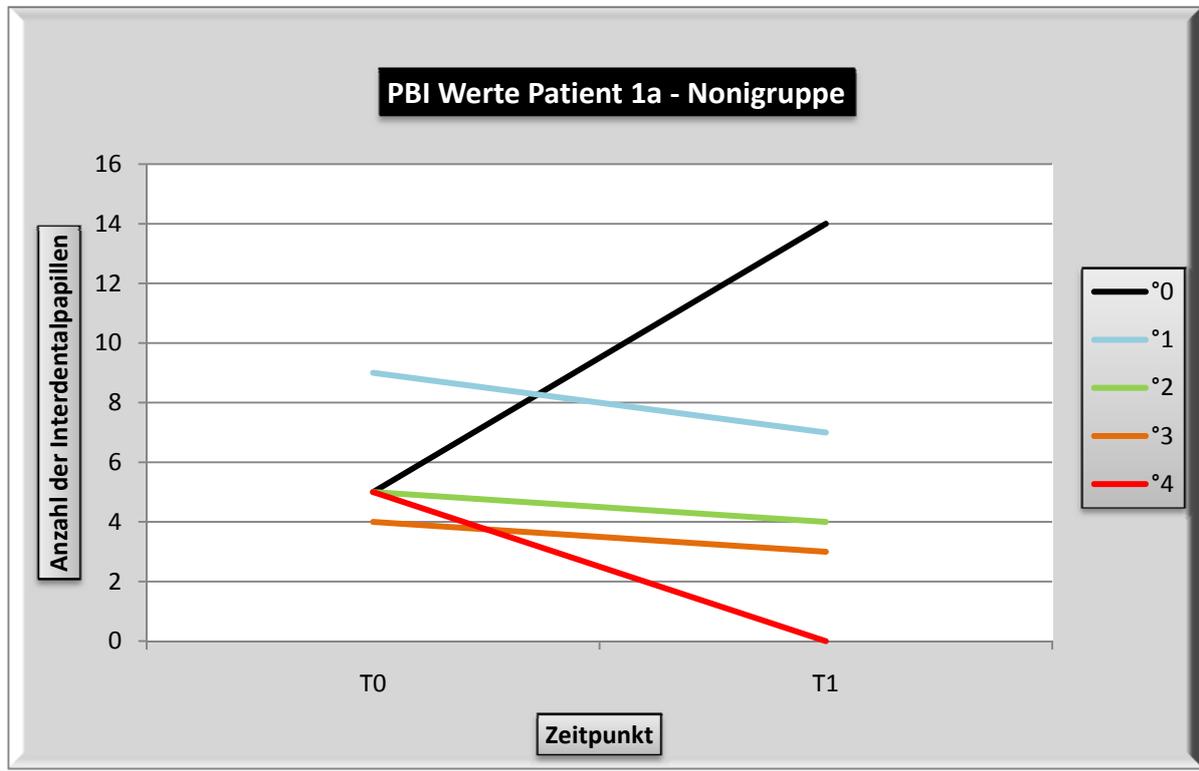


Abb. 24 PBI Messung Patient 1a - Nonigruppe

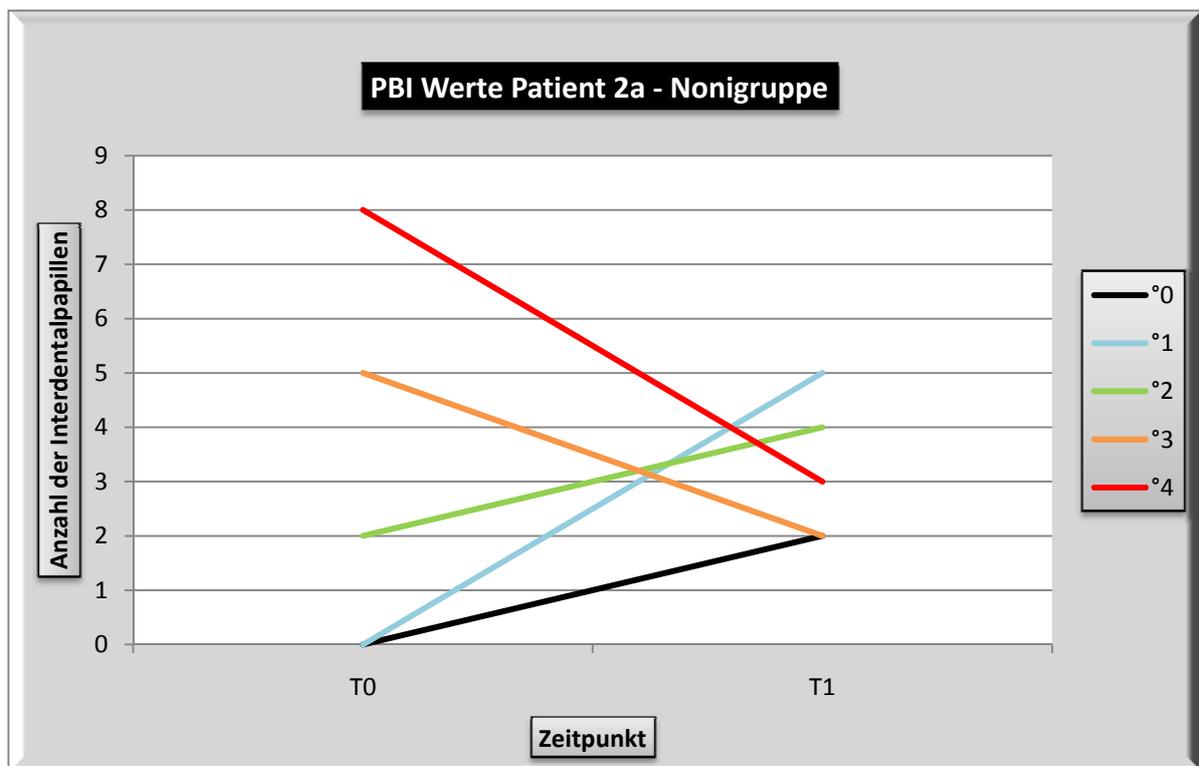


Abb. 25 PBI Messung Patient 2a - Nonigruppe

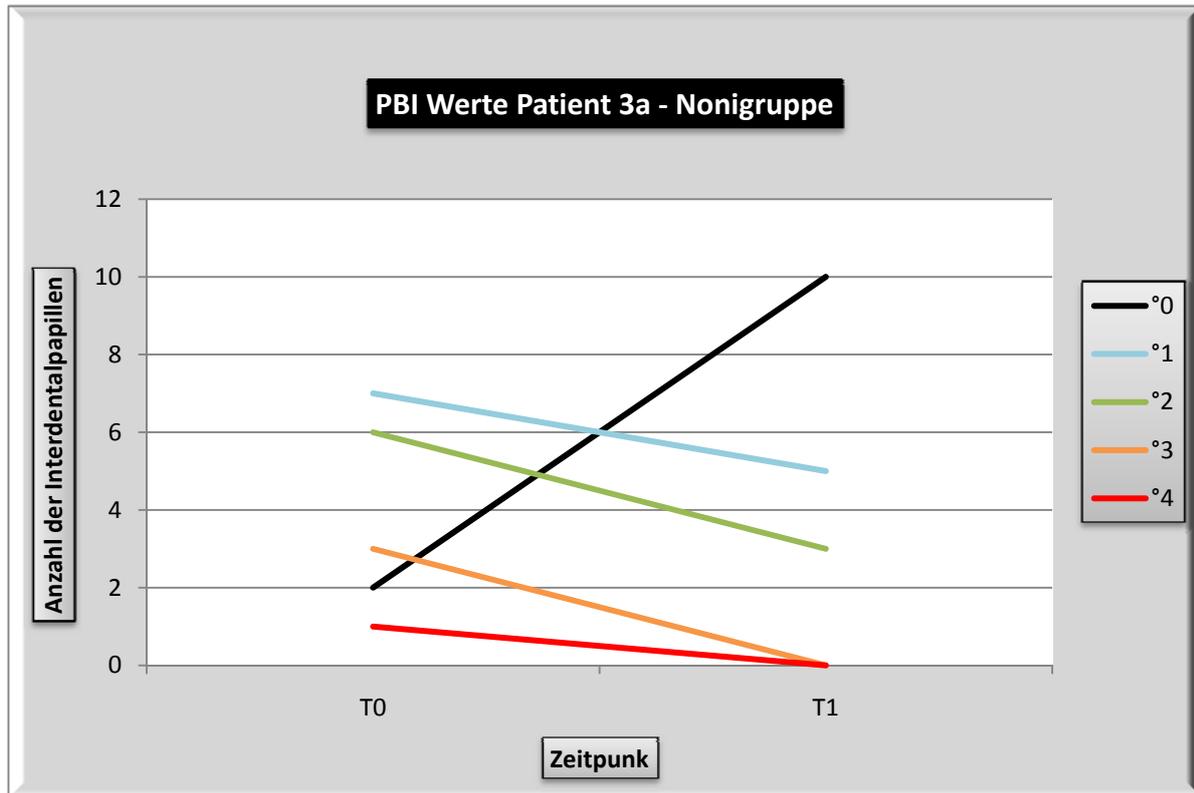


