

Aus der Poliklinik für Kieferorthopädie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin: Prof. Dr. Andrea Wichelhaus

**Einfluss unterschiedlicher kieferorthopädischer  
Befestigungselemente und Applikation von  
Chlorhexidin- haltigem Lack auf die biochemisch  
reflektierte Entzündungsreaktion  
des marginalen Parodontiums**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:

Marion Teichmann  
aus Fürstenfeldbruck

2011

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. dent. Ekaterini Paschos

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. dent. Jan Kühnisch

Hon.- Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Joseph Rudolf Kastenbauer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der  
mündlichen

Prüfung: 10. März 2011

meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht</b>	<b>3</b>
2.1	Kieferorthopädische Zahnbewegung und Gewebereaktionen	3
2.2	Pathogenese parodontaler Erkrankungen	4
2.2.1	Einfluss festsitzender kieferorthopädischer Behandlung auf die parodontale Gesundheit	6
2.2.2	Minimierung von parodontalen Schäden während festsitzender kieferorthopädischer Behandlung	15
2.3	Gingivasulkusflüssigkeit	17
2.3.1	Interleukin- 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) in der Gingivasulkusflüssigkeit	18
2.3.2	Matrixmetalloproteinasen	22
2.3.2.1	Matrixmetalloproteinase- 1 (MMP-1)	25
2.3.2.2	Matrixmetalloproteinase- 8 (MMP-8)	26
2.3.2.3	Matrixmetalloproteinase- 9 (MMP-9)	28
2.4	Unterstützende antimikrobielle Therapie mit Chlorhexidin	31
2.4.1	Chlorhexidin	31
2.4.2	Wirkungsmechanismus des Chlorhexidin	31
2.4.3	Applikationsformen	33
2.4.4	Cervitec <sup>®</sup>	36
<b>3</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>42</b>
4.1	Patientengut	42
4.2	Auswahl und Applikation	43
4.3	Klinische Parameter	46
4.4	Entnahme der Gingivasulkusflüssigkeit	46
4.5	Durchführung der Messungen	47
4.5.1	Gesamtproteinbestimmung	47
4.5.2	Bestimmung der IL-1 $\beta$ - Konzentration	50

4.5.3	Bestimmung der Konzentrationen der MMP-8 und MMP-9	53
4.6	Statistische Analyse	58
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>59</b>
5.1	Laborchemische Parameter in der Kontrollgruppe	59
5.1.1	IL-1 $\beta$ in der Kontrollgruppe	59
5.1.2	MMP-8 in der Kontrollgruppe	63
5.1.3	MMP-9 in der Kontrollgruppe	67
5.2	Laborchemische Parameter in der Cervitec <sup>®</sup> - Gruppe	71
5.2.1	IL-1 $\beta$ in der Cervitec <sup>®</sup> - Gruppe	71
5.2.2	MMP-8 in der Cervitec <sup>®</sup> - Gruppe	75
5.2.3	MMP-9 in der Cervitec <sup>®</sup> - Gruppe	79
5.3	Vergleich Kontrollgruppe/ Cervitec <sup>®</sup> - Gruppe	83
5.3.1	IL-1 $\beta$ in der Kontroll- und Cervitec <sup>®</sup> - Gruppe	83
5.3.2	MMP-8 und MMP-9 in der Kontroll- und Cervitec <sup>®</sup> - Gruppe	84
5.4	Korrelationen	85
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>92</b>
6.1	Auswahl der Zähne und Studiendesign	92
6.2	Bestimmung der laborchemischen Parameter	94
6.3	Verwendung von Cervitec <sup>®</sup>	98
6.4	Ergebnisse in der Kontrollgruppe	99
6.5	Ergebnisse in der Cervitec <sup>®</sup> - Gruppe	110
6.6	Vergleich Kontrollgruppe/ Cervitec <sup>®</sup> - Gruppe	115
6.7	Korrelationen	120
6.8	Schlußfolgerungen	124
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>126</b>
<b>8</b>	<b>Literatur</b>	<b>129</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b>143</b>

# 1 Einleitung

In der Kieferorthopädie sind heutzutage Behandlungen mit Multiband- Apparaturen nicht mehr wegzudenken. Körperliche Bewegungen der Zähne wurden zunächst ausschließlich mit am Zahn zementierten Bändern, auf denen die Brackets aufgelötet waren, durchgeführt. Im Rahmen der Entwicklung der Adhäsivtechnik durch Bowen 1962 ist es schließlich möglich geworden, die Brackets direkt auf den Zähnen zu befestigen [88]. Allerdings hat sich die Verwendung von Bändern im posterioren Bereich aufgrund spezifischer Vorteile bis heute durchgesetzt [22, 139].

Die Anwendung von Befestigungselementen wie Bändern und Brackets kann jedoch auch mit Nachteilen für die Gesundheit von Zähnen und Parodontium verbunden sein. Dabei ist vor allem, bedingt durch die erschwerte Reinigungsmöglichkeit, an die Entstehung kariöser Läsionen [95, 121, 126] und die Entwicklung von gingivalen Entzündungen zu denken [95, 126, 144].

Während einer festsitzenden kieferorthopädischen Behandlung ist deshalb der Mundhygiene besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Sie gilt als Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche orthodontische Behandlung. Zur Keimreduktion in der Mundhöhle während der Behandlung mit festsitzenden Apparaturen kann unterstützend der antibakterielle Wirkstoff Chlorhexidin angewendet werden. Aufgrund seiner reduzierenden Wirkung auf die Anzahl der *Streptococcus mutans* hat sich die Applikation von Chlorhexidin zur Verringerung von Plaque- bedingten entzündlichen Veränderungen der Gingiva kieferorthopädisch behandelter Patienten bewährt [26, 82, 96, 97, 103, 131].

Liegt eine entzündliche Veränderung des Parodontiums vor, können in der Gingivasulkusflüssigkeit spezifische, auf eine Entzündung hinweisende Proteine gefunden werden [2, 70, 128, 146]. Auch ein Abbau der parodontalen Gewebe wird mit dem Auftreten bestimmter Eiweiß- Moleküle in der Gingivasulkusflüssigkeit assoziiert [54, 61].

Die Proteine der Gingivasulkusflüssigkeit können mit Hilfe des erstmals 1971 durch Engvall und Perlman entwickelten Verfahrens, dem Enzyme- Linked- Immuno-

Sorbent- Assay (ELISA), bestimmt werden das auf einer Antigen- Antikörper-Reaktion beruht [81].

Moderne Methoden wie die der Immunofluorometrie basieren auf einer Weiterentwicklung des ELISA- Verfahrens und ermöglichen heute sogar die gleichzeitige quantitative Bestimmung mehrerer Proteine innerhalb einer Probe.

Das Ziel dieser Arbeit war, die Auswirkungen der beiden unterschiedlichen Befestigungselemente Band und Bracket auf die Gesundheit des Parodontiums während festsitzender kieferorthopädischer Behandlung zu untersuchen. Dazu wurden die Konzentrationen der Proteine Interleukin- 1 $\beta$ , Matrixmetalloproteinase- 8 und -9 in der Gingivasulkusflüssigkeit bestimmt.

Zudem sollte die Effektivität der Anwendung des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> bezüglich der biochemischen reflektierten Entzündungsreaktion des marginalen Parodontiums bei den behandelten Patienten untersucht werden.

Weiterhin war von Interesse, ob Korrelationen zwischen den ermittelten laborchemischen Entzündungsparametern untereinander und mit den zuvor in einer klinischen Studie an dem gleichen Patientengut bestimmten klinischen Parametern bestehen.

## **2 Literaturübersicht**

### **2.1 Kieferorthopädische Zahnbewegung und Gewebereaktionen**

Durch die fortwährende Weiterentwicklung in der Kieferorthopädie eröffneten sich zahlreiche Möglichkeiten mittels verschiedener moderner Befestigungselemente Zahnfehlstellungen zu korrigieren. Neben der Vermeidung von aus Zahn- und Kieferfehlstellungen resultierenden Folgeerkrankungen gewinnt für viele Patienten auch die Möglichkeit positive ästhetische Veränderungen zu bewirken zunehmend an Bedeutung.

Die Bewegung der Zähne basiert auf reaktiven Umbauvorgängen der den Zahn umgebenden parodontalen Gewebe. Im Rahmen physiologischer Grenzen sollten die kieferorthopädischen Kräfte Umbauvorgänge in den Hart- und Weichgeweben induzieren und somit ein fließendes Gleichgewicht zwischen den anabolen und katabolen Prozessen zulassen.

Inwieweit die gewünschte Zahnbewegung einen plastischen Gewebsumbau oder eher eine disruptive Reaktion der betroffenen Strukturen bewirkt, ist jedoch nur schwer vorherzusagen [30].

Dabei ist beispielsweise an die Wurzelresorption zu denken, welche zu den bekannten und gefürchteten Komplikationen zählt, die mit kieferorthopädischer Behandlung in Verbindung gebracht werden [84, 126].

Im Zusammenhang mit den in der Kieferorthopädie verwendeten Materialien wird über zytotoxische Wirkungen und das Auftreten allergischer Reaktionen diskutiert [32, 53, 110, 126, 135].

In der Literatur wird auch über die Entstehung orthodontisch induzierter Okklusionstraumata berichtet [85].

Die möglichen Auswirkungen festsitzender orthodontischer Behandlung auf die parodontalen Gewebe wurden in einer Vielzahl experimenteller und klinischer Studien untersucht.

Es ist davon auszugehen, dass die Applikation festsitzender kieferorthopädischer Befestigungselemente zwangsläufig zu einer die Plaqueanlagerung begünstigenden Nischenbildung führt [9, 59, 93, 121]. Die Folgen der vermehrten Akkumulation

bakterieller Zahnbeläge können neben ausgedehnten Demineralisationen des Zahnschmelzes [95, 121, 126] auch gingivale Entzündungen sein [69, 95, 126, 144].

## **2.2 Pathogenese parodontaler Erkrankungen**

Die vorherrschenden Merkmale einer Entzündung der Gingiva, verursacht durch mikrobielle Plaque, sind sowohl klinisch als auch immunologisch erfassbar. Die entzündliche und immunologische Reaktion repräsentiert die Antwort des Wirtes auf das Vorliegen spezifischer Keime und deren Stoffwechselprodukte. Sie dient dazu weiteren lokalen Angriffen der Mikroorganismen und deren Ausbreitung im parodontalen Gewebe Einhalt zu gebieten. In manchen Fällen kann allerdings auch die Abwehrreaktion des Organismus zu einer Schädigung von gesunden Zellen und Bindegewebsstrukturen in den entzündlich veränderten Geweben des Parodontiums führen [69].

Innerhalb der Zahnfleischtasche befindet sich eine Vielzahl verschiedener Bakterien-Arten. Das Auftreten und die Vermehrung bestimmter Spezies ist meist mit spezifischen parodontalen Erkrankungen assoziiert [118]. Die Progression der Erkrankung kann zudem durch Wechselwirkungen der Keime untereinander gefördert werden. Einige Bakterien können beispielsweise die Pathogenität anderer Mikroben steigern, indem sie diesen Wachstums- oder Abwehrfaktoren zur Verfügung stellen [69].

In einer gesunden Zahnfleischfurche sind vorwiegend grampositive Keime zu finden. Mit fortschreitender Entzündung bewegt sich die Besiedelung der Zahnfleischtaschen immer weiter in Richtung gramnegativer Dominanz. Im Anfangsstadium der entzündlichen Veränderung beträgt der Anteil der obligat anaeroben Keime etwa 50%. Bei 25% der Bakterien handelt es sich dabei um gramnegative anaerobe Stäbchen.

Liegt eine etablierte Parodontitis vor, kann der Anteil der Anaerobier zu Lasten der grampositiven Keime bis auf 75% ansteigen [118].

Aus histologischer Sicht ist das Vorliegen einer Gingivitis durch ein ausgeprägtes Infiltrat von neutrophilen Granulozyten im Epithel des gingivalen Sulkus und durch

das Auftreten zahlreicher Leukozyten im angrenzenden Bindegewebe gekennzeichnet.

Bezüglich der Entstehung einer parodontalen Erkrankung besteht generell die Überzeugung, dass sowohl die mikrobielle Aktivität im marginalen Parodontium als auch die nachfolgend vom Wirtsorganismus ausgehenden Reaktionen der Abwehr und der Reparatur zu einer Schädigung der den Zahn umgebenden Gewebe führen können [55].

Allgemein sind zwei Theorien bekannt, welche die Entstehung der Parodontitis erklären. Die nicht spezifische Plaque- Hypothese geht davon aus, dass die Parodontitis allein durch das Vorhandensein und die Akkumulation dentaler Plaque entsteht. Die Zusammensetzung der Plaque und die Anwesenheit bestimmter Keime spielt dabei anscheinend keine Rolle.

Bei der spezifischen Plaque- Hypothese werden konkrete Zusammenhänge zwischen der auftretenden Bakterienspezies sowie deren Anteil an der Gesamtbakterienzahl und der Art und Schwere der parodontalen Erkrankung gesehen [118].

Es wird angenommen, dass jeder fortgeschrittenen Parodontitis stets eine Gingivitis vorausgeht. Es erfolgt eine Reaktion des Immunsystems auf bakterielle Antigene. Entzündungsmediatoren bewirken eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität und ermöglichen somit die Migration von Entzündungszellen in das angrenzende Bindegewebe.

Dabei wird die Zerstörung der parodontalen Gewebe sowohl durch verschiedene bakterielle Enzyme als auch durch die körpereigene Immunantwort auf Lipopolysaccharid- Membran- Komponenten gramnegativer Keime verursacht.

Das Fortschreiten der Entzündung geht meist mit der Ausbildung tiefer Läsionen einher. Das entzündliche Infiltrat breitet sich nach lateral und apikal aus und führt zur Zerstörung der parodontalen Fasern und zum Verlust von Alveolarknochen [69].

In gesundem Gewebe spielen Zytokine eine entscheidende Rolle bei der Modulation anaboler und kataboler Prozesse zur Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase.

Die von ortsständigen und eingewanderten Entzündungszellen produzierten proinflammatorischen Zytokine sollen maßgeblich an der Pathogenese zahlreicher infektiöser Erkrankungen beteiligt sein.

Liegt eine Parodontalerkrankung vor, sind insbesondere die Zytokine Interleukin- 1 $\alpha$ , Interleukin- 1 $\beta$ , Interleukin- 6 und Interleukin- 8 in das entzündliche Geschehen innerhalb der den Zahn umgebenden Gewebe involviert.

Es wird angenommen, dass eine uneingeschränkte Produktion der genannten Entzündungsmediatoren von entscheidender Bedeutung für die Progredienz der Parodontalerkrankung ist [98].

Die inflammatorischen Zytokine nehmen eine zentrale Stellung bei der Entstehung einer chronischen Parodontitis ein. Dabei wirken vor allem Interleukin- 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) durch die Rekrutierung von Leukozyten entzündungsfördernd und gewebserstörend auf eine chronische Entzündung ein [98, 124].

Die lokale Konzentration an Interleukin- 1 $\beta$  steigt dabei mit zunehmender Entzündung an [99, 111].

Neben der direkten entzündungsbedingten Schädigung von Bindegewebsstrukturen wie dem parodontalen Ligament und dem Alveolarknochen induziert Interleukin- 1 $\beta$  durch Stimulation von Bindegewebszellen die Produktion von Matrixmetalloproteinasen. Jene vorwiegend von Fibroblasten sezernierten proteolytischen Enzyme werden für die Degradation der extrazellulären Matrix mit der Folge noch weitergehender Gewebedestruktion verantwortlich gemacht [62].

### **2.2.1 Einfluss festsitzender kieferorthopädischer Behandlung auf die parodontale Gesundheit**

Im Gegensatz zu einer orthodontischen Behandlung mit herausnehmbaren Geräten ist im Speziellen bei der festsitzenden Behandlung häufig ein verringerter Mundhygiene- Index feststellbar. Sowohl die Bebänderung der Zähne als auch die Befestigung von Brackets mit Hilfe der Adhäsivtechnik führen durch Nischenbildung zu einer verminderten Reinigungsfähigkeit und somit zur vermehrten Besiedelung des Zahnes mit bakterieller Plaque [9, 59, 93, 121, 130].

Die Folgen unzureichend durchführbarer Mundhygiene und damit vermehrter Plaque-Anlagerung auf der Zahnoberfläche bei der Applikation festsitzender kieferorthopädischer Befestigungselemente können neben ausgedehnter

Demineralisationen des Zahnschmelzes [95, 121, 126] auch gingivale Entzündungen sein [59, 126, 144]. Die entzündlichen Veränderungen der Gingiva und die damit oft einhergehende Hyperplasie [3, 144] resultieren aus der Antwort auf die durch die Plaquemikroben und ihre Stoffwechselprodukte bedingte Entzündung. Entzündungsmediatoren bewirken die Erhöhung der Gefäßpermeabilität und verursachen eine Dilatation der Gefäße. Das Resultat des entzündlichen Exsudates ist eine Schwellung der Gingiva. Die erhöhte Permeabilität der Gefäßwände ermöglicht die Migration von Entzündungszellen in das angrenzende Bindegewebe. Der Abwehrmechanismus der Entzündung dient dazu der weiteren Ausbreitung der Mikroorganismen im parodontalen Gewebe Einhalt zu gebieten. Dabei können je nach Ausprägungsgrad der Entzündung körpereigene Strukturen wie die Gingiva und das Parodontium teilweise irreversible Schäden nach sich ziehen [69].

Die in verschiedenen Intervallen der festsitzenden kieferorthopädischen Behandlung ablaufenden Entzündungsreaktionen innerhalb des marginalen Parodontiums konnten anhand von Gewebebiopsaten untersucht werden. Während zu Beginn der Behandlung hauptsächlich Lymphozyten im Bereich des Taschenepithels dominierten, war zu einem späteren Zeitpunkt ein Infiltrat aus mononukleären Zellen vorzufinden. In diesem waren vor allem Plasmazellen und Lymphozyten enthalten. Lag eine gute Mundhygiene vor, so zeigte sich eine subchronische Entzündung, bei der hauptsächlich Lymphozyten und weniger Plasmazellen erkennbar waren.

Der Großteil der untersuchten Patienten zeigte jedoch das histologische Bild einer chronischen Entzündung, charakterisiert durch eine Dominanz von infiltrierten Plasmazellen sowie eine Proliferation des Taschenepithels.

Es zeigte sich weiterhin, dass polymorphonukleäre Leukozyten nur im Bereich des Taschenepithels gefunden werden konnten. Weiterhin waren zahlreiche Mastzellen vorhanden. Wurden die orthodontischen Apparaturen entfernt, so normalisierten sich die entzündungsbedingten Veränderungen innerhalb weniger Monate [141].

Eine Nachuntersuchung ergab, dass eine permanente Schädigung der parodontalen Gewebe nach der Entnahme der Apparaturen, auch wenn während der Behandlung eine unzureichende Mundhygiene und eine schwere Gingivitis vorlag, nicht beobachtet werden konnte [144].

Andererseits wird in der Literatur über einen möglichen durch die festsitzende kieferorthopädische Behandlung induzierten Attachmentverlust kontrovers diskutiert [22, 142].

Die bei festsitzenden Apparaturen auftretende Behinderung der Durchführung einer korrekten Mundhygiene führt zu erhöhter Plaque- Akkumulation und damit vermehrt auftretenden Entzündungen und Blutungen der Gingiva [93, 130].

Die mechanische Reduktion der bakteriellen Beläge erfordert Zeit, Motivation und eine gewisse manuelle Fertigkeit [31]. Demnach sind jugendliche Patienten häufiger von den Auswirkungen einer unzureichenden Mundhygiene, insbesondere während festsitzender kieferorthopädischer Behandlung, betroffen [22].

Der Instruktion und Motivation der meist jugendlichen Patienten bezüglich der Mundhygiene ist daher während kieferorthopädischer Behandlung besondere Aufmerksamkeit zu schenken [31].

Zahlreiche Autoren berichten von der Gefährdung der Gesundheit der Gingiva durch die Anwendung kieferorthopädischer Bänder [3, 9, 21, 140].

Die Plaque- induzierten gingivalen Entzündungen sollen bei der Bebänderung ausgeprägter sein als bei der Verwendung von Brackets [93].

Die klinisch sichtbaren Auswirkungen der Applikation von Bändern und Brackets wurden von Limbach *et al.* (2008) eingehend untersucht [78].

Anhand des gleichen Patientengutes der hier vorgelegten Studie konnten sie in einer zuvor durchgeführten klinischen Untersuchung die Auswirkungen der beiden unterschiedlichen festsitzenden kieferorthopädischen Befestigungselemente auf das marginale Parodontium zeigen. So waren Veränderungen der Taschen- Sondierungs- Tiefen (TST), des Gingiva- Index (GI) und des Plaque- Index (PI) in einer 24 Wochen andauernden Studie festgestellt worden, bei welcher im split- mouth- design an den Zähnen sowohl Bänder als auch Brackets befestigt worden waren. An der Studie nahmen 24 Mädchen und 16 Jungen im Alter von 10 bis 14 Jahren teil.

Zum Zeitpunkt t0 waren für alle erhobenen klinischen Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zähnen mit Bändern und jenen mit Brackets vorhanden. Die Zähne mit Bändern zeigten jedoch bei allen Folgeuntersuchungen (t1-t6) hinsichtlich der Taschen- Sondierungs- Tiefen statistisch signifikant höhere mittlere

Messwerte als Zähne mit Brackets, auch wenn das Ausmaß der auftretenden Gingivahyperplasie subtrahiert wurde.

Auch anhand des Gingiva- Index war die stärkere negative Auswirkung der Bänder auf die gingivale Gesundheit ersichtlich.

Aufgefallen war, dass die Zähne mit Brackets von der zweiten bis zur sechsten Nachuntersuchung signifikant höhere Messwerte des Plaque- Index aufwiesen als die mit Bändern versorgten Zähne.

Die Untersuchungen konnten zeigen, dass bei Zähnen, die mit adhäsiv befestigten Brackets versehen wurden, zwar mehr Plaque- Akkumulation, jedoch weniger Gingiva- Irritation zu beobachten war als bei bebänderten Zähnen.

Welche Auswirkungen zementierte Bänder im Vergleich zu adhäsiv am Zahn befestigten Brackets auf die parodontale Gesundheit haben, wurde auch von *Alexander (1991)* untersucht. Er konnte ebenfalls vermehrt entzündliche Veränderungen der Gingiva bei der Applikation von Bändern beobachten. Die bebänderten Zähne wiesen gegenüber den mit Brackets beklebten Zähnen signifikant erhöhte Werte der Taschen- Sondierungs- Tiefe und des Gingiva- Index auf. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Limbach et al. (2008)* war auch der Plaque- Index bei den mit Bändern versorgten Zähnen im Vergleich zu mit Brackets beklebten Zähnen signifikant erhöht [3].

Auch *Boyd et al. (1992)* konnten bei 40 Jugendlichen und 20 Erwachsenen beobachten, dass bei bebänderten im Vergleich zu gebondeten Molaren eine signifikant erhöhte Plaque- Akkumulation nachgewiesen werden konnte, welche mit einer ausgeprägten Entzündung der Gingiva einherging. Der Entzündungsgrad der Gingiva wurde hierbei anhand des Gingiva- Index und der Blutungs- Tendenz beurteilt. Zudem war bei Molaren, an welchen Bänder appliziert wurden, ein größerer Attachmentverlust zu beobachten [22].

Entzündliche Veränderungen der Gingiva während kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzenden Apparaturen werden neben den klinisch objektivierbaren Befunden häufig mit einer veränderten mikrobiellen Zusammensetzung der subgingivalen Plaque assoziiert [33, 35, 37, 107, 113, 120].

*Sallum et al. (2004)* beobachteten im Rahmen einer Studie die bakterielle Zusammensetzung der subgingivalen Flora bei mit festsitzenden Apparaturen

behandelten Patienten. Gleichzeitig wurde die Messung der klinischen Parameter Plaque- Index, Gingiva- Index und Taschen- Sondierungs- Tiefe durchgeführt.

Die Untersuchungen erfolgten sowohl während einer Behandlungsphase, welche durch eine Entzündung der Gingiva gekennzeichnet war, als auch nach der Entfernung der Befestigungselemente und einer professionellen Zahnreinigung.

Im Vergleich zur Entzündungsphase während der Behandlung verbesserten sich die klinisch erhobenen Werte signifikant nach Entfernung der festsitzenden Apparaturen und erfolgter professioneller Zahnreinigung. Zudem konnte nach Behandlungsabschluss eine signifikante Reduktion der während der Gingivitis erhöhten pathogenen Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (ehemals *Actinobacillus actinomycetem comitans*) und *Bacteroides forsythus* gezeigt werden [113].

Andere Autoren bestätigen, dass die festsitzende Behandlung im Vergleich zur Behandlung mit herausnehmbaren Geräten ein erhöhtes Risiko mit sich bringt an einer Gingivitis zu erkranken.

Sie beschäftigten sich mit der Untersuchung der supra- und subgingivalen mikrobiellen Flora im Dunkelfeldmikroskop, im Lichtmikroskop sowie in Kulturen.

Der prozentuale Anteil der grampositiven Kokken an der Gesamtzahl der Bakterien galt hierbei als Indikator für die Gesundheit der Flora.

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Gingivitis wurde neben einer erhöhten Gesamtbakterienzahl auch ein erhöhter prozentualer Anteil an gramnegativen Stäbchen angesehen.

Die Entstehung einer Parodontitis werde durch einen hohen prozentualen Anteil an beweglichen Stäbchen und Spirochäten sowie durch die Prävalenz der Bakterienspezies *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und *Porphyromonas gingivalis* gefördert.

Patienten, die mit festsitzenden Apparaturen behandelt wurden, zeigten im Vergleich zur mit herausnehmbaren Geräten behandelten Probanden gegen Ende des Untersuchungszeitraumes der sechs- bis siebenmonatigen Studie signifikant erhöhte Gesamtbakterienzahlen, vermehrt bewegliche Stäbchen und Spirochäten sowie einen Rückgang der grampositiven Kokken.

Sie schlossen daraus, dass das Risiko während einer festsitzenden orthodontischen Behandlung an einer Gingivitis zu erkranken hoch sei und die Entwicklung einer

Parodontitis nicht ausgeschlossen werden könne. Es konnten jedoch keine klinischen Anzeichen festgestellt werden, die auf das Vorliegen einer Entzündung des Parodontiums hinwiesen [107].

Es besteht die weit verbreitete Überzeugung, dass im Speziellen die Bebänderung der Zähne zur Entwicklung einer pathogenen subgingivalen Plaque führt, ähnlich wie bei einer parodontalen Erkrankung [33, 59, 100, 101, 102].

Bei bebänderten Zähnen konnte im Vergleich mit nicht bebänderten Zähnen beziehungsweise mit Brackets beklebten Zähnen eine Zunahme parodontopathogener Keime in der subgingivalen Plaque und eine damit einhergehende vermehrte Entzündungsreaktion der parodontalen Gewebe gefunden werden [33, 101].

Herausnehmbare Apparaturen hingegen scheinen keinen Einfluss auf die subgingivale Plaquepopulation zu haben [44, 91].

Die klinischen und mikrobiologischen Auswirkungen kieferorthopädischer Bebänderung auf die mikrobiologische Flora wurden von Huser *et al.* (1990) in einer dreimonatigen Studie eingehend untersucht.

Die Betrachtung der dentalen bakteriellen Plaque im Dunkelfeldmikroskop ergab, dass im Vergleich zu nicht mit Befestigungselementen versehenen Zähnen bei bebänderten Zähnen signifikant erhöhte prozentuale Anteile an Spirochäten, beweglichen Stäbchen, Filamenten und Fusiformen beobachtet werden konnten. Zudem zeigte sich ein Rückgang der Kokkenzahl.

Die klinischen Parameter Plaque- Index, Blutungs- Index sowie die Taschen- Sondierungs- Tiefen wurden ebenfalls bestimmt. Während sich die Werte des Plaque- Index und des Blutungs- Index bei den bebänderten Zähnen signifikant erhöhten, ergaben die Messungen der Taschen- Sondierungs- Tiefen keine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen [59].

Auch die Ergebnisse einer vier Monate andauernden Studie deuten darauf hin, dass die Platzierung von orthodontischen Bändern, im Vergleich zu mit herausnehmbaren Apparaturen retinierten Zähnen, einen Einfluss auf die Gesundheit des marginalen Parodontiums hat.

Die Bebänderung der Zähne führt demnach zu einer Etablierung der subgingivalen Plaque. Bei den drei- bis fünfwöchigen Nachuntersuchungen war neben erhöhten

Taschen-Sondierungs- Tiefen bei den beänderten Zähnen im Vergleich zu mit herausnehmbaren Geräten retinierten Zähnen ein signifikanter Anstieg des prozentualen Anteils der schwarz pigmentierten Bakterienarten in den Plaque-Proben aufgefallen. Gleichzeitig war die Anzahl der fakultativ anaeroben Bakterienarten abgesunken. Interessanterweise blieben der Plaque- Index und der Gingiva- Index unverändert [33].

Boyd *et al.* (1992) erwogen ätiologische Faktoren der bei einigen mit orthodontischen Bändern behandelten Patienten, trotz der Durchführung einer guten Mundhygiene, vorzufindenden gingivalen Entzündungen. Sowohl eine mechanische Irritation durch das applizierte Band oder den Zement als auch die Anwesenheit subgingivaler Plaque wurden dabei in Betracht gezogen [22].

Entsprechende histologische Untersuchungen konnten bestätigen, dass die Applikation von Bändern im Prämolaren- oder Molarenbereich im Rahmen der Kieferorthopädie Einfluss auf die Entstehung einer Gingivitis haben kann. Es wird angenommen, dass jene Gingivitis das Resultat einer vermehrten Plaque-Akkumulation am Befestigungselement ist. Die interdentale Gingiva zeigte bei allen beänderten Zähnen das histologische Muster einer etablierten Läsion [34].

Andererseits fanden Naranjo *et. al* (2006) heraus, dass auch die Applikation von Brackets, verglichen mit unbehandelten Zähnen, die Akkumulation und die Zusammensetzung der subgingivalen Plaque beeinflusst.

An deren Studie nahmen 60 Patienten teil. 30 Patienten wurden mit Brackets versorgt. Die andere Hälfte der Patienten wurde nicht kieferorthopädisch behandelt und gehörte der Kontrollgruppe an. Dabei zeigten Zähne mit Brackets im Vergleich zu nicht orthodontisch behandelten Zähnen eine erhöhte Plaque- Akkumulation, eine vermehrte Blutungstendenz der Gingiva und erhöhte Werte des Gingiva- Index. Gleichzeitig wurde bei den mit Brackets beklebten Zähnen auch eine Vermehrung subgingivaler parodontopathogener Keime beobachtet, auf welche die ausgeprägtere gingivale Entzündung bei den mit Brackets beklebten Zähnen zurückgeführt wurde [93].

Diskutiert wird auch, ob bestimmte in der Zahnmedizin verwendete Materialien, die auf Höhe des gingivalen Sulkus angebracht werden, die parodontale Gesundheit beeinflussen.

Ähnlich wie bei dem Vorliegen einer Parodontalerkrankung können in der Gingivasulkusflüssigkeit von Zähnen, die mit diversen dentalen Materialien versehen waren, jedoch ein gesundes Parodontium aufwiesen, neben abgeschilferten Epithelzellen ebenfalls Kolonien von Kokken, Stäbchen und Spirochäten gefunden werden. Patienten, die an einer Parodontalerkrankung litten, wiesen zusätzlich Entzündungszellen in deren Gingivasulkusflüssigkeit auf [122].

Bei den in der Kieferorthopädie verwendeten Bändern handelt es sich um konfektionierte Metallringe aus einer 0,1 mm starken Chrom- Nickel- Stahl-Legierung.

Im Rahmen einer *in vivo*- Untersuchung bei Jugendlichen im Alter von 17-20 Jahren konnte drei Monate nach Applikation von festsitzenden Apparaturen im Oberkiefer eine Gingivitis beobachtet werden. Die entzündliche Veränderung der Gingiva wurde bei 20% der Frauen und bei 10% der Männer festgestellt und wurde auf eine allergische Reaktion auf die Bestandteile Chrom und Nickel im Metall der Apparaturen zurückgeführt. Einen Monat nach Entfernung der orthodontischen Befestigungselemente zeigten sich keine Entzündungszeichen der Gingiva mehr [110].

Aufgrund von Zellkulturversuchen mit Fibroblasten der Maus wurde vermutet, dass die mit den dentalen Materialien assoziierte lokale Gingivitis auf die Einwirkung von Korrosionsprodukten zurückzuführen ist, welche von kieferorthopädisch verwendeten Materialien freigesetzt werden. Einige in Molarenbändern und Brackets enthaltene metallische Komponenten zeigten eine zytotoxische Wirkung auf die beobachteten Zellen. Dabei erwiesen sich Metalle, die aus mehreren Komponenten bestanden, als zytotoxischer als Metalle, die lediglich aus einer Komponente bestanden. Zudem scheint Kupfer zytotoxischer zu sein als Nickel [53].

Spekuliert wird nicht nur, ob die orthodontischen Apparaturen selbst eine zytotoxische Wirkung besitzen, welche zur einer parodontalen Reaktion beisteuern könnte [53, 110].

Es wird auch diskutiert, ob Komposite, Adhäsive oder Zemente zytotoxische Effekte auf die den Zahn umgebenden Gewebe haben können.

In einer *in vitro*- Studie an Fibroblasten der Maus wurden diese untersucht.

Die Zytotoxizität der untersuchten lichthärtenden Komposite (Charisma<sup>®</sup>, Z-100<sup>®</sup>, Heliomolar<sup>®</sup>, Tetric<sup>®</sup>, Degufill H<sup>®</sup>, Herculite XRV<sup>®</sup>) wurde dabei anhand der die Probe umgebenden Zelldichte beurteilt. Mittels Durchflusszytometrie wurde das Ausmaß der durch Zelltoxizität bewirkten Reduktion der Zellzahl bestimmt.

Unmittelbar nach der Applikation der getesteten Komposite konnte eine signifikant erhöhte Zelltoxizität festgestellt werden, welche nach weiteren sieben Tagen keine Signifikanz mehr zeigte. Zwischen den verschiedenen lichthärtenden Materialien konnten nur geringfügige Unterschiede in deren Zytotoxizität beobachtet werden.

In einem weiteren Experiment erwies sich ein lichthärtender Komposit (Silux<sup>®</sup>) als signifikant zytotoxischer als ein chemisch härtender Komposit (Silar<sup>®</sup>).

Bezüglich der Kombination der Komposite mit den zugehörigen Adhäsiven kam man zu dem Ergebnis, dass diese sich als zytotoxischer herausstellte als die alleinige Anwendung eines Komposit.

Die Kombination der Komposite mit dem entsprechenden Adhäsiven erwies sich zwar nach sieben Tagen noch als zytotoxisch, nicht mehr jedoch nach einem Zeitraum von sechs Wochen.

Verglichen mit der Anwendung von Kompositen zeigten Glasionomerezemente und Phosphatzemente eine ähnliche Zelltoxizität.

Insbesondere resultierten schwerwiegende und länger als sechs Wochen andauernde zytotoxische Effekte aus der Einwirkung eines Carboxylatzementes [117].

Neben den Auswirkungen der unterschiedlichen kieferorthopädischen Befestigungselemente selbst und der zur Applikation verwendeten Komposite und Zemente wurde von manchen Autoren auch der Einfluss des Ligaturen- Materials auf die parodontale Gesundheit untersucht.

So wurden die gebräuchlichen Methoden des Einligierens anhand klinischer und mikrobiologischer Unterschiede beurteilt.

Dabei zeigten elastische Gummiligaturen verglichen mit Stahlligaturen nur eine unwesentlich höhere Besiedelung mit Mikroorganismen. Hinsichtlich der klinisch untersuchten Parameter Gingiva- Index, Plaque- Index und Taschen-

Sondierungstiefe konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Techniken beobachtet werden. Aufgrund der festgestellten erhöhten Blutungsneigung bei mit Gummiligaturen versorgten Zähnen wurde von deren Verwendung bei Patienten mit insuffizienter Mundhygiene abgeraten [130].

Auch Forsberg *et al.* (1991) raten von der Verwendung von Gummiringen zur Ligatur der orthodontischen Bögen ab, wenn keine ideale Mundhygiene vorliegt.

Sie gehen davon aus, dass unzureichende hygienische Verhältnisse in der Mundhöhle in Verbindung mit Gummiligaturen an den beklebten Zähnen zu einem signifikant erhöhten Karies- und Gingivitisrisiko führen [45].

Hinsichtlich der Gesamtbakterienzahl, der Anzahl der *Streptococcus mutans* sowie der Anzahl der *Lactobacillus* fanden Gameiro *et al.* (2009), welche Gummiligaturen mit Stahlligaturen im split- mouth- design verglichen, keine signifikanten Unterschiede [46].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch vergleichbare Studien. Sie konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Anwendung von Gummiringen und der Verwendung von Stahldrähten zur Ligatur bezüglich der Anzahl von *Streptococcus mutans* im Speichel und im Biofilm beobachten [25].

### **2.2.2 Minimierung von parodontalen Schäden während festsitzender kieferorthopädischer Behandlung**

Eine optimale Mundhygiene während kieferorthopädischer Behandlung stellt eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Therapie dar.

Das Resultat einer mangelhaften Mundhygiene in Verbindung mit der Plazierung festsitzender orthodontischer Apparaturen kann durch eine vermehrte Akkumulation bakterieller Plaque neben der Entwicklung kariöser Läsionen auch eine Entzündung der marginalen parodontalen Gewebe sein [12, 126].

Durch intensive prophylaktische Unterweisung kieferorthopädischer Patienten kann die Aufrechterhaltung einer guten oralen Hygiene gewährleistet werden [5].

Insbesondere jugendliche Patienten sind fortdauernd zu instruieren und zu motivieren, da die mechanische Entfernung der bakteriellen Beläge eines Zeitaufwandes und gewisser manueller Fertigkeiten bedürfen [22, 31].

Auch die korrekte Anpassung der kieferorthopädischen Bänder zur festsitzenden Behandlung scheint eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Schäden am Zahnhalteapparat einzunehmen. Es ist darauf zu achten, dass die Platzierung der Bänder äußerst sorgsam geschieht, damit eventuelle Folgeschäden durch eine iatrogene Traumatisierung des marginalen Parodontiums vermieden werden. Das Resultat unsachgemäßer Applikation von Bändern kann eine irreversible Schädigung der parodontalen Gewebe sein, welche mit einem Verlust des Attachments einhergehen kann [22, 71 140, 141, 142, 143].

Untersuchungen zur Passgenauigkeit von Bändern ergaben, dass der durchschnittliche Randspalt okklusal 0,23mm, im Bereich des Zahnäquators 0,03mm und zervikal 0,28mm beträgt. Mehr als zwei Drittel der zervikalen und okklusalen Bandränder zeigten Zementüberschüsse und / oder - Auswaschungen, welche meist mit dicht gepackter mikrobieller Plaque besiedelt waren. Im Bereich bukkolingualer Gingivaabschnitte erwies sich eine supramarginale Bandposition bezüglich des Auftretens von gingivalen und parodontalen Entzündungen als vorteilhaft [34].

Durch die bis in den gingivalen Sulkus reichenden Metallbänder werden Zonen erzeugt, die vom Patienten nicht mehr in ausreichendem Maße zu reinigen sind.

Trotz der Durchführung einer adäquaten Mundhygiene von Seiten des Patienten können demnach Plaque- induzierte Entzündungen des marginalen Parodontiums in Erscheinung treten [22, 91].

Es liegt nahe, dass eine supragingivale Positionierung die Reinigung der orthodontischen Bänder erleichtern würde und somit dazu beitragen könnte die Entwicklung einer entzündlichen Veränderung der Gingiva zu unterbinden. Leider werden jedoch die primär supragingival angebrachten Bänder aufgrund der Gingivahypertrophie oft sekundär zu subgingivalen Bändern [9].

Ende der siebziger Jahre erkannte man die Vorteile, welche die Anwendung von Brackets mit sich brachte. Jene werden mit Hilfe der Ätz- und Klebetechnik am Zahn befestigt. Wurden die Befestigungselemente korrekt appliziert, zeigte sich deutlich weniger Plaque- Akkumulation und weniger parodontale Entzündung als bei der Verwendung von Bändern. Die Bracketbasis durfte dabei nicht zu ausgedehnt sein und jegliche Überschüsse des Befestigungsmaterials sollten gründlich entfernt werden [139].

Dennoch werden auch heutzutage noch Bänder verwendet. Im Bereich der oberen und unteren Molaren werden sie aufgrund der besseren Haftfestigkeit und der Möglichkeit der Anbringung intra- und extraoraler Apparaturen der Applikation von Bändern vorgezogen. Zudem wird von einem besseren Schutz vor Approximalkaries bei der Bebänderung der Zähne berichtet [138].

### **2.3 Gingivasulkusflüssigkeit**

Sowohl unter physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen tritt Gingivasulkusflüssigkeit als osmotisch reguliertes Sekret zwischen der Zahnoberfläche und der epithelialisierten Gingiva aus. Es wird zwischen dem Begriff „Transsudat“ bei gesundem und „Exsudat“ bei entzündlich verändertem Gewebe unterschieden [29].

Neben der Erhebung von klinischen Parametern wie Taschen- Sondierungs- Tiefe, Gingiva- Index, Plaque- Index und verschiedener Blutungs- Indizes kann auch die Bestimmung der sezernierten Menge an Gingivasulkusflüssigkeit und der darin enthaltenen Entzündungsmediatoren Hinweise auf das Vorliegen einer Plaque-induzierten Gingivitis liefern [52, 75, 78, 90, 128, 146].

Das während einer parodontalen Erkrankung produzierte Sekret kann neben Kolonien von Kokken, Stäbchen und Spirochäten [122] auch Bestandteile des Serums, des gingivalen Gewebes, Entzündungszellen und Produkte bakterieller Plaque enthalten. Häufig können darin Serum- Antikörper (IgG), zelluläre Entzündungsmediatoren wie Interleukin- 1 $\alpha$ , Interleukin- 1 $\beta$  und Interleukin- 2 sowie Produkte einer akuten Entzündungsreaktion wie Prostaglandin E<sub>2</sub> gefunden werden [2]. Auch Gluthation Peroxidase, Lactoferrin und Myeloperoxidase sowie die unter anderem von Leukozyten produzierten Matrixmetalloproteinasen können bei Vorliegen einer parodontalen Erkrankung in der Gingivasulkusflüssigkeit auftreten [119, 134].

### **2.3.1 Interleukin- 1 $\beta$ in der Gingivasulkusflüssigkeit**

Eine vermehrte Plaque- Akkumulation auf den Zahnoberflächen kann mit einer Entzündungsreaktion und einer vermehrten Produktion von verschiedenen Zytokinen innerhalb der parodontalen Gewebe einhergehen.

Dabei spielt das Zytokin Interleukin- 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) eine wichtige Rolle. IL-1 $\beta$  wird bei Entzündungen des Parodontiums vor allem von durch Makrophagen als Reaktion auf das Vorliegen bakterieller Stoffwechselprodukte, Immunkomplexe oder anderer Zytokine hin produziert. Zur IL-1 $\beta$  Produktion scheinen aber auch Lymphozyten, Thrombozyten, Fibroblasten, Keratinozyten und Endothelzellen befähigt zu sein.

Das auch als Entzündungsmediator bezeichnete Protein IL-1 $\beta$  weist ein hohes Potential auf die Resorption von Knochengeweben des Parodontiums zu induzieren und wird für den damit einhergehenden Attachmentverlust verantwortlich gemacht.

Es zeigte sich, dass in der Gingivasulkusflüssigkeit von an einer Parodontalerkrankung leidenden Patienten vermehrt die Produkte einer Entzündungsreaktion des Parodontiums wie Interleukin- 1 $\alpha$ , Interleukin- 1 $\beta$ , Prostaglandin E<sub>2</sub> und Immunglobulin G gefunden werden können.

Die geschlossene Kürettage, welche eine Reduktion der subgingivalen bakteriellen Beläge erzielte, führte zum Rückgang der Konzentrationen der genannten Entzündungsmediatoren [2].

Zahlreiche Autoren berichten ebenfalls über eine erhöhte IL-1 $\beta$ - Konzentration in der Gingivasulkusflüssigkeit, welche mit der vermehrten Akkumulation bakterieller Beläge assoziiert wird [70, 72, 106, 128, 146].

Während experimentell induzierter Gingivitis konnten signifikant erhöhte Konzentration von IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit nachgewiesen werden [49, 52, 70, 134, 146].

Es konnte gezeigt werden, dass die Spiegel des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  bereits erhöht waren, bevor klinische Anzeichen einer Entzündung der Gingiva in Erscheinung traten [70, 146].

Die Wiederaufnahme der Mundhygiene führte zu einem Rückgang der IL-1 $\beta$ - Werte auf den Ausgangswert [146].

Mittels ELISA konnte bei Patienten, die eine abnehmbare Teilprothese trugen, vermehrt IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit nachgewiesen werden, was mit der durch die Nischenbildung der prothetischen Versorgung erhöhten Plaque-Akkumulation in Verbindung gebracht wurde [73].

Die vermehrte Anlagerung bakterieller Zahnbeläge während experimenteller Gingivitis führt zu einer Erhöhung der Mengen von IL-1 $\beta$  und IL-8 in der Gingivasulkusflüssigkeit, wie mittels ELISA festgestellt werden konnte [49].

Tsalikis *et al.* (2002) fanden heraus, dass die Induktion einer experimentellen Gingivitis durch das Unterlassen der Mundhygiene für 21 Tage die Level von Interleukin- 1 $\alpha$  und Interleukin- 1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit sowohl bei Patienten zwischen 20 und 22 Jahren als auch bei Patienten zwischen 61 und 65 Jahren deutlich ansteigen ließ. Die Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  waren jedoch primär in der Gingivasulkusflüssigkeit der älteren Patientengruppe deutlich angestiegen.

Dabei war aufgefallen, dass erhöhte Spiegel an IL-1 $\beta$  mit erhöhten klinischen Entzündungsparametern einhergingen [128].

Wei *et al.* (2002) berichteten ebenfalls von einem signifikanten Anstieg der Level an IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit während experimenteller Gingivitis.

Die erhöhten Spiegel des Entzündungsmediators korrelierten mit den klinisch erhöhten Messwerten des Plaque- Index, des Gingiva- Index, der Taschen- Sondierungs- Tiefen und des Attachmentlevels [134].

Gonzales *et al.* (2001) konnten in einer Studie an zwölf Patienten einen Anstieg der Level von IL-1 $\beta$  und der neutrophilen Elastase in der Gingivasulkusflüssigkeit während experimentell induzierter Gingivitis feststellen.

Sie konnten jedoch keine Korrelation zwischen den angestiegenen IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und den klinisch erhobenen Parametern Plaque- Index und Papillen- Blutungs- Index feststellen. Lediglich die ebenfalls erhöhte Flussrate der Gingivasulkusflüssigkeit korrelierte mit den angestiegenen Messwerten des Papillen- Blutungs- Index [52].

Neben der direkten Beteiligung am Regulationsmechanismus des Knochenabbaus [2] induziert das Zytokin von IL-1 $\beta$  durch Stimulation von Bindegewebszellen die

Produktion von Matrixmetalloproteinasen (MMP), welche maßgeblich für die Degradation der extrazellulären Matrix der den Zahn umgebenden Gewebe verantwortlich gemacht werden [17, 18, 62].

Im Sinne einer negativen Rückkopplung wird der Abbau von IL-1 $\beta$  durch die aktiven Matrixmetalloproteinasen MMP-1, MMP-2, MMP-3 und MMP-9 reguliert [62].

Neben den Auswirkungen bakterieller Beläge auf die Konzentrationen von IL-1 $\beta$  werden weitere Faktoren beschrieben, welche sich auf die Konzentration des Entzündungsmediators in der Gingivasulkusflüssigkeit auswirken können.

Die anti-entzündliche Therapie der rheumatoiden Arthritis beeinflusst den Spiegel des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  sowie der Elastase in der Gingivasulkusflüssigkeit. Beide Parameter waren bei den behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich reduziert [89].

Kim *et al.* (2007) konnten zeigen, dass die Einnahme des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure (Aspirin<sup>®</sup>) in den Konzentrationen 81mg und 325mg im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Einfluss auf die mittels Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay bestimmten Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit zu haben scheint [66].

Der Einfluss des nicht steroidalen Entzündungshemmers Meloxicam auf die IL-1 $\beta$ -Spiegel in der Gingivasulkusflüssigkeit wurde von Toker *et al.* (2006) untersucht. Dreißig an chronischer Parodontitis erkrankte Patienten nahmen an der Studie teil. Fünfzehn von ihnen erhielten einmal täglich 7,5 mg des Cyclooxygenase-Hemmers Meloxicam in Form einer Tablette. Die andere Hälfte erhielt ein Placebo. Nach einem Monat zeigte die Evaluation der Ergebnisse keine Auswirkungen des Entzündungshemmers Meloxicam auf die Interleukin-1 $\beta$ -Konzentrationen der an chronischer Parodontitis erkrankten Patienten [127].

Konradsson *et al.* (2005) konnten keinen signifikanten Unterschied in der IL-1 $\beta$ -Konzentration der Gingivasulkusflüssigkeit bezüglich der subgingivalen Verwendung von Glasionomer-Zementen oder Kompomeren verglichen mit unbehandeltem Zahnschmelz feststellen [72].

Geschlecht und Hormonschwankungen hingegen, so berichteten Markou *et al.* (2009), können die Konzentrationen von Entzündungsmediatoren in der Gingivasulkusflüssigkeit beeinflussen.

Frauen produzieren während der Pubertät, der Ovulation und der Schwangerschaft vermehrt Steroidhormone. Im Bereich der gingivalen Gewebe können jene auf die Proliferation, die Differenzierung und das Wachstum von Keratinozyten und Fibroblasten einwirken. Eine erhöhte Produktion von Sexualhormonen kann jedoch auch die Entwicklung von gingivalen Entzündungen begünstigen. Das Hormon Progesteron wird in diesem Zusammenhang für die Expression von Entzündungsmediatoren verantwortlich gemacht. Die Gingivitis tritt dabei in Form einer gingivalen Schwellung, einer erhöhten Blutungstendenz, einer Veränderung der mikrobiellen Flora sowie einer erhöhten Flussrate der Gingivasulkusflüssigkeit in Erscheinung [87].

Andererseits wird angenommen, dass im Rahmen der sogenannten „Schwangerschaftsgingivitis“ das Hormon Progesteron die IL-1 $\beta$ -regulierte Produktion von Matrixmetalloproteinasen signifikant reduziert und somit den Übergang in eine Parodontitis zu verhindern scheint [77].

Fischer *et al.* (2008) fanden heraus, dass der Keim *Aggregatibacter actinomycetem comitans* zu Beginn der Menstruation in der subgingivalen Plaque auftrat und sich in den darauffolgenden zwei Wochen signifikant erhöhte. Männliche Probanden hingegen zeigten insgesamt höhere Gesamtbakterienzahlen als Frauen [43].

Einige Autoren berichten über eine mögliche mit der Zahnbewegung assoziierte Erhöhung der IL-1 $\beta$ -Konzentration in der Gingivasulkusflüssigkeit [132, 136]. Sie nehmen an, dass während einer Zahnbewegung eine Entzündungsreaktion im parodontalen Ligament und in der Zahnpulpa mit Beteiligung verschiedener Entzündungsmediatoren wie beispielsweise Prostaglandinen, Interleukin- 1, Interleukin- 6 und Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) stattfindet. Zudem sei die Menge der Entzündungsmediatoren, die in der Gingivasulkusflüssigkeit gefunden werden könne, während der Zahnbewegung sichtlich erhöht [136].

In einem *in vitro*- Experiment konnten Brady *et al.* (1998) zeigen, dass während mechanischer Krafteinwirkung auf Osteoblasten- ähnliche Zellen zwar eine Erhöhung der Sekretion von Interleukin- 6 und des Tumor- Wachstumsfaktors-  $\alpha$ 1 (TGF- $\alpha$ 1),

nicht jedoch von Interleukin- 1 $\beta$ , Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  oder Interleukin- 8 zu beobachten war [24].

Manche Autoren gehen davon aus, dass auch eine psychische Belastung durch Stress eine Erhöhung der Level von IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit bewirken kann. Die dabei auftretenden Konzentrationen des Entzündungsmediators waren mit einer durch Plaque- Akkumulation verursachten Konzentrationserhöhung des Zytokins vergleichbar [29].

Während bei Frauen im Vergleich zu den männlichen Probanden bei vorliegender Akkumulation bakterieller Beläge in Ruhe geringere IL-1 $\beta$ - Konzentrationen in deren Gingivasulkusflüssigkeit auftraten, bewirkte die Einwirkung Stress- auslösender Faktoren bei den weiblichen Probanden im Vergleich zu den männlichen Studienteilnehmern erhöhte Konzentrationen an IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit [133].

### **2.3.2 Matrixmetalloproteinasen**

Zur Gruppe der Matrixmetalloproteinasen (MMPs) gehören mindestens 25 verschiedene proteolytische Enzyme [60].

Sie sind sowohl an physiologischen Prozessen wie der Embryogenese und dem Alterungsprozess als auch an pathologischen Vorgängen wie einer Parodontalerkrankung oder der Entstehung von Metastasen beteiligt [18, 19, 64].

Die während der orthodontischen Zahnbewegung stattfindenden Umbauvorgänge werden mit dem Auftreten von Matrixmetalloproteinasen innerhalb der parodontalen Gewebe in Verbindung gebracht [60, 105].

In der Gingivasulkusflüssigkeit parodontal erkrankter Patienten konnten vermehrt Matrixmetalloproteinasen gefunden werden.

Die auch als zinkabhängige Endopeptidasen bezeichneten Matrixmetalloproteinasen sollen im Rahmen von parodontalen Erkrankungen maßgeblich an der Zerstörung der parodontalen Gewebe beteiligt sein [18, 54, 61, 125].

Es wird angenommen, dass das Auftreten der Matrixmetalloproteinasen im Rahmen parodontaler Erkrankungen im Zuge der Wirtsabwehr nicht nur im Zusammenhang mit der Resorption von Knochengewebe steht, sondern auch eine zentrale Rolle bei der Degeneration nicht mineralisierter Bindegewebe einnimmt [17].

Die aktiven proteolytischen Enzyme bewirken die Degeneration von extrazellulären Matrix- Makromolekülen des Bindegewebes wie Kollagenen, Fibronectin, Laminin und Proteoglykanen.

Die Enzyme werden in inaktiver Form sezerniert und im perizellulären Bereich durch die Auflösung von Zink- Cystein- Verbindungen und dem damit einhergehenden Freiwerden von Zinkionen aktiviert [18].

Die Überführung des inaktiven Enzyms in die aktive Form wird aber auch durch aktivierende Systeme unter der Mitwirkung von Plasminogen- Aktivatoren oder Pro-Hormon- Konvertasen wie beispielsweise Furin, bewerkstelligt [86].

Die sowohl in gesunden als auch in erkrankten parodontalen Geweben am häufigsten auftretenden Zelltypen (Fibroblasten, Keratinozyten, Endothelzellen und Makrophagen) können auf die Anwesenheit von Entzündungsmediatoren, Wachstumsfaktoren oder bakteriellen Stoffwechselprodukten mit der Induktion der Transkription der für die Matrixmetalloproteinasen kodierenden Gene reagieren [18].

Im Bereich der parodontalen Gewebe sorgen die entsprechenden endogenen Inhibitoren, die TIMPs (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases) dafür, dass einer überschießenden Produktion von Matrixmetalloproteinasen Einhalt geboten wird. Sie binden die aktivierten proteolytischen Enzyme im katalytischen Zentrum und führen somit deren Inaktivierung herbei [86].

Maeso *et al.* (2007) verglichen die Konzentrationen der TIMP-1 in der Gingivasulkusflüssigkeit von 59 Patienten. Davon litten 25 Patienten an Parodontitis und 18 Patienten zeigten die klinischen Zeichen einer Gingivitis. 16 Patienten wiesen eine gesunde Gingiva auf.

Dabei konnten sie beobachten, dass parodontal erkrankte Patienten verglichen mit den beiden anderen Gruppen die geringsten Konzentrationen des endogenen Inhibitors TIMP-1 in deren Gingivasulkusflüssigkeit aufwiesen.

Nach erfolgter Parodontaltherapie stiegen die Spiegel des TIMP-1 in der Gingivasulkusflüssigkeit der Patienten mit Parodontitis an. Man ging davon aus, dass

zwischen dem endogenen Inhibitor TIMP-1 und dem Matrixmetalloproteinasen ein Gleichgewicht herrscht und eine Reduktion von TIMP-1 auf einen Einbruch dieses Gleichgewichtes hinweist [83].

Auch Ingman *et al.* (1996) betonten die Bedeutung der endogenen Inhibitoren der Matrixmetalloproteinasen. Mit zunehmendem Voranschreiten einer parodontalen Erkrankung scheinen jene abnehmende Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit zu zeigen [61].

Der Genexpression der Matrixmetalloproteinasen und deren Inhibitoren sowie den Vorgängen bei der Gewebszerstörung scheinen komplexe und noch nicht vollständig aufgeklärte Regulationsmechanismen zu Grunde zu liegen [17, 51].

Es wird davon ausgegangen, dass sowohl die Matrixmetalloproteinasen selbst als auch deren Inhibitoren sogar zwischen Patienten mit ähnlichem Parodontalstatus eine große biologische Variabilität aufweisen [51].

Die Transkription der Matrixmetalloproteinasen in entzündlich veränderten parodontalen Geweben wird hauptsächlich durch die proinflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF- $\alpha$  reguliert [17].

Zudem scheinen getriggerte polymorphonukleäre Leukozyten, welche ausschließlich MMP-2 produzieren, diese Enzyme von spezifischen Speichergranula auf eine Vielzahl spezifischer Reize hin freizusetzen [18].

Interleukin-1 $\beta$  soll durch Stimulation von Bindegewebszellen die Produktion der Matrixmetalloproteinasen induzieren [17, 18, 74, 77].

Die aktiven Matrixmetalloproteinasen sollen wiederum die Aktivität von IL-1 $\beta$  regulieren und dessen Abbau bewirken [62].

Holliday *et al.* (2003) zeigten in Zellkulturversuchen mit Knochenmarkszellen der Maus, dass durch MMP- Inhibitoren wie das Tumormedikament Ilomastat, das lokal appliziert wurde, der Knochenumbau gehemmt werden kann [58].

Golub *et al.* (1995) nahmen an, dass die pathologisch erhöhte Aktivität der gewebszerstörenden Matrixmetalloproteinasen durch pharmakologische Konzentrationen an Doxycyclin hemmbar ist. Sie bestimmten die Kollagenase-Aktivität in zuvor während parodontalchirurgischen Eingriffen bei an adulter Parodontitis erkrankten Patienten entnommenen Gewebebiopsaten.

Es wurde die erforderliche Dosis an Doxycyclin, um eine 50%ige Hemmung der Kollagenaseaktivität im parodontalen Gewebe zu erreichen, gemessen. Diese entsprach der notwendigen Dosis zur Hemmung der Aktivität des von polymorphkernigen Leukozyten exprimierten MMP-8 sowie der zur Hemmung der MMP-8- Aktivität in der Gingivasulkusflüssigkeit an adulter Parodontitis erkrankter Patienten [50].

Auch andere Autoren betonten die Bedeutung des exogenen Inhibitors der Matrixmetalloproteinasen, Doxycyclin, als mögliches Medikament zur adjuvanten Therapie der Parodontitis [61].

### **2.3.2.1 Matrixmetalloproteinase- 1**

Die auch als interstitielle Kollagenase- 1 bezeichnete Matrixmetalloproteinase- 1 (MMP-1), wird meist von Fibroblasten und Makrophagen produziert. Sie hydrolysiert vorwiegend Kollagen vom Typ- III und wird häufig mit dem physiologischen Gewebsumbau in Verbindung gebracht.

Mittels ELISA konnten Ingman *et al.* (1996) in der Gingivasulkusflüssigkeit von an lokalisierter juveniler Parodontitis erkrankten Patienten im Vergleich zu Patienten mit adulter Parodontalerkrankung und verglichen mit der Kontrollgruppe erhöhte Spiegel der Kollagenase- 1 sowie deren endogenen Inhibitor, TIMP-1 beobachten. MMP-1 scheint die häufigste Kollagenase in der Gingivasulkusflüssigkeit an lokalisierter juveniler Parodontalerkrankung leidender Patienten zu sein [61].

Ingman *et al.* (2005) konnten in der Gingivasulkusflüssigkeit von Patienten, die mit festsitzenden Apparaturen behandelt wurden, keine Erhöhung bezüglich der Konzentrationen an MMP-1 feststellen [60].

Zuvor konnten auch Apajalahti *et al.* (2003) bezüglich der MMP-1- Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit orthodontisch behandelter Patienten aufgrund der nur sehr geringen Mengen keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielen [8].

Im Tierversuch konnte jedoch gezeigt werden, dass sowohl MMP-1 als auch Cathepsin K bei der durch kieferorthopädische Behandlung induzierten Wurzelresorption beteiligt sind [36].

### **2.3.2.2 Matrixmetalloproteinase- 8**

Zur Produktion von Matrixmetalloproteinase- 8 (MMP-8) sind nicht nur polymorphonukleäre Leukozyten, sondern auch gingivale Fibroblasten, Knochenzellen und Plasmazellen befähigt. Das proteolytische Enzym gehört zu den Matrixmetalloproteinasen, die am effektivsten Kollagen vom Typ- I hydrolysieren können. MMP-8 tritt als häufigste interstitielle Kollagenase in entzündeter humaner Gingiva auf [60].

Wie bereits in vorherigen Abschnitten beschrieben, gehen einigen Autoren davon aus, dass die Produktion der Matrixmetalloproteinasen durch den Entzündungsmediator Interleukin- 1 $\beta$  induziert wird [17, 18, 62, 77].

Im Zellkulturversuch von Abe *et al.* (2001) mit gingivalen Fibroblasten konnte bestätigt werden, dass durch Konzentrationen von weniger als 0,1 ng/ml des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  eine signifikante Induktion der für die MMP-8 kodierenden mRNA erzielt werden konnte [1].

Es wird angenommen, dass erhöhte MMP-8- Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit eine Zerstörung des parodontalen Gewebes und des Alveolarknochens reflektieren.

Patienten, die an dem Down- Syndrom litten, zeigten gehäuft Gingivitiden und parodontale Erkrankungen. In deren Gingivasulkusflüssigkeit waren ähnlich wie bei dem Vorliegen einer Parodontalerkrankung vergleichbar hohe Werte der aktiven Form von MMP-8 zu finden [54].

In einer Studie von Munjal *et al.* (2007) wurden die Spiegel der MMP-8 in der Gingivasulkusflüssigkeit von Patienten mit unterschiedlichem Parodontalstatus mittels zweier verschiedener Untersuchungsverfahren bestimmt. Studienteilnehmer welche eine Gingivitis zeigten, wiesen höhere MMP-8- Konzentrationen in ihrer

Gingivasulkusflüssigkeit auf als Probanden mit einer gesunden Gingiva. Bei an Parodontitis erkrankten Patienten konnten, verglichen mit den beiden anderen Gruppen, die höchsten MMP-8- Spiegel beobachtet werden [92].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch vergleichbare Studien. Sie konnten ebenfalls feststellen, dass ein Zusammenhang zwischen der Ausprägungsform einer parodontalen Erkrankung und der Konzentration der MMP-8 in der Gingivasulkusflüssigkeit der Probanden besteht. Sie verglichen Level der MMP-8 in der Gingivasulkusflüssigkeit von Patienten mit adulter Parodontitis mit denen von an juveniler Parodontitis erkrankten Patienten und konnten bei ersteren höhere MMP-8-Konzentrationen beobachten. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wiesen die beiden untersuchten Gruppen erhöhte Spiegel der MMP-8 in deren Gingivasulkusflüssigkeit auf [61].

Kinane *et al.* (2003) assoziierten die signifikant reduzierten Konzentrationen der MMP-8 in der Gingivasulkusflüssigkeit nach erfolgter Parodontaltherapie mit einer signifikanten Reduktion der Taschen- Sondierungs- Tiefen. Die immunofluorometrischen Messungen ergaben, dass die MMP-8- Konzentrationen in den folgenden drei Monaten um nahezu 50% abgesunken waren. [68].

Passoja *et al.* (2008) gehen davon aus, dass die Bestimmung der MMP-8-Konzentration in der Gingivasulkusflüssigkeit parodontal erkrankter Patienten einen prognostischen Marker für die Progredienz einer Parodontalerkrankung darstellt.

48 an chronischer Parodontitis leidende Probanden mit moderaten bis ausgeprägten Zahnbelägen nahmen an der Studie teil.

Es konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den ermittelten MMP-8-Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit von Zahnfleischtaschen bis zu drei Millimetern und einem Attachmentverlust von 4 bis 6 mm nachgewiesen werden [104].

Einige Autoren berichten, dass MMP-8 auch in der Gingivasulkusflüssigkeit mit festsitzenden Apparaturen behandelte Patienten gefunden werden kann [8, 11, 60].

Die mittels Immunofluorometrie bestimmten MMP-8 Spiegel der kieferorthopädisch behandelten Patienten erwiesen sich zwar als höher als die der unbehandelten

Kontrollgruppe, waren jedoch niedriger als bei Patienten, die an einer Gingivitis oder Parodontitis erkrankt waren [60].

Bereits vier bis acht Stunden nach Kraftapplikation waren die Level der MMP-8 in der Gingivasulkusflüssigkeit der mit festsitzenden orthodontischen Apparaturen behandelten Patienten signifikant angestiegen [8].

### **2.3.2.3 Matrixmetalloproteinase- 9**

Die Ergebnisse der Untersuchungen von Teng *et al.* (1992) beschreiben, dass das Auftreten der MMP-9 in der Gingivasulkusflüssigkeit mit dem Vorliegen und der Progression einer Parodontalerkrankung assoziiert werden kann.

Es war aufgefallen, dass Patienten ohne messbaren Attachmentverlust, welche einen nachhaltigen Therapieerfolg einer Parodontalbehandlung zeigten, signifikant geringere Konzentrationen der genannten Proteinase in deren Gingivasulkusflüssigkeit aufwiesen als parodontal erkrankte Patienten mit rezidivierendem Attachmentverlust und/ oder der Bildung eines parodontalen Abszesses. Beide Patientengruppen wiesen jedoch, verglichen mit Patienten, bei denen eine Gingivitis vorlag, signifikant erhöhte MMP-9- Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit auf [125].

Aktuellere Untersuchungen von Rai *et al.* (2008) bestätigen, dass die Konzentration der MMP-9 in der Gingivasulkusflüssigkeit in Relation zur Schwere einer parodontalen Erkrankung steht.

Sie verglichen die Konzentrationen der Matrixmetalloproteinasen in der Gingivasulkusflüssigkeit und im Speichel von 20 Patienten, welche an einer Parodontitis litten, mit denen von 18 Patienten, die das klinische Erscheinungsbild einer Gingivitis aufwiesen. 15 Probanden mit einer klinisch gesund erscheinenden Gingiva dienten als Kontrollgruppe.

Dabei wiesen die parodontal erkrankten Patienten im Vergleich zu denen mit Gingivitis und im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Spiegel der MMP-8 im Speichel und der MMP-9 in der Gingivasulkusflüssigkeit auf. Im Gegensatz dazu

wiesen Patienten mit Parodontitis die niedrigsten Konzentrationen an MMP-2 in der Gingivasulkusflüssigkeit, verglichen mit den beiden anderen Gruppen, auf.

Die erhöhten Spiegel der genannten Matrixmetalloproteinasen korrelierten mit den klinisch erhöhten Entzündungsparametern Taschen- Sondierungs- Tiefe und Blutungs- Index.

Sie weisen darauf hin, dass das Auftreten der Matrixmetalloproteinasen in der Gingivasulkusflüssigkeit bereits in den frühen Stadien einer Parodontitis erfolgt. Die Bestimmung der Konzentrationen von MMP-8 im Speichel und MMP-2 und -9 in der Gingivasulkusflüssigkeit kann demnach Hinweise auf das Vorliegen und die Aktivität einer Gingivitis oder einer parodontalen Erkrankung liefern und somit deren frühzeitige Erkennung und Behandlung ermöglichen [109].

Die Veränderungen der Spiegel der Matrixmetalloproteinasen während durch Ligaturen erzeugter experimenteller Gingivitis wurden von Lorencini *et al.* (2009) eingehend untersucht. Die maximale MMP-9- Expression erfolgte dabei fünf Tage nach Anbringung der Ligaturen. Bereits zwei Tage zuvor war die maximale enzymatische Aktivität der Proteinase messbar. Diese Veränderungen gingen mit einer Rekrutierung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten einher.

Eine immunhistochemische Untersuchung ergab, dass MMP-9 sowohl von ortständigen Zellen als auch von eingewanderten Entzündungszellen produziert wird.

Ein sofortiger Anstieg der Expression und der enzymatischen Aktivität von MMP-2, wird hingegen auf die Stimulierung ortständiger Zellen wie Fibroblasten zurückgeführt.

Es wird angenommen, dass der extrazelluläre Gewebsumbau im Zusammenhang mit dem Anstieg der Genexpression von MMP-2 und MMP-9 sowie deren erhöhter Aktivität in den entzündlich veränderten parodontalen Geweben steht [80].