Abb. 26 PBI Messung Patient 3a - Nonigruppe

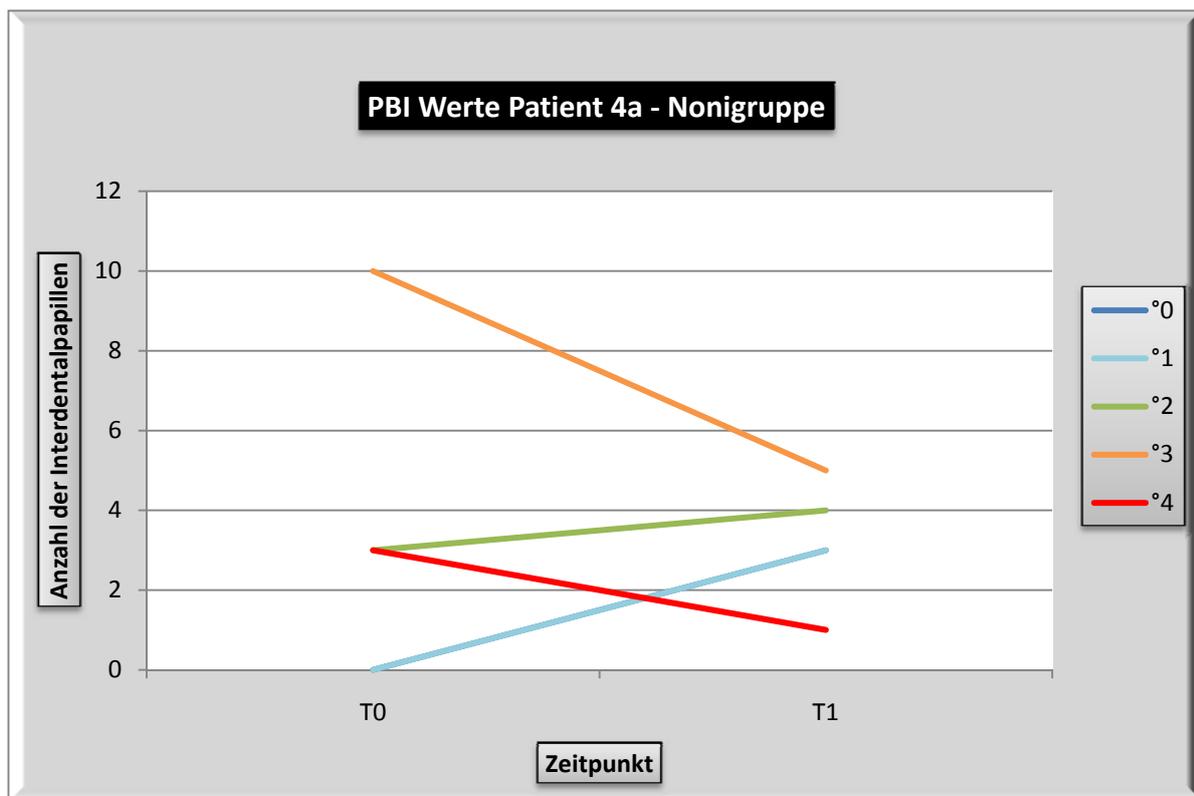


Abb. 27 PBI Messung Patient 4a - Nonigruppe

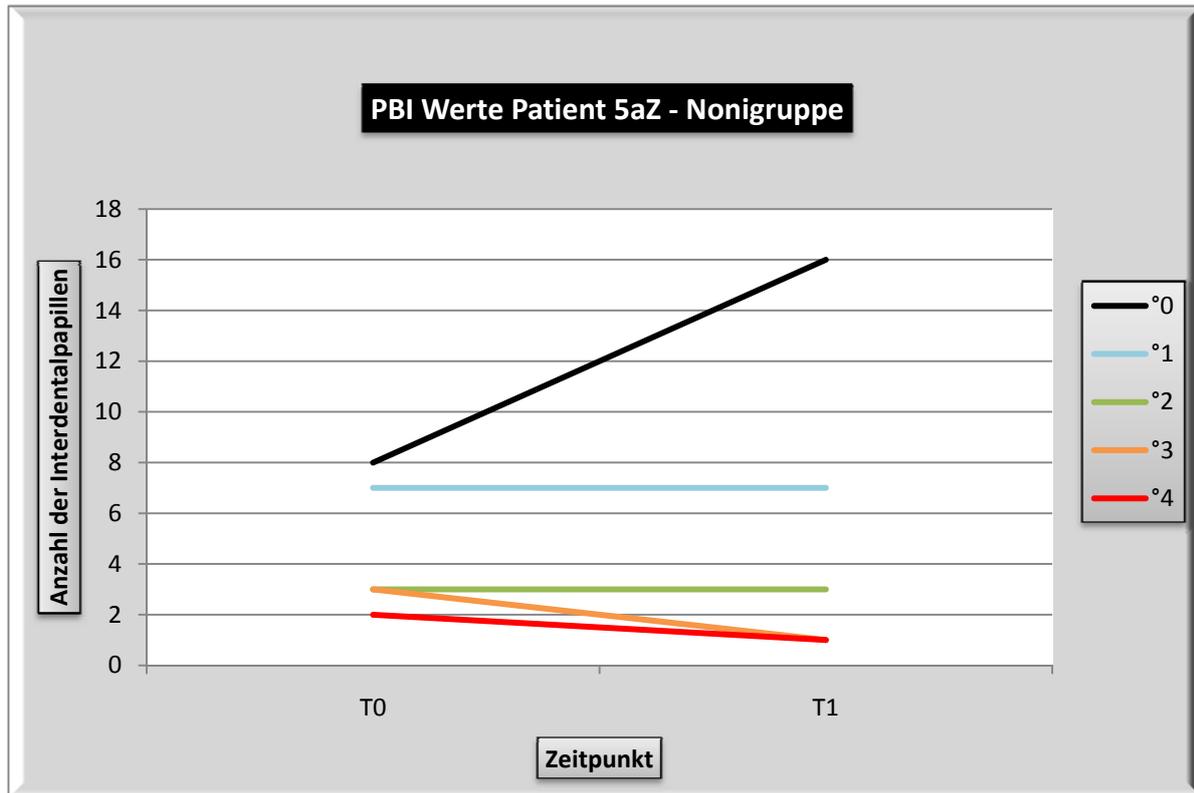