In Zellkulturversuchen von Kim *et al.* (2009) mit Fibroblasten der Maus konnte gezeigt werden, dass eine Stimulation durch Interleukin- 1 $\beta$  bei gealterten Zellen im Vergleich zu jungen Zellen eine Reduktion der Level und der Aktivität der G1- Phase Zellzyklus- Proteine bewirkte.

Gleichzeitig war bei den älteren Fibroblasten die Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) induzierte Genexpression von MMP-9 erniedrigt.

Die verminderte MMP-9- Expression wurde mit dem gingivalen Umbauprozess während des Alterungsprozesses in Verbindung gebracht [67].

Patienten mit anormal verkürzten Wurzeln zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Spiegel an MMP-9 in deren Gingivasulkusflüssigkeit [7].

MMP-9 soll auch bei der Umwandlung der extrazellulären Matrix im Zuge der Zahnbewegung beteiligt sein.

Dabei reguliert der coexpressierte endogene Inhibitor der MMP-2, TIMP-2 die Aktivität der MMP-9 [105].

Andererseits belegen die Ergebnisse von *in vitro*- Versuchen mit menschlichen Fibroblasten aus Gingiva und Parodontium, dass sowohl unter kontinuierlicher als auch unter intermittierender Krafteinwirkung zwar ein Anstieg der Transkription der mRNA von MMP-1, MMP-2 sowie der mRNA der endogener Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2 zu verzeichnen ist, die mRNA für andere Proteine aber nicht infolge mechanischer Krafteinwirkung expremiert wurde, wie z.B. MMP-9 [21].

## **2.4 Unterstützende antimikrobielle Therapie mit Chlorhexidin**

### **2.4.1 Chlorhexidin**

1972 wurde erstmals von Loe *et al.* das heute als Antiseptikum bekannte Chlorhexidin (CHX) beschrieben. In deren *in vivo*- Studie konnte nach mehrmaliger täglicher Anwendung einer 0,2%igen Mundspüllösung eine Karies reduzierende Wirkung gezeigt werden [79].

Im Jahre 1977 wurde die Reduktion der im Speichel vorhandenen Bakterienspezies *Streptococcus mutans* durch eine Chlorhexidin- Spülung beschrieben [38].

Bezüglich der in der Mundhöhle häufig vorkommenden Spezies *Lactobacillus casei* zeigte Chlorhexidin hingegen keinen Einfluss [28].

Heutzutage wird Chlorhexidin in vielen Bereichen der Zahnmedizin zur unterstützenden antimikrobiellen Behandlung angewandt.

In der Endodontologie dient es beispielsweise zur Reduktion des Keimes *Enterococcus faecalis* im Wurzelkanal [57].

Im Fachgebiet der konservativen Zahnheilkunde steht es zur Kavitätendesinfektion nach Kariesexkavation zur Verfügung [4].

In der Parodontologie wird es in verschiedenen Applikationsformen unterstützend zur Parodontaltherapie zur Reduktion der Keimzahl im Speichel und im gingivalen Sulkus mit Erfolg eingesetzt [42].

Chlorhexidin wird im Rahmen der Kieferorthopädie häufig in Form eines Lackes im Bereich festsitzender Apparaturen appliziert. Durch die Reduktion der Anzahl der *Streptococcus mutans* soll jener das Risiko für die Entstehung kariöser Läsionen und die Entwicklung von gingivalen Entzündungen reduzieren [96, 97, 103, 131]

### **2.4.2 Wirkungsmechanismus des Chlorhexidin**

Chlorhexidindigluconat scheint unter den bisher bekannten in Mundspüllösungen enthaltenen antibakteriellen Substanzen die größte Effizienz zu zeigen. Insbesondere scheint aus der Anwendung des Wirkstoffs in höheren

Konzentrationen (0,2%) zu einer Gingivitis- reduzierenden und Karies- hemmenden Wirkung zuführen.

Chlorhexidin zeichnet sich durch eine hohe Substantivität aus. Die Wirkung erfolgt über eine elektrostatische Bindung des zweifach positiven Kations der Substanz an negativ geladene Oberflächen von Zähnen, Gingiva und Mukosa sowie an die Plaque selbst. Anschließend beginnt eine fraktionierte, langsame Freisetzung des Wirkstoffes am Wirkort.

CHX beeinflusst, nach Anbindung an anionische Phosphatgruppen der Bakterienzelle, die Permeabilität deren Zellwand und kann somit in das Zellinnere diffundieren. Dort angelangt bewirkt es in ausreichend hoher Konzentration osmotische Störungen der Bakterienzelle, die mit einer Ausfällung des Zytoplasmas einhergehen und damit das Absterben der Bakterienzelle bewirken. Chlorhexidin zeigt, in ausreichend hoher Konzentration angewandt, eine bakterizide Wirkung [56, 65, 112].

Die Bildung des Biofilm durch Adsorption der Bakterien an Glykoproteine des Speichels blockiert Chlorhexidin durch Anlagerung an die Carboxylgruppen der Speichelproteine.

Durch die Störung des bakteriellen Enzyms Glykosyltransferase bewirkt Chlorhexidin sowohl die Störung der Adhäsion zwischen den Bakterien selbst als auch zwischen den Bakterien und der Zahnoberfläche.

Darüber hinaus kann CHX direkt in den Glukose- Stoffwechsel der Bakterienzelle eingreifen, indem es Membran- gebundene Enzyme der Zelle inaktiviert [112].

Der antimikrobielle Effekt von Chlorhexidin beruht auf der Unterdrückung der Kolonisation der *Streptococcus mutans* innerhalb der dentalen Plaque und im Speichel [10].

Durch die Reduktion der *Streptococcus mutans* kann eine Karies- präventive [15, 147] und Gingivitis- reduzierende Wirkung angenommen werden [6, 146].

Kielbassa *et al.* (2008) gehen davon aus, dass CHX über die zuvor beschriebenen Mechanismen zu einer 45%igen Reduktion von Gingivitiden führt [65].

### 2.4.3 Applikationsformen

Chlorhexidin kann in Form von Spüllösungen, Gelen und Lacken angewendet werden [20].

Bekannt ist auch die Anwendung von CHX- haltigen Chips in der Zahnfleischtasche im Rahmen parodontaler Erkrankungen [13].

Üblicherweise wird der Wirkstoff Chlorhexidin in Form von Mundspüllösungen verabreicht und führt auch in dieser Form bei regelrechter Anwendung zu einer Verminderung von gingivalen Entzündungen [47].

Im Vergleich zu anderen Applikationsformen scheinen Mundspüllösungen aufgrund ihrer geringen Wirkstoffkonzentration und der nur kurzzeitigen Verweildauer in der Mundhöhle nur eine relativ kurze Wirkdauer aufzuweisen [116].

Anhand von Studien konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Anwendung einer Chlorhexidin- haltigen Mundspüllösung in einer Konzentration von 0,12% neben den täglichen Mundhygienemaßnahmen in einer reduzierenden Wirkung auf die Entzündung der Gingiva kieferorthopädisch behandelter Patienten resultiert [6, 26]. Es konnte eine signifikante Reduktion der bakteriellen Plaque und der entzündungsbedingten gingivalen Schwellung erzielt werden [6]. Neben einer signifikanten Reduktion des Gingiva- Index und des Plaque- Index war nach der Anwendung der 0,12%igen Mundspüllösung auch eine signifikante Verminderung der gingivalen Blutungs- Tendenz feststellbar [26].

Zhang *et al.* (2002) konnten durch experimentelle Induktion einer Gingivitis zeigen, dass die alleinige Spülung mit einer 0,12%igen Chlorhexidin- haltigen Mundspüllösung für drei Tage bei den Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe bewirken konnte, dass es nicht zur Erhöhung des Plaque- Index kam. Die Bestimmung der Flussrate der Gingivasulkusflüssigkeit sowie der Spiegel des Zytokins IL-1 $\beta$  ergab, dass, obwohl das tägliche Zähneputzen unterlassen wurde, keine Anzeichen vorlagen, welche auf eine entzündliche Veränderung der Gingiva hinwiesen [146].

Auch Türkoglu *et al.* (2009) untersuchten die Effektivität einer Chlorhexidin- haltigen Mundspüllösung bezüglich der Reduktion einer gingivalen Entzündung. 50

Probanden nahmen an der Studie teil. Die Hälfte der Patienten spülte zusätzlich zu den täglich durchgeführten Mundhygienemaßnahmen mit einer Chlorhexidin-haltigen Lösung. Zu Beginn der Untersuchung sowie vier Wochen danach erfolgte die Bestimmung der klinischen Parameter Plaque- Index, Papillen- Blutungs- Index und der Taschen- Sondierungs- Tiefen. Zusätzlich wurden Proben der Gingivasulkusflüssigkeit entnommen. Innerhalb von vier Wochen war bei der CHX-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des Plaque-Index feststellbar.

Bezüglich der Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  konnten in der Gingivasulkusflüssigkeit bei der Anwendung der Chlorhexidin- haltigen Mundspüllösung jedoch keine Veränderungen beobachtet werden [129].

Eine 0,12%ige Chlorhexidindigluconat- haltige Mundspüllösung konnte bei mit festsitzenden Apparaturen behandelten Patienten auch eine positive Wirkung auf die Zusammensetzung der subgingivalen mikrobiellen Flora aufzeigen. Anhand bakterieller Untersuchungen wurde der prozentuale Anteil der Kokken, Bazillen und Spirochäten bestimmt. Im Vergleich zur Placebo- Gruppe konnte bei der CHX-Gruppe ein signifikanter Anstieg der Kokken- Zahl, ein Rückgang der Spirochäten- Zahl und eine signifikante Reduktion der Bazillen-Zahl beobachtet werden [37].

Die einmalige subgingivale Anwendung einer 0,12%igen Chlorhexidin- haltigen Lösung bei behandelten Molaren konnte jedoch weder den Plaque- Index noch die Taschen- Sondierungs- Tiefen signifikant reduzieren [90].

Hingegen konnte die einmalige subgingivale Anwendung einer höher konzentrierten Lösung des Wirkstoffes Chlorhexidin (0,2%) bei behandelten Molaren eine signifikante Verminderung der Taschen- Sondierungs- Tiefen und einen Rückgang des Plaque- Index bewirken [14].

Die Applikation des Wirkstoffes Chlorhexidin in Form eines Gels, welches in einer Konzentration von 1,0% sieben Tage lang in Form einer Zahnpasta verwendet wurde, führte zu einer Reduktion der *Streptococcus mutans*- Anzahl in Fissuren und auf Glattflächen, nicht jedoch im Speichel und in den Approximalräumen [116].

Auch bezüglich der Entstehung von kariösen Läsionen zeigte Chlorhexidin einen konzentrationsabhängigen Einfluss.

Verschiedene Studien belegen, dass durch die Verwendung von Chlorhexidin- Gel eine durchschnittliche Kariesreduktion von 26-52% erreicht werden konnte [15].

Die tägliche Anwendung von 1,0%igem Chlorhexidin- Gel bei Kindern mit hohem Kariesrisiko bewirkte eine Reduktion des Karieszuwachses um 81% [146].

Im Gegensatz dazu schienen geringere Konzentrationen (0,5%) weder einen Einfluss auf die Plaque- Bildungs- Rate noch auf die Kariesaktivität zu haben. Sie führten lediglich zu einer tendenziellen Reduktion der *Streptococcus mutans* [40].

Chlorhexidin- haltige Lacke nehmen eine Sonderstellung bei den Applikationsformen des Wirkstoffes ein. Ihnen wird aufgrund der hohen Wirkstoffkonzentration und der langen Verweildauer am Wirkort eine besonders lang anhaltende Wirkung zugeschrieben.

Der antimikrobielle Effekt von Chlorhexidin- haltigen Lacken konnte bereits in mehreren Studien durch den Nachweis der Unterdrückung der Kolonisation der *Streptococcus mutans* im Bereich der Bänder und Brackets bestätigt werden [10, 96].

Durch deren gezielte Applikation und der exakten Dosierung können Nebenwirkungen wie beispielsweise Verfärbungen der Zähne oder Geschmacksirritationen minimiert werden [10, 39, 108].

Eine signifikante Reduktion der *Streptococcus mutans*- Anzahl konnte durch einmaliges Auftragen des Lackes Chlorzoin<sup>®</sup> erzielt werden, welcher aus 20% Chlorhexidinazetat und 40% Sumatrabenzoin bestand.

Bei 21 von 33 Patienten konnte *Streptococcus mutans* daraufhin 34,6 Wochen lang nicht mehr im Speichel nachgewiesen werden [114].

Auch andere Produktformen, wie beispielsweise der 40%ige CHX- Lack EC40<sup>®</sup>, zeigen eine signifikante Reduktion von *Streptococcus mutans* in der dentalen Plaque nach einmaliger Anwendung. Während bei einigen Probanden die Wirkung über einen Zeitraum von sechs Wochen andauerte, konnte bei anderen eine rasche Rekolonisierung des Keimes beobachtet werden [115].

Jenatschke *et al.* (2001) stellten fest, dass bei erhöhtem Kariesrisiko auch durch eine vierwöchige Applikation verschiedener hochkonzentrierter CHX- Lacke die Entstehung neuer kariöser Läsionen nicht verhindert werden konnte.

Der Vergleich zwischen Kontroll- und CHX- Gruppe zeigte, dass ein Rückgang der *Streptococcus mutans*- Anzahl lediglich vorübergehend im Anschluss an die CHX-

Applikation feststellbar war. Daraufhin, so beobachtete man, konnte eine erneute Besiedelung der Zahnoberfläche bis zum nächsten Applikationstermin acht Wochen später stattfinden [63].

Auch Chlorhexidin- haltige Chips verbleiben lange am Wirkort und zeichnen sich durch eine kontinuierliche Wirkstoffabgabe aus.

Bei Patienten, die an einer chronischen Parodontitis litten, konnte die Applikation CHX- haltiger Chips die Konzentration von MMP-8 in der Gingivasulkusflüssigkeit für den Zeitraum von sechs Monaten senken [12].

Gendron *et al.* (1999) berichten von einer konzentrationsabhängigen Inhibition der Aktivität der im Rahmen von entzündlichen Prozessen auftretenden Matrixmetalloproteinasen durch Chlorhexidin in einem *in vitro*- Experiment. Während eine vollständige Inhibition der Aktivität der MMP-9 durch eine 0,002%ige Lösung erreicht werden konnte, reichte bereits eine Konzentration von 0,0001% aus um die Aktivität der MMP-2 zu inhibieren.

MMP-2 (Gelatinase- A) und MMP-9 (Gelatinase B) wurden dabei durch APMA (*p*-aminophenylmercuric acetate) aktiviert.

Der hemmende Effekt auf die Aktivität der von getriggerten polymorphkernigen Leukozyten produzierten MMP-8 (Kollagenase 2) wurde zudem im Zellkulturversuch studiert. Die Aktivität der MMP-8 wurde bei CHX- Konzentrationen von 0,02% und 0,01% gehemmt, während bei zusätzlicher Aktivierung durch APMA die gleichen CHX- Konzentrationen deren Aktivität nur teilweise inhibieren konnten [48].

#### **2.4.4 Cervitec®**

Eine Vielzahl von Studien belegt die Wirksamkeit des 1%igen Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec® [10, 96, 108, 131].

Der Hersteller verspricht durch die Kombination der im Lack enthaltenen Wirkstoffe Chlorhexidin und Thymol einen Schutz freiliegender Wurzeloberflächen sowie eine Reduktion der bakteriellen Aktivität auf den Zahnoberflächen. Der Schutzlack soll helfen das Kariesrisiko zu senken, indem er die Anzahl der *Streptococcus mutans*

reduziert. Entzündungen der Gingiva soll vorgebeugt oder deren Therapie unterstützt werden. Es wird ein Applikationsintervall von zwölf Wochen empfohlen (Ivoclar, Vivadent AG, Schaan, FL).

Die Anzahl von *Streptococcus mutans* innerhalb dentaler Plaque konnte durch die Applikation von Cervitec® im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche einen Placebo-Lack erhalten hatte, signifikant reduziert werden.

Es wurde eine zweimonatige Applikation empfohlen um eine signifikante Reduktion der *Streptococcus mutans*- Anzahl zu erzielen [131].

Ogaard *et al.* (1997) belegten eine über zwölf Wochen andauernde signifikante Reduktion von *Streptococcus mutans* in der dentalen Plaque durch den antibakteriellen Lack Cervitec®, welcher im Bereich der festsitzenden kieferorthopädischen Apparaturen aufgebracht wurde.

Die Kontrollgruppe hatte hierbei einen fluoridhaltigen Lack (Fluorprotector®) erhalten. Bezüglich weiterer untersuchter Parameter wie Plaque- Index, gingivaler Blutungs- Index und White- Spot- Lesion- Index konnten jedoch keine Auswirkungen festgestellt werden [96].

Ogaard *et al.* (2001) beobachteten in einer weiteren Studie, dass der antibakterielle Lack Cervitec® die Zahl der *Streptococcus mutans*- Bakterien in der dentalen Plaque während der ersten 48 Wochen signifikant zu reduzieren vermochte [97].

Für ein dreimonatiges Applikationsintervall sprechen auch Studien, welche ebenfalls eine über zwölf Wochen hinweg andauernde signifikante Reduktion der *Streptococcus mutans*- Anzahl im Speichel feststellten [41].

Madlena *et al.* (2000) untersuchten die Effektivität von Cervitec® bezüglich festsitzender kieferorthopädischer Befestigungselemente im split- mouth- design. Innerhalb der dentalen Plaque von behandelten beziehungsweise mit Brackets beklebten Zähnen bewirkte die Anwendung des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec® bei einem Applikationsintervall von drei Monaten eine signifikante Reduktion der *Streptococcus mutans*- Anzahl im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe erhielt dabei einen Placebo- Lack [82].

Die Wirkung eines Chlorhexidin- haltigen Lackes scheint in Relation zur Wirkstoffkonzentration zu stehen. So konnte bei der Anwendung eines höher

konzentrierten kommerziell angebotenen Lackes (EC40<sup>®</sup>) eine ausgeprägtere bakterienreduzierende Wirkung als bei der Anwendung von Cervitec<sup>®</sup> erzielt werden. Es konnte jedoch bei beiden Produkten eine signifikante Reduktion von *Streptococcus mutans* im Speichel und auch in der approximalen Plaque nachgewiesen werden [10].

Die Anwendung des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> im Rahmen festsitzender kieferorthopädischer Behandlung wurde bei dem selben Patientengut wie in der hier vorgelegten Studie bezüglich klinischen Parameter Plaque- Index, Taschen- Sondierungs- Tiefe und Gingiva- Index untersucht.

Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe konnten zum Zeitpunkt t0 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden unterschiedlichen Befestigungselementen Band und Bracket gefunden werden. Verglichen mit der Kontrollgruppe waren lediglich während der dritten und sechsten Nachuntersuchung signifikant erhöhte Messwerte der TST und des GI bei den mit Bändern versehenen Zähnen im Gegensatz zu mit Brackets beklebten Zähnen feststellbar. Es trat jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Befestigungselementen auf, wenn der um die Hyperplasie korrigierte Wert der TST untersucht wurde. Hinsichtlich des Plaque- Index konnten zu vier Nachuntersuchungszeitpunkten (t2, t3, t5 und t6) signifikant höhere Werte bei den beklebten Zähnen gemessen werden.

Ein Vergleich der bebänderten mit den mit Brackets beklebten Zähnen innerhalb der untersuchten Gruppen (Kontrollgruppe versus Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe) zeigte, dass die Zähne, die Cervitec<sup>®</sup> erhalten hatten, signifikant geringere Werte zu nahezu allen Nachuntersuchungszeitpunkten bezüglich der klinisch erhobenen Messungen der TST, GI, PI beim Band und PI, GI beim Bracket aufwiesen [78].

Einige Autoren untersuchten den Einfluss des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> auf die Spiegel einiger Entzündungsmediatoren in der Gingivasulkusflüssigkeit mittels Enzyme- Linked- Immuno- Sorbent- Assay. Sowohl bei bebänderten als auch bei mit Brackets beklebten Zähnen konnte unter dem Einfluss des 1%igen Chlorhexidin- haltigen Lackes eine signifikante Reduktion von Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin I<sub>2</sub> und Leukotrien B<sub>4</sub> beobachtet werden.

Eine signifikante Reduktion der Spiegel von IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit konnte jedoch, verglichen mit der Placebo- Gruppe, nicht gezeigt werden. Dennoch

war ein leichter Rückgang der IL-1 $\beta$ - Konzentration nach der Anwendung von Cervitec<sup>®</sup> feststellbar [137].

### 3 Fragestellung

In der vorliegenden prospektiven und randomisierten klinischen Studie wurden die Expressionen des Entzündungsmediators Interleukin- 1 $\beta$  und der proteolytischen Enzyme Matrixmetalloproteinase- 8 und - 9 in der Gingivasulkusflüssigkeit während festsitzender kieferorthopädischer Behandlung mit verschiedenen Apparaturen untersucht.

Ziel der Arbeit war ein quantitativer Vergleich zwischen den in der Gingivasulkusflüssigkeit auftretenden Proteinen Interleukin- 1 $\beta$  und der Matrixmetalloproteinasen- 8 und - 9 bei der Anbringung von Bändern beziehungsweise von Brackets.

Zudem sollte geklärt werden, ob die Applikation eines Chlorhexidin- haltigen Lackes zu einer Veränderung der erhobenen Menge der Zytokine führt.

Zusätzlich wurde die Fragestellung erörtert, ob zwischen den ermittelten laborchemischen Parametern Korrelationen bestehen.

Auch war von Interesse, ob die während der Behandlung mit zwei verschiedenen orthodontischen Apparaturen zuvor von Limbach *et al.* (2008) klinisch bestimmten parodontalen Parameter anhand des gleichen Patientengutes der hier vorliegenden Studie mit den laborchemisch untersuchten Parametern im Zusammenhang stehen [78].

Hieraus ergaben sich folgende Fragestellungen:

Welche Auswirkungen haben unterschiedliche festsitzende kieferorthopädische Apparaturen auf die Quantität des Entzündungsmediators Interleukin-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit?

Welche Auswirkungen haben verschiedene festsitzende kieferorthopädische Apparaturen auf den Entzündungszustand des marginalen Parodontiums?

Welche Auswirkungen haben unterschiedliche festsitzende kieferorthopädische Apparaturen auf die Quantität der Matrixmetalloproteinasen- 8 und - 9 in der Gingivasulkusflüssigkeit?

Hat die Applikation des Chlorhexidin- haltigen Lacks Cervitec<sup>®</sup> einen Einfluss auf die obigen Fragestellungen?

Besteht eine Korrelation zwischen den erhobenen laborchemischen Veränderungen der Gingivasulkusflüssigkeit und den zuvor klinisch bestimmten Entzündungsparametern des Parodontiums bei der Applikation von Bändern und Brackets?

## **4 Material und Methode**

### **4.1 Patientengut**

In einer klinischen Studie wurden 40 Patienten untersucht, die kieferorthopädisch mit festsitzenden Apparaturen behandelt wurden. Unter den Patienten waren 24 Mädchen und 16 Jungen im Alter von 10 bis 14 Jahren.

Bei allen Patienten lag eine mild ausgeprägte Zahnfehlstellung vor. Alle Patienten wiesen zu Behandlungsbeginn nahezu eine Klasse I- Molarenrelation mit geringfügigen Abweichungen von maximal einer halben Prämolarenbreite auf. Es wurden ausschließlich moderate Zahnbewegungen durchgeführt.

Nach einem Aufklärungsgespräch wurde die schriftliche Einwilligung des Patienten sowie eines Erziehungsberechtigten eingeholt.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig- Maximilians- Universität München befürwortet.

Es wurden sowohl eine allgemeine als auch eine spezielle zahnärztliche Anamnese erhoben.

Eine gute Allgemeingesundheit und ein gesundes parodontales Gewebe waren obligate Voraussetzungen für die Teilnahme an der klinischen Studie.

Zudem war auch gefordert, dass keine Einnahme von Medikamenten, insbesondere eine Behandlung mit Antibiotika oder Entzündungshemmern innerhalb der letzten sechs Monate und während der gesamten Behandlungsdauer erfolgte.

Als Ausschlusskriterien galten neben schweren Allgemeinerkrankungen vor allem Zustände mit einem vorübergehend oder dauerhaft eingeschränkten Immunstatus. Insbesondere zählten hierzu die im Folgenden aufgelisteten Erkrankungen:

- angeborene oder erworbene Immundefekte
- medikamentös induzierte Immunsuppression (z.B. Cortison, Cyclosporin)
- maligne hämatologische oder lymphoproliferative Erkrankungen
- maligne Tumoren
- HIV- Infektion

- therapiebedürftige Erkrankungen mit autoimmuner Genese (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, rheumatische Erkrankungen)

Ebenso galten als Ausschlusskriterien:

- Diabetes mellitus
- angeborene oder erworbene Herzvitien
- zerebrale Krampfleiden sowie schwere sonstige neurologische oder psychische Erkrankungen
- schwere Niereninsuffizienz
- angeborene Stoffwechseldefekte oder Speicherkrankheiten
- systemische Infektionskrankheiten
- angeborene oder erworbene hämorrhagische Diathesen

## **4.2 Auswahl und Applikation**

Die Studie wurde als randomisierte prospektive klinische Untersuchung im split-mouth- design angelegt.

320 erste und zweite Prämolaren des Ober- und Unterkiefers, die im split- mouth- design sowohl mit Bändern als auch mit Brackets bewegt wurden, standen im Mittelpunkt dieser Untersuchung.

Dabei wurden je zwei Prämolaren mit einem Bracket und die kontralateralen Prämolaren mit einem Band versorgt. Die Entscheidung bezüglich der Anwendung von Brackets oder Bändern in den jeweiligen Quadranten erfolgte mittels Losverfahren.

Die Applikation der Prämolarenbänder (Ormco AG; Zürich, CH) erfolgte mit dem lighthärtenden, fluoridabgebenden Kompomer Ultra Band- Lok™ “Blue“ (Reliance Orthodontic Products, Inc.; Itasca, USA).

Die Metallbrackets Nu-Edge<sup>®</sup> Low Nickel Brackets (TP Orthodontics, Inc.; La Porte, USA) wurden mit dem lichthärtenden Komposit Transbond™ XT (3M Unitek; Monrovia, USA) befestigt.

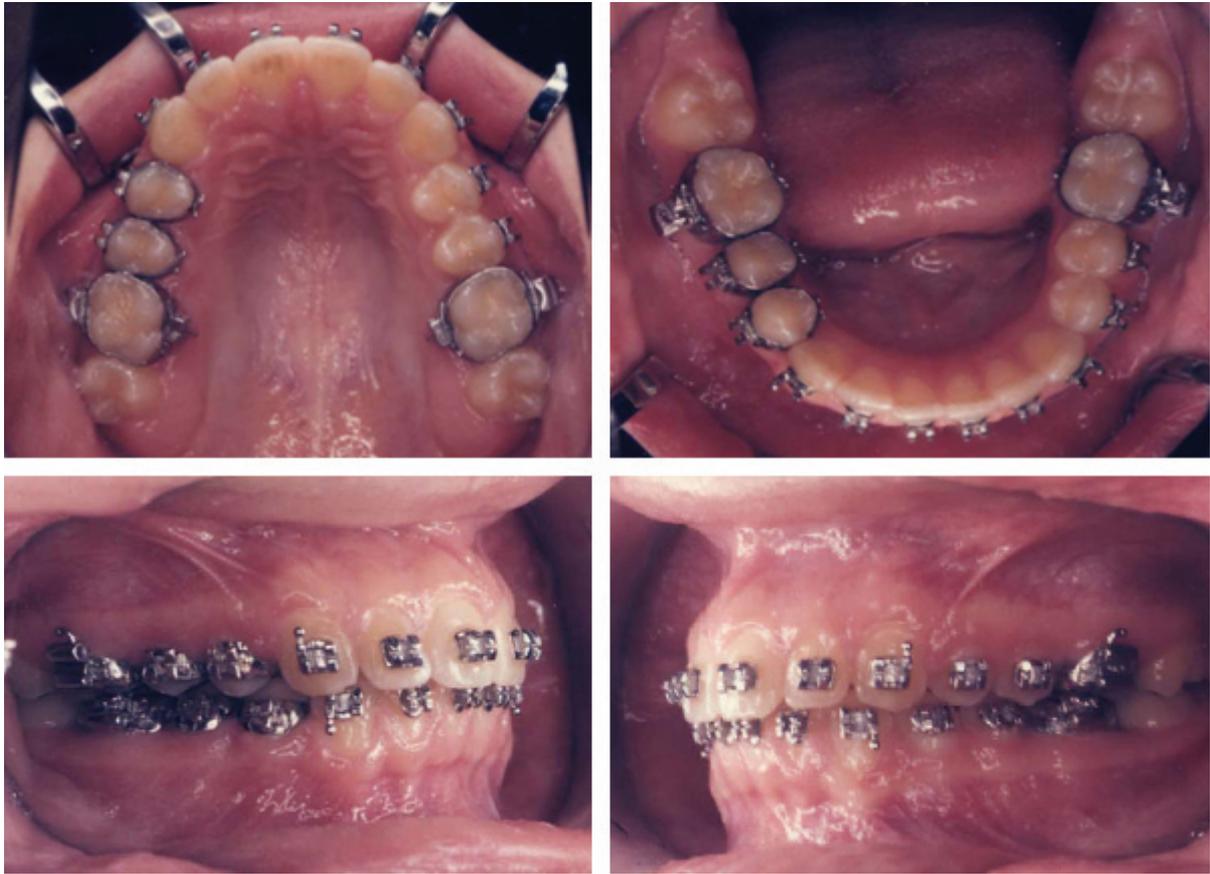


Abb.1: Im split- mouth- design angebrachte Befestigungselemente in Ober- und Unterkiefer: rechte Seite mit Bändern, linke Seite mit Brackets.

Beim Bekleben der Zähne mit Brackets und beim Einsetzen der Bänder wurde strengstens darauf geachtet jegliches überschüssiges Befestigungsmaterial zu entfernen.

Das Einligieren der Bögen wurde in allen Fällen mit Gummiligaturen bewerkstelligt. Diese wurden bei jeder Nachuntersuchung, d.h. alle vier Wochen erneuert.

Alle Probanden erhielten am Tag der Eingliederung (t<sub>0</sub>) eine professionelle Zahnreinigung und Mundhygieneinstruktionen. Die häusliche Reinigung sollte mit der modifizierten BASS- Technik, fluoridierter Zahnpasta und mit Interdentalbürstchen erfolgen.

Bei 20 Patienten (n=20) wurde zusätzlich der Chlorhexidin- Lack Cervitec<sup>®</sup> (Cervitec<sup>®</sup>, Ivoclar Vivadent; Schaan, Liechtenstein) entsprechend der Herstellerangaben direkt nach Anbringung der festsitzenden Apparaturen (Untersuchungszeitpunkt t0), sowie jeweils nach 12 (t3) und 24 (t6) Wochen in einer standardisierten Menge von 0,05ml appliziert.

Die im Sinne der antimikrobiellen Unterstützung klinisch wirksamen Inhaltsstoffe Chlorhexidindiacetat und Thymol sind in Cervitec<sup>®</sup> in einer Konzentration von 1% enthalten. Polyvinylbutyral ist in einer Konzentration von 10% vorhanden. Außerdem enthält der Lack Ethanol und Ethylacetat als Hilfsstoffe.

Die Applikation des Lackes wurde nach einer gründlichen mechanischen Reinigung der zu behandelnden Oberflächen mittels Polierbürstchen und der Polierpaste Depurdent<sup>®</sup> (Dr. Wild & Co. AG; Basel, CH) nach absoluter Trockenlegung mittels Luftbläser und Watterollen durchgeführt.

Das Aufbringen einer dünnen Schicht des Cervitec<sup>®</sup>- Lackes um die kieferorthopädischen Befestigungselemente herum wurde mit Hilfe des hierfür konzipierten Applikationsinstrumentes Vivabrush<sup>®</sup> (Ivoclar Vivadent; Schaan, Liechtenstein) durchgeführt.

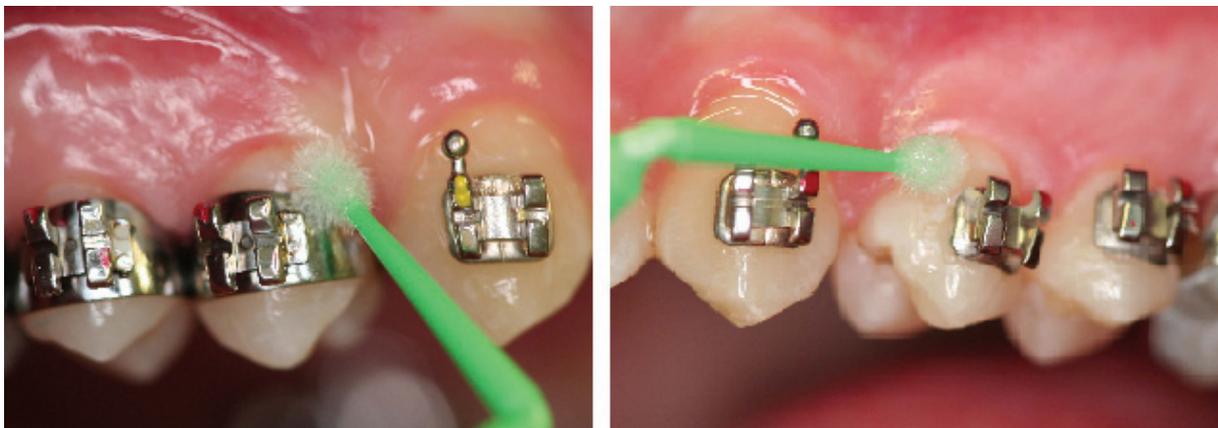


Abb. 2: Die Applikation des Cervitec<sup>®</sup>- Lackes mit dem Vivabrush<sup>®</sup>

Nach dem Aufbringen um die Bänder und Brackets erfolgte ein vorsichtiges Verblasen des Cervitec<sup>®</sup>- Lackes. Nach einer Wartezeit von 30 Sekunden wurden die Watterollen wieder entfernt.

Die Anweisungen für die Patienten bezüglich ihres weiteren Verhaltens beinhalteten ein temporäres Gebot der Zurückhaltung bei der Nahrungsaufnahme.

Die Applikation des Lackes wurde jeweils nach zwölf Wochen (t3 und t6) erneut in der gleichen Weise durchgeführt (Abb. 3).

Zeitpunkt	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Wochen	0	1	2	3	4	5	6
Cervitec®							

Abb. 3: Applikationsschema für den Cervitec®- Lack

### 4.3 Klinische Parameter

In einer zuvor durchgeführten klinischen Studie mit den gleichen Patientengut der hier vorgelegten Studie erfolgte zum Untersuchungszeitpunkt t0 sowie jeweils alle vier Wochen der sechsmonatigen Studie die Erhebung der Taschensondierungstiefen (TST), des Gingiva- Index (GI) und des Plaque- Index (PI) nach Löe und Silness [78].

### 4.4 Entnahme der Gingivasulkusflüssigkeit

In der vorliegenden Studie wurde sowohl vor der Applikation der Befestigungselemente (t0) als auch nach jeweils nach 4 (t1), 8 (t2), 12 (t3), 16 (t4), 20 (t5) und 24 (t6) Wochen Gingivasulkusflüssigkeit aus der Zahnfleischfurche der behandelten bzw. mit Brackets beklebten zweiten Prämolaren entnommen.

Dabei bediente man sich der Methode von Offenbacher [94].

Nach sorgfältiger Trockenlegung wurde mittels steriler Papierspitzen (Periopaper, Harco, Tustin, CA, USA) Flüssigkeit aus dem gingivalen Sulkus der entsprechenden Zähne entnommen. Dazu wurden die sterilen Papierspitzen 1mm tief in den gingivalen Sulkus eingebracht und dort 30 Sekunden belassen.

Unmittelbar nach der Entnahme wurden die Papierspitzen zusammen mit 200 µl TE-Puffer (TE Buffer, Bio- Rad; Hercules, CA, USA) in ein steriles Polypropylengefäß eingebracht. Anschließend wurden die Proben in flüssigem Stickstoff bei -196°C gelagert.

## **4.5 Durchführung der Messungen**

### **4.5.1 Gesamtproteinbestimmung**

Die Gesamtproteinmenge wurde mit Hilfe der Methode nach *Bradford* bestimmt [23] (QuickStart Bradford Protein Assay, Bio- Rad; Hercules, CA, USA).

Bei dieser handelt es sich um eine äußerst empfindliche quantitative Färbemethode. Bei der Anwesenheit von Proteinen in der Probe verschiebt sich das Absorptionsmaximum des im Assay enthaltenen blauen Säurefarbstoffes Coomassie- Brilliantblau G250 von 465 nm zu 595 nm Wellenlänge. Es stellt sich ein Farbumschlag von braun nach blau ein. Die aus dem Farbstoff Ethanol und Phosphorsäure bestehende Stammlösung wird in einem Verhältnis von 20 bis 50 zu 1 zur Proben- Lösung hinzugegeben. Nach 10 min Inkubation bei Raumtemperatur kann mit der Messung der Absorption bei 595 nm Wellenlänge begonnen werden. Neben der Stammlösung enthält das Bradford Assay Protein- Standard- Lösungen bekannter Konzentrationen, die aus bovinem Serum- Albumin gewonnen wurden. Durch Erstellen einer Standardreihe mit den Standardlösungen in aufsteigenden Konzentrationen kann nach der photometrischen Analyse mit Hilfe einer entsprechenden Software eine Standardkurve erstellt werden. Diese dient der Errechnung der ermittelten Konzentrationen durch die gemessenen photometrischen Werte.

Bei der hier vorliegenden Arbeit wurden für jede Standard- Lösung sowie für jede Proben- Lösung stets Doppelbestimmungen durchgeführt um mögliche Ungenauigkeiten beim Pipettiervorgang auszumitteln.

Das Tragen eines Mundschutzes war von besonderer Bedeutung um die Platte während des Verfahrens nicht mit im Speichel vorhandenen Proteinen zu kontaminieren. Es wurde ein Verhältnis von 50 zu 1 zwischen der Stamm- Lösung und der Proben- Lösung gewählt.

Die hier ausgewählte Methode der Gesamtproteinbestimmung gilt als sehr sensitiv und ermöglicht die Bestimmung sehr geringer Proteinmengen, im Bereich von 1,25 bis 25 Mikrogramm pro Milliliter ( $\mu\text{g/ml}$ ).

In die 95 Reaktionsfelder der Platte wurden jeweils 250 $\mu\text{l}$  der mitgelieferten Stamm- Flüssigkeit hineingegeben. Wie in vorherigen Abschnitten beschrieben war es zunächst erforderlich eine Standardreihe anzulegen. Dazu gab man in die ersten beiden Reihen der Platte die im Assay enthaltenen Standard- Lösungen bekannter Konzentrationen von 2,0 bis 0,125 mg/ml in absteigender Reihenfolge in die entsprechenden Reaktionsfelder S1 bis S8 (siehe Abbildung 4). Die Stammflüssigkeit diente als Referenzlösung ohne Protein.

In jedes Reaktionsfeld wurden jeweils 5 $\mu\text{l}$  der Probenlösung mit einer separaten sterilen Pipettierspitze eingebracht und durch Auf- und Abpipettieren gut mit der Stamm- Lösung vermischt. Dabei wurde darauf geachtet die Erzeugung von Luftblasen zu vermeiden, da jene die anschließende photometrische Messung störend beeinflussen könnten.

Die photometrische Messung wurde mit Hilfe eines Photometers (Varioskan Flash, Thermo Fisher Scientific Inc. MA, USA) sowie entsprechender Software (SkanIt<sup>®</sup>, Thermo Fisher Scientific Inc. MA, USA) durchgeführt.

Bei Abweichungen von mehr als 50  $\mu\text{g/ml}$  innerhalb der Doppelbestimmungen wurde das Verfahren für die betroffene Probe wiederholt.

S1	S1	P1	P1	P9	P9	P17	P17	P25	P25	P33	P33
S2	S2	P2	P2	P10	P10	P18	P18	P26	P26	P34	P34
S3	S3	P3	P3	P11	P11	P19	P19	P27	P27	P35	P35
S4	S4	P4	P4	P12	P12	P20	P20	P28	P28	P36	P36
S5	S5	P5	P5	P13	P13	P21	P21	P29	P29	P37	P37
S6	S6	P6	P6	P14	P14	P22	P22	P30	P30	P38	P38
S7	S7	P7	P7	P15	P15	P23	P23	P31	P31	P39	P39
S8	S8	P8	P8	P16	P16	P24	P24	P32	P32	P40	P40

Abb. 4: Angelegtes Pippetierschema für das Bradford Protein Assay Standard-Felder (S), Proben- Felder (P), jeweils in Doppelbestimmung.



Abb. 5: Reaktionsplatte nach Zugabe der Stammlösung des Bradford- Assay.



Abb. 6: Bradford- Assay nach Zugabe der Standardlösungen und der Proben entsprechend des Pipettierschemas (siehe Abb. 4).

#### 4.5.2 Bestimmung der IL-1 $\beta$ - Konzentration

Die Menge des Entzündungsmediators Interleukin- 1 $\beta$  in der entnommenen Gingivasulkusflüssigkeit wurde mittels der quantitativen Enzym- gekoppelten immunologischen Untersuchungstechnik ELISA bestimmt (Quantikine, R&D Systems Inc.; Minneapolis, MN, USA).

Das erstmals 1971 durch Engvall und Perlman aufgezeigte Verfahren bedient sich einer Antigen- Antikörper- Reaktion, wobei der Amplifikator eine durch ein Enzym katalysierte Chromogenumwandlung ist [81].

Es werden meist 96-Loch- Platten verwendet, deren Reaktionsfelder zuvor mit spezifischen monoklonalen Antikörpern gegen das gesuchte Protein beschickt wurden. Jene Antikörper haften auf dem Plattenboden. Die Standard bzw. die Proben-Lösungen werden in die Reaktionsfelder pipettiert, wobei das zu bestimmende Protein der Probe als Antigen an die Antikörper der Platte gebunden wird. Ungebundene Proteine werden schließlich ausgewaschen. Im nächsten

Arbeitsschritt wird ein Enzym- gebundener polyklonaler spezifischer Antikörper gegen das gesuchte Protein hinzugegeben. Nach Auswaschen der ungebundenen Antikörper- Enzym- Reagenzien wird eine Substrat- Lösung hinzugefügt. Daraufhin stellt sich ein der Proteinkonzentration entsprechender Farbumschlag ein. Durch die Zugabe der Stopp- Lösung wird eine weitere überschießende Farbreaktion verhindert, bevor mit der photometrischen Messung begonnen werden kann (Quantikine, R&D Systems Inc.; Minneapolis, MN, USA).

Bei der Untersuchung der Proben wurde entsprechend der Anleitung vorgegangen. Laut Herstellerangaben ermöglicht das hier ausgewählte Verfahren die Bestimmung von IL-1 $\beta$ - Konzentrationen von weniger als 1 Picogramm pro Milliliter (pg/ml).

Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt. Das Tragen eines Mundschutzes war obligat.

Alle Reagenzien wurden auf Raumtemperatur gebracht.

Um die Gingivasulkusflüssigkeit aus den Papierspitzen zu extrahieren, zentrifugierte man die in der Pufferlösung gelagerten Papierspitzen zunächst zwei Minuten lang bei 20 000 U/min.

Zur Herstellung der Standard- Lösung wurden 5ml Kalibrator- Verdünnungs- Lösung (RD6C) zu dem im Kit ebenfalls enthaltenen Standard- Pulver einpipettiert, leicht geschwenkt und 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gab man von der Kalibrator- Verdünnungs- Lösung jeweils 400 $\mu$ l in 40 entsprechend der Proben beschriftete Eppendorf- Röhrchen. Daraufhin wurden 50 $\mu$ l jeder Probe in das entsprechende Behältnis einpipettiert, was einer Verdünnung von 1 zu 8 entsprach.

Zur Erstellung der Standardkurve wurden sechs leere Eppendorf- Röhrchen nummeriert und mit jeweils 500 $\mu$ l Kalibrator- Verdünnungs- Lösung RD6C beschickt. Die unverdünnte IL-1 $\beta$ - Standard- Lösung diente mit einer Konzentration von 250 pg/ml als der höchste Standard. Mit dieser wurde eine Verdünnungsreihe erstellt, indem dem unverdünnten Standard 500 $\mu$ l entnommen und in das Eppendorf- Gefäß mit der Nummer 1 pipettiert wurde. Nach sorgfältigem Rütteln entnahm man von Gefäß 1 500 $\mu$ l und pipettierte es in das Gefäß mit der Nummer 2. Entsprechend der Abbildung 7 wurde die Erstellung der Standardreihe fortgesetzt. Die Kalibrator- Verdünnungs-Lösung RD6C diente als Referenzlösung ohne Protein.

Die mit Antikörpern beschickte ELISA- Platte wurde vorbereitet. Dazu pipettierte man zunächst in jedes Reaktionsfeld der Platte 50µl der Proben- Verdünnungs-Lösung, welche vorher gut gevortext wurde.

Danach wurden entsprechend des zuvor angelegten Pipettierschemas 200µl Standard- Reagenzien bzw. Proben in die Reaktionsfelder gegeben. Nach dem Abdecken der Platte mit einer Schutzfolie folgte eine Inkubationszeit von zwei Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Platte dreimal mit jeweils 400 µl Waschpuffer pro Reaktionsfeld gewaschen, wobei das Waschmittel nach jedem Waschgang aspiriert wurde.

Sogleich fügte man in jedes Reaktionsfeld 200µl Konjugat- Lösung hinzu und inkubierte die Platte eine Stunde lang. Nach Ablauf der Inkubationszeit erhielt jedes der Reaktionsfelder 200µl Substrat- Lösung (Farbreagenz A+ Farbreagenz B) und die Platte wurde 20 Minuten unter Lichtausschluss inkubiert.

Abschließend pipettierte man 50µl Stopp- Lösung in jedes Reaktionsfeld, wobei die Lösungen im Reaktionsfeld mit einer Pipette gut durchgemischt wurden.

Die photometrische Messung erfolgte mit entsprechendem Photometer (Varioskan Flash, Thermo Fisher Scientific Inc. MA, USA) und der zugehörigen Software (SkanIt<sup>®</sup>, Thermo Fisher Scientific Inc. MA, USA).

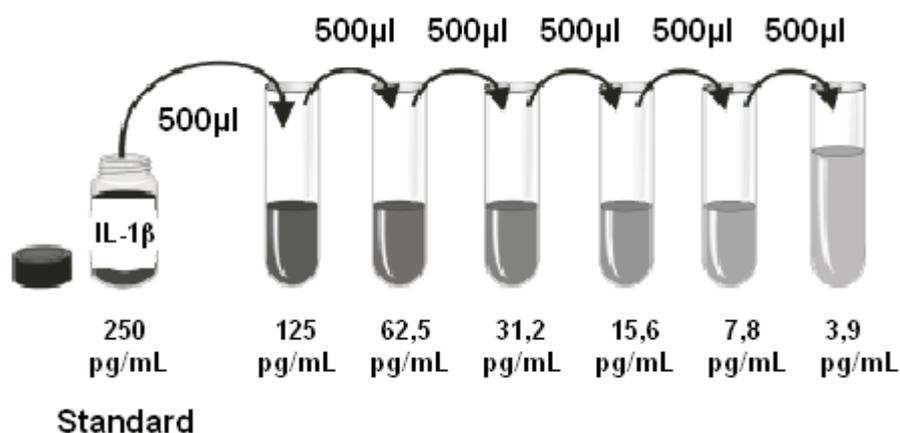


Abb. 7: Erstellen einer Standardreihe im Rahmen des ELISA

### 4.5.3 Bestimmung der Konzentrationen der MMP-8 und MMP-9

Die Mengen der Matrixmetalloproteinase -8 und -9 wurden mit einem immunofluorometrischen Verfahren bestimmt, mit welchem es möglich ist gleichzeitig die Konzentrationen verschiedener Proteine innerhalb einer Probe zu bestimmen (Human MMP MultiAnalyte Profiling Base Kit und Human MMP-1 Kit, Fluorokine MAP, R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA).

Dabei werden farbige Mikropartikel verwendet, an die spezifische Antikörper gegen das gesuchte Protein gebunden sind. In die 96-Loch-Platte werden die Mikropartikel, die Standard-Lösungen und die Proben-Lösungen in die Reaktionsfelder einpipettiert. Nach Bindung der Proteine an die entsprechenden Mikropartikel werden alle nicht gebundenen Substanzen ausgewaschen.

Danach erfolgt die Zugabe ungebundener, biotinierter Antikörper gegen das gesuchte Protein. Nach einem weiteren Waschvorgang zur Entfernung ungebundener Substanzen wird Streptavidin-Phycoerythrin-Konjugatlösung (Streptavidin-PE) in die Reaktionsfelder pipettiert. Streptavidin-PE bindet schließlich die biotinierten Antikörper. Ein letzter Waschvorgang entfernt ungebundenes Streptavidin-PE. Die Mikropartikel werden in Puffer gelöst und mit dem Luminex<sup>®</sup>-Analysegerät und entsprechender Software (Luminex<sup>®</sup> 100<sup>™</sup> IS-System, Luminex<sup>®</sup> 100 IS 2.3, x MAP-Technologie, Texas, USA) gelesen. Dabei bestimmen Mikropartikel-spezifische Laser, je nach Voreinstellung anhand des vom Mikropartikel ausgesandten Unterscheidungssignals, welche Proteine analysiert werden sollen. Ein anderer Laser bestimmt die Größe des vom Phycoerythrin erzeugten Detektionssignals, welches direkt proportional zu der Menge des gesuchten Proteins ist.

Einige Autoren bedienen sich bereits dieses Verfahrens zur Bestimmung von Matrixmetalloproteinase in der Gingivasulkusflüssigkeit und berichten von positiven Ergebnissen [8, 60, 68].

Die Methode der gleichzeitigen immunofluorometrischen Protein-Bestimmung soll eine genaue, jedoch kostenintensive Alternative zur Methode des ELISA darstellen [76].

Munjal *et al.* (2007) sprechen dem quantitativen immunofluorometrischen Verfahren bezüglich der untersuchten MMP-8-Konzentrationen eine gute Übereinstimmung mit

der etablierten Methode des ELISA zu. Die Ergebnisse 34 untersuchter Proben der Gingivasulkusflüssigkeit von Patientengruppen mit gesunder Gingiva, Gingivitis und Parodontitis zeigten sehr ähnliche MMP-8- Level bezüglich der verglichenen Verfahren [92].

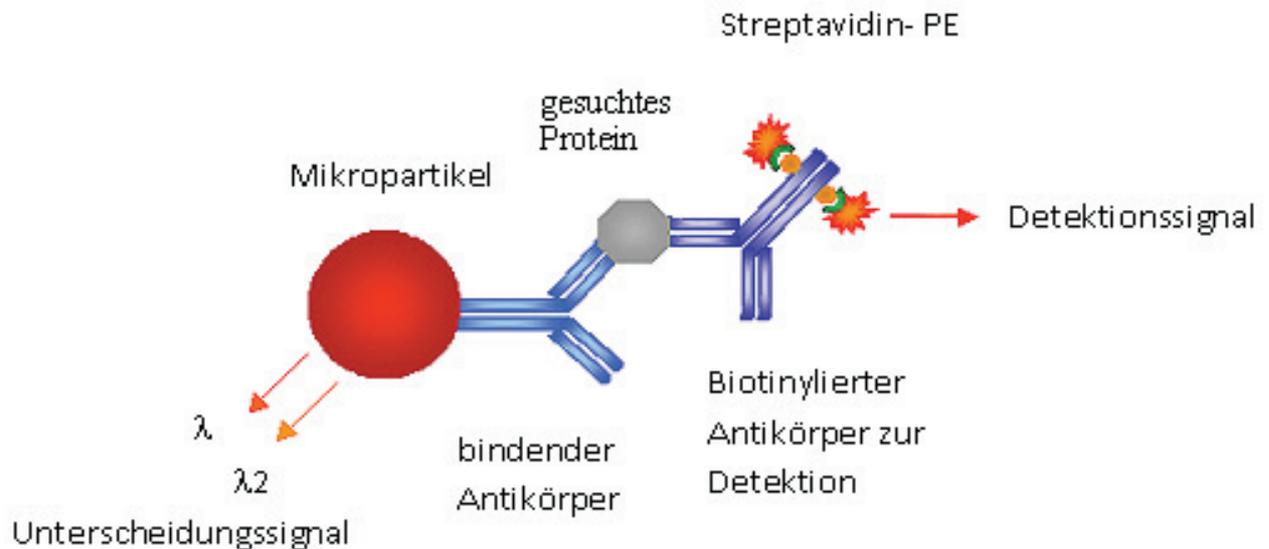


Abb. 8: Prinzip des Luminex®- Assays

Laut den Angaben des Herstellers ermöglicht das ausgewählte Verfahren die Bestimmung von Konzentrationen im Bereich von Picogramm pro Milliliter (pg/ml).

Bezüglich der geringsten bestimmaren MMP-8- Konzentrationen wird vom Hersteller ein Bereich von 5,1- 12,5 pg/ml angegeben.

Bei der MMP-9- Konzentration handelt es sich dabei um einen Bereich von 5,3- 11,0 pg/ml.

Es wurde entsprechend der Anleitung vorgegangen.

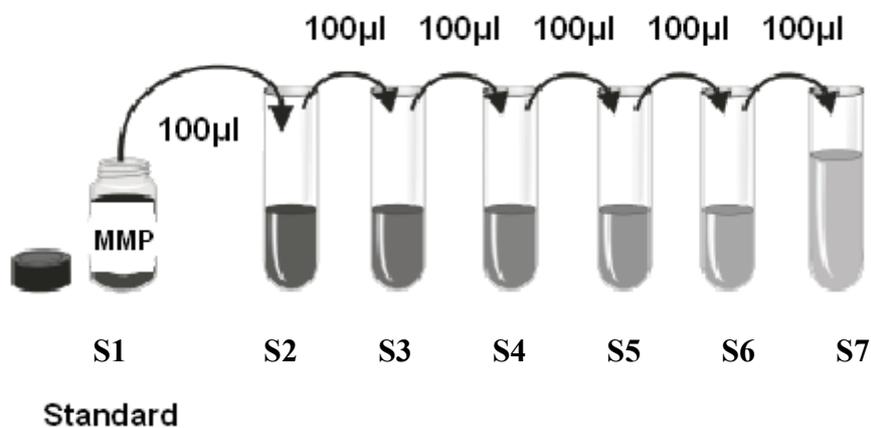
Bei der Durchführung der Messungen war von besonderer Bedeutung die Arbeit stets in gut abgedunkelten Räumen durchzuführen. Auch die Mikroplatte und sämtliche der lichtempfindlichen Reagenzien wurden mit Alufolie abgedeckt.

Zunächst wurden alle Reagenzien auf Raumtemperatur gebracht.

Zur Herstellung der Standard- Lösung gab man jeweils 1000 µl Kalibrator- verdünnungs- Lösung in das entsprechende Standard- Pulver der Matrixmetalloproteinase- 8 und 9. Danach wurden die Lösungen 15 min inkubiert.

Für die Erstellung der jeweiligen Standardkurve mit Hilfe einer Verdünnungsreihe wurden je sieben Eppendorf- Gefäße mit je 200 µl Kalibrator- Verdünnungs- Lösung versehen.

Für jedes der verschiedenen Matrixmetalloproteinase wurde eine separate Verdünnungsreihe erstellt. Durch Zugabe von 100 µl der Standard- Lösung in das Reagenzgefäß 2 wurde die Standard- Lösung mit dem zweithöchsten Referenzwert erstellt. Anschließend vortexte man das Gefäß 2, bevor die Erstellung der Verdünnungsreihe fortgesetzt wurde, indem man von Gefäß 2 100 µl entnahm und in Gefäß 3 pipettierte. Entsprechend wurde mit den Gefäßen 4 bis 6 fortgefahren. Die Kalibrator- Verdünnungs- Lösung selbst diente als Referenzlösung ohne Protein.



pg/mL	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
MMP-8	62000	31000	15500	7750	3875	1937,50	968,75
MMP-9	19000	9500	4750	2375	1187,50	593,75	296,88

Abb. 9: Erstellen von Verdünnungsreihen für die Bestimmung der Konzentrationen der MMP-8 und MMP-9

Im folgenden Arbeitsschritt wurde die Mikroplatte vorbereitet, indem in jedes der Reaktionsfelder 100 µl Waschpuffer pipettiert wurde.

Die im Kit enthaltene Waschpuffer- Flüssigkeit wurde zuvor mit 480 µl deionisiertem Wasser in Lösung gebracht. Die Platte wurde nun zur Optimierung des Waschvorganges 30 Sekunden lang unter Kontakt zur Tischplatte manuell rotiert (ca. 2U/Sek.). Anschließend wurde der Waschpuffer dreimal bei einem Unterdruck von 8-10 bar von der Unterseite der Platte aus den Reaktionsfeldern abgesaugt. Die restliche überschüssige Flüssigkeit wurde durch Drücken der Reaktionsplatte auf einen Stapel Papierhandtücher entfernt.

Die Verdünnung der Proben- Flüssigkeit wurde in einer Vorlegplatte vorgenommen. Um ein Probenvolumen von 50 Mikrolitern pro Reaktionsgefäß zu gewährleisten, wurden 120 Mikroliter verdünnte Proben- Flüssigkeit hergestellt. Davon waren 117,6 µl Kalibrator-Verdünnungs-Flüssigkeit und 2,4 µl Proben-Flüssigkeit, was einer Verdünnung von einem Teil Probe zu 49 Teilen Kalibrator- Verdünnungs- Flüssigkeit entsprach.

Die im Kit enthaltenen Mikropartikel wurden zwei Minuten in ein Ultraschallbad gegeben, um eventuell vorhandene Aggregate der Mikropartikel untereinander aufzulösen.

Anschließend wurden jeweils für MMP-8 und MMP-9 5000 µl Mikropartikel-Verdünnungs- Lösung in die dafür vorgesehenen Mischflaschen gegeben. Die so vorbereiteten Mikropartikel- Mischungen, welche zuvor gevortext wurden, wurden 30 Sekunden zentrifugiert und erneut gevortext. Von den Mischungen der Mikropartikel wurden jeweils 50 µl in jedes Reaktionsfeld einpipettiert und die Platte anschließend auf einem Schüttler bei 500 rpm +/-50rpm zwei Stunden inkubiert.

Nach dem Absaugen der Platte wurde diese erneut dreimal gewaschen. Dazu wurden 100 µl Waschpuffer in jedes Reaktionsfeld gegeben, 30 Sekunden rotiert und wiederum dreimal abgesaugt sowie die restliche Feuchtigkeit mit Tüchern entfernt.

Die Vorbereitung der Antikörper erfolgte durch Vortexen des Fläschchens, durch anschließende Zentrifugation für 30 Sekunden und durch erneutes Vortexen.

Von den jeweiligen Antikörpern werden je 50 µl zur Antikörper- Verdünnungs- Lösung hinzugeben und gemischt.

Von den Antikörper- Lösungen wurden anschließend in jedes Reaktionsfeld 50 µl einpipettiert und auf dem Schüttler bei 500 rpm +/- 50rpm eine Stunde lang inkubiert. Nach drei erneuten Waschvorgängen wurden in jedes Reaktionsfeld 100 µl Waschpuffer einpipettiert und zwei Minuten auf dem Schüttler inkubiert.

Die fertige Platte wurde innerhalb von 90 Minuten mit Hilfe des Luminex- Gerätes gelesen.

## 4.6 Statistische Analyse

Sämtliche erhobenen Werte wurden in eine hierfür angelegte Excel- Datenbank eingegeben. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS (SPSS Version 12.0, SPSS Inc.; Chicago, USA).

Hierbei wurde zuerst mit dem Kolmogorov- Smirnov- Test ( $p > 0,05$ ) das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht und die Varianzhomogenität mit dem Levene- Test ( $p < 0,1$ ) überprüft.

Da durchwegs eine signifikante Verletzung der Normalverteilungsannahme nachzuweisen war, wurde auf nicht parametrische statistische Verfahren zurückgegriffen.

Die abhängigen Werte wurden dabei einer Analyse mit dem Wilcoxon- Test unterzogen, während die unabhängigen mit dem Mann- Whitney- U- Test analysiert wurden.

Eine einfaktorielle Varianzanalyse wurde durchgeführt (ANOVA,  $p < 0,05$ ) und Gruppenunterschiede konnten mit dem Post- hoc- Tukey- Test erfasst werden. Die Verifizierung des ANOVA- Resultates erfolgte bei nicht bestehender Varianzhomogenität mit Hilfe des Kruskal- Wallis- Tests.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgesetzt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Laborchemische Parameter in der Kontrollgruppe

#### 5.1.1 IL-1 $\beta$ in der Kontrollgruppe

IL-1 $\beta$ Band	Kontrollgruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	794,44 <sup>A</sup>	960,97 <sup>A</sup>	1440,86 <sup>AB</sup>	1614,47 <sup>AB</sup>	1922,70 <sup>AB</sup>	2422,32 <sup>B</sup>	2461,64 <sup>B</sup>
SD	636,07	557,27	1137,94	716,16	1261,60	1775,92	2130,23
Levene	0,0001						
ANOVA	0,0001						
KW	0,0001						

Tab. 1: Verlauf der Konzentrationen von IL-1 $\beta$  an den Zähnen mit Bändern (Kontrollgruppe)

IL-1 $\beta$ Bracket	Kontrollgruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	860,79 <sup>A</sup>	1101,62 <sup>A</sup>	1427,78 <sup>A</sup>	943,74 <sup>A</sup>	1131,07 <sup>A</sup>	1393,80 <sup>A</sup>	1275,02 <sup>A</sup>
SD	790,56	745,55	1759,56	561,71	1078,40	1269,19	922,07
Levene	0,032						
ANOVA	0,463						
KW	0,335						

Tab. 2: Verlauf der Konzentrationen von IL-1 $\beta$  an den Zähnen mit Brackets (Kontrollgruppe)

Innerhalb der Kontrollgruppe war durch den Post- hoc- Turkey- Test ersichtlich, dass bei behandelten Zähnen ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten t0, t1 und t5, t6 vorlag. Diese Beobachtung wurde durch den ANOVA- Test verdeutlicht und durch den Kruskal- Wallis- Test bestätigt ( $p < 0,05$ ).

Trotz fehlender Signifikanz zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t1 und t2, t3, t4 konnte ein direkter Vergleich der Mittelwerte einen stetigen Anstieg der IL-1 $\beta$ -Konzentrationen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten bei den mit Bändern versehenen Zähnen zeigen. Die geringen mittleren Standardabweichungen

untermauerten diese Beobachtung zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Zur sechsten Nachuntersuchung wurden schließlich maximale mittlere IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei den behandelten Zähnen erreicht.

Bei der Applikation von Brackets in der Kontrollgruppe war im Verlauf der Untersuchung kein signifikanter Unterschied der mittleren Konzentrationen von Interleukin- 1 $\beta$  zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten nachweisbar, wie die Zugehörigkeit zur identischen homologen Untergruppe (A) des Post- hoc- Turkey- Test verdeutlichte. Der ANOVA- Test bestätigte dieses Ergebnis ( $p > 0,05$ ).

Bei den mit Brackets versehenen Zähnen konnte jedoch ein direkter Vergleich der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 sowie t1 und t2 einen Anstieg der Konzentrationen an Interleukin- 1 $\beta$  zeigen. Die Betrachtung der entsprechend geringen mittleren Standardabweichungen bei t0 und t1 bestätigte diese Beobachtung.

Zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t2 und t3 war eine Abnahme der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentration zu verzeichnen. Zwischen den Zeitpunkten t3 und t4 sowie zwischen t4 und t5 konnte ein Anstieg und zwischen t5 und t6 eine geringe Abnahme der mittleren Konzentration des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  festgestellt werden.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich jedoch, wie schon erwähnt, statistisch nicht.

Der mittelwertig höchste Wert an IL-1 $\beta$  zeigte sich bei den mit Brackets versorgten Zähnen zu t2.

K	t	Band			Bracket		P
		Mean	SD		Mean	SD	
IL-1 $\beta$	0	794,44	636,07	=	860,79	790,56	0,438
	1	960,97	557,27	=	1101,62	745,55	0,761
	2	1440,86	1137,94	=	1427,78	1759,56	0,800
	3	1614,47	716,16	>	943,74	561,71	0,001
	4	1922,70	1261,60	>	1131,07	1078,40	0,001
	5	2422,32	1775,92	>	1393,80	1269,19	0,002
	6	2461,64	2130,23	>	1275,02	922,07	0,006

Tab. 3: Vergleich der Konzentrationen von IL-1 $\beta$  Band vs. Bracket (Kontrollgruppe)

Der Vergleich zwischen den beiden Befestigungselementen zeigte bis zur dritten Nachuntersuchung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der mittleren IL-1 $\beta$ -Konzentrationen. Ab der dritten Nachuntersuchung (t3) wiesen die Zähne mit Bändern statistisch signifikant höhere Mittelwerte der Konzentrationen an Interleukin-1 $\beta$  auf als die mit Brackets versehenen Zähne ( $p < 0,05$ ).

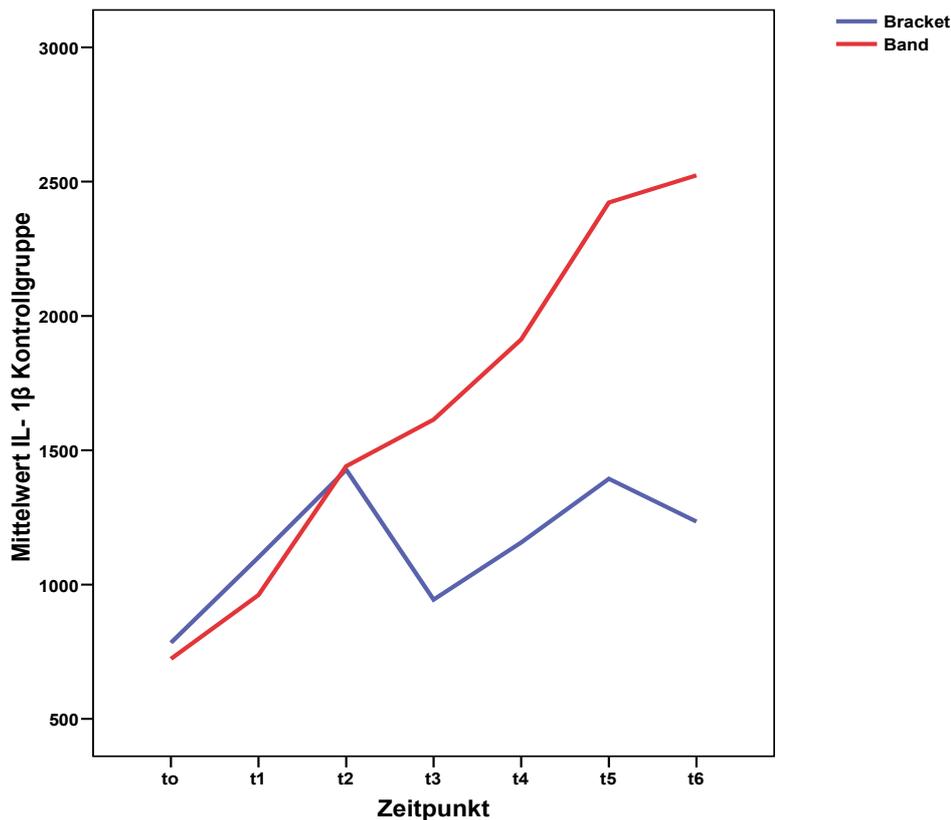


Abb. 10: IL-1 $\beta$ - Konzentrationen für Bänder und Brackets in der Kontrollgruppe

Abbildung 10 zeigt, dass bei den mit Bändern versehenen Zähnen im Laufe des Untersuchungszeitraumes ein stetiger Anstieg der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen stattfand.

In der Kontrollgruppe konnte bei den beiden unterschiedlichen Befestigungselementen nach vergleichbaren Ausgangskonzentrationen zu t0, von t0 zu t2 ein mittelwertiger Konzentrationsanstieg des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  festgestellt werden. Während die mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei den bebänderten Zähnen weiterhin anstiegen, war bei den mit Brackets beklebten Zähnen ein mittelwertiger Konzentrationsabfall des Entzündungsmediators zwischen

den Zeitpunkten t2 und t3 zu beobachten. Nach einer erneuten Konzentrationserhöhung der Mittelwerte der IL-1 $\beta$ - Konzentration von t3 zu t5 konnte zwischen t5 und t6 wiederum ein Rückgang der mittelwertigen IL-1 $\beta$ - Konzentration bei den mit Brackets beklebten Zähnen verzeichnet werden.

Insgesamt wiesen die Zähne mit Bändern, mit Ausnahme der Untersuchungszeitpunkte t0 und t1, zu allen anderen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zu den Zähnen mit Brackets die höheren mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen auf.