Abb. 28 PBI Messung Patient 5aZ - Nonigruppe

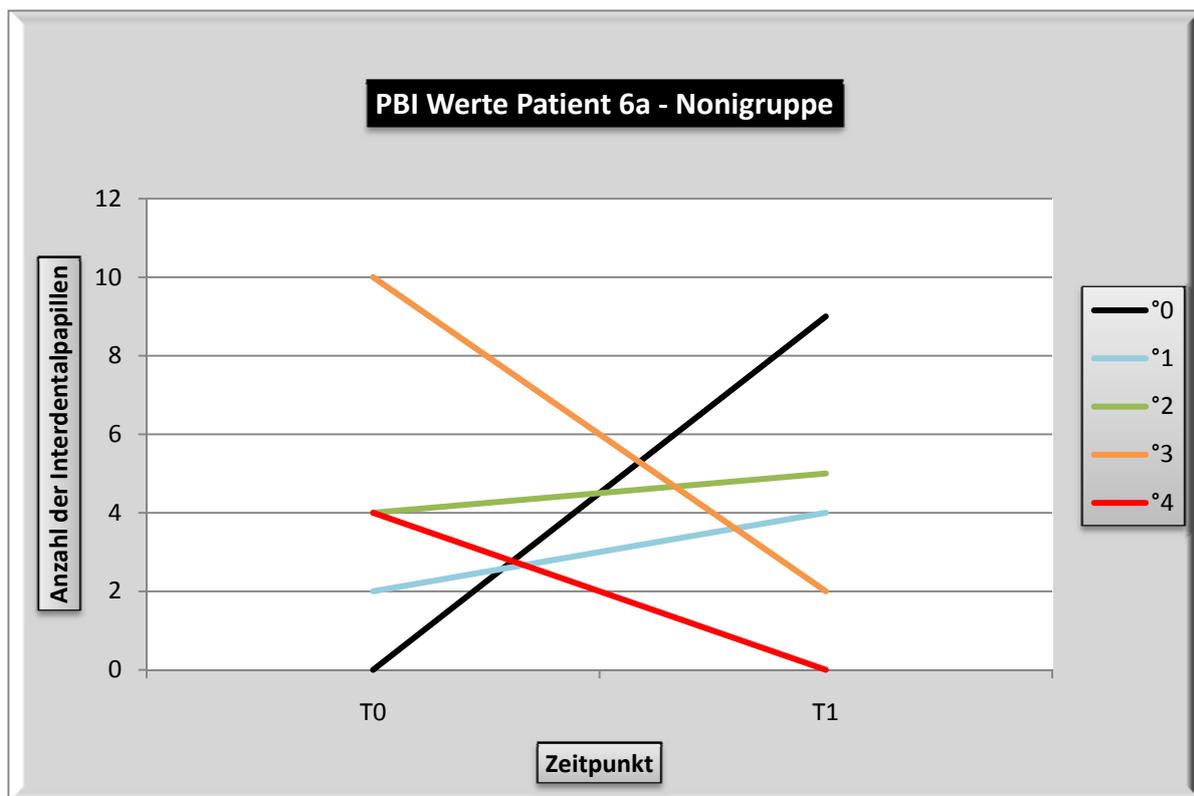


Abb. 29 PBI Messung Patient 6a - Nonigruppe

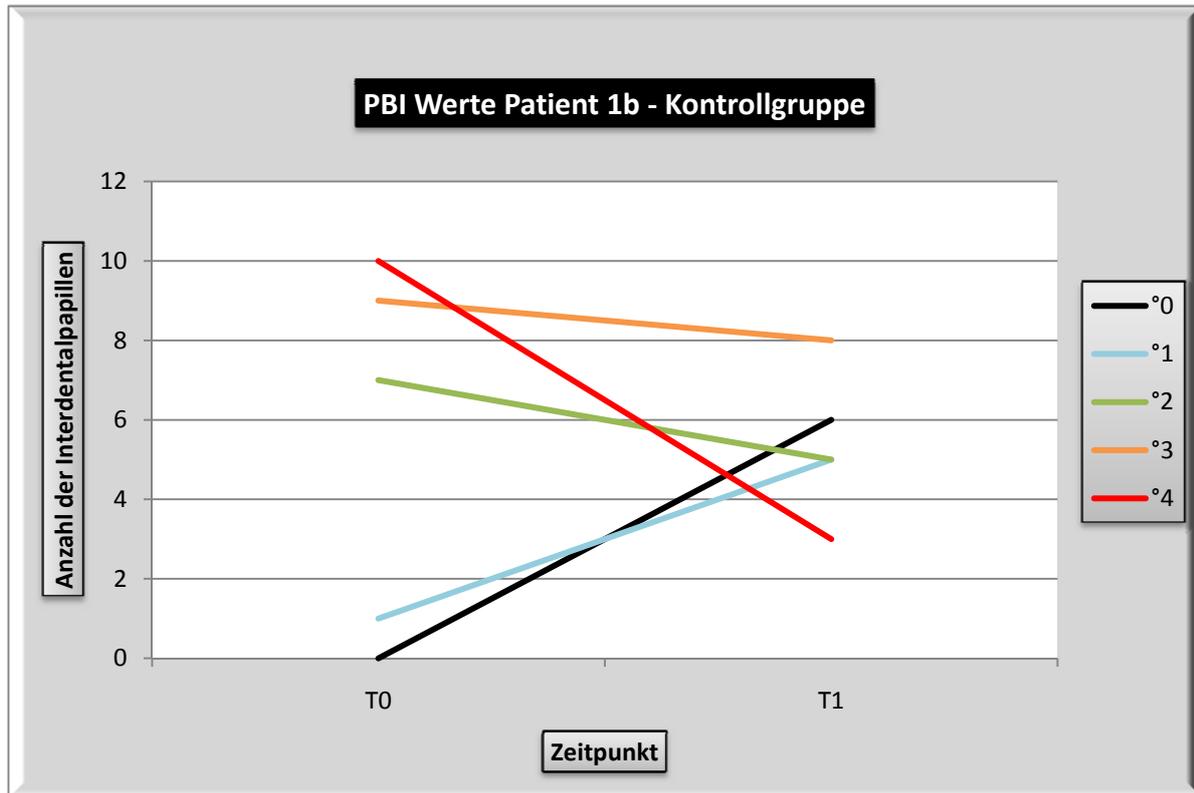


Abb. 30 PBI Messung Patient 1b - Nonigruppe

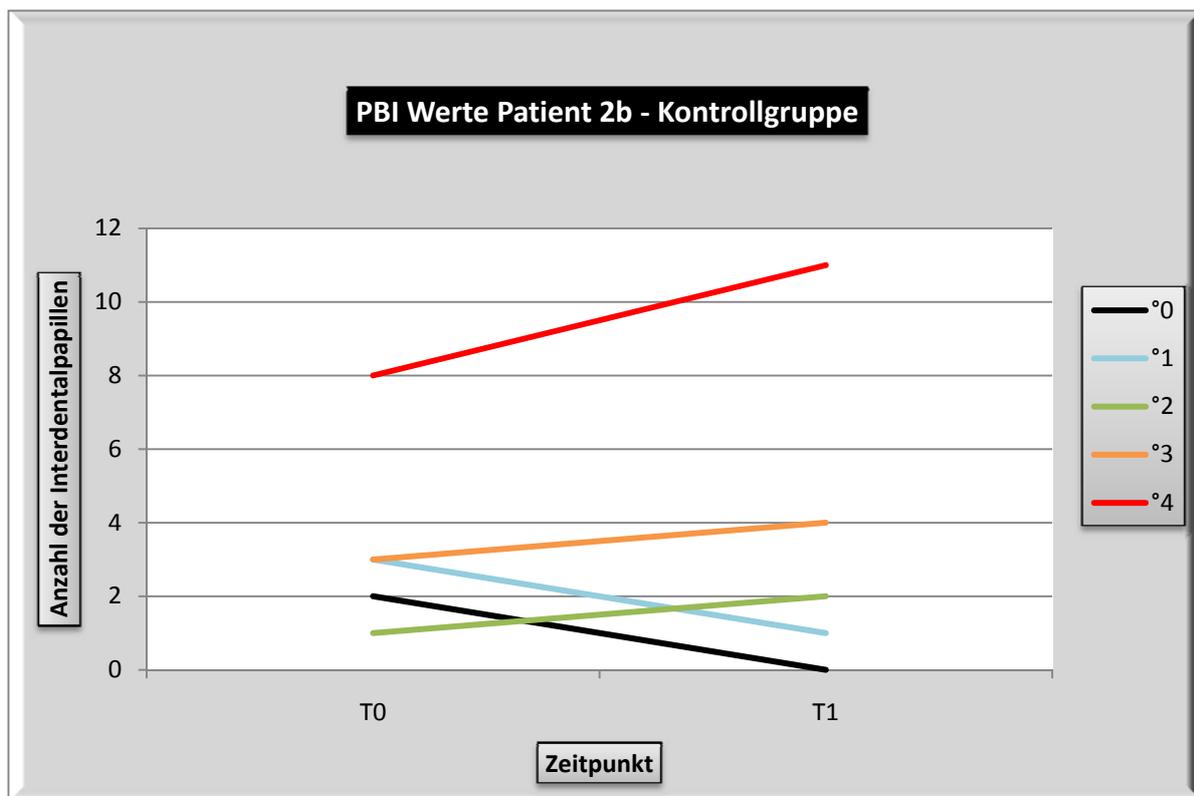


Abb. 31 PBI Messung Patient 2b - Nonigruppe

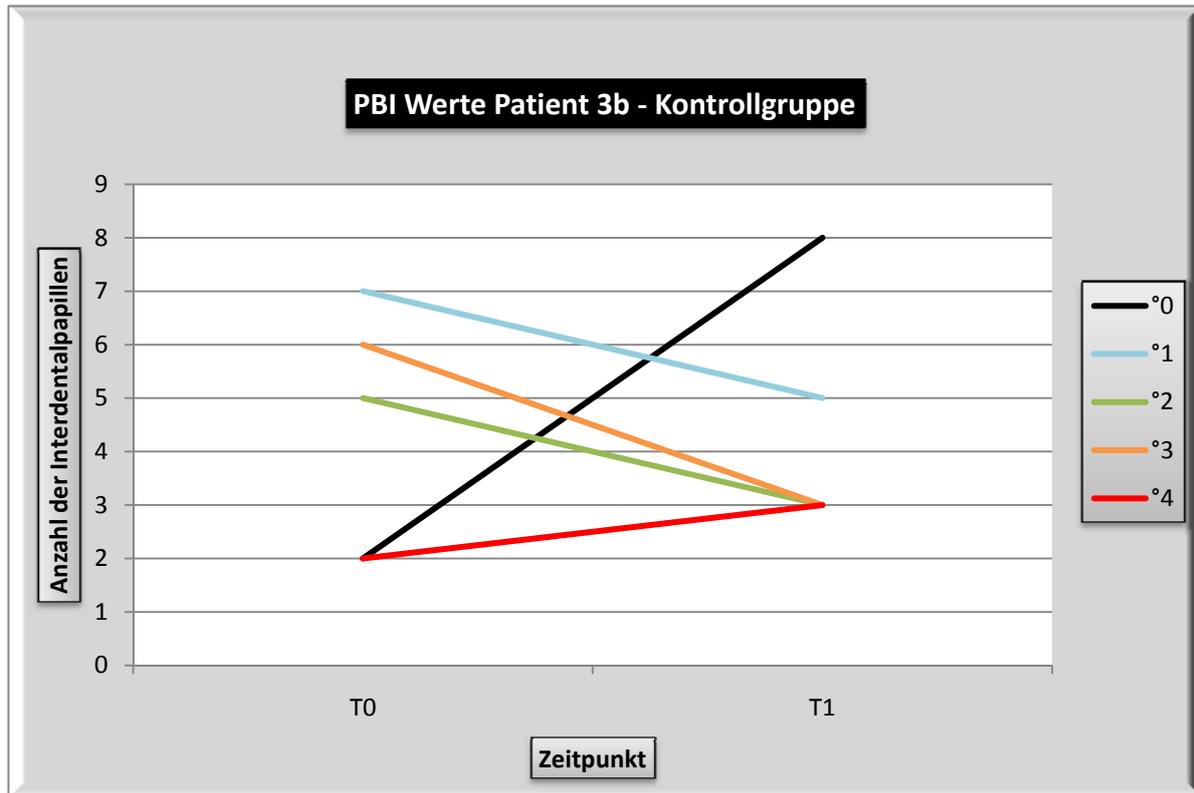


Abb. 32 PBI Messung Patient 3b - Nonigruppe