### 5.1.2 MMP-8 in der Kontrollgruppe

MMP-8 Band	Kontrollgruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	175987,75 <sup>A</sup>	237740,88 <sup>A</sup>	102047,71 <sup>A</sup>	328166,86 <sup>A</sup>	150069,55 <sup>A</sup>	156798,69 <sup>A</sup>	150938,21 <sup>A</sup>
SD	223974,22	332899,90	126518,01	409998,38	175973,94	186978,96	149876,06
Levene	0,0001						
ANOVA	0,213						
KW	0,826						

Tab.4: Verlauf der Konzentrationen von MMP-8 an den Zähnen mit Bändern (Kontrollgruppe)

MMP-8 Bracket	Kontrollgruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	224604,57 <sup>A</sup>	227217,75 <sup>A</sup>	154723,61 <sup>A</sup>	185172,70 <sup>A</sup>	197265,82 <sup>A</sup>	405505,96 <sup>A</sup>	127754,38 <sup>A</sup>
SD	180138,60	255265,25	271843,89	268710,06	217930,01	531793,14	129591,30
Levene	0,110						
ANOVA	0,180						
KW	0,181						

Tab.5: Verlauf der Konzentrationen von MMP-8 an den Zähnen mit Brackets (Kontrollgruppe)

Bei der statistischen Untersuchung der Konzentrationen der Matrixmetalloproteinase-8 in der Kontrollgruppe zeigte der Post- hoc- Turkey- Test, dass sowohl an den Zähnen mit Bändern als auch an den Zähnen mit Brackets letztendlich keine signifikanten Veränderungen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten auftraten. Alle mittleren Messwerte der einzelnen Zeitpunkte gehörten der gleichen homologen Untergruppe an (A). Bei beiden Befestigungsarten wird diese Feststellung durch den ANOVA- Test bestätigt ( $p > 0,05$ ).

Trotz fehlender Signifikanz konnten bei den beiden unterschiedlichen Befestigungselementen bezüglich der mittleren MMP-8- Konzentrationen Konzentrationsveränderungen zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten beobachtet werden.

Bei Zähnen mit Bändern zeigten sich in der Kontrollgruppe zwischen den Untersuchungszeitpunkten t0 und t1 sowie zwischen t2 und t3 ansteigende mittlere MMP-8- Konzentrationen. Zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 sowie zwischen t3 und t4 hingegen konnten Rückgänge der Mittelwerte der MMP-8- Konzentrationen festgestellt werden. Ab dem vierten Nachuntersuchungszeitpunkt (t4) stellte sich eine Plateauphase der mittleren Konzentrationen der MMP-8 ein. Die maximale mittelwertige MMP-8- Konzentration wurde bei den bebänderten Zähnen zum dritten Nachuntersuchungszeitpunkt (t3) erreicht.

Bei den mit Brackets beklebten Zähnen konnte zwischen t0, t1 und t2 ein geringfügiger Rückgang, beziehungsweise zwischen t2 und t3, t4 ein moderater Anstieg der mittelwertigen Konzentrationen der MMP-8 gefunden werden.

Ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter mittelwertiger Anstieg der MMP-8- Konzentrationen zeigte sich in der Kontrollgruppe bei den mit Brackets versehenen Zähnen zwischen dem vierten (t4) und dem fünften (5) Nachuntersuchungszeitpunkt. Ein ebenso ausgeprägter mittelwertiger Konzentrationsrückgang der MMP-8 war zwischen t5 und t6 zu beobachten.

Im Vergleich zu allen anderen Untersuchungszeitpunkten zeigte sich zum Zeitpunkt t5 die höchste mittlere MMP-8- Konzentration bei den mit Brackets versorgten Zähnen.

K	t	Band		=	Bracket		P
		Mean	SD		Mean	SD	
MMP-8	0	175987,75	223974,22	=	224604,57	180138,60	0,130
	1	237740,88	332899,90	=	227217,75	255265,25	0,765
	2	102047,71	126518,01	=	154723,61	271843,89	0,952
	3	328166,86	409998,38	=	185172,70	268710,06	0,210
	4	150069,55	175973,94	=	197265,82	217930,01	0,581
	5	156798,69	186978,96	=	405505,96	531793,14	0,136
	6	150938,21	149876,06	=	127754,38	129591,30	0,353

Tab. 6: Vergleich der Konzentrationen von MMP-8 Band versus Bracket (Kontrollgruppe)

Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte der Vergleich der mittleren Werte der Konzentrationen der Matrixmetalloproteinase- 8 zwischen Zähnen mit Bändern und

solchen mit Brackets, dass zu allen Untersuchungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede vorlagen ( $p > 0,05$ ).

Bei der Betrachtung der Mittelwerte waren jedoch insbesondere zum Nachuntersuchungszeitpunkt t5 höhere mittlere Messwerte der MMP-8 bei Zähnen mit Brackets im Vergleich zu Zähnen mit Bändern aufgefallen.

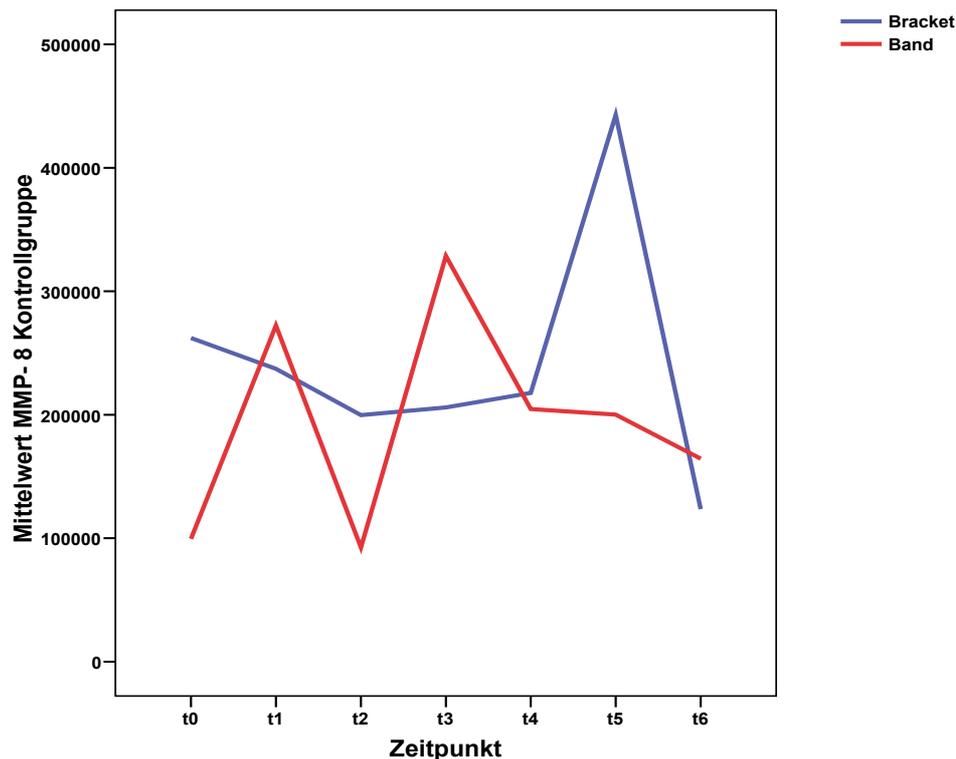


Abb. 11: MMP-8-Konzentrationen für Bänder und Brackets in der Kontrollgruppe

Trotz nicht nachgewiesener Signifikanz zeigt Abbildung 11, dass die mit Bändern beklebten Zähne nach geringeren Ausgangskonzentrationen, verglichen mit den mit Brackets beklebten Zähnen zu t0, im Laufe der Untersuchung mittelwertige Konzentrationsanstiege zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t0 und t1 sowie zwischen t2 und t3 aufwiesen und ihre mittleren Maximalwerte zu den Zeitpunkten t1 und t3 erreichten. Ein deutlicher Rückgang der mittleren MMP-8-Konzentration war vom ersten (t1) zum zweiten (t2) und vom dritten (t3) zum vierten (t4) Nachuntersuchungszeitpunkt feststellbar. Ab der vierten Nachuntersuchung konnten nur noch geringfügige Veränderungen der Mittelwerte der MMP-8

verzeichnet werden. Dabei zeigte sich zwischen t5 und t6 eine Tendenz zum Rückgang der mittleren MMP-8- Konzentration.

Bei den mit Brackets versehenen Zähnen war nach einem moderaten Rückgang der mittleren MMP-8- Konzentration zwischen den Zeitpunkten t0 und t2 ein geringfügiger mittlerer Konzentrationsanstieg zwischen t2 und t4 zu verzeichnen. Anschließend war eine deutliche Erhöhung der mittleren Werte der MMP-8- Konzentrationen vom vierten (t4) bis zum fünften Untersuchungszeitpunkt (t5) sichtbar. Nach einem Maximum bei t5 war die mittelwertige MMP-8- Konzentration bis zur sechsten Nachuntersuchung (t6) wiederum deutlich rückläufig, wie Abbildung 11 zeigt.

Die maximale mittlere MMP-8- Konzentration der mit Brackets beklebten Zähne zum Zeitpunkt t5 lag dabei über den maximalen Mittelwerten der mit Bändern versehenen Zähne zu den Zeitpunkten t1 und t3.

Konzentrationsunterschiede bezüglich der MMP-8 wurden zwischen Band und Bracket vor allem zu den Untersuchungszeitpunkten t0, t2, t3 und insbesondere zu t5 deutlich.

### 5.1.3 MMP-9 in der Kontrollgruppe

MMP-9 Band	Kontrollgruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	919356,08 <sup>A</sup>	969828,26 <sup>A</sup>	515864,88 <sup>A</sup>	1453741,6 <sup>A</sup>	691734,94 <sup>A</sup>	826775,48 <sup>A</sup>	822291,39 <sup>A</sup>
SD	988283,17	1247283,36	485417,60	1856710,24	623514,56	864993,49	813144,20
Levene	0,004						
ANOVA	0,327						
KW	0,836						

Tab.7: Verlauf der Konzentrationen von MMP-9 an den Zähnen mit Bändern (Kontrollgruppe)

MMP-9 Bracket	Kontrollgruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	1108179,80 <sup>A</sup>	959784,50 <sup>A</sup>	913389,19 <sup>A</sup>	724447,48 <sup>A</sup>	1076921,00 <sup>A</sup>	2020719,40 <sup>A</sup>	615168,15 <sup>A</sup>
SD	904110,03	1362099,18	1481595,36	707526,00	1505157,93	3150933,51	621181,18
Levene	0,700						
ANOVA	0,267						
KW	0,304						

Tab. 8: Verlauf der Konzentrationen von MMP-9 an den Zähnen mit Brackets (Kontrollgruppe)

Der Post- hoc- Turkey- Test zeigte, dass die mittleren Werte der Konzentrationen der Matrixmetalloproteinase- 9 in der Kontrollgruppe während des Untersuchungszeitraumes sowohl bei den Zähnen mit Bändern als auch bei den Zähnen mit Brackets keine signifikanten Unterschiede aufwies. Dies wurde bei den beiden unterschiedlichen Attachments durch den ANOVA- Test gezeigt und bei den behandelten Zähnen zusätzlich durch den KW- Test bestätigt ( $p > 0,05$ ).

Die Analyse der Mittelwerte zeigte jedoch trotz fehlender Signifikanz Veränderungen der mittleren MMP-9- Konzentrationen zwischen den Untersuchungszeitpunkten der beiden unterschiedlichen Befestigungselemente.

Bei den mit Bändern versehenen Zähnen konnte zwischen t0 und t1 ein geringfügiger Anstieg der Mittelwerte der MMP-9 beobachtet werden. Nach einem

moderaten mittleren Konzentrationsrückgang zwischen t1 und t2 erfolgt ein deutlicher mittelwertiger Konzentrationsanstieg zwischen t2 und t3. Nach Erreichen der maximalen mittleren MMP-9- Konzentration zum Nachuntersuchungszeitpunkt t3 konnte eine Abnahme der mittleren Konzentration von t3 zu t4 mit nachfolgendem Konzentrationsanstieg zwischen t4 und t5, t6 beobachtet werden.

Bei den mit Brackets beklebten Zähnen wiesen die Mittelwerte der MMP-9- Konzentrationen in der Kontrollgruppe zwischen den Nachuntersuchungen zu den Zeitpunkten t0 und t1, t1 und t2 sowie zwischen t2 und t3 Konzentrationsrückgänge auf. Zwischen t3 und t4 und zwischen t4 und t5 waren Konzentrationserhöhungen der mittleren MMP-9- Konzentrationen erkennbar.

Der mittlere Maximalwert der MMP-9 trat bei den mit Brackets versehenen Zähnen zum Zeitpunkt t5 auf, wie Tabelle 8 veranschaulicht. Anschließend war wiederum ein Rückgang der Mittelwerte der MMP-9 zum Untersuchungszeitpunkt t6 erkennbar.

K	t	Band		=	Bracket		p
		Mean	SD		Mean	SD	
MMP-9	0	919356,08	988283,17	=	1108179,80	904110,03	0,230
	1	969828,26	1247283,36	=	959784,50	1362099,18	0,966
	2	515864,88	485417,60	=	913389,19	1481595,36	0,585
	3	1453741,6	1856710,24	=	724447,48	707526,00	0,051
	4	691734,94	623514,56	=	1076921,00	1505157,93	0,891
	5	826775,48	864993,49	=	2020719,40	3150933,51	0,327
	6	822291,39	813144,20	=	615168,15	621181,18	0,353

Tab. 9: Vergleich der Konzentrationen von MMP-9 Band vs. Bracket (Kontrollgruppe)

Ein Vergleich der beiden Attachments zeigte, dass bezüglich der mittleren Konzentrationen von Matrixmetalloproteinase- 9 zu allen Untersuchungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede vorlagen ( $p > 0,05$ ).

Der statistische Nachweis wurde durch den ANOVA- Test erbracht.

Wenn auch keine Signifikanz vorlag, verdeutlichte eine Betrachtung der Mittelwerte der MMP-9- Konzentrationen, dass insbesondere zum Nachuntersuchungszeitpunkt t5 die mit Brackets beklebten Zähne höhere mittlere MMP-9- Konzentrationen aufwiesen als die mit Bändern versehenen Zähne.

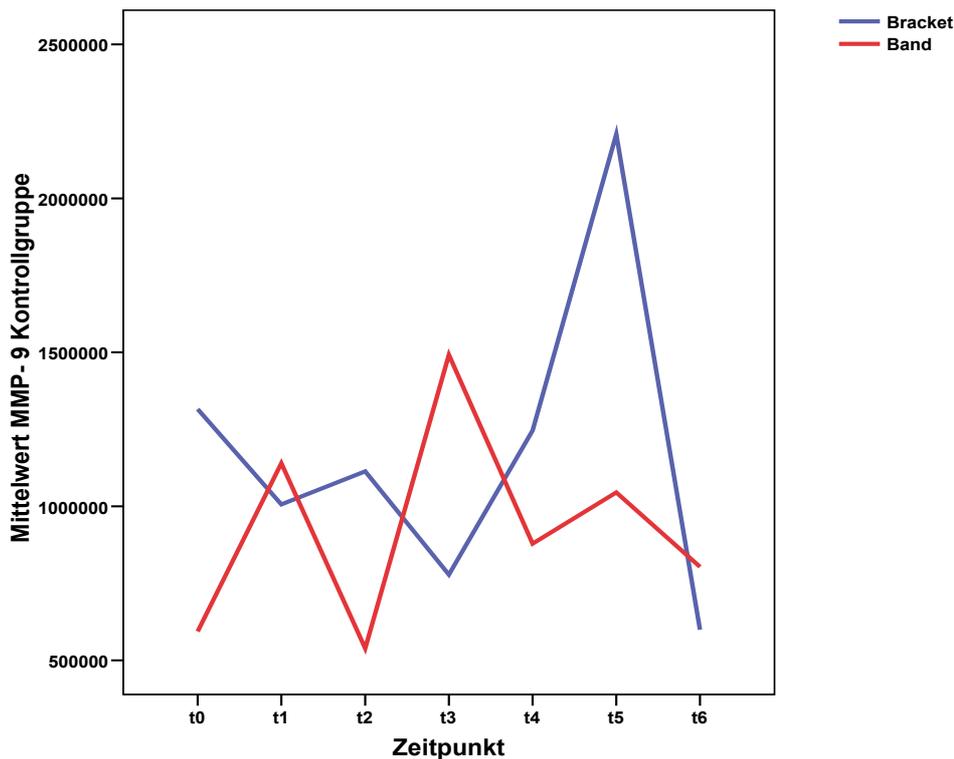


Abb. 12: MMP-9- Konzentrationen für Bänder und Brackets in der Kontrollgruppe

Abbildung 12 verdeutlicht, dass trotz fehlender Signifikanz mittlere Konzentrationsveränderungen bei den mit unterschiedlichen Befestigungselementen versehenen Zähnen beobachtet werden konnten.

Bei den Zähnen mit Bändern waren nach anfänglich geringeren Konzentrationen im Vergleich zu Zähnen mit Brackets, maximal erhöhte Mittelwerte der MMP-9-Konzentrationen zu den Zeitpunkten t1, t3 und t5 und minimale mittlere Konzentrationen zu den Zeitpunkten t0, t2, t4 und t6 erkennbar.

Bezüglich der Zähne mit Brackets war in Abbildung 12 ersichtlich, dass sich die mittleren MMP-9- Konzentrationen im Vergleich zur Anfangskonzentration (t0) zum dritten Nachuntersuchungszeitpunkt (t3) verringerten. Ab t3 war ein ausgeprägter Anstieg der Mittelwerte zu verzeichnen, der sein Maximum zum Zeitpunkt t5 erreichte und deutlich über dem mittleren Konzentrationsmaximum der mit Bändern versehenen Zähne zum Zeitpunkt t3 lag. Zwischen t5 und t6 war erneut ein ausgeprägter Abfall der mittleren MMP-9- Konzentration bei den Zähnen mit Brackets erkennbar.

Ausgeprägte mittlere Konzentrationsunterschiede der MMP-9 waren, wenn auch keine Signifikanz vorlag, zwischen Band und Bracket zu den Nachuntersuchungszeitpunkten t0, t2, t3 und insbesondere zu t5 aufgefallen.

## 5.2 Laborchemische Parameter in der Cervitec® - Gruppe

### 5.2.1 IL-1 $\beta$ in der Cervitec® - Gruppe

IL-1 $\beta$ Band	Cervitec® - Gruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	1044,06 <sup>A</sup>	1004,78 <sup>A</sup>	1564,87 <sup>AB</sup>	2194,52 <sup>B</sup>	1950,74 <sup>AB</sup>	1640,47 <sup>AB</sup>	1809,36 <sup>AB</sup>
SD	989,88	576,79	914,18	1623,31	1743,37	1102,68	1369,74
Levene	0,004						
ANOVA	0,005						
KW	0,002						

Tab.10: Verlauf der Konzentrationen von IL-1 $\beta$  an den Zähnen mit Bändern (Cervitec® - Gruppe)

IL-1 $\beta$ Bracket	Cervitec® - Gruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	1202,17 <sup>A</sup>	1034,24 <sup>A</sup>	1123,66 <sup>A</sup>	1762,51 <sup>A</sup>	1512,22 <sup>A</sup>	1277,74 <sup>A</sup>	999,77 <sup>A</sup>
SD	1275,63	1091,17	929,14	2869,68	1339,66	1037,40	855,53
Levene	0,015						
ANOVA	0,530						
KW	0,872						

Tab.11: Verlauf der Konzentrationen von IL-1 $\beta$  an den Zähnen mit Bracket (Cervitec® - Gruppe)

Auch wenn bei der Verwendung von Bändern hinsichtlich des Post- hoc-Turkey- Tests kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 vorlag (t0, t1=A), so war doch innerhalb der Cervitec® - Gruppe durch den im Vergleich zu t0 gesunkenen Mittelwert bei t1 und die geringe Standardabweichung bei t1 ein Rückgang der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentration zu verzeichnen. Zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t1 und t2 war trotz fehlender Signifikanz ein Anstieg der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei den bebanderten Zähnen zu beobachten. Ein signifikanter Anstieg der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentration war bei Zähnen mit Band zwischen den Zeitpunkten t0, t1 und t3 nachweisbar, wie durch den Post- hoc-Turkey- Test bestätigt werden konnte (t0, t1=A, t3=B).

Von der dritten (t3) zur vierten (t4) sowie von der vierten (t4) zur fünften Nachuntersuchung (t5) war, wenn auch nicht signifikant, wiederum ein Absinken der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen mit anschließendem geringfügigen Anstieg von t5 zu t6 zu verzeichnen.

Bei den mit Brackets beklebten Zähnen konnte der Post- hoc- Turkey- Test bestätigen, dass die mittleren IL-1 $\beta$ - Werte in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten aufwiesen.

Dennoch war, trotz fehlender Signifikanz, nach einem geringfügigen mittleren Konzentrationsabfall zwischen t0 und t1, ein Konzentrationsanstieg der Mittelwerte zwischen t1 und t2 sowie zwischen t2 und t3 erkennbar. Zwischen den Zeitpunkten t3 und t4, t5, t6 zeigte ein Vergleich der Mittelwerte absinkende Konzentrationen von IL-1 $\beta$  in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe bei Zähnen mit Brackets an.

C	t	Band			Bracket		P
		Mean	SD		Mean	SD	
IL-1 $\beta$	0	1044,06	989,88	=	1202,17	1275,63	1,000
	1	1004,78	576,79	=	1034,24	1091,17	0,482
	2	1564,87	914,18	=	1123,66	929,14	0,060
	3	2194,52	1623,31	=	1762,51	2869,68	0,170
	4	1950,74	1743,37	=	1512,22	1339,66	0,211
	5	1640,47	1102,68	>	1277,74	1037,40	0,043
	6	1809,36	1369,74	>	999,77	855,53	0,006

Tab.12: Vergleich der Konzentrationen von IL-1 $\beta$  Band vs. Bracket (Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe)

Es konnte festgestellt werden, dass in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe bis zum fünften Nachuntersuchungszeitpunkt (t5) keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mittelwerte der Konzentrationen von Interleukin- 1 $\beta$  zwischen Zähnen mit Bändern und solchen, die mit Brackets versehen waren, festgestellt werden konnten. Zu den Untersuchungszeitpunkten t5 und t6 zeigte sich, dass die bebanderten Zähne in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe signifikant höhere Werte der mittleren Konzentrationen an Interleukin- 1 $\beta$  aufwiesen (p=0,043, p=0,006).

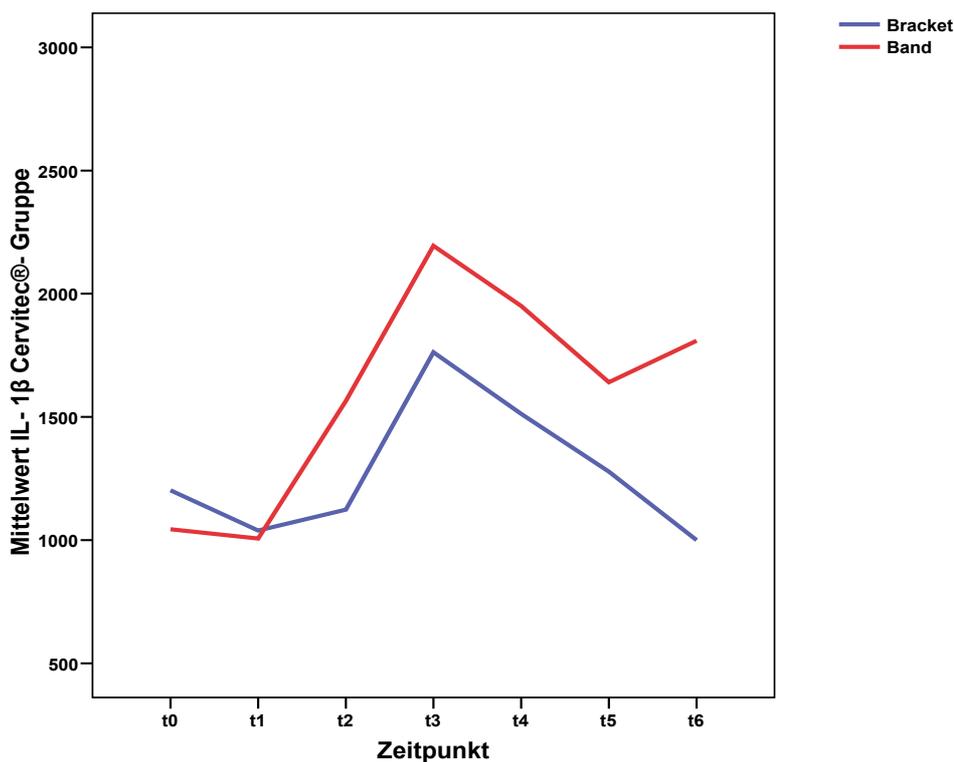


Abb. 13: Interleukin- 1 $\beta$ - Konzentrationen für Bänder und Brackets in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe

Abbildung 13 veranschaulicht die mittleren Konzentrationsveränderungen von IL- $\beta$  bei den beiden unterschiedlichen Befestigungselementen in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

Sowohl bei Zähnen mit Bändern als auch bei solchen mit Brackets war zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 ein Absinken der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen erkennbar. Die mittlere Ausgangskonzentration zu t0 war bei Zähnen mit Brackets nur geringfügig höher als bei den Zähnen mit Bändern. Ab der ersten Nachuntersuchung (t1) stiegen die mittleren IL-1 $\beta$ - Werte bei beiden Befestigungselementen deutlich an und erreichten zum Zeitpunkt t3 ihr Maximum, wobei die mittlere Maximalkonzentration der Bänder über der der Brackets lag. Zwischen den Zeitpunkten t3 und t5 waren die Mittelwerte der IL-1 $\beta$ - Konzentrationen in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe bei beiden Befestigungselementen wiederum deutlich abgesunken. Während bei den mit Brackets versehenen Zähnen ein weiterer Rückgang der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen verzeichnet werden konnte, stiegen

die Mittelwerte bei den behänderten Zähnen zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t5 und t6 erneut an.

Mit Ausnahme der Untersuchungszeitpunkte t0 und t1 wiesen die mit Bändern versorgten Zähne in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe zu allen anderen Zeitpunkten höhere mittlere IL-1 $\beta$ - Konzentrationen auf als die mit Brackets beklebten Zähne.

## 5.2.2 MMP-8 in der Cervitec® - Gruppe

MMP-8 Band	Cervitec® - Gruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	157523,53 <sup>A</sup>	140908,68 <sup>A</sup>	174409,15 <sup>A</sup>	216998,77 <sup>A</sup>	140449,47 <sup>A</sup>	140168,65 <sup>A</sup>	141824,74 <sup>A</sup>
SD	133377,94	118011,27	275022,93	199544,98	109444,88	122889,76	95724,52
Levene	0,132						
ANOVA	0,872						
KW	0,927						

Tab.13: Verlauf der Konzentrationen von MMP-8 an den Zähnen mit Bändern (Cervitec® - Gruppe)

MMP-8 Bracket	Cervitec® - Gruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	150169,43 <sup>A</sup>	342119,19 <sup>A</sup>	195994,19 <sup>A</sup>	143778,63 <sup>A</sup>	178773,99 <sup>A</sup>	275484,58 <sup>A</sup>	291581,91 <sup>A</sup>
SD	160602,30	466138,06	218814,80	183473,32	168833,99	325784,72	381066,36
Levene	0,411						
ANOVA	0,512						
KW	0,511						

Tab.14: Verlauf der Konzentrationen von MMP-8 an den Zähnen mit Brackets (Cervitec® - Gruppe)

Hinsichtlich der Konzentrationen der Matrixmetalloproteinase- 8 in der Cervitec® - Gruppe wird deutlich, dass sowohl bei Zähnen mit Band als auch bei Zähnen mit Bracket keine signifikanten Veränderungen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten auftraten. Dies wird durch die Zugehörigkeit zur gleichen homologen Untergruppe (A) des Post- hoc- Turkey- Tests gezeigt. Der ANOVA- Test und der KW- Test bestätigen diese Ergebnisse.

Bei behandelten Zähnen zeigte jedoch der direkte Vergleich der Mittelwerte zwischen den Nachuntersuchungen t0 und t1 einen geringfügigen Rückgang der mittleren MMP-8- Konzentrationen in der Cervitec® - Gruppe. Zudem war ein moderater mittlerer Konzentrationsrückgang bei den Zähnen mit Band zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t3 und t4, t5 zu beobachten. Mittelwertige

Konzentrationsanstiege der MMP-8 waren zwischen t1 und t2, sowie zwischen t2 und t3 erkennbar. Vergleich man die mittleren MMP-8- Konzentrationen von t5 und t6 bei mit Bändern versehenen Zähnen in der Cervitec®- Gruppe, so konnte wiederum ein geringfügiger Anstieg der Werte verzeichnet werden.

Bei den mit Brackets beklebten Zähnen konnten durch die Betrachtung der Mittelwerte in der Cervitec®- Gruppe, wenn auch ohne Signifikanz, ein ausgeprägter Anstieg der Konzentrationen an MMP-8 zwischen den Zeitpunkten t0 und t1, sowie deutliche Konzentrationserhöhungen zwischen t3 und t4, t5, t5, t6 erkannt werden. Mittlere Abnahmen der MMP-8- Konzentration konnten innerhalb der Cervitec®- Gruppe bei mit Brackets beklebten Zähnen zwischen den Untersuchungszeitpunkten t2 und t3 verzeichnet werden.

Während die mittlere Maximalkonzentration der MMP-9 bei den bebanderten Zähnen zum dritten Nachuntersuchungszeitpunkt (t3) auftrat, zeigten sich maximale mittlere MMP-9- Konzentrationen bei den mit Brackets versorgten Zähnen zu t1.

C	t	Band		=	Bracket		p
		Mean	SD		Mean	SD	
MMP-8	0	157523,53	133377,94	=	150169,43	160602,30	0,492
	1	140908,68	118011,27	=	342119,19	466138,06	0,057
	2	174409,15	275022,93	=	195994,19	218814,80	0,678
	3	216998,77	199544,98	=	143778,63	183473,32	0,567
	4	140449,47	109444,88	=	178773,99	168833,99	0,389
	5	140168,65	122889,76	=	275484,58	325784,72	0,266
	6	141824,74	95724,52	=	291581,91	381066,36	0,339

Tab.15: Vergleich der Konzentrationen von MMP-8 Band vs. Bracket (Cervitec® -Gruppe)

Ein Vergleich der beiden Befestigungselemente über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg zeigte, dass bezüglich der mittleren MMP-8- Konzentrationen innerhalb der Cervitec®- Gruppe keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten ( $p > 0,05$ ).

Dennoch war bei der Betrachtung der Mittelwerte der MMP-8- Konzentrationen in der Cervitec®- Gruppe insbesondere zum Nachuntersuchungszeitpunkt t1 aufgefallen,

dass die mittleren MMP-8- Konzentrationen einen knapp nicht signifikanten Unterschied zwischen Band und Bracket aufwiesen, wobei die mit Brackets versehenen Zähne höhere Mittelwerte zeigten als die behandelten Zähne ( $p=0,057$ ).

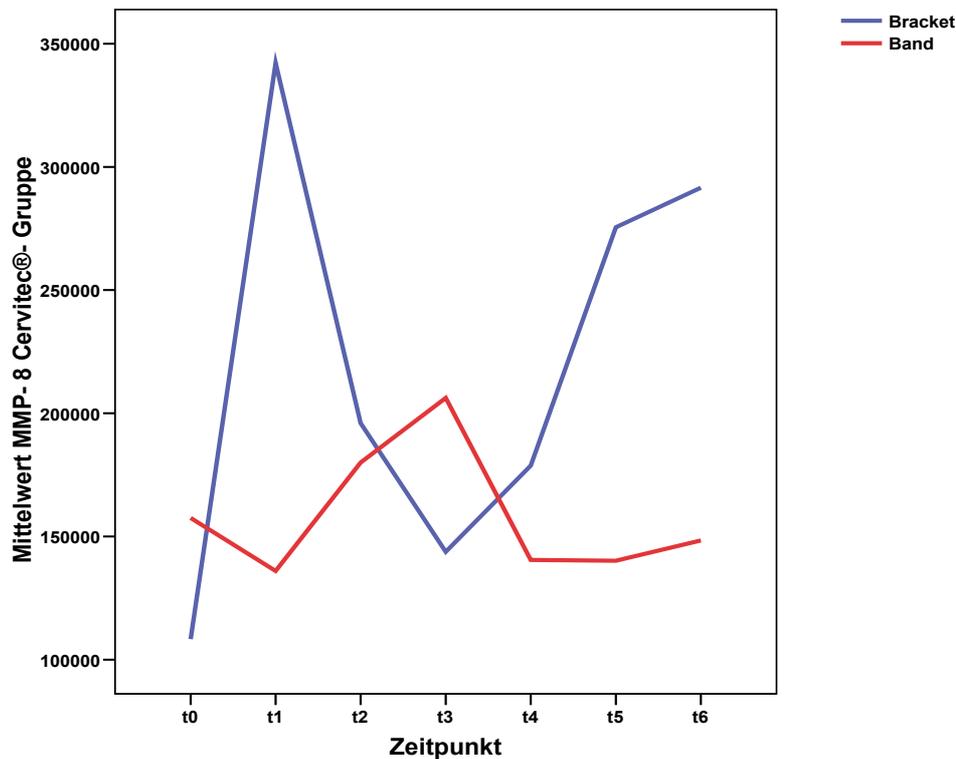


Abb. 14: MMP-8- Konzentrationen für Bänder und Brackets in der Cervitec®- Gruppe

Betrachtet man Abbildung 14, so wird deutlich, dass bei Zähnen mit Band, nach erhöhten Ausgangskonzentrationen zu t0 verglichen mit Zähnen mit Bracket, in der Cervitec®- Gruppe ein Konzentrationsabfall der mittleren Werte von MMP-8 von t0 zu t1, ein Anstieg der Mittelwerte von t1 bis t3, ein Absinken von t3 bis t4, eine Plateauphase von t4 bis t5 sowie ein geringfügiger Anstieg von t5 bis t6 zu verzeichnen war.

Die Mittelwerte der MMP-8- Konzentrationen zeigten in der Cervitec®- Gruppe bei den mit Brackets beklebten Zähnen einen ausgeprägten Anstieg von t0 zu t1. Zwischen dem Zeitpunkten t1 und t3 war ein ebenso deutliches Absinken der erhöhten mittleren MMP-8- Konzentrationen bei Zähnen mit Brackets erkennbar.

Zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t3 und t4, t5, t6 war wiederum eine deutliche mittelwertige Konzentrationserhöhung der MMP-8 in der Cervitec®- Gruppe bei mit Brackets versorgten Zähnen zu verzeichnen.

Mit Ausnahme von t0 und t3 wiesen die Zähne mit Bändern im Vergleich zu den mit Brackets beklebten Zähnen in der Cervitec®- Gruppe niedrigere mittlere MMP-8-Konzentrationen auf.

Der Vergleich der maximalen Mittelwerte in der Cervitec®- Gruppe ließ Unterschiede zwischen Band und Bracket erkennen. Bei den Zähnen mit Brackets traten zu den Zeitpunkten t1 und t6 höhere mittelwertige Maximalwerte auf als bei den Zähnen mit Bändern zum Zeitpunkt t3.

Minimale mittlere MMP-8- Konzentrationen in der Cervitec®- Gruppe waren bei den Zähnen mit Brackets zu den Zeitpunkten t0 und t3, bei den Zähnen mit Bändern zu den Zeitpunkten t1 und t4 zu verzeichnen, wie Abbildung 14 veranschaulicht.

### 5.2.3 MMP-9 in der Cervitec® - Gruppe

MMP-9 Band	Cervitec® - Gruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	991010,61 <sup>A</sup>	773610,98 <sup>A</sup>	884887,91 <sup>A</sup>	897990,24 <sup>A</sup>	848159,49 <sup>A</sup>	681488,97 <sup>A</sup>	834081,79 <sup>A</sup>
SD	789489,47	434251,09	1185201,81	540695,67	440432,53	606503,91	377654,16
Levene	0,060						
ANOVA	0,960						
KW	0,572						

Tab.16: Verlauf der Konzentrationen von MMP-9 an den Zähnen mit Bändern (Cervitec® - Gruppe)

MMP-9 Bracket	Cervitec® - Gruppe						
Zeit	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Mean	617234,75 <sup>A</sup>	1537388,50 <sup>A</sup>	1131752,30 <sup>A</sup>	896164,76 <sup>A</sup>	883619,07 <sup>A</sup>	1463532,70 <sup>A</sup>	1391031,60 <sup>A</sup>
SD	474984,81	1904324,18	937568,77	869544,99	713638,90	1253681,76	1486907,12
Levene	0,171						
ANOVA	0,365						
KW	0,352						

Tab.17: Verlauf der Konzentrationen von MMP-9 an den Zähnen mit Brackets (Cervitec® - Gruppe)

Der Post- hoc- Turkey- Test bestätigt durch die Zugehörigkeit zur identischen homologen Untergruppe (A), dass bezüglich der mittleren Konzentrationen der Matrixmetalloproteinase- 9 in der Cervitec® - Gruppe sowohl bei den Zähnen mit Bändern als auch bei den Zähnen mit Brackets keine signifikanten Veränderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen werden konnten.

Bei den bebänderten Zähnen war jedoch, trotz fehlender Signifikanz, zwischen t0 und t1 sowie zwischen t4 und t5 ein Rückgang der Mittelwerte der MMP-9 in der Cervitec® - Gruppe zu verzeichnen. Zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t1 und t2, t3 sowie zwischen t5 und t6 zeigten die mittleren MMP-9- Konzentrationen ansteigende Werte der MMP-9 bei der Applikation von Cervitec®.

Wurde Cervitec<sup>®</sup> appliziert, so erfolgte bei den mit Brackets versehenen Zähnen zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 ein ausgeprägter mittelwertiger Anstieg der MMP-9- Konzentrationen, auch wenn keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Zwischen t1 und t2 sowie zwischen t2 und t3 waren hingegen deutliche und zwischen t3 und t4 geringfügige Rückgänge der mittleren MMP-9- Werte feststellbar. Zwischen t4 und t5 wurde wiederum eine ausgeprägte mittelwertige Konzentrationserhöhung der MMP-9 deutlich. Zwischen t5 und t6 zeigten die mit Brackets beklebten Zähne einen Abfall der mittleren MMP-9- Konzentration in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe.

Bei Applikation von Cervitec<sup>®</sup> erreichten die mit Brackets versorgten Zähne maximale mittlere Konzentrationen der MMP-9 zu den Nachuntersuchungszeitpunkten t1 und t5. Die bebanderten Zähne zeigten im Vergleich zu mit Brackets beklebten Zähnen höhere Ausgangskonzentrationen zu t0. Verglichen mit der mittleren MMP-9- Konzentration zu t0 stellten sich zu den darauffolgenden Nachuntersuchungszeitpunkten bei den mit Bändern versehenen Zähnen keine höheren mittleren MMP-9- Konzentrationen mehr ein.

C		Band			Bracket		
	t	Mean	SD		Mean	SD	p
MMP-9	0	991010,61	789489,47	=	617234,75	474984,81	0,273
	1	773610,98	434251,09	=	1537388,50	1904324,18	0,068
	2	884887,91	1185201,81	=	1131752,30	937568,77	0,381
	3	897990,24	540695,67	=	896164,76	869544,99	0,702
	4	848159,49	440432,53	=	883619,07	713638,90	0,855
	5	681488,97	606503,91	<	1463532,70	1253681,76	0,027
	6	834081,79	377654,16	=	1391031,60	1486907,12	0,301

Tab. 18: Vergleich der Konzentrationen von MMP-9 Band vs. Bracket (Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe)

Bei einem Vergleich der beiden Attachments innerhalb der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe konnten zum fünften Nachuntersuchungszeitpunkt (t5) erhöhte mittlere Konzentrationen der Matrixmetalloproteinase- 9 bei den mit Brackets versehenen Zähnen nachgewiesen werden ( $p < 0,05$ ).

Bei der Betrachtung der Mittelwerte zum Zeitpunkt t1 waren bei den Zähnen mit Brackets deutlich höhere, knapp nicht signifikante MMP-9- Konzentrationen zu beobachten.

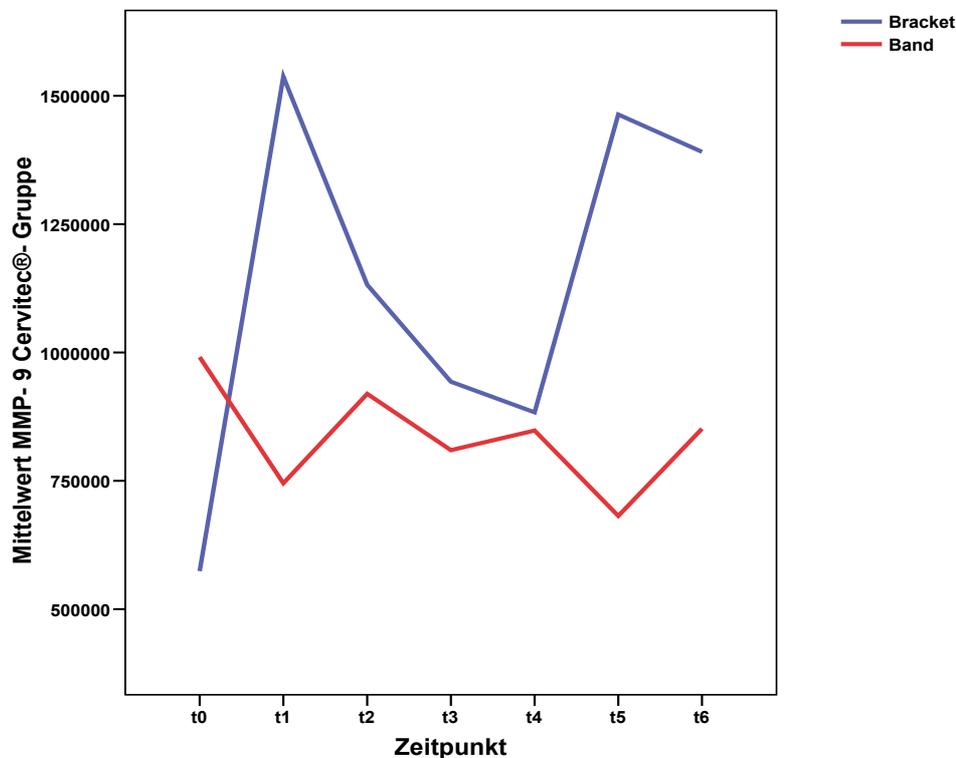


Abb. 15: MMP-9- Konzentrationen für Bänder und Brackets in der Cervitec®- Gruppe

Beobachtete man in der Cervitec®- Gruppe den Verlauf der mittelwertigen MMP-9- Konzentration bei den mit Bändern beklebten Zähnen in Abbildung 15, so waren Anstiege der mittleren Werte der MMP-9- Konzentrationen zwischen den Untersuchungszeitpunkten t1 und t2, t3 und t4 sowie zwischen t5 und t6 feststellbar. Mittelwertige Konzentrationsabfälle waren in der Cervitec®- Gruppe bei bebänderten Zähnen zwischen t0 und t1, t2 und t3 und zwischen t4 und t5 zu verzeichnen.

Ausgeprägte Anstiege der Mittelwerte der MMP-9- Konzentrationen bei den mit Brackets beklebten Zähnen in der Cervitec®- Gruppe konnten zwischen t0 und t1 sowie zwischen t4 und t5 beobachtet werden, bevor mittlere maximale MMP-9- Konzentrationen zu den Zeitpunkten t1 und t5 erreicht wurden. Zwischen den Untersuchungszeitpunkten t1 und t4 sowie zwischen t5 und t6 wurden mittelwertige

Konzentrationsrückgänge bei den Zähnen mit Brackets in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe deutlich.

Die mittleren Anfangskonzentrationen der MMP-9 zum Zeitpunkt t0 bei den Zähnen mit Bändern wiesen höhere Messwerte auf als die anfänglichen MMP-9-Konzentrationen bei mit Brackets versorgten Zähnen. Im Verlauf der Untersuchung zeigten jedoch die Zähne mit Brackets im Vergleich zu den Zähnen mit Bändern stets höhere mittlere MMP-9- Konzentrationen in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe.

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes zeigten sich trotz fehlender Signifikanz zu t1 besonders ausgeprägte mittelwertige Konzentrationsunterschiede zwischen Band und Bracket zu den Zeitpunkten t1 und t5.

Zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten t0 und t1, t1 und t2, t4 und t5 sowie zwischen t5 und t6 zeigten die mittleren MMP-9- Konzentrationen in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe bezüglich der Anwendung von Bändern und Brackets gegenläufige Konzentrationsveränderungen.

### 5.3 Vergleich Kontrollgruppe/ Cervitec® - Gruppe

#### 5.3.1 IL-1 $\beta$ in der Kontroll- und Cervitec® - Gruppe

IL-1 $\beta$	Kontrollgruppe versus Cervitec® - Gruppe				
	t	Mean	=	Mean	P
<b>Band</b>	0	23,50	=	27,35	0,358
	1	20,33	=	21,38	0,801
	2	21,22	=	24,19	0,468
	3	21,00	=	29,87	0,470
	4	28,52	=	26,13	0,590
	5	32,91	=	25,00	0,078
	6	28,61	=	25,20	0,430
<b>Bracket</b>	0	23,08	=	27,73	0,266
	1	23,40	=	19,62	0,341
	2	23,33	=	22,78	0,901
	3	22,52	=	22,48	1,000
	4	26,32	=	29,09	0,531
	5	29,76	=	29,16	0,901
	6	29,32	=	24,40	0,252

Tab. 19: Vergleich der Konzentrationen von IL-1 $\beta$  Band vs. Bracket (Kontrollgruppe vs. Cervitec® - Gruppe)

Die Betrachtung der absoluten mittelwertigen Konzentrationen an Interleukin- 1 $\beta$  zeigten während des gesamten Verlaufs der Untersuchung sowohl an den behandelten Zähnen als auch an den mit Brackets beklebten Zähnen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Cervitec® - Gruppe ( $p > 0,05$ ).

5.3.2

MMP-8 und MMP-9 in der Kontroll- und Cervitec® - Gruppe

		Kontrollgruppe versus Cervitec® - Gruppe				
		t	Mean	=	Mean	P
Band	MMP-8	0	13,47	=	14,90	0,675
		1	11,91	=	13,86	0,537
		2	13,29	=	14,77	0,649
		3	14,88	=	15,15	0,949
		4	15,35	=	16,79	0,680
		5	14,19	=	14,92	0,837
		6	15,12	=	16,00	0,802
	MMP-9	0	13,24	=	15,30	0,536
		1	11,73	=	14,00	0,468
		2	13,21	=	14,85	0,614
		3	14,50	=	14,50	1,000
		4	14,35	=	18,00	0,277
		5	14,50	=	14,50	1,000
		6	14,29	=	17,08	0,404
Bracket	MMP-8	0	16,50	=	13,15	0,307
		1	11,55	=	13,31	0,569
		2	11,64	=	15,67	0,192
		3	15,13	=	13,67	0,663
		4	16,17	=	16,93	0,835
		5	14,87	=	12,92	0,547
		6	12,65	=	18,33	0,081
	MMP-9	0	17,00	=	12,54	0,169
		1	10,64	=	14,08	0,252
		2	11,43	=	15,92	0,144
		3	13,81	=	15,42	0,631
		4	16,06	=	17,07	0,777
		5	13,73	=	14,33	0,868
		6	12,53	=	18,50	0,066

Tab. 20: Vergleich der Konzentrationen von MMP-8 vs. MMP-9, Band vs. Bracket (Kontrollgruppe vs. Cervitec® - Gruppe)

Beobachtet man die mittleren Konzentrationen von Matrixmetalloproteinase- 8 und - 9 so zeigte ein Vergleich der beiden Attachments miteinander, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Cervitec® - Gruppe bestanden. Dies wurde durch  $p > 0,05$  gezeigt.

## 5.4 Korrelationen

Aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung der Daten wurde der Korrelationskoeffizient „Rho“ nach Spearman berechnet. Die Einteilung der Korrelationsgröße wurde wie folgt verbalisiert:

< 0,1			äußerst schwach
0,1 bis	<	0,3	schwach
0,3 bis	<	0,7	mittelstark
0,7 bis	<	0,9	stark
0,9 bis		1	sehr stark

Ein eventuell negativer Korrelationskoeffizient bedeutete lediglich, dass es sich um eine negative Korrelation handelte (bei steigenden x- Werten sinken die y- Werte).

Bei vorliegender Signifikanz einer Korrelation wurden folgende Indizes zur Markierung verwendet:

- \*     signifikant
- \*\*    hoch signifikant

Korrelationen Spearman- Rho Kontrolle	IL-1 $\beta$ Band	IL-1 $\beta$ Bracket	MMP-8 Band	MMP-8 Bracket	MMP-9 Band	MMP-9 Bracket	TST Band	TST Bracket	Plaque-Index Band	Plaque-Index Bracket	Gingiva-Index Band	Gingiva-Index Bracket
IL-1 $\beta$ Band	1	,351**	,100	,128	,112	,128	,255**	,158*	,032	-,017	-,177*	,074
IL-1 $\beta$ Bracket	,351**	1	,037	,085	,092	,035	,156*	,184*	,027	,153*	,105	,083
MMP-8 Band	,100	,037	1	,233*	,953**	,234*	,067	,013	-,113	-,134	-,173	-,155
MMP-8 Bracket	,128	,085	,233*	1	,304**	,916**	,070	,093	,026	,092	-,012	,023
MMP-9 Band	,112	,092	,953**	,304**	1	,304**	,026	,008	-,086	-,021	-,192	-,157
MMP-9 Bracket	,128	,035	,234*	,916**	,304**	1	,096	,040	-,012	,086	-,035	-,009

Tab. 21: Korrelationen in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe konnten sowohl zwischen den mittleren Messwerten der bestimmten laborchemischen Parameter untereinander als auch zwischen den Mittelwerten der laborchemischen Parameter und den klinisch erhobenen mittleren Messwerten Korrelationen gefunden werden.

Die mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen wiesen eine mittelstarke, hoch signifikante Korrelation zwischen Band und Bracket auf (0,351\*\*).

Bei bebänderten Zähnen konnte eine sehr starke, hoch signifikante Korrelation zwischen den mittleren MMP-8- und den mittleren MMP-9- Konzentrationen festgestellt werden (0,953\*\*).

Es war eine schwache, hoch signifikante Korrelation zwischen den mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen und den mittleren Messwerten der Taschen- Sondierungs- Tiefen (0,255\*\*) sowie eine schwache, negativ signifikante Korrelation zu den Mittelwerten des Gingiva- Index (-0,177\*) bei ebenfalls mit Bändern versehenen Zähnen aufgefallen.

Der mittlere Wert der Konzentrationen von MMP-8 bei mit Brackets beklebten Zähnen korrelierte sehr stark, hoch signifikant mit der mittelwertigen MMP-9- Konzentration bei ebenfalls mit Brackets versehenen Zähnen (0,916\*\*).

Beobachtete man die mittleren Konzentrationen von IL-1 $\beta$  bei den mit Brackets versorgten Zähnen, so war eine schwach signifikante Korrelation zu den erhobenen

Mittelwerten der Taschen- Sondierungs- Tiefe (0,184\*) und des Plaque- Index (0,153\*) beim Bracket feststellbar.

Bezüglich der mittleren Werte der MMP-9- Konzentrationen war eine mittelstarke, hoch signifikante Korrelation zwischen Band und Bracket feststellbar (0,304\*\*).

Die bei den Bändern erhobenen mittleren MMP-8- Konzentrationen korrelierten schwach signifikant mit den mittleren Messwerten der MMP-8- Konzentrationen bei mit Brackets beklebten Zähnen (0,233\*).

Korrelationen Spearman- Rho Cervitec®	IL-1β Band	IL-1β Bracket	MMP-8 Band	MMP-8 Bracket	MMP-9 Band	MMP-9 Bracket	TST Band	TST Bracket	Plaque-Index Band	Plaque-Index Bracket	Gingiva-Index Band	Gingiva-Index Bracket
IL-1β Band	1	,387**	-,061	-,048	,006	,033	,106	,134	-,096	-,047	,124	,068
IL-1β Bracket	,387**	1	-,098	-,009	-,053	,041	,135	,178*	,036	,064	,100	,141
MMP-8 Band	-,061	-,098	1	-,096	,832**	-,096	-,244*	-,194	,042	,066	,009	-,068
MMP-8 Bracket	-,048	-,009	-,096	1	,008	,829**	-,194	-,118	-,085	-,118	-,132	-,247*
MMP-9 Band	,006	-,053	,832**	,008	1	,035	-,095	-,070	,147	,087	,085	,000
MMP-9 Bracket	,033	,041	-,096	,829**	,035	1	-,112	-,016	-,193	-,229*	-,101	-,278**

Tab. 22: Korrelationen in der Cervitec®- Gruppe

Innerhalb der Cervitec®- Gruppe waren sowohl zwischen den mittleren Konzentrationen der laborchemischen Parameter untereinander als auch zwischen den klinisch bestimmten mittleren Messwerten und den laborchemischen Parametern Korrelationen aufgefallen.

Zwischen Band und Bracket zeigte sich bezüglich der mittleren Konzentration von IL-1β eine mittelstarke, hoch signifikante Korrelation (0,387\*\*).

Bei den behandelten Zähnen war eine starke, hoch signifikante Korrelation der mittelwertigen Konzentration von MMP-8 zu der mittleren MMP-9- Konzentration erkennbar (0,832\*\*).

Eine schwache, negativ signifikante Korrelation war zwischen der mittleren MMP-8-Konzentration beim Band und dem klinisch erhobenen mittleren Messwert der Taschen- Sondierungs- Tiefe behänderter Zähne ersichtlich (-0,244\*).

Eine starke, hoch signifikante Korrelation war bei den mit Brackets versehenen Zähnen zwischen den Mittelwerten der Konzentrationen von MMP-8 und MMP-9 aufgefallen (0,829\*\*).

Der Wert der mittleren Konzentrationen von IL-1β bei Zähnen mit Brackets zeigte eine schwache, signifikante Korrelation zu der dort entsprechend gemessenen mittleren der Taschen- Sondierungs- Tiefe (0,178\*).

Eine ebenfalls schwache, negativ signifikante Korrelation konnten bei Zähnen mit Brackets zwischen der mittleren MMP-8- Konzentration und dem mittleren Messwert des Gingiva- Index festgestellt werden (-0,247\*).

Bezüglich der mittleren MMP-9- Konzentration bei den mit Brackets beklebten Zähnen war eine schwache, negativ signifikante Korrelation zwischen dem mittleren Wert des Plaque- Index (-0,229\*) sowie eine schwache, negative, hoch signifikante Korrelation zum mittleren Messwert des Gingiva- Index (-0,278\*\*) zu verzeichnen.

Korrelationen Spearman- Rho Alle	IL-1 $\beta$ Band	IL-1 $\beta$ Bracket	MMP-8 Band	MMP-8 Bracket	MMP-9 Band	MMP-9 Bracket	TST Band	TST Bracket	Plaque- Index Band	Plaque- Index Bracket	Gingiva- Index Band	Gingiva- Index Bracket
IL-1 $\beta$ Band	1	,371**	,028	,046	,069	,080	,192**	,146**	-,019	-,013	,156**	,073
IL-1 $\beta$ Bracket	,371**	1	-,028	,044	,027	,040	,142**	,180**	,037	,109*	,099	,115*
MMP-8 Band	,028	-,028	1	,092	,913**	,078	-,056	-,064	-,052	,000	-,109	-,126
MMP-8 Bracket	,046	,044	,092	1	,166*	,880**	-,036	,007	-,015	-,014	-,076	-,090
MMP-9 Band	,069	,027	,913**	,166*	1	,167*	-,024	-,018	-,003	,006	-,106	-,105
MMP-9 Bracket	,080	,040	,078	,880**	,167*	1	,005	,020	-,079	-,061	-,093	-,125

Tab. 23: Korrelationen in der Kontroll- und Cervitec®- Gruppe

Unabhängig von der Zugehörigkeit zur Kontroll- beziehungsweise zur Cervitec®- Gruppe konnten sowohl zwischen den mittleren Konzentrationen der bestimmten laborchemischen Parameter IL-1 $\beta$ , MMP-8 und MMP-9 untereinander als auch zwischen den Mittelwerten des laborchemischen Parameters IL-1 $\beta$  und den klinisch gemessenen Parametern wie Taschen- Sondierungs- Tiefe (TST), Plaque- Index (PI) und Gingiva- Index (GI) Korrelationen festgestellt werden.

Mittelstarke, hoch signifikante Korrelationen waren zwischen den Mittelwerten der IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei Zähnen mit Brackets und den mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei behandelten Zähnen zu beobachten (0,371\*\*).

Bei den Zähnen mit Band waren sehr starke, hoch signifikante Korrelationen zwischen den mittleren MMP-8- und den mittleren MMP-9- Konzentration zu beobachten (0,913\*\*).

Weiterhin korrelierten die mittelwertigen Konzentrationen von IL-1 $\beta$  schwach, hoch signifikant mit dem mittleren Messwert der Taschen- Sondierungs- Tiefe (0,192\*\*) und des Gingiva- Index (0,156\*\*) bei mit Bändern versehenen Zähnen.

Bei mit Brackets beklebten Zähnen zeigte sich eine starke, hoch signifikante Korrelation zwischen der mittelwertigen Konzentration von MMP-8 und der mittleren MMP-9- Konzentration (0,880\*\*).

Zudem korrelierten bei Zähnen, welche mit Brackets versehen waren, die mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentration schwach, hoch signifikant zum Mittelwert der Taschen-

Sondierungs- Tiefen (0,180\*\*) sowie schwach signifikant zum mittleren Messwert des Plaque- Index (0,109\*) und des Gingiva- Index (0,115\*).

Schwach signifikante Korrelationen konnten bezüglich der MMP-9- Konzentrationen zwischen Band und Bracket festgestellt werden (0,167\*).

Sowohl bei den mit Bändern versehenen als auch bei den mit Brackets beklebten Zähnen konnten keine Korrelationen der mittleren MMP-8- und MMP-9- Konzentrationen zu den klinisch ermittelten Parametern gezeigt werden.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Auswahl der Zähne und Studiendesign**

Heutzutage werden im Rahmen einer kieferorthopädischen Behandlung an den Front- und Eckzähnen routinemäßig geklebte Brackets verwendet. Im Gegensatz dazu wird im Bereich der Molaren nicht nur aufgrund der dort auftretenden hohen Mastikationskräfte die Anwendung von Bändern empfohlen. Sie ermöglichen auch den Einsatz von Gaumenbögen, Gummizügen und extraoralen Apparaturen.

Bei der Anwendung adhäsiv befestigter Brackets im posterioren Bereich zeigt sich zudem eine hohe Verlustrate der Befestigungselemente von 20 bis 30% welche auf unzureichende Trockenlegung während der Eingliederung zurückgeführt wird [22, 139].

Prämolaren können abhängig von der klinischen Situation und der Präferenz des Behandlers beklebt oder bebändert werden [138].

Im Mittelpunkt der hier vorliegenden Studie standen erste und zweite Prämolaren des Ober- und Unterkiefers.

Ziel der Studie war es, herauszufinden, inwiefern die beiden unterschiedlichen Befestigungselemente die Gesundheit des marginalen Parodontiums während kieferorthopädischer Behandlung beeinflussen.

Im split- mouth- design wurden jeweils zwei Brackets bzw. zwei Bänder am ersten und zweiten Prämolar angebracht.

Die Auswahl der zu beklebenden beziehungsweise mit Bändern zu versehenen Zähne erfolgte randomisiert über ein Losverfahren.

Zur Fixierung der Drähte an den Befestigungselementen wurden Gummiligaturen verwendet.

In der Literatur raten einige Autoren von der Verwendung von Gummiligaturen bei nicht optimaler Mundhygiene ab, da eine höhere Tendenz zur Besiedlung des Zahnes mit Mikroorganismen beschrieben wurde [45, 130].

Am Tag der Eingliederung (t0) erhielten alle Probanden eine professionelle Zahnreinigung und ausführliche Instruktionen zur täglichen Durchführung der Mundhygiene.

Nachdem jedes der beiden unterschiedlichen im split- mouth- design angebrachten Befestigungselemente Band und Bracket mit Gummiligaturen versehen wurde, konnten Unterschiede bezüglich der Spiegel der untersuchten Proteine auf die Applikation des entsprechenden Befestigungselementes zurückgeführt werden.

Mittels steriler Papierspitzen wurde nach der Methode von *Offenbacher* [94] Gingivasulkusflüssigkeit aus der Zahnfleischfurche der mit den verschiedenen Befestigungselementen versehenen ersten und zweiten Prämolaren entnommen. Anschließend wurden die Konzentrationen des laborchemischen Entzündungsparameters IL-1 $\beta$  sowie der Matrixmetalloproteinasen -8 und -9 bestimmt.

Nachdem die Entfernung der bakteriellen Beläge nicht nur der Motivation, sondern auch einer gewissen manuellen Geschicklichkeit bedarf [31], wird angenommen, dass Jugendliche während einer kieferorthopädischen Behandlung im Vergleich zu Erwachsenen eine erhöhte Tendenz zur Entwicklung von Plaque bedingten Demineralisationen und Gingivitiden zeigen [22].

Demnach ist davon auszugehen, dass verglichen mit Molaren die weiter anterior liegenden und demnach leichter zugänglichen Prämolaren von den jugendlichen Patienten meist besser gereinigt werden können.

So konnte sowohl bei der Verwendung von Brackets als auch bei der Bebänderung der Zähne von einer guten häuslichen Reinigung ausgegangen werden und eine vom Befestigungselement abhängige Beeinflussung der Spiegel der untersuchten laborchemischen Parameter und somit der Gesundheit des marginalen Parodontiums beurteilt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie war auch von Interesse, ob die Applikation des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> einen Einfluss auf die in der Gingivasulkusflüssigkeit biochemisch reflektierte Entzündungsreaktion hat.

## 6.2 Bestimmung der laborchemischen Parameter

Das Verhältnis der Konzentration des in der Probe ermittelten Proteins wurde in Relation zur Gesamtproteinmenge der Gingivasulkusflüssigkeit in ng/µg Protein gesetzt.

Zur Ermittlung der Gesamtproteinmenge innerhalb der einzelnen Probe bediente man sich der Methode nach *Bradford* [23].

Die hohe Sensitivität dieses photometrischen Verfahrens ermöglicht die quantitative Bestimmung sehr geringer totaler Proteinkonzentrationen.

Der Hersteller gibt einen effektiven Konzentrationsbereich von 1,25- 25µg/ml an, in welchem eine verlässliche Gesamtproteinbestimmung möglich sein soll (Bio- Rad; Hercules, CA, USA).

Aufgrund der ausgeprägten Sensitivität des Verfahrens wurden ausschließlich sterile, einzeln verpackte 96- Loch- Platten verwendet, da bei Testversuchen mit unsterilen Platten häufig Störungen auftraten. So waren stark dunkelblaue Verfärbungen einzelner Reaktionsgefäße vermutlich auf bereits in der Platte befindliche Verunreinigungen zurückzuführen.

Zur Verhinderung einer Kontamination mit Speichelproteinen wurde während der Durchführung der Messungen ein Mundschutz getragen.

Um Störungen der photometrischen Messung zu vermeiden, wurde darauf geachtet beim Vermischen mit der Stammflüssigkeit mit den Proben durch Auf- und Abpipettieren im Reaktionsfeld keine Blasen zu erzeugen.

Alternative Methoden, welche mit der Ermittlung des Gesamtvolumens der entnommenen Gingivasulkusflüssigkeit arbeiteten, um später die relative Konzentration der in der Probe befindlichen Proteine zu ermitteln, erbrachten in Testversuchen keine befriedigenden Ergebnisse.

So erbrachte beispielsweise die Bestimmung des Volumens der entnommenen Gingivasulkusflüssigkeit mit einem speziell dafür entwickeltem Gerät zur elektronischen Impedanzmessung (Periotron 6000, OraFlow Inc., Plainview, NY, USA) im Versuch keine reproduzierbaren Ergebnisse und wurde deshalb verworfen.

Auch das Abwiegen der Papierspitzen zur Ermittlung des Volumens der entnommenen Gingivasulkusflüssigkeit erwies sich als ungeeignete Methode.

Die Gewichtbestimmung der unbenutzten sterilen Papierspitzen ergab, dass zwischen den Papierspitzen einer Verpackungseinheit desselben Herstellers erhebliche Unterschiede im Gewicht bestanden. Demnach müssten die Papierspitzen zur Volumenbestimmung der entnommenen Gingivasulkusflüssigkeit vor und nach der Probenentnahme abgewogen werden. Zudem sollte das Abwiegen der in die Gingivasulkusflüssigkeit eingebrachten Papierspitzen unmittelbar nach der Entnahme aus dem Sulkus gingivae erfolgen, da ansonsten ein Austrocknen der Papierspitzen und somit eine Verfälschung des Ergebnisses nicht ausgeschlossen werden kann. Aus Gründen der Praxistauglichkeit, aber auch der Genauigkeit erschien auch diese Methode der Volumenbestimmung als nicht geeignet.

Zur Bestimmung der Konzentration des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  in der entnommenen Gingivasulkusflüssigkeit griff man auf ein etabliertes enzymgekoppeltes, immunologisches Nachweisverfahren zurück, dem Enzyme- Linked-Immuno- Sorbent- Assay (ELISA).

Die Anwendung basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion und gilt als sehr sensitive Methode [81].

Gemäß den Herstellerangaben ermöglicht das hier ausgewählte Verfahren die Bestimmung von Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  von weniger als 1 pg/ml.

Auch bei diesen Untersuchungen wurde darauf geachtet die 96- Loch-Platte während der Untersuchung nicht mit Speichelproteinen zu kontaminieren, indem ein Mundschutz getragen wurde. Weiterhin bestand man darauf nur ELISA- Kits zu verwenden, welche der identischen Chargen- Nummer angehörten. Damit sollten produktionstechnische Unterschiede der enthaltenen Reagenzien ausgeschlossen werden, welche einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten.

Interleukin- 1 $\beta$  ist ein bekanntes Zytokin, welches von zahlreichen Zelltypen im Rahmen von entzündlichen Prozessen innerhalb der parodontalen Gewebe produziert wird [2].

Das Auftreten erhöhter Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit wird mit der vermehrten Anlagerung bakterieller Plaque assoziiert, welche zu einer Entzündungsreaktion innerhalb des Parodontiums führt. IL-1 $\beta$  kann sowohl bei dem Vorliegen einer Gingivitis [49, 52, 70, 106, 128, 146] als

auch bei der Ausprägungsform einer Parodontitis [2, 134] in der Gingivasulkusflüssigkeit auftreten.

Mit zunehmender Entzündungsreaktion soll die Konzentration an IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit ansteigen [99, 111].

Die IL-1 $\beta$ - Konzentration soll einen frühzeitigen und zuverlässigen Marker einer Entzündungsreaktion in den parodontalen Geweben darstellen [70, 106, 146].

Die Bestimmung der IL-1 $\beta$ - Konzentration in der Gingivasulkusflüssigkeit kann Aufschluss über den Einfluss der unterschiedlichen Befestigungselemente Band und Bracket auf eine vermehrte Plaque- Akkumulation und damit den plaquebedingten Entzündungszustand der Gingiva zu geben.

Dabei kann insbesondere die klinisch nur unzureichend erfassbare subgingival akkumulierte Plaque bei der Applikation von Bändern [22, 34] biochemisch erfasst werden.

Auch eine traumatische Einwirkung auf die gingivalen Gewebe, welche anscheinend gehäuft bei den Bändern auftritt und oft iatrogenen Ursprungs durch unsachgemäße Applikation ist [22, 71, 140, 141, 142, 143], könnte zu einer erhöhten IL-1 $\beta$ - Konzentration in der Gingivasulkusflüssigkeit führen.

Liegt eine Entzündung des Parodontiums vor, so können neben zahlreicher weiterer an der Entzündungsreaktion involvierter Proteine auch Matrixmetalloproteinasen in der Gingivasulkusflüssigkeit auftreten. Jene sollen maßgeblich an der Degradation der extrazellulären Matrix beteiligt sein und das parodontale Remodelling reflektieren [18, 54, 61, 119, 154].

Es ist davon auszugehen, dass der Entzündungsmediator IL-1 $\beta$  die Produktion der Matrixmetalloproteinasen induziert [17, 18].

Andererseits scheinen die aktiven Matrixmetalloproteinasen im Sinne einer negativen Rückkopplung wiederum den Abbau von IL-1 $\beta$  zu bewirken [62].

Die in der Gingivasulkusflüssigkeit auftretenden Matrixmetalloproteinasen können zur frühzeitigen Erkennung einer Gingivitis herangezogen werden [61, 104, 109].

MMP-8 scheint als häufigste interstitielle Kollagenase in entzündeter humaner Gingiva aufzutreten [60].

Auch die Spiegel der MMP-9 in der Gingivasulkusflüssigkeit können einen Hinweis auf das Vorliegen einer parodontalen Entzündung geben und scheinen mit

zunehmender Entzündungsreaktion und sinkendem Attachmentlevel anzusteigen [125].

Die Bestimmung der Matrixmetalloproteinasen wurde mit Hilfe eines relativ neuartigen immunofluorometrischen Untersuchungsverfahrens durchgeführt, welches die gleichzeitige Bestimmung verschiedener Proteine innerhalb einer Probe ermöglicht.

Aufgrund der nur geringen Probenmenge der Gingivasulkusflüssigkeit und dem bestehenden Interesse an mehreren darin enthaltenen Proteinen entschied man sich für diese Methode.

Einige Autoren verwendeten das immunofluorometrische Verfahren zur Bestimmung von Matrixmetalloproteinasen in der Gingivasulkusflüssigkeit im Rahmen von entzündlichen parodontalen Erkrankungen verschiedener Ausprägungsformen und konnten aussagekräftige Ergebnisse erzielen [60, 68].

Ein Bestätigungs- Test durch das etablierte Verfahren des Western- Blot konnte dabei die Messwerte der Immunofluorometrie bestätigen [60].

Die multiple Immunofluorometrie soll eine verlässliche Alternative zum bereits etablierten Verfahren des ELISA darstellen [76].