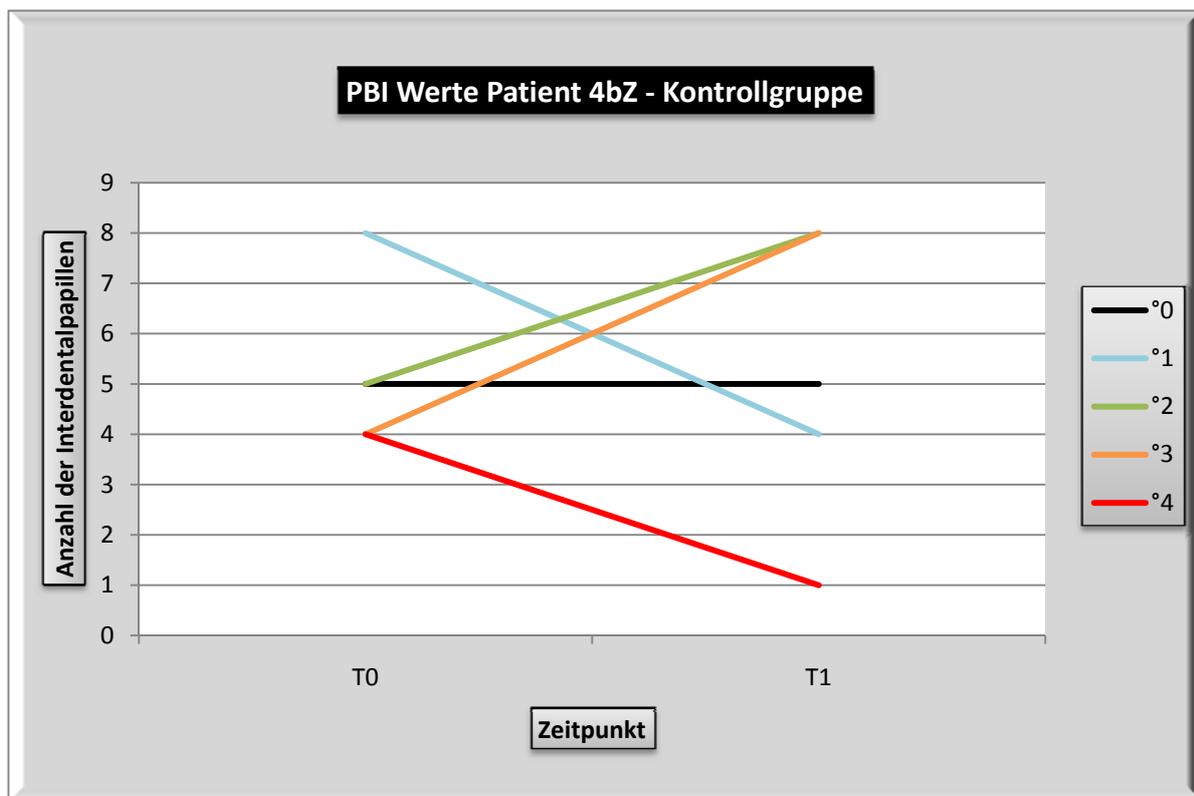


Abb. 33 PBI Messung Patient 4bZ - Nonigruppe

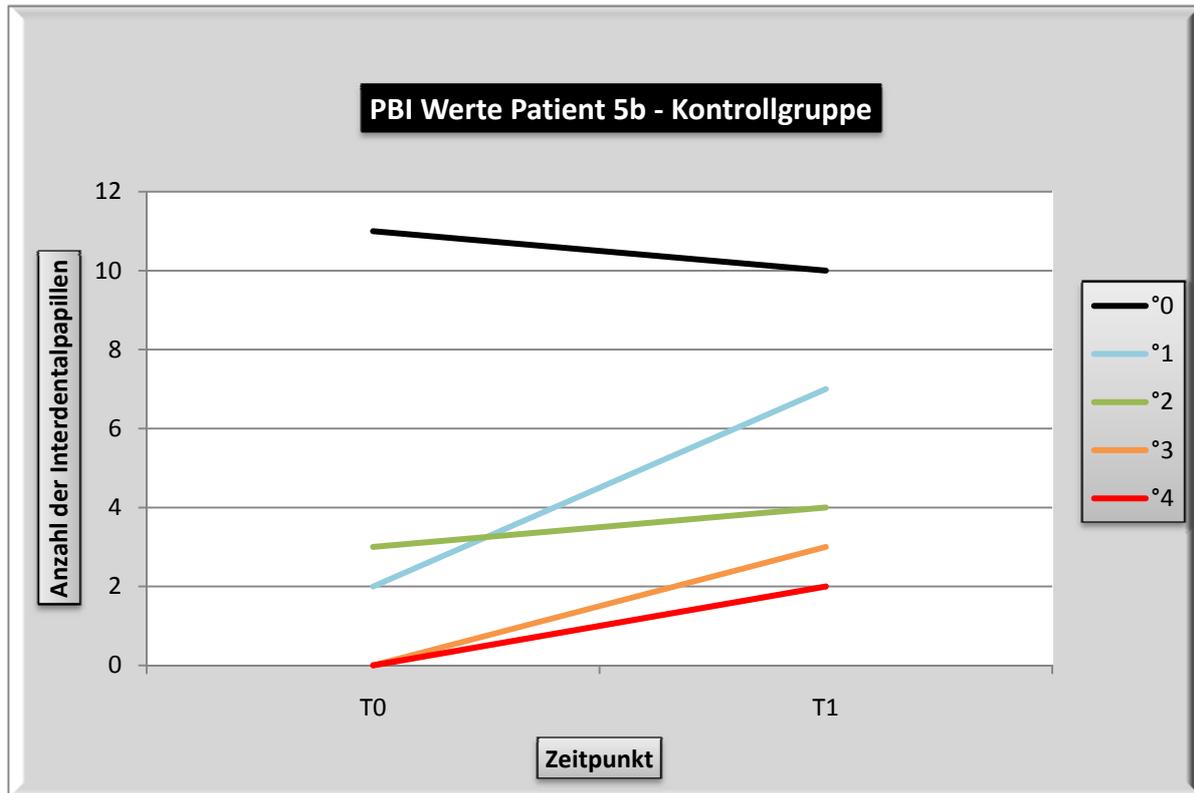


Abb. 34 PBI Messung Patient 5b - Nonigruppe

8.4. Photos

Nonigruppe:

Tag t₀

Tag t₁

Patient 1a

Patient 1a



Bild 8



Bild 9

Patient 2a

Patient 2a



Bild 10



Bild 11

Patient 3a

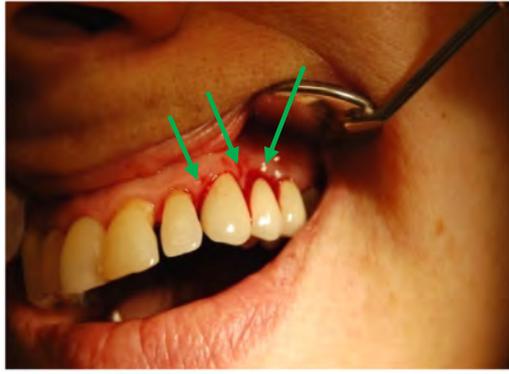


Bild 11

Patient 3a



Bild 12

Patient 4a

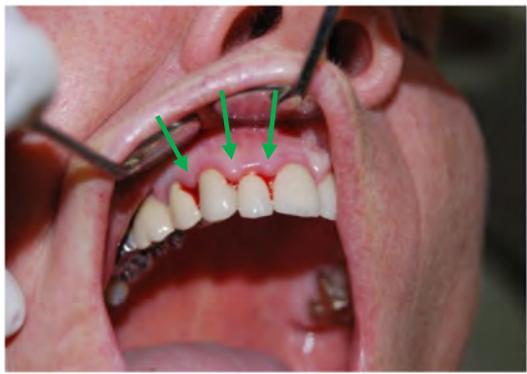


Bild 13

Patient 4a



Bild 14

Patient 5aZ



Bild 15

Patient 5aZ



Bild 16

Patient 6a

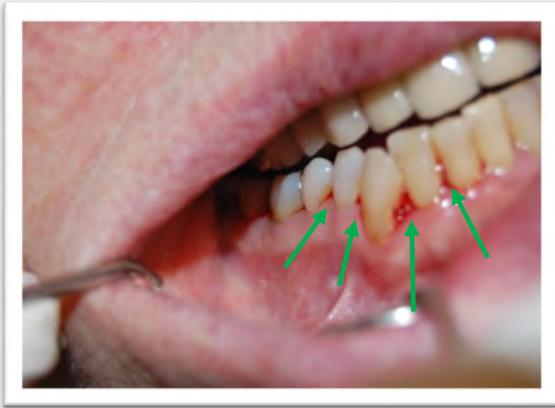


Bild 17

Patient 6a



Bild 18

Kontrollgruppe

Tag t₀

Tag t₁

Patient 1b

Patient 1b

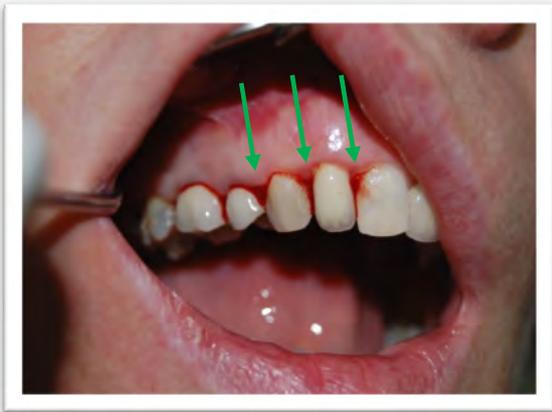


Bild 19



Bild 20

Patient 2b

Patient 2b



Bild 21



Bild 22

Patient 3b



Bild 23

Patient 3b



Bild 24

Patient 4bZ



Bild 25

Patient 4bZ

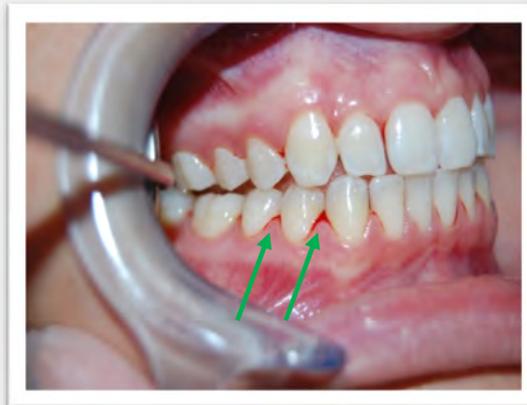


Bild 26

Ausgewählte Bilder der Laborversuche:

Anzucht bzw. qualitative sowie quantitative Analyse der entnommenen Mikroorganismen