Innerhalb der Gingivasulkusflüssigkeit von Patientengruppen mit verschiedenem Parodontalstatus zeigten die Ergebnisse der immunofluorometrischen Messungen der MMP-8- Konzentration Übereinstimmungen mit den mittels ELISA erhobenen Messwerten [92].

Die Vergleichbarkeit des ausgewählten Immunofluorometrischen Verfahrens mit der bereits etablierten Methode des ELISA war von besonderer Bedeutung, um eventuelle Korrelationen zwischen den mittels ELISA bestimmten Level von IL-1 $\beta$  und den immunofluorometrisch gemessenen MMP-8 und MMP-9- Konzentrationen beurteilen zu können.

Von Interesse war auch die Konzentration der Matrixmetalloproteinase- 1, welche den Gewebsumbau im Parodontium zu initiieren scheint [60].

Die Bestimmung der Konzentrationen der Matrixmetalloproteinase- 1 in Testversuchen ergab jedoch aufgrund sehr geringer Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit kaum relevante Ergebnisse.

Auch Apajalahti *et al.* (2003) welche die Konzentrationen von MMP-1 in der Gingivasulkusflüssigkeit mittels Western- Blot bestimmten, konnten aufgrund der nur geringen Mengen keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielen [8].

### 6.3 Verwendung von Cervitec®

Verglichen mit den bisher entwickelten antibakteriellen Substanzen zeichnet sich Chlorhexidindigluconat durch die größte Effizienz und durch eine nachhaltige Wirksamkeit aus. Weder Sanguinarin, Triclosan oder bekannte Phenolderivate (Listerine®) können das antibakterielle Potential von Chlorhexidin erreichen [65, 112]. Eine Vielzahl von Studien belegen die antimikrobielle Wirksamkeit des 1%igen Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec® [10, 96, 108, 131].

Der Chlorhexidin- haltige Lack Cervitec® soll nicht nur helfen das Kariesrisiko zu senken, indem er die Anzahl der *Streptococcus mutans* reduziert. Durch das Absenken der bakteriellen Aktivität soll Entzündungen der Gingiva vorgebeugt oder deren Therapie unterstützt werden (Cervitec®, Ivoclar Vivadent; Schaan, Liechtenstein).

Um den größten antimikrobiellen Effekt zu erzielen, muss der Wirkstoff in ausreichender Konzentration lange genug am Wirkort verbleiben.

Insbesondere Lacke können durch Depotbildung die geforderten Voraussetzungen erfüllen [10, 96].

Die Applikation des Wirkstoffes in Lackform trägt zudem zur Minimierung von Faktoren bei, die von der Compliance des Patienten abhängen.

Das durch den Chlorhexidin- haltigen Lack Cervitec® bewirkte, aus der Reduktion der *Streptococcus mutans*- Anzahl resultierende verminderte Kariesrisiko wurde in zahlreichen Studien belegt [41, 82, 96, 97].

Die Auswirkungen der Anwendung der Substanz in Lackform auf klinische Parameter, welche einen Hinweis auf eine Entzündung der parodontalen Gewebe liefern können, wurden bisher nur vereinzelt untersucht [96, 97, 103].

Bezüglich Lackes Cervitec® konnten einige Autoren keinen positiven Effekt auf die Plaque- Anlagerung und den Entzündungsgrad der Gingiva feststellen [96, 97].

Der antimikrobielle Effekt des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec® wurde durch den Nachweis der Unterdrückung der Kolonisation der *Streptococcus mutans* um die Bänder und Brackets herum bestätigt [10, 96, 108].

Der Einfluss Chlorhexidin- haltiger Substanzen auf die in der Gingivasulkusflüssigkeit enthaltenen laborchemischen Parameter IL-1 $\beta$ , MMP-8 und MMP-9 wurde nur unzureichend untersucht [13, 48, 129, 146].

Der Hersteller des untersuchten Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec® empfiehlt ein Applikationsintervall von zwölf Wochen.

Entsprechende Untersuchungen konnten zeigen, dass zwölf Wochen nach dem Auftragen des Präparates die Anzahl der *Streptococcus mutans*- Keime erneut anzusteigen scheint [41, 82, 96]. Um eine signifikante Unterdrückung der Kolonisation der *Streptococcus mutans* zu erzielen, empfehlen einige Autoren die zweimonatige Anwendung von Cervitec® [131].

Andererseits wird von einer 48 Wochen andauernden signifikanten Reduktion der *Streptococcus mutans* berichtet [97].

Die Anwendung von Cervitec® in der hier vorliegenden Untersuchung erfolgte entsprechend der Herstellerangaben vierteljährlich. Die eigenen Ergebnisse zeigen allerdings, worauf im weiteren Verlauf der Diskussion eingegangen wurde, dass ein kürzeres Applikationsintervall von Vorteil sein könnte.

#### **6.4 Ergebnisse in der Kontrollgruppe**

Innerhalb der Kontrollgruppe konnte bei den mit Bändern versehenen Zähnen eine signifikante Erhöhung der mittleren Konzentrationen von IL-1 $\beta$  zwischen den Zeitpunkten t0, t1 und t5, t6 festgestellt werden.

Betrachtet man die mittelwertigen Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  bei den mit Brackets versehenen Zähnen, so zeigten sich keine signifikanten Konzentrationsveränderungen im Laufe der Untersuchung.

Der Vergleich zwischen den beiden unterschiedlichen Attachments bezüglich der Konzentrationen des Entzündungsmediators Interleukin- 1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit ergab, dass nach gleichen Ausgangswerten ab dem

Untersuchungszeitpunkt t3 die mit Bändern versehenen Zähne signifikant höhere mittlere Interleukin- 1 $\beta$ - Konzentrationen aufwiesen als die mit Brackets beklebten Zähne.

Das Auftreten erhöhter Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit wird häufig mit der vermehrten Anlagerung von bakteriellen Zahnbelägen assoziiert [2, 70, 72, 73, 106, 128, 146].

Demnach könnte angenommen werden, dass die in der hier vorliegenden Studie signifikant erhöhte Konzentration an IL-1 $\beta$  bei den bebanderten Zähnen ebenfalls das Resultat einer durch vermehrte Plaque- Akkumulation bedingten Entzündungsreaktion ist.

In Anbetracht der signifikant höheren mittleren Messwerte des Plaque- Index bei mit Brackets beklebten Zähnen, verglichen mit bebanderten Zähnen in der zuvor am gleichen Patientengut durchgeführten klinischen Studie [78], und der Annahme, dass eine erhöhte Plaque- Ansammlung ursächlich für erhöhte IL-1 $\beta$ - Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit ist [70, 72, 106, 128, 146], wurden höhere mittlere IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei der Verwendung von Brackets erwartet.

Es ist zu diskutieren, ob die in der hier vorliegenden Studie aufgetretenen signifikant erhöhten Werte der IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei den mit Bändern versehenen Zähnen eventuell auf andere Ursachen zurückzuführen sind.

Dabei ist die von Dietrich *et al.* (2001) berichtete proximale Traumatisierung des marginalen Parodontiums durch Bandapplikation und die dort meist subgingivale Lage der Bänder in Betracht zu ziehen.

Ein nicht optimaler Sitz des Bandes am Zahn scheint jedoch zusätzlich, so wird beschrieben, wiederum zu einer die Plaque- Anlagerung begünstigenden Nischenbildung zu führen. Zudem wird eine Reinigung der teilweise subgingival liegenden Bandränder als schwierig angesehen [34].

Bei der orthodontischen Behandlung mit Bändern ist eine durch traumatische Einflüsse entstandene Gingivitis von einer durch subgingivale Plaque induzierten Gingivitis nur schwer abzugrenzen [22, 34].

Die Differenzierung der Ursachen der gingivalen Entzündung ist insbesondere durch die Schwierigkeit der quantitativen klinischen Bestimmung der subgingivalen Plaque bei bebanderten Zähnen als problematisch anzusehen.

Die in der entsprechenden klinischen Studie mit dem gleichen Patientengut [78] vermutlich nur unzureichend erfasste, nach Bandapplikation sukzessiv akkumulierende subgingivale Plaque [22, 34] ist als Ursache der erhöhten IL-1 $\beta$ -Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit in Betracht zu ziehen.

Diese Annahme wird durch die Beobachtung der, wenn auch teilweise zwischen den einzelnen Nachuntersuchungszeitpunkten nicht signifikanten, kontinuierlich ansteigenden mittleren IL-1 $\beta$ - Level in der Gingivasulkusflüssigkeit behänderter Zähne zwischen den einzelnen Zeitpunkten im Verlauf der Untersuchung bekräftigt.

Auch wenn von einer klinisch sorgfältig erfolgten Bandapplikation ausgegangen wird, kann die Anbringung von Bändern traumatische Auswirkungen im Bereich des Parodontiums [34] durch individuelle anatomische Unterschiede haben, die zu einer erhöhten IL-1 $\beta$ - Konzentration in der Gingivasulkusflüssigkeit bei den Bändern, verglichen mit Brackets, führen können. Auch eine mechanische Irritation der gingivalen Gewebe durch den Befestigungszement des Bandes ist nicht auszuschließen [22].

Einen Hinweis auf traumatische Einwirkungen der applizierten Bänder geben auch die Beobachtungen von Limbach *et al.* (2008). Trotz der geringeren Messwerte des Plaque- Index beim Band ab t3, verglichen mit dem Bracket, konnten signifikant erhöhte mittlere Messwerte des Gingiva- Index und der Taschen- Sondierungstiefen ab der ersten Nachuntersuchung (t1) beim Band verglichen mit dem Bracket festgestellt werden [78].

Wie schon erwähnt, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die bei den Bändern akkumulierte subgingivale [22, 34] Plaque unterfasst blieb.

Inwieweit die in die Mundhöhle eingebrachten Materialien und deren Korrosionsprodukte einen Einfluss auf die Entstehung einer Gingivitis und somit auf die Konzentration des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  haben, bleibt weiterhin offen [53, 110].

Die Auswirkung verschiedener subgingival platzierter Füllungsmaterialien auf die IL-1 $\beta$ - Konzentration wurde vereinzelt untersucht [72].

Im Speziellen ist dabei zu bedenken, dass Bänder im Gegensatz zu Brackets durch die teilweise subgingivale Lage [9, 22, 34] direkt mit den Geweben des marginalen Parodontiums in Kontakt treten und somit eine mögliche Einwirkung korrosiver

Reaktionsprodukte auf die parodontalen Gewebe nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei der Anwendung von Brackets waren nach vergleichbar hohen Ausgangskonzentrationen zwischen Band und Bracket keine signifikanten Veränderungen der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten feststellbar.

Brackets scheinen demnach die Gesundheit der den Zahn umgebenden Gewebe weniger stark negativ zu beeinflussen als Bänder.

Die vermehrte Anlagerung bakterieller Zahnbeläge resultiert jedoch nicht nur bei den Bändern, sondern auch bei mit Brackets beklebten Zähnen in einem Anstieg der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit, auch wenn bei der Verwendung von Brackets keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Sowohl die Bebänderung der Zähne als auch die Verwendung von Brackets im Rahmen orthodontischer Behandlungen führen durch Nischenbildung zu einer vermehrten Akkumulation bakterieller Zahnbeläge [9, 59, 93, 121, 130]. Jene induzieren eine Entzündungsreaktion der parodontalen Gewebe und bewirken damit erhöhte IL-1 $\beta$ - Konzentrationen der Gingivasulkusflüssigkeit [2, 70, 72, 73, 106, 128, 146].

Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Bebänderung der Zähne zu einer Etablierung der pathogenen subgingivalen Plaque führt [33, 59, 100, 101, 102]. Auch die Applikation von Brackets beeinflusst die Akkumulation und die Vermehrung parodontopathogener subgingivaler Mikroorganismen [93].

Die trotz fehlender Signifikanz der im Vergleich zu t<sub>0</sub> erhöhten mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen zu den Nachuntersuchungszeitpunkten t<sub>2</sub> und t<sub>5</sub> bei den mit Brackets versorgten Zähnen können demnach das Resultat einer veränderten mikrobiellen Flora bei mit Brackets versehenen Zähnen sein.

Im Vergleich zu bebänderten Zähnen, so verdeutlichen die Mittelwerte, war jedoch bei mit Brackets beklebten Zähnen keine stetige Erhöhung der Spiegel von IL-1 $\beta$  in deren Gingivasulkusflüssigkeit zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten im Laufe der Untersuchung feststellbar. Vielmehr konnte bei mit Brackets versorgten Zähnen nach einem mit den Bändern vergleichbaren Konzentrationsanstieg von t<sub>0</sub> bis t<sub>2</sub> eine anschließende Verringerung der Konzentration des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  zwischen den Untersuchungszeitpunkten t<sub>2</sub> und t<sub>3</sub>

beobachtet werden. Von t3 zu t5 stiegen die mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen erneut an und fielen zwischen t5 und t6 wiederum ab.

Auch die Spitzenwerte der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen unterscheiden sich zwischen den beiden Befestigungselementen. Die maximalen mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei den mit Bändern versehenen Zähnen liegen über den mittleren Maximalkonzentrationen bei den mit Brackets versorgten Zähnen.

Ein direkter Vergleich der beiden Befestigungselemente konnte durch signifikant erhöhte IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei den bebanderten Zähnen im Vergleich zu mit Brackets versorgten Zähnen zu t3, t4, t5 und t6 bestätigen, dass die Bebanderung der Zähne mehr negative Auswirkungen auf Gesundheit des Parodontiums zeigt als die Verwendung von Brackets.

Diese Feststellung steht im Einklang mit den Ergebnissen von einigen Autoren, welche ebenfalls von einer vermehrten Entzündungsreaktion der marginalen parodontalen Gewebe bei der Anwendung von Bändern im Vergleich zu Brackets berichten [3, 22, 33, 78, 101].

Der unterschiedliche Verlauf der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei den mit Bändern versehenen Zähnen im Vergleich zu mit Brackets beklebten Zähnen kann das Resultat einer unterschiedlichen Reaktion des marginalen Parodontiums auf das jeweilige Befestigungselement sein.

Während zum einen eine ausgeprägtere Nähe der Bänder zu den Geweben des marginalen Parodontiums offensichtlich ist, werden primär supragingival platzierte Bänder aufgrund der Gingivahypertrophie oft zu sekundär subgingivalen Bändern [9]. Die supragingivale Lage der Brackets resultiert zwar insbesondere durch eine vermehrte Plaque- Akkumulation [78] ebenfalls in einer entzündlichen Veränderung der gingivalen Gewebe, welche auf eine Etablierung der parodontopathogenen subgingivalen Plaque zurückzuführen ist [93], erreicht jedoch nicht die Ausprägungsform der Entzündungsreaktion der Bänder [3, 22, 33, 78, 101].

Die im Vergleich zu bebanderten Zähnen festgestellten Schwankungen der IL-1 $\beta$ - Spiegel bei mit Brackets beklebten Zähnen weisen auf eine phasenweise teils ansteigende (t0-t2) und teils rückläufige (t2-t3, t5-t6) Entzündungsreaktion des Parodontiums hin. Bei der Anwendung von Brackets kann angenommen werden, dass die Plaque- bedingte Abwehrreaktion des Wirtes im Bereich der parodontalen Gewebe partiell dazu führt, dass einer weiteren Vermehrung und Ausbreitung der

parodontalen pathogenen Mikroorganismen in der vorwiegend supragingivalen Plaque Einhalt geboten wird, was sich in den rückläufigen mittleren IL-1 $\beta$ -Konzentrationen zwischen den Untersuchungszeitpunkten t2 und t3 sowie zwischen t5 und t6 widerspiegelt.

Verglichen mit t0 konnten bei den ersten beiden Nachuntersuchungszeitpunkten (t1, t2) erhöhte IL-1 $\beta$ -Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit mit Brackets versorgter Zähnen beobachtet werden. Es kann angenommen werden, dass jene das Resultat einer Vermehrung der subgingivalen parodontopathogenen Keime und einer damit einhergehenden Entzündungsreaktion nach der Anbringung der Brackets ist [93].

Geht man davon aus, dass die bei den Bändern beobachtete kontinuierliche Zunahme der IL-1 $\beta$ -Konzentration und das damit einhergehende Fortschreiten der Entzündungsreaktion im marginalen Parodontiums auf die Akkumulation subgingivaler bakterieller Plaque [22, 34] zurückzuführen ist, scheinen im Gegensatz zu der Verwendung von Brackets, welche vorwiegend die supragingivale Akkumulation größerer Plaquemengen begünstigen [78], bereits kleinere Mengen subgingivaler Plaque durch den unmittelbaren Kontakt zu den immunologisch aktiven epithelialen Geweben der Gingiva auszureichen um eine stetig zunehmende Entzündungsreaktion zu induzieren.

Einige Studien berichten über das Auftreten des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit, welches durch Zahnbewegung induziert sein soll. Die erhöhten Konzentrationen des Entzündungsmediators sollen dabei mit der erhöhten Geschwindigkeit der Zahnbewegung korrelieren [32].

Bezüglich der hier vorliegenden Studie kann gesagt werden, dass aufgrund der ausschließlich moderat durchgeführten Zahnbewegungen eine mögliche durch Zahnbewegung induzierte Konzentrationserhöhung des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  als vernachlässigbar gering angesehen werden kann. Durch das angelegte split-mouth-design und gleiche Behandlungsaufgaben rechts und links ist davon auszugehen, dass eventuelle durch Zahnbewegung induzierte Konzentrationserhöhungen von IL-1 $\beta$  individuell gleichseitig auftreten.

Dadurch konnte angenommen werden, dass erhöhte mittlere IL-1 $\beta$ -Konzentrationen durch die Befestigungselemente induziert wurden.

Im Gegensatz zu den Studien von Uematsu *et al.* (1996), welche aufgrund von *in vivo*- Versuchen von einer durch Zahnbewegung induzierten Erhöhung der IL-1 $\beta$ -Konzentration berichten [32], konnten Brady *et al.* (1998) durch *in vitro*- Experimente zeigen, dass eine mechanische Krafteinwirkung auf Osteoblasten- ähnliche Zellen des parodontalen Ligamentes zwar die Erhöhung der Sekretion von IL-6 und TGF- $\beta$ 1 bewirkte, nicht jedoch zu einem Anstieg der Konzentration von TNF- $\alpha$ , IL-8 oder IL-1 $\beta$  führte [24].

Eine vermehrte Besiedelung der Zahnoberfläche mit bakterieller Plaque bewirkt hingegen, wie zahlreiche Autoren berichten, die Erhöhung der IL-1 $\beta$ - Level in der Gingivasulkusflüssigkeit [2, 70, 72, 73, 106, 128, 146].

Um eine orthodontische Bewegung von Zähnen durch Krafteinwirkung durchführen zu können, werden Befestigungselemente benötigt.

Bei der Anbringung von Attachments wie Bändern und Brackets zur kieferorthopädischen Zahnbewegung ist davon auszugehen, dass eine vermehrte Anlagerung bakterieller Zahnbeläge erfolgt [9, 59, 93, 121, 130].

Untersuchungen berichten, dass im Rahmen einer Plaque- induzierten Gingivitis noch vor dem Auftreten klinischer Entzündungszeichen bereits erhöhte Konzentrationen an IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit aufgetreten waren [70, 146]. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie konnten hingegen zeigen, dass erhöhte IL-1 $\beta$ - Konzentrationen mit angestiegenen klinischen Messwerten einhergehen.

In einer Studie von Limbach *et al.* (2008) mit dem gleichen Patientengut der hier vorgelegten Studie wurden die klinischen Werte der Parameter Taschen- Sondierungs- Tiefe, Gingiva- Index und Plaque- Index gemessen.

Ein Vergleich mit den in der hier vorliegenden Studie erhaltenen Ergebnissen zeigt, dass in der Kontrollgruppe eine signifikante Erhöhung der mittleren Konzentrationen von IL-1 $\beta$  bei den mit Bändern versehenen Zähnen, verglichen mit t0 und t1, erst zu den Zeitpunkten t5, t6 stattfindet, während eine signifikante Erhöhung der klinischen mittleren Messwerte bereits zum Zeitpunkt t1, verglichen mit t0, nachgewiesen werden konnte.

Bei den mit Brackets beklebten Zähnen war zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Erhöhung der mittleren Konzentrationen von IL-1 $\beta$  erkennbar, während sich jedoch auch bei diesen Befestigungselementen die mittleren Messwerte der erhobenen klinischen Parameter Taschen- Sondierungs- Tiefen und Gingiva- Index verglichen

mit t0 bereits zum ersten Nachuntersuchungszeitpunkt (t1) und der Plaque- Index zu t3 signifikant erhöhten.

Unabhängig von der statistisch festgestellten Signifikanz zeigten sich zwischen t0 und t1 ansteigende IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei beiden Befestigungselementen, welche im genannten Zeitraum von ebenfalls angestiegenen mittleren Messwerten der klinischen Parameter Plaque- Index, Taschen- Sondierungs- Tiefe und Gingiva- Index sowohl beim Band als auch beim Bracket begleitet wurden [78].

Entsprechend ist davon auszugehen, dass die nach der Applikation der Befestigungselemente klinisch angestiegenen Entzündungsparameter mit erhöhten IL-1 $\beta$ - Konzentrationen einhergehen, obwohl keine Signifikanz bezüglich der IL-1 $\beta$ - Konzentration nachweisbar war. Nachdem jedoch sowohl die klinischen als auch die biochemischen Messungen vier Wochen nach der Applikation der Attachments vorgenommen wurden, kann innerhalb dieses Zeitraumes nicht ausgeschlossen werden, dass ein Anstieg der IL-1 $\beta$ - Level bereits vor dem Auftreten klinisch objektivierbarer Entzündungszeichen stattfand.

Als problematisch sind sicherlich jene, eventuell die Studien- Ergebnisse beeinflussenden Faktoren anzusehen, welche von der Compliance des Patienten abhängen.

Der Einfluss von anti- entzündlichen Medikamenten auf die Spiegel des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit wurde nur vereinzelt untersucht [66, 127]. Einige Autoren berichten von einer Modulation der IL-1 $\beta$ - Konzentrationen durch eine anti- inflammatorische medikamentöse Therapie [89].

Die Patienten wurden angehalten auf die Einnahme von entzündungshemmenden Medikamenten zu verzichten.

Zudem erhielten die Probanden ausführliche Mundhygieneinstruktionen.

Dennoch unterliegt die Compliance des Patienten nicht der Aufsicht des Behandlers, so dass von der Zuverlässigkeit von Seiten des Patienten bezüglich einer der erteilten Anweisungen ausgegangen werden muss.

Ein wichtiger Aspekt dieser Untersuchung ist auch die dem Patienten mitgeteilte Information, dass bei jeder Nachuntersuchung eine Beurteilung der Mundhygiene erfolgt.

Demnach ist nicht auszuschließen, dass die Patienten im Laufe der Studie, insbesondere vor einem anstehenden Nachuntersuchungstermin, besonderen Wert

auf deren Mundhygiene legten. Trotz einer nur geringen Menge bakterieller Beläge zu den Untersuchungszeitpunkten kann sich in den angestiegenen IL-1 $\beta$ -Konzentrationen der Gingivasulkusflüssigkeit eine Entzündung der parodontalen Gewebe widerspiegeln, welche auf in den Wochen zuvor akkumulierte bakterielle Plaque zurückzuführen sein könnte.

Neben den bereits genannten zytotoxischen Effekten und allergischen Reaktionen der in der Kieferorthopädie verwendeten Materialien [53, 110, 112] sind auch hormonelle [87, 43] oder psychogene Einflüsse [29, 133] auf die Interleukin-1 $\beta$ -Spiegel in der Gingivasulkusflüssigkeit nicht auszuschließen.

Die Konzentrationen der MMP-8 und MMP-9 in der Kontrollgruppe zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte. Auch ein Vergleich zwischen den beiden unterschiedlichen Befestigungselementen innerhalb der Kontrollgruppe ergab keinerlei signifikante Unterschiede bezüglich der mittleren MMP-8- und MMP-9- Konzentrationen der Gingivasulkusflüssigkeit zwischen Band und Bracket.

Es wurde berichtet, dass MMP-8 als häufigste interstitielle Kollagenase in entzündeter humaner Gingiva auftritt [60].

Jene scheint eine Zerstörung des parodontalen Gewebes und des Alveolarknochens zu reflektieren [54, 104].

Erhöhte MMP-8- Spiegel in der Gingivasulkusflüssigkeit wurden häufig mit einer erhöhten Akkumulation dentaler Plaque in Verbindung gebracht [68, 104].

MMP-9 kann bei entzündlichen parodontalen Veränderungen in der Gingivasulkusflüssigkeit auftreten und wird mit dem extrazellulären Gewebsumbau assoziiert. MMP-9 soll hilfreich bei der frühzeitigen Erkennung einer Gingivitis oder Parodontitis sein [80, 83, 109].

Auch sie wird mit dem Verlust des parodontalen Attachments assoziiert [125].

Einige Autoren berichten, dass auf den Zahn einwirkende Kräfte zu erhöhten Spiegeln der Matrixmetalloproteinasen führten, die für das parodontale Remodelling verantwortlich gemacht wurden [8, 11, 60, 105].

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erläutert, ermöglicht das hier angelegte Studiendesign und die Behandlungsaufgabe eine Beurteilung der durch die

verschiedenen Befestigungselemente induzierten Konzentrationsveränderungen der untersuchten Proteine in der Gingivasulkusflüssigkeit.

Betrachtet man den Verlauf der mittelwertigen Konzentrationen der Matrixmetalloproteinase- 8 in Abbildung 11 und Matrixmetalloproteinase- 9 in Abbildung 12, so fällt auf, dass der Verlauf die mittleren Konzentrationen von MMP-8 und MMP-9 ein vom Befestigungselement abhängiges gemeinsames Auftreten zeigte, was insbesondere bei der Bebänderung der Zähne der Fall war.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen einiger Autoren, welche von einem gemeinsamen Auftreten der beiden unterschiedlichen Matrixmetalloproteinasen in der Gingivasulkusflüssigkeit bei Vorliegen einer parodontalen Erkrankung berichten [54, 61].

Es wird angenommen, dass die Induktion der Genexpression der Matrixmetalloproteinasen während einer Parodontalerkrankung durch die Zytokine TNF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ , IL-1 und insbesondere durch IL-1 $\beta$  reguliert wird [17, 18, 62].

Sowohl bei der Applikation von Bändern als auch bei der Verwendung von Brackets konnte im Verlauf der Untersuchung gezeigt werden, dass erhöhte mittlere IL-1 $\beta$ -Konzentrationen mit einem mittelwertigen Konzentrationsanstieg der proteolytischen Enzyme MMP-8 und MMP-9 einhergehen.

Bei der Anwendung von Bändern konnte ein stetig zunehmender Anstieg der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen festgestellt werden, welcher zwischen den Zeitpunkten t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>5</sub>, t<sub>6</sub> Signifikanz zeigte. Bei der Beobachtung des Verlaufes der mittleren Konzentrationen der beiden unterschiedlichen Matrixmetalloproteinasen stellte sich heraus, dass trotz fehlender Signifikanz bei Bandapplikation im Laufe der Untersuchung ausgeprägte Schwankungen zu verzeichnen sind.

Birkedal *et al.* (1993) berichten, dass polymorphonukleäre Leukozyten die proteolytischen Enzyme auf eine Vielzahl von Reizen hin aus Speichergranula freizusetzen scheinen [18].

Die ausgeprägten Konzentrationsschwankungen von MMP-8 und MMP-9 bei den bebänderten Zähnen könnten aus einer schubweisen Expression und Aktivierung der Matrixmetalloproteinasen- 8 und - 9 durch eine erhöhte IL-1 $\beta$ - Konzentration zurückzuführen sein.

Nach einer im Vergleich zu bebänderten Zähnen bereits erhöhten Anfangskonzentration zu t<sub>0</sub> erreichten die mittleren Konzentrationen der beiden

Matrixmetalloproteinasen in der Kontrollgruppe bei Zähnen mit Brackets höhere Spitzenwerte als bei der Applikation von Bändern.

Unmittelbar nach der Bandapplikation zu t0 konnten neben den gestiegenen IL-1 $\beta$ -Konzentrationen auch erhöhte MMP-8 und MMP-9-Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit zu t1 beobachtet werden.

Anschließend konnte gezeigt werden, dass maximal erhöhte Level der mit resorptiven Prozessen assoziierten MMP-8 und MMP-9 [80, 83, 109] zu t3 erreicht werden und damit bei der Verwendung von Bändern schneller eintreten als bei der Anwendung von Brackets, welche ihre maximalen MMP-8 und MMP-9-Konzentrationen erst zu t5 erlangten.

Die in der Literatur beschriebene Etablierung der pathogenen subgingivalen Flora durch die Verwendung von Bändern [33, 59, 100, 101, 102] scheint sich vor allem in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraumes in Form der angestiegenen Level der MMP-8 und MMP-9 zu manifestieren.

Auch eine Traumatisierung des Parodontiums durch die zu Beginn der Behandlung erfolgte Applikation der Bänder [34] könnte zu Spitzenwerten der MMP-8 und MMP-9 in der ersten Hälfte der Untersuchung geführt haben.

Diese Vermutung steht im Einklang mit den Ergebnissen von Limbach *et al.* (2008). Bei dem gleichen Patientengut wiesen hier die Zähne mit Bändern ab dem ersten Nachuntersuchungszeitpunkt (t1) signifikant höhere mittlere Messwerte der Taschen-Sondierungs-Tiefe und des Gingiva-Index im Vergleich zu den mit Brackets beklebten Zähnen auf [78].

Geht man davon aus, dass eine Induktion der Produktion der Matrixmetalloproteinasen durch den Entzündungsmediator IL-1 $\beta$  erfolgt [17, 18, 62], so scheint ein Anstieg der IL-1 $\beta$ -Konzentration bei mit Brackets beklebten Zähnen von t0 zu t2 und t3 zu t5 zu einer anschließenden Konzentrationserhöhung mit zeitlich verzögerten Maximalkonzentrationen der MMP-8 und MMP-9 zum Zeitpunkt t5 zu führen.

Naranjo *et al.* (2006) konnten zeigen, dass bei mit Brackets beklebten Zähnen im Vergleich zu unbehandelten Zähnen eine vermehrte Ansammlung bakterieller Zahnbeläge und eine Zunahme der subgingivalen parodontopathogenen Keime aufgetreten war, welche zu einer vermehrten Entzündungsreaktion führte [93]. Jene etablierte Plaque-Population könnte, zusammen mit der Anlagerung größerer

Mengen an supragingivaler Plaque bei den mit Brackets beklebten Zähnen ab t3 [78], ursächlich für die IL-1 $\beta$ - induzierten [17, 18, 62] mittleren Maximalkonzentrationen der MMP-8 und MMP-9 zum Zeitpunkt t5 bei Zähnen mit Brackets sein.

In Anbetracht der Dauer der Studie von 24 Wochen ist nicht auszuschließen, dass die Applikation von Bändern während der Dauer des Behandlungszeitraumes erhöhte MMP-8 und MMP-9- Konzentrationen im Vergleich zu den mit Brackets beklebten Zähnen bewirkte.

## **6.5 Ergebnisse in der Cervitec<sup>®</sup> - Gruppe**

Zahlreiche Autoren bestätigen die antimikrobielle Wirksamkeit des Chlorhexidin-haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> durch Unterdrückung der Kolonisation von *Streptococcus mutans* um die Bänder und Brackets [10, 96, 108].

Die während experimentell induzierter Gingivitis signifikant erhöhten IL-1 $\beta$ -Konzentrationen wurden mit der vermehrten Anlagerung bakterieller Plaque assoziiert [49, 52, 70, 134, 146].

Im Zellkulturversuch mit polymorphkernigen Leukozyten konnte gezeigt werden, dass bereits durch Konzentrationen von 0,01% eine Hemmung der Aktivität der MMP-8 bewirkt werden kann [48].

Die vorliegenden Ergebnisse der Untersuchung in der Cervitec<sup>®</sup> -Gruppe zeigten, dass bei den mit Brackets beklebten Zähnen über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg bezüglich des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  keine signifikanten mittleren Konzentrationsunterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten festgestellt werden konnten.

Bei den bebanderten Zähnen hingegen traten signifikant erhöhte mittlere Messwerte der IL-1 $\beta$ - Konzentration zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t0, t1 und t3 auf.

Der Vergleich der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen zwischen Band und Bracket lässt zu den Nachuntersuchungszeitpunkten t5 und t6 statistisch signifikant erhöhte Werte bei den mit Bändern versehenen Zähnen erkennen.

Die mit Bändern versorgten Zähne weisen demnach auch bei der Applikation des untersuchten Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> eine ausgeprägtere Entzündungsreaktion der parodontalen Gewebe auf als die Zähne mit Brackets.

Abbildung 13 zeigt, dass der mittelwertige Konzentrationsverlauf von IL-1 $\beta$  in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe eine Ähnlichkeit bei den beiden unterschiedlichen Befestigungselementen Band und Bracket zeigt. Nach erhöhten mittleren Ausgangskonzentrationen beim Bracket zu t0 erfolgt bei beiden Attachments ein mittelwertiger Anstieg der IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bis zur Maximalkonzentration zu t3. Anschließend erfolgt ein Rückgang der mittleren Konzentration des Entzündungsmediators bei beiden Befestigungselementen bis t5. Während bei der Applikation von Brackets weiterhin ein Konzentrationsabfall zu beobachten ist, zeigt sich bei den Bändern zwischen t5 und t6 wiederum ein moderater Konzentrationsanstieg.

Mit Ausnahme der Untersuchungszeitpunkte t0 und t1 lagen die mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen zu allen anderen Zeitpunkten beim Band stets höher als beim Bracket.

Bei Betrachtung der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe konnte trotz fehlender Signifikanz sowohl bei den Zähnen mit Bändern als auch bei den mit Brackets beklebten Zähnen ein Rückgang des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 und den Zeitpunkten t3 und t5 beobachtet werden.

Nachdem die Applikation von Cervitec<sup>®</sup> zu den Zeitpunkten t0 und t3 erfolgte, kann von einem durch den Chlorhexidin- haltigen Lack induzierten Rückgang der IL-1 $\beta$ - Konzentration bei den beiden unterschiedlichen Befestigungselementen ausgegangen werden.

Der antimikrobielle Effekt von Chlorhexidin- haltigen Lacken konnte bereits in einigen Studien durch den Nachweis der Unterdrückung der *Streptococcus mutans* im Bereich der Bänder und Brackets bestätigt werden [10, 96].

Da sich jedoch bei beiden Befestigungselementen zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 sowie bei mit Bändern versehenen Zähnen zwischen t5 und t6 trotz der

Anwendung von Cervitec<sup>®</sup> zu t0 und t3 wiederum erhöhte IL-1 $\beta$ - Konzentrationen einstellten, liegt die Vermutung nahe, dass der Wirkstoff Chlorhexidin des Lackes nicht ausreichend lange in ausreichender Konzentration am Wirkort verblieben ist.