Aerobe Anzucht



Bild 28

Aerobe Bunte Reihe



Bild 29

Anaerobe Anzucht



Bild 30

Anaerobe Bunte Reihe



Bild 31

MHK

Aerob

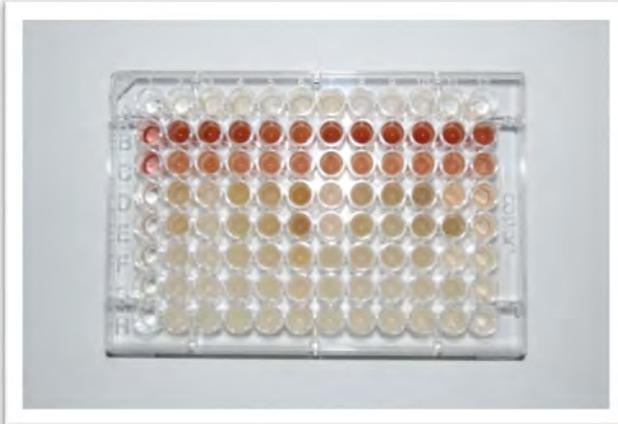


Bild 32



Bild 33



Bild 67

Candida albicans

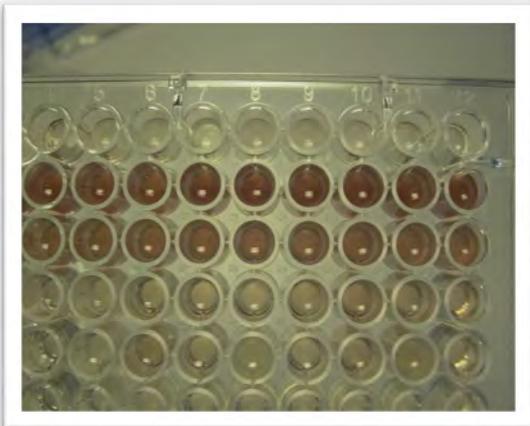


Bild 34



Bild 35

Anaerob

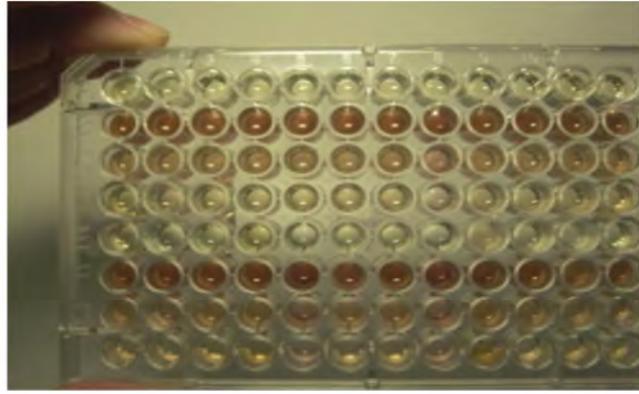


Bild 36

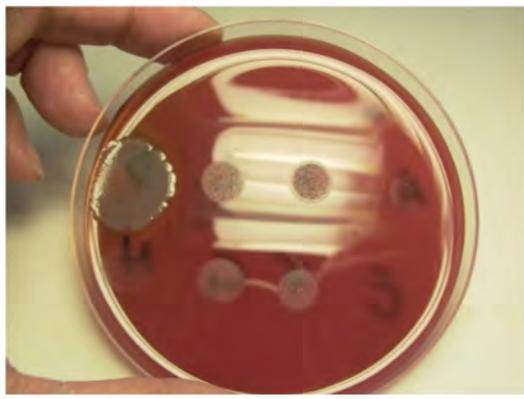


Bild 37

Agardiffusionstest

Aerob (Filterplättchen)



Bild 38

Aerob (direkt)

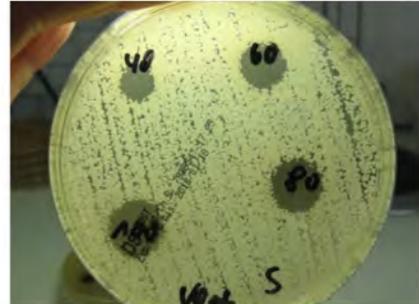


Bild 66

Aerob (direkt) gepuffert

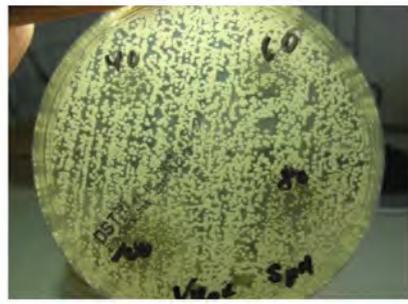


Bild 67

Candida albicans



Bild 39

Anaerob



Bild 40

Agardilution Nonisaft

Aerob (nativ – gepuffert)

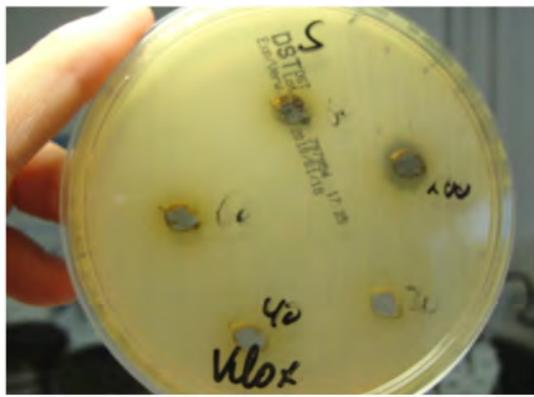


Bild56



Bild 57

Agardiffusionstest mit Nonisaftkonzentrat

1.) Aerob

Konzentrat auf Filterplättchen (20, 40, 60 µl)



Bild 41

Konzentrat auf Filterplättchen ASPO (20, 40, 60 µl)



Bild 42

Konzentrat auf Filterplättchen ASPO (20, 40, 60 µl) getrocknet



Bild 43

Konzentrat direkt



Bild 44

Konzentrat auf Filterplättchen (20, 40, 60 µl) getrocknet



Bild 45

2.) *Candida albicans*

Konzentrat auf Filterplättchen (20, 40, 60 µl)

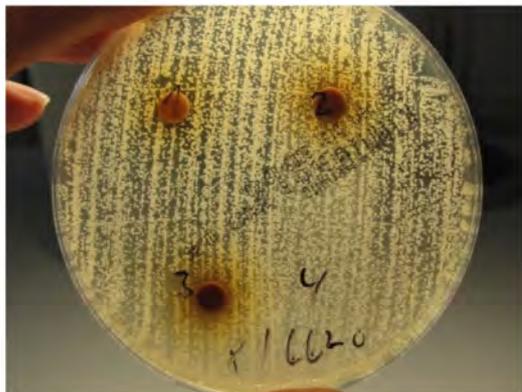


Bild 46

Konzentrat direkt

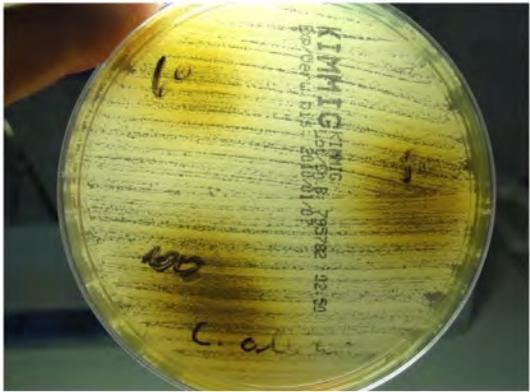


Bild 47

Konzentrat auf Filterplättchen (20, 40, 60 μ l) getrocknet



Bild 48

3.) Anaerobier

Konzentrat auf Filterplättchen (20, 40, 60 µl) getrocknet



Bild 49

Agardilution Konzentrat

Aerobe Keime (nativ – gepuffert)



Bild 60



Bild 61

Agardilution Konzentrat

Candida (nativ – gepuffert)



Bild 62 (nativ)

Agardilution Konzentrat

Anaerobe Keime (nativ – gepuffert)

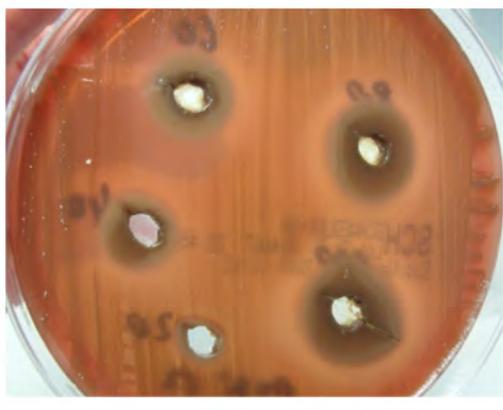


Bild 64

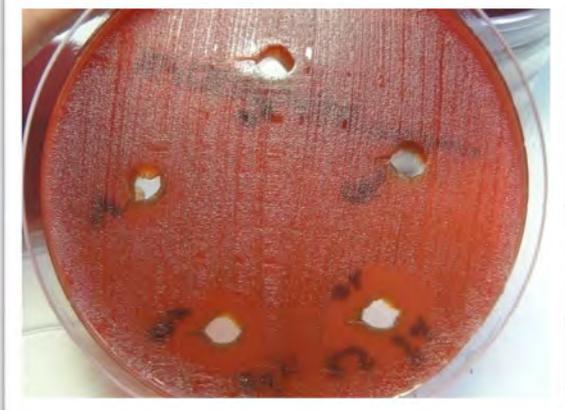


Bild 65

pH - Versuche

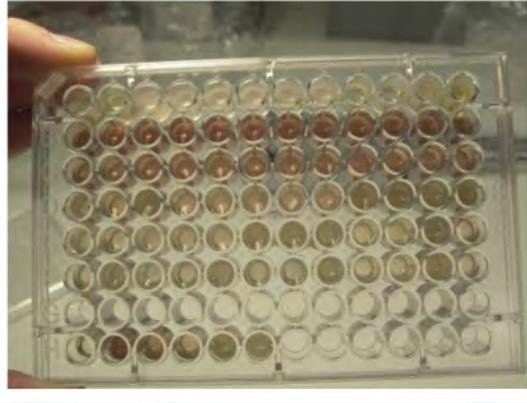


Bild 50

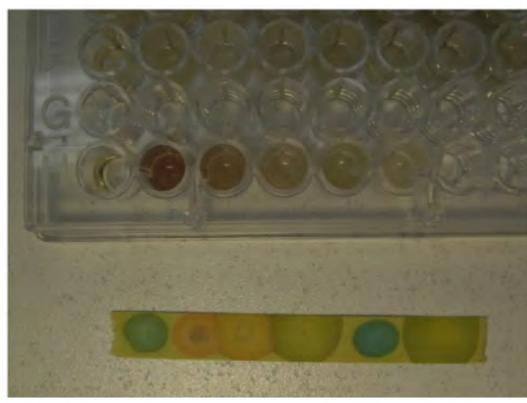


Bild 51

Anaerobes Wachstum im Flüssigmedium

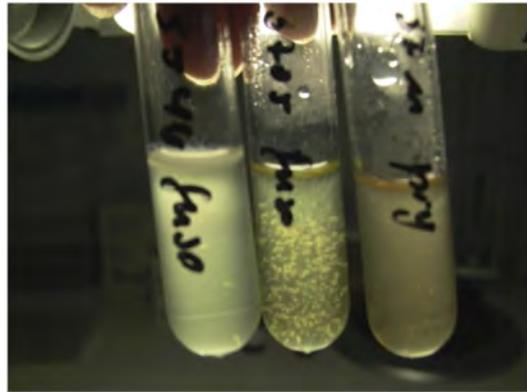


Bild 52

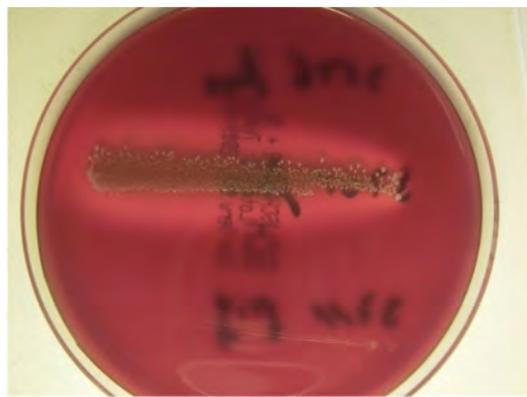


Bild 53

PCR



Bild 54

IL-1 Bestimmung

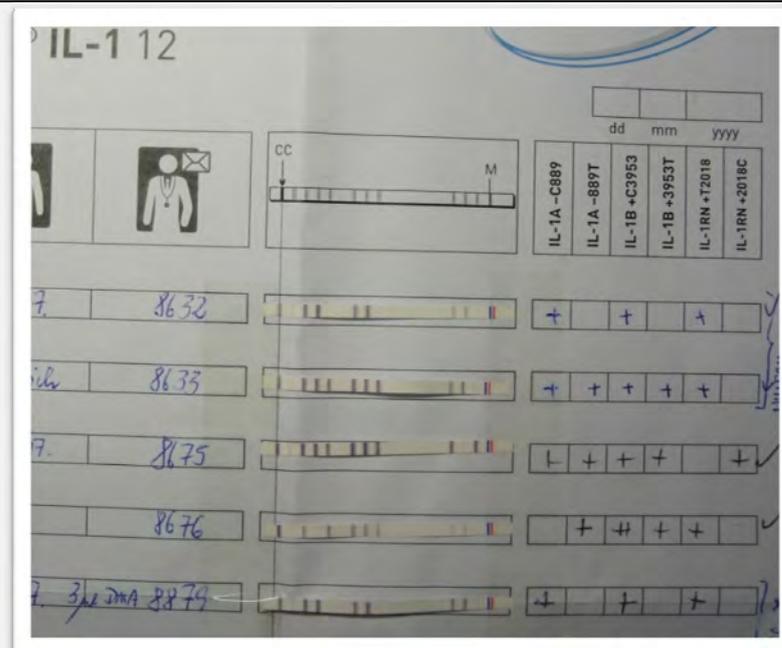


Bild 55

Lebenslauf

- Aus Datenschutzgründen entfernt -

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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 Prüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung der Promotion beworben habe.

Jonas Glang

Danksagung

Prof. Dr. Johannes Westendorf gilt mein ganz persönlicher Dank. Neben der eigentlichen Vergabe des Themas, der Betreuung, der grenzenlosen Unterstützung während der Doktorarbeit, gab er mir immer das Gefühl willkommen zu sein und half mir wo er nur konnte. Seinem leidenschaftlichen Engagement ist es nicht zuletzt zu verdanken, dass diese Dissertation so zielstrebig zum Erfolg geführt werden konnte.

Auch hat er mir durch sich den neuen nötigen Mut und durch das Thema die Möglichkeit gegeben, eine Dissertation zu verfassen. Er hat stets die für mich besten Rahmenbedingungen geschaffen unter denen ich mehr als optimal arbeiten konnte.

Ich hoffe auf viele, viele weitere Momente, in denen wir uns über NONI und andere Dinge austauschen können.

Desweiteren wäre die Dissertation ohne die Unterstützung des Dipl. Biologen Herrn Wolfgang Falk aus dem Labor Dr. Schindewolf in Eckernförde so kaum denkbar gewesen.

Simla Basar und Sabine Schröder haben mir auch jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Den Patienten der Gemeinschaftspraxis meines Vaters danke ich für die Teilnahme an der Studie.

Einen Dank möchte ich auch der Firma Tahitian NONI International Ltd. aussprechen, die mir den Nonisaft und die Nonikonzentrate zur Verfügung gestellt hat.

Meinen Eltern, denen ich zutiefst respekt- und liebevoll verbunden bin, gilt mein ganz besonderer Dank. Schon rein finanziell haben Sie mich nie allein gelassen, aber die ehrliche Unterstützung, die ich während meiner gesamten Laufbahn erfahren habe, war einzigartig und stets geprägt durch Verständnis, Ausdauer, Motivation, Zuwendung und Toleranz. Ich bin enorm dankbar und stolz auf sie, denn ohne sie wäre das Erreichte nie machbar gewesen.