Bezüglich des Applikationsintervalls des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> werden in der Literatur unterschiedliche Empfehlungen gegeben.

Während einige Autoren zur signifikanten Reduktion der *Streptococcus mutans*-Anzahl eine Zeitspanne von acht Wochen zwischen einer erneuten Anwendung von Cervitec<sup>®</sup> [131] empfehlen, konnten andere eine 48 Wochen andauernde signifikante Reduktion des Keimes nach dem einmaligen Auftragen des Lackes beobachten [97]. In den meisten Fällen wird jedoch auch das vom Hersteller empfohlene Applikationsintervall von zwölf Wochen angeraten [82, 96].

Ein Applikationsintervall von zwölf Wochen [41, 96] erwies sich in der hier vorgelegten Studie sowohl bei der Anwendung von Brackets als auch bei der Bebänderung von Zähnen nicht als andauernd vorteilhaft für die Gesundheit der parodontalen Gewebe.

Es ist davon auszugehen, dass auch das von Twetman *et al.* (1995) angeratene Intervall von acht Wochen nicht ausreicht um eine Reduktion der Konzentration des untersuchten Entzündungsparameters IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit über den gesamten Untersuchungszeitraum zu gewährleisten [131].

Sowohl bei Zähnen mit Brackets als auch bei solchen mit Bändern konnte die Anwendung von Cervitec<sup>®</sup> zwar eine Reduktion der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen nach den jeweiligen Applikationszeitpunkten zu t0 und t3 bewirken. Dieser Effekt war jedoch bei beiden Befestigungselementen nur auf den jeweils nächsten Nachuntersuchungszeitpunkt beschränkt.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie legen nahe, eine Applikation von Cervitec<sup>®</sup> im Abstand von vier Wochen durchzuführen, um einen anhaltenden positiven Effekt auf den Entzündungszustand der parodontalen Gewebe durch die Reduktion der Konzentration des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  zu erzielen. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Anwendung von Cervitec<sup>®</sup> nicht von ausschlaggebendem Charakter für die parodontale Gesundheit ist, was durch die fehlende statistische Signifikanz zwischen den Zeitpunkten der Applikation (t0, t3) und den jeweils darauffolgenden Nachuntersuchungszeitpunkten gezeigt wurde.

Durch die Anwendung eines höher konzentrierten Chlorhexidin- haltigen Lackes (EC40<sup>®</sup>) konnte eine ausgeprägtere bakterienreduzierende Wirkung erzielt werden als bei der Applikation von Cervitec<sup>®</sup>. Jedoch wird auch bei EC40<sup>®</sup> eine Applikation in kürzeren Abständen als zwölf Wochen empfohlen, da eine rasche Rekolonialisierung mit *Streptococcus mutans*- Keimen erfolgt [10].

Der momentan auf dem Markt befindliche Chlorhexidin- haltige Lack Cervitec<sup>®</sup> Plus soll auf dem langjährigen Vorgänger Cervitec<sup>®</sup> basieren. Bewährte Eigenschaften sollen durch die neuartige Lackmatrix optimiert worden sein. Dabei wird von einer stärkeren Haftung auf der Zahnoberfläche und von einer einfacheren Applikation bei höherer Feuchtigkeitstoleranz gesprochen (Cervitec<sup>®</sup> Plus, Ivoclar Vivadent; Schaan, Liechtenstein).

Diese Eigenschaften könnten ebenfalls dazu beitragen, dass der Wirkstoff in ausreichender Konzentration lange genug am Wirkort verbleibt und somit eine ausgeprägtere und anhaltend positive Wirkung auf die den Zahn umgebenden Gewebe entfalten kann.

Bezüglich der mittleren Konzentrationen der Matrixmetalloproteinase- 8 und- 9 innerhalb der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe konnten sowohl beim Band als auch beim Bracket im Laufe der Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten gefunden werden.

Ein Vergleich der Konzentrationen der MMP-8 der beiden Befestigungselemente miteinander konnte innerhalb der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen Band und Bracket zeigen.

Hingegen zeigte ein Vergleich der MMP-9- Konzentrationen zwischen Band und Bracket innerhalb der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe, dass zum Zeitpunkt t5 die mit Brackets versorgten Zähne signifikant höhere mittlere Messwerte aufwiesen.

Bei der Verwendung von Brackets war trotz fehlender Signifikanz nach der Applikation des Chlorhexidin- haltigen Lackes zu t0 ein ausgeprägter Anstieg der mittleren MMP-8 und MMP-9- Konzentration zu t1 erkennbar.

Bei der Verwendung von Bändern bewirkte Cervitec<sup>®</sup> im genannten Untersuchungszeitraum hingegen ein Abfallen sowohl der mittleren MMP-8 als auch der mittleren MMP-9- Konzentrationen.

Während die Konzentrationen der Matrixmetalloproteinasen- 8 und -9 bei den mit Brackets versehenen Zähnen verglichen mit behänderten Zähnen nach dem Applikationszeitpunkt zu t<sub>0</sub>, zum dritten (t<sub>3</sub>) und zum fünften Nachuntersuchungszeitpunkt (t<sub>5</sub>) einen ausgeprägten Anstieg zeigten, war bei den behänderten Zähne zwischen t<sub>3</sub> und t<sub>5</sub> ein deutlicher Rückgang der Konzentrationen von MMP-8 und MMP-9 zu verzeichnen.

Die Applikation des Chlorhexidin- haltigen Lackes zeigte bezüglich der MMP-8- und MMP-9- Konzentrationen insbesondere bei der Verwendung von Bändern einen positiven Effekt auf die marginalen parodontalen Gewebe.

Bei den Bändern stellten sich nach einem Rückgang der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen von t<sub>0</sub> zu t<sub>1</sub>, unmittelbar nach der Applikation (t<sub>0</sub>), wiederum erhöhte Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  und der Matrixmetalloproteinasen-8 und -9 von t<sub>1</sub> zu t<sub>3</sub> ein.

Ähnliche Verhältnisse zeigten sich bei den behänderten Zähnen nach einem deutlichen Abfall sowohl von IL-1 $\beta$  als auch der MMP-8 und MMP-9 zwischen t<sub>3</sub> und t<sub>5</sub>. Zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t<sub>5</sub> und t<sub>6</sub> konnten wiederum Konzentrationserhöhungen der untersuchten laborchemischen Parameter IL-1 $\beta$ , MMP-8 und MMP-9 verzeichnet werden.

Aufgrund dessen ist anzunehmen, dass das gewählte Applikationsintervall des Chlorhexidin- haltigen Lackes bei den behänderten Zähnen zu kurz ist.

Nach der Applikation von Cervitec<sup>®</sup> zu t<sub>0</sub> wiesen die Zähne mit Brackets zu t<sub>1</sub> trotz des deutlichen Rückgangs der IL-1 $\beta$ - Konzentration ausgeprägte mittlere Konzentrationserhöhungen sowohl der MMP-8 als auch der MMP-9 in der Gingivasulkusflüssigkeit auf.

Zwischen t<sub>1</sub> und t<sub>3</sub> zeigten sich bezüglich der beiden unterschiedlichen Matrixmetalloproteinasen- 8 und - 9 bei den Brackets schließlich deutliche mittelwertige Konzentrationsabfälle.

Der Chlorhexidin- haltige Lack, welcher zu t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub> appliziert wurde, zeigte bezüglich der MMP-8 bei den mit Brackets beklebten Zähnen aufgrund angestiegener mittlerer Konzentrationen zwischen den Untersuchungszeitpunkten t<sub>0</sub> und t<sub>1</sub> sowie t<sub>3</sub> und t<sub>5</sub> keinen positiver Effekt auf die Gesundheit des marginalen Parodontiums.

Während sich bei den Zähnen mit Bändern zwischen t5 und t6 ein mittelwertiger Konzentrationsanstieg an IL-1 $\beta$  zeigte, konnten auch ansteigende MMP-8 und MMP-9-Konzentrationen bei mit Bändern versorgten Zähnen beobachtet werden.

Wurden die Zähne mit Brackets beklebt, so zeigen sich bei sinkenden IL-1 $\beta$ -Konzentration zwischen t5 und t6 steigende mittlere MMP-8- und fallende mittlere MMP-9-Konzentrationen.

In der Cervitec<sup>®</sup>-Gruppe scheint sich bei den bebanderten Zähnen die von manchen Autoren berichtete Erhöhung von der MMP-8- und MMP-9-Konzentrationen durch erhöhte IL-1 $\beta$ -Level [17, 18, 62] in der Gingivasulkusflüssigkeit widerzuspiegeln.

Die von einigen Autoren beschriebene Regulation der Produktion der MMP's durch IL-1 $\beta$  [17, 18, 62] scheint in der Cervitec<sup>®</sup>-Gruppe bei den Bändern durchaus zuzutreffen. Bei den Brackets hingegen konnte der beschriebene Zusammenhang nicht bestätigt werden.

Mit Ausnahme der bei den Bändern erhöhten Ausgangskonzentration von MMP-8 und MMP-9 zu t0 und der beim Band erhöhten MMP-8-Konzentration zu t3 konnten zu allen anderen Nachuntersuchungszeitpunkten in der Cervitec<sup>®</sup>-Gruppe bei den mit Brackets versorgten Zähnen, wenn auch nur zu t5 mit Signifikanz bezüglich MMP-9, höhere mittlere Level sowohl der MMP-8 als auch der MMP-9 gezeigt werden.

Der im Lack enthaltene Wirkstoff Chlorhexidin scheint insbesondere bei bebanderten Zähnen im Vergleich zu mit Brackets beklebten Zähnen eine positive Wirkung auf die Gesundheit der marginalen parodontalen Gewebe durch die Reduktion der MMP-8- und MMP-9-Level zu entfalten.

## **6.6 Vergleich Kontrollgruppe/ Cervitec<sup>®</sup>-Gruppe**

Statistisch gesehen zeigte ein Vergleich der Kontrollgruppe mit der Cervitec<sup>®</sup>-Gruppe im Laufe der Untersuchung bezüglich der mittleren Konzentrationen an IL-1 $\beta$ , MMP-8 und MMP-9 keinerlei signifikante Unterschiede zwischen Band und Bracket.

Während bei den bebanderten Zähnen in der Kontrollgruppe signifikante Erhöhungen der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen zwischen t0, t1 und t5, t6 auftraten, waren bei der Applikation von Cervitec<sup>®</sup> signifikant erhöhte mittlere Messwerte der IL-1 $\beta$ - Konzentration zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten t0, t1 und t3 aufgetreten.

Demnach scheint die Anwendung des Chlorhexidin- haltigen Lackes zu einer Reduktion der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentration vor allem in der zweiten Hälfte der Untersuchung zu führen, wenn auch ohne Signifikanz.

Es kann gesagt werden, dass sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe unabhängig vom Befestigungselement generell höhere mittlere MMP-9- Konzentrationen vorliegen als MMP-8- Konzentrationen.

Bereits zu Beginn der Untersuchung konnten Unterschiede bezüglich der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentration zwischen der Kontroll- und der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe beobachtet werden.

Während in der Kontrollgruppe zwischen den Untersuchungszeitpunkten t0 und t2 sowie zwischen t3 und t5 bei beiden Befestigungselementen die mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentrationen anstiegen, ist innerhalb der Cervitec<sup>®</sup> -Gruppe sowohl beim Bracket als auch beim Band ein Rückgang der mittleren Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  zwischen t0 und t1 sowie zwischen t3 und t5 zu verzeichnen, was vermutlich auf die Applikation des Chlorhexidin- haltigen Lackes zu den Zeitpunkten t0 und t3 zurückzuführen ist.

Sowohl bei den Bändern als auch bei den Brackets kann ein positiver Effekt des Chlorhexidin- haltigen Lackes auf die parodontale Gesundheit durch Reduktion der IL-1 $\beta$  reflektierten parodontalen Entzündungsreaktion beobachtet werden.

Yucel *et al.* (1999) konnten durch Applikation des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> zwar eine signifikante Reduktion der Konzentration einiger Entzündungsmediatoren feststellen, nicht jedoch von der IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit von mit festsitzenden Apparaturen behandelten Zähnen [137].

Hingegen konnte Zhang *et al.* (2003) während experimentell induzierter Gingivitis zeigen, dass die alleinige tägliche Spülung mit einer 0,12%igen Chlorhexidin-

haltigen Lösung im Vergleich zur Kontrollgruppe bewirken konnte, dass keine signifikante Erhöhung von IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit auftrat [146].

Ein Vergleich zwischen Band und Bracket zeigte sowohl in der Kontroll- als auch in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe signifikant erhöhte mittlere IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei mit Bändern versehenen Zähnen.

Während sich in der Kontrollgruppe bereits ab dem Zeitpunkt t3 signifikant höhere IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei mit Bändern versorgten Zähnen zeigten, konnten in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe erst ab dem Zeitpunkt t5 signifikant höhere IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei bebanderten Zähnen im Vergleich zu mit Brackets beklebten Zähnen beobachtet werden.

Die Applikation von Cervitec<sup>®</sup> scheint demnach, verglichen mit der Kontrollgruppe, besonders bei der Verwendung von Bändern effektiv zu sein. Im Vergleich zur Anwendung bei Brackets konnte ein deutlich positiver Effekt auf die Reduktion der IL-1 $\beta$ - Konzentration und somit auf die parodontale Gesundheit beobachtet werden, auch wenn keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Erhöhte Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  werden häufig mit einer vermehrten Ansammlung bakterieller Zahnbeläge assoziiert [70, 72, 73, 106, 128, 146].

Über eine signifikante Reduktion der Anzahl der *Streptococcus mutans*- Keime in der bakteriellen Plaque durch den Chlorhexidin- haltigen Lack Cervitec<sup>®</sup> berichten zahlreiche Studien [41, 96, 131].

Durch die in der hier vorgelegten Untersuchung festgestellten Rückgänge der mittleren IL-1 $\beta$ - Konzentration durch die Anwendung von Cervitec<sup>®</sup> im Vergleich zur Kontrollgruppe kann davon ausgegangen werden, dass die erhöhten mittleren Messwerte der IL-1 $\beta$ - Konzentration auch bei den Bändern vor allem auf eine vermehrte Plaque- Akkumulation [22, 34] zurückzuführen sind und weniger auf eine iatrogene Traumatisierung des marginalen Parodontiums durch Bandapplikation [34].

Paschos *et al.* (2008) arbeiteten anhand des gleichen Patientengutes durch Ermittlung der klinischen Parameter Taschen- Sondierungs- Tiefe, Gingiva- Index und Plaque- Index Unterschiede zwischen Band und Bracket hinsichtlich der Auswirkungen der beiden unterschiedlichen Befestigungselemente auf die Gesundheit des marginalen Parodontiums heraus.

Bezüglich der meisten klinisch erhobenen Parameter konnten zu nahezu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant geringere Werte in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, beobachtet werden. Sie beobachteten hochsignifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe für die Parameter TST (Band), GI (Band) und PI (Bracket).

Demnach bestätigen auch die klinisch objektivierbaren Messungen, dass durch den Chlorhexidin- haltigen Lack eine Verbesserung der Entzündungsreaktion in den Geweben des marginalen Parodontiums erzielt werden konnte, welche sich insbesondere bei der Verwendung von Bändern zeigte [103].

Bei Betrachtung der entsprechenden Liniendiagramme zeigen sich sowohl in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe als auch in der Kontrollgruppe vom Befestigungselement abhängige ähnliche Konzentrationsverläufe der Matrixmetalloproteinasen- 8 und - 9. Zudem sprechen manche Autoren von einem gemeinsamen Auftreten der Matrixmetalloproteinasen- 8 und- 9 [54, 61].

Bezüglich der Konzentrationen der Matrixmetalloproteinasen- 8 und - 9 konnte trotz fehlender Signifikanz sowohl beim Band als auch beim Bracket ein positiver Effekt von Cervitec<sup>®</sup> auf die das Befestigungselement umgebenden parodontalen Gewebe gezeigt werden, da innerhalb der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe bei beiden Befestigungselementen nicht so hohe Spitzenwerte bei den mittelwertigen MMP-8- und MMP-9- Konzentrationen erreicht wurden wie in der Kontrollgruppe.

Während in der Kontrollgruppe bei der Applikation von Bändern zwischen t0 und t1 ein Anstieg der mittleren MMP-8- und MMP-9- Konzentrationen erfolgt, stellt sich in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe ein Abfall der mittleren MMP-8- und MMP-9- Konzentration ein.

Anders verhält es sich bei den mit Brackets beklebten Zähnen. Hier scheint die Applikation von Cervitec<sup>®</sup> zum Zeitpunkt t0 nachfolgend zum Zeitpunkt t1 einen deutlichen Konzentrationsanstieg sowohl von MMP-8 als auch von MMP-9 in der Gingivasulkusflüssigkeit zu bewirken, während in der Kontrollgruppe ein Konzentrationsabfall zu beobachten ist.

Zwischen t3 und t4 sinkt die mittlere MMP-9- Konzentration bei behandelten Zähnen in der Kontrollgruppe ab, während in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe zwischen den entsprechenden Zeitpunkten ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist.

Zwischen t3 und t5 ist bei Zähnen mit Brackets in der Kontrollgruppe ein steiler Anstieg der mittleren MMP-9- Konzentrationen erkennbar. In der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe hingegen findet bei den Zähnen mit Brackets zwischen t3 und t4 ein Konzentrationsabfall der MMP-9 statt.

Die MMP-8- Konzentration bei mit Brackets beklebten Zähnen zeigen sowohl in der Kontrollgruppe als auch nach der Applikation des Chlorhexidin- haltigen Lackes zu t3 einen nachfolgenden Anstieg zu t5. Bei behandelten Zähnen zeigte sich sowohl in der Kontroll- als auch in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe ein Rückgang der mittleren MM-8- Konzentration. Dieser war jedoch nach der Applikation des Chlorhexidin- haltigen Lackes ausgeprägter.

Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe zeigen sich meist höhere mittlere IL-1 $\beta$ - Konzentrationen bei den mit Bändern versorgten Zähnen. Dennoch konnten in den beiden untersuchten Gruppen bei den mit Brackets versorgten Zähnen sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe deutlich höhere Spitzenwerte der mittleren MMP-8 und MMP-9- Konzentrationen festgestellt werden als bei den Bändern.

Es liegt nahe, dass die bei der Verwendung von Brackets ab dem dritten Nachuntersuchungszeitpunkt (t3) in der Kontrollgruppe festgestellte höhere Plaque-Akkumulation im Vergleich zu Bändern [78] zu meist höheren Konzentrationen der beiden unterschiedlichen Matrixmetalloproteinasen beziehungsweise höheren mittleren Maximalkonzentrationen zu t5 in der Gingivasulkusflüssigkeit bei mit Brackets versorgten Zähnen führte.

Die vermehrte Ansammlung supragingivaler bakterieller Beläge bei den mit Brackets beklebten Zähnen [78] resultiert demnach in einer ausgeprägteren Beeinflussung der parodontalen Gesundheit, was sich durch die Induktion der auf die parodontalen Gewebe resorptiv wirkenden Proteine MMP-8 und MMP-9 zeigte [54, 61].

Die bei den Bändern beschriebene sukzessive Akkumulation geringerer Mengen subgingivaler Plaque [22, 34] scheint hingegen primär zu einer akuten Entzündungsreaktion zu führen, was sich durch die kontinuierlich angestiegenen IL-1 $\beta$ - Konzentrationen behandelter Zähne zeigt.

Auch bezüglich der Konzentrationen der Matrixmetalloproteinasen kann der Chlorhexidin- haltige Lack zur Gesunderhaltung der parodontalen Gewebe beitragen,

der positive Effekt wird jedoch insbesondere bei der Verwendung von Bändern deutlich.

## 6.7 Korrelationen

Liegt eine Entzündung des Parodontiums vor, können neben erhöhten klinischen Entzündungsparametern häufig auch angestiegene Messwerte des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  in der Gingivasulkusflüssigkeit festgestellt werden [2, 52, 70, 128, 134, 146].

Innerhalb der Kontrollgruppe konnte im Gegensatz zu mit Bändern versehenen Zähnen bei der Verwendung von Brackets eine schwach signifikante Korrelation zwischen den IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und den Messwerten des Plaque-Index beobachtet werden. Jene könnte auf eine Induktion des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  durch die von Limbach *et al.* (2008) festgestellten vermehrten Zahnbeläge beim Bracket im Vergleich zum Band zurückzuführen sein [78].

Die bei der Kontrollgruppe vorliegende schwach signifikante Korrelation zwischen den IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und den gemessenen Taschen-Sondierungstiefen bei Zähnen mit Brackets kann ebenfalls mit der Plaque-induzierten klinisch und biochemisch objektivierbaren Entzündungsreaktion innerhalb des marginalen Parodontiums assoziiert werden.

Die bei der Verwendung von Bändern fehlende Korrelation zwischen den IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und den gemessenen Werten des Plaque-Index in der Kontrollgruppe kann zum einen bedeuten, dass die entzündlichen Veränderungen der Gingiva bebänderter Zähne nicht auf die supragingival akkumulierte bakterielle Plaque zurückzuführen sind. Allerdings ist es eher wahrscheinlich, dass die in der Literatur beschriebene klinisch nur schwer erfassbare subgingivale Plaque [22, 34] Ursache der IL-1 $\beta$ -reflektierten Entzündungsreaktion ist.

Die bei bebänderten Zähnen gezeigte schwach negativ signifikante Korrelation zwischen den IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und den Werten des Gingiva-Index, sowie die schwache, hoch signifikante Korrelation zu den Taschen-Sondierungstiefen und die gleichzeitig fehlende Korrelation zu den gemessenen Werten des Plaque-Index

in der Kontrollgruppe spricht eher für die von einigen Autoren genannte Traumatisierung des Parodontiums durch die Bandapplikation selbst [34]. In diesem Zusammenhang ist auch an eine mechanische Irritation durch das Band oder den Befestigungszement [22] zu denken.

Auch eine bereits in vorherigen Abschnitten diskutierte allergische Komponente [110] durch die teilweise subgingivale Lage [9] und den damit einhergehenden direkten Gewebekontakt des Bandes zum marginalen Parodontium kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ist davon auszugehen, dass die in der Gingivasulkusflüssigkeit angestiegenen Konzentrationen der Matrixmetalloproteinasen die resorptive Aktivität innerhalb der parodontalen Gewebe reflektieren [17, 54].

Signifikant positive Korrelationen bei den beiden unterschiedlichen Befestigungselementen Band und Bracket bezüglich der MMP-8- und MMP-9-Konzentration weisen darauf hin, dass sowohl die Verwendung von Bändern als auch die Anbringung von geklebten Brackets zu einem Anstieg der Konzentrationen der MMP-8 und der MMP-9 zu führen scheint.

Einige Autoren berichten von der Induktion der Matrixmetalloproteinasen -8 und -9 durch IL-1 $\beta$  [17, 18, 62].

Im Gegensatz dazu konnten in der hier vorliegenden Studie keine Korrelationen zwischen den IL-1 $\beta$ - Konzentrationen und den Spiegeln der MMP-8 und MMP-9 beobachtet werden.

Dennoch könnte ein verzögertes Auftreten des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  und der vermutlich IL-1 $\beta$ - induzierten Matrixmetalloproteinasen die fehlenden Korrelationen erklären.

Bei der Anbringung von Brackets konnte innerhalb der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe eine schwach signifikante Korrelation zwischen den ermittelten IL-1 $\beta$ - Konzentrationen und den Messwerten der TST gezeigt werden. Trotz der Applikation von Cervitec<sup>®</sup> imponierte eine sowohl klinisch als auch eine laborchemisch erfassbare Entzündungsreaktion.

Der von manchen Autoren beschriebene Zusammenhang zwischen den angestiegenen MMP-8- Konzentrationen in der Gingivasulkusflüssigkeit und den

erhöhten Messwerten der klinischen Entzündungsparameter [61, 68, 92] konnte in der hier vorliegenden Studie in der Kontrollgruppe nicht bestätigt werden.

Innerhalb der Kontrollgruppe konnten bei den beiden unterschiedlichen Befestigungselementen Band und Bracket keine Korrelationen zwischen den MMP-8 und MMP-9- Konzentrationen und den ermittelten klinischen Parametern gezeigt werden.

Die Applikation des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> scheint zu einer Reduktion der klinischen Entzündungsparameter zu führen [78].

In der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe konnten sowohl beim Band als auch beim Bracket schwach negativ signifikante Korrelationen zwischen den Messwerten der beiden unterschiedlichen Matrixmetalloproteinasen und den klinisch erhobenen Entzündungsparametern gezeigt werden.

Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass ein Rückgang der Konzentrationen der Matrixmetalloproteinasen bereits erfolgte, bevor ein Abklingen der klinisch manifesten Entzündung messbar war.

Bei der Analyse der Korrelationen unabhängig von der Zugehörigkeit zur Kontroll- bzw. Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe war lediglich eine schwach signifikante Korrelation zwischen den erhöhten IL-1 $\beta$ - Konzentrationen und den Werten des Gingiva- Index bei mit Brackets versorgten Zähnen aufgefallen. Auch diese Beobachtung spricht für das Auftreten einer parodontalen Entzündungsreaktion, welche sowohl klinisch als auch biochemisch erfassbar war.

Einige Autoren berichten, dass im Rahmen entzündlicher parodontaler Erkrankungen meist ein gemeinsames Auftreten der MMP-8 und der MMP-9 in der Gingivasulkusflüssigkeit erfolgt [54, 61].

Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen innerhalb der beiden untersuchten Gruppen. Sowohl bei der Verwendung von Bändern als auch von Brackets waren Korrelationen zwischen den MMP-8- und den MMP-9- Konzentrationen aufgefallen. Dabei zeigte sich innerhalb der Kontrollgruppe eine sehr starke, hoch signifikante Korrelation und in der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe eine stark und hoch signifikante Korrelation.

Vergleicht man die festgestellten Korrelationen der Kontrollgruppe mit denen der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe, so wird durch die mittelstarken hoch signifikanten Korrelationen bezüglich der IL-1 $\beta$ - Konzentrationen zwischen Band und Bracket in beiden

Gruppen deutlich, dass nicht nur in der Kontrollgruppe, sondern auch in der Cervitec®- Gruppe bei der Verwendung der beiden verschiedenen Befestigungselemente entzündliche Veränderungen in den Geweben des Parodontiums auftreten.

Wurden die Zähne mit Brackets versorgt, so konnten sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Cervitec®- Gruppe schwach signifikante Korrelationen der IL-1 $\beta$ -Konzentrationen zu den Messwerten der TST festgestellt werden. Im Gegensatz dazu konnten bei den behandelten Zähnen im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Cervitec®- Gruppe keine Korrelationen zwischen den IL-1 $\beta$ - Konzentrationen und den Werten der TST beobachtet werden. Die Applikation von Cervitec® erwies sich bei der Versorgung mit Bändern als effektiver als bei der Verwendung von Brackets.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich in der Cervitec®- Gruppe bei Zähnen mit Brackets keine Korrelationen zwischen den IL-1 $\beta$ - Konzentrationen und den erhöhten Messwerten des Plaque- Index. Demnach scheint die Applikation des Chlorhexidin-haltigen Lackes Cervitec® insbesondere bei den mit Brackets versorgten Zähnen eine Reduktion der Akkumulation der dentalen Plaque zu bewirken, wobei die bei den Brackets vorzufindende Plaque eher für die Entstehung von Demineralisationen verantwortlich gemacht werden kann und weniger für die Entwicklung einer Entzündung.

Andererseits zeigte sich sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Cervitec®- Gruppe eine schwach signifikante Korrelation zwischen den Werten der IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und den Messwerten der TST bei mit Brackets versorgten Zähnen. Trotz der Applikation des Chlorhexidin-haltigen Lackes war eine Erhöhung der Konzentration des biochemisch reflektierten Entzündungsparameters IL-1 $\beta$  und der Taschen- Sondierungs- Tiefen zu verzeichnen.

Während in der Kontrollgruppe eine schwach signifikante Korrelation zwischen den Messwerten der MMP-8 bei Band und Bracket festgestellt wurden, konnte diese Korrelation in der Cervitec®- Gruppe nicht gezeigt werden.

Ähnliche Verhältnisse konnten bezüglich der MMP-9- Konzentrationen zwischen Band und Bracket beobachtet werden. Es waren mittelstarke hoch signifikante Korrelationen in der Kontrollgruppe, aber nicht in der Cervitec®- Gruppe zu beobachten. Diese Beobachtung könnte bedeuten, dass der Chlorhexidin- haltige

Lack wahrscheinlich sowohl beim Band als auch beim Bracket eine Reduktion der beiden unterschiedlichen Matrixmetalloproteinasen bewirkte. Es ist jedoch anzunehmen, dass Cervitec<sup>®</sup> eher zu einer vermehrten Reduktion der bei den Bändern im Vergleich zu den Brackets erhöhten Entzündungsreaktion geführt hat.

Innerhalb der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe waren Korrelationen aufgefallen, welche in der Kontrollgruppe nicht aufgetreten waren.

So beobachtete man eine negative Korrelation zwischen den MMP-8-Konzentrationen und den Messwerten des Gingiva- Index bei Zähnen mit Brackets während in der Kontrollgruppe bezüglich der beiden untersuchten Parameter keine Korrelationen aufgefallen waren.

Zwischen den MMP-9- Konzentrationen und den gemessenen Werten des Plaque- Index und des Gingiva- Index beim Bracket waren negative Korrelationen bei den mit Lack behandelten Zähnen aufgefallen, welche in der Kontrollgruppe nicht gefunden werden konnten.

Es wird angenommen dass die bei den Brackets beobachteten klinisch erhöhten Parameter des Gingiva- Index auf die zuvor stark erhöhten Spiegel der MMP-8 und MMP-9 beziehungsweise der erhöhte Plaque- Index auf die zuvor erhöhte MMP-9-Konzentration zurückzuführen sind. Der im Vergleich zur Kontrollgruppe innerhalb der Cervitec<sup>®</sup>- Gruppe aufgetretene Rückgang der Konzentrationen der MMP-8 und MMP-9 vor dem Rückgang der klinisch objektivierbaren Entzündungsreaktion kann somit die negative Korrelation erklären.

## **6.8 Schlussfolgerungen**

Im Vorfeld der Therapie sollte unabhängig von der Art des verwendeten Befestigungselementes die Optimierung der Mundhygiene des Patienten angestrebt werden, da davon auszugehen ist, dass der vermehrten Akkumulation bakterieller Zahnbeläge eine entscheidende Rolle bezüglich der Beeinträchtigung der physiologischen Verhältnisse des Parodonts bei der festsitzenden kieferorthopädischen Behandlung zuzuschreiben ist.

Aus der vorliegenden Untersuchung wird ersichtlich, dass sowohl Bänder als auch Brackets negative Auswirkungen auf die Gesundheit des marginalen Parodontiums

zeigen, welche in den erhöhten Konzentrationen der laborchemischen Parameter IL-1 $\beta$ , MMP-8 und MMP-9 innerhalb der Gingivasulkusflüssigkeit reflektiert werden.

Bei der Auswahl des Attachments im Bereich der Prämolaren sollten unter Berücksichtigung der klinischen Situation und bei guter oraler Hygiene bevorzugt Brackets angewendet werden, da sie das marginale Parodont primär weniger stark beeinträchtigen. Dies wurde anhand der klinischen und zum Teil anhand der laborchemischen Parameter ersichtlich.

Die Applikation von Brackets scheint zu vermehrter Akkumulation bakterieller Plaque auf der Zahnoberfläche zu führen. Bezüglich der Anwendung von Bändern muss davon ausgegangen werden, dass jene die Ansammlung subgingivaler Plaque begünstigen.

Die Applikation von Bändern sollte mit größter Sorgfalt erfolgen, um eine iatrogene Traumatisierung der marginalen parodontalen Gewebe zu verhindern.

Zudem ist auch der Auswahl des passenden Bandes besondere Aufmerksamkeit zu schenken, um insbesondere die Ansammlung unzureichend entfernbare subgingivaler Plaque zwischen Band und Zahn zu minimieren.

Bezüglich der erhobenen laborchemischen Parameter ist die Anwendung des Chlorhexidin-haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> im Rahmen festsitzender kieferorthopädischer Behandlung sowohl bei Bändern als auch bei Brackets als positiv zu bewerten.

Die Anwendung von Cervitec<sup>®</sup> scheint insbesondere bei der Verwendung von orthodontischen Bändern empfehlenswert.

Unabhängig von der Auswahl des Befestigungselementes erscheint ein Applikationsintervall von weniger als zwölf Wochen als sinnvoll, da die erhobenen Parameter innerhalb dieses Intervalls erneut einen Anstieg erfuhren.

## 7 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden randomisierten Studie sollten die Auswirkungen verschiedener festsitzender kieferorthopädischer Befestigungselemente auf die Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  und der Matrixmetalloproteinasen-8 und-9 in der Gingivasulkusflüssigkeit untersucht werden.

Weiterhin war es Ziel dieser Studie den Einfluss des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> bezüglich der bestimmten laborchemischen Parameter zu beurteilen.

An der Studie nahmen 40 gesunde Kinder und Jugendliche teil. Im split- mouth- design wurden sowohl Brackets als auch Bänder zur orthodontischen Zahnbewegung angebracht.

Von den 320 Zähnen wurde die Hälfte zusätzlich mit dem Chlorhexidin- haltigen Lack Cervitec<sup>®</sup> behandelt. Dabei erfolgte die Auswahl der Patienten nach dem Zufallsprinzip und wurde durch Los ermittelt.

Der Lack wurde zu Beginn der Studie sowie nach 12 und 24 Wochen appliziert.

Nach der Anbringung der festsitzenden Apparaturen und bei jedem Nachuntersuchungszeitpunkt wurde Gingivasulkusflüssigkeit mittels steriler Papierspitzen aus der Zahnfleischfurche der mit den unterschiedlichen Befestigungselementen versehenen Zähne entnommen.

Die in der Gingivasulkusflüssigkeit enthaltene Gesamtproteinmenge wurde mittels der Methode nach Bradford bestimmt.

Die Konzentrationen des Entzündungsmediators Interleukin-1 $\beta$  innerhalb der Proben wurden mit einem Enzym- gekoppelten, immunologischen Nachweisverfahren (ELISA) ermittelt.

Zur Bestimmung der in der Gingivasulkusflüssigkeit enthaltenen Matrixmetalloproteinasen -8 und -9 bediente man sich einer immunofluorometrischen Methode.

Die Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  stiegen nach Eingliederung der Apparaturen an, unabhängig von der Art des Befestigungselementes.

Allerdings war bei der Applikation von Bändern eine deutlichere Erhöhung der IL-1 $\beta$ - Konzentration zu beobachten als bei der Verwendung von Brackets.

Diese kann zum einen durch eine iatrogene Traumatisierung der marginalen parodontalen Gewebe durch die Bandapplikation und zum anderen durch eine mechanische Reizung durch das Band selbst oder den zur Befestigung verwendeten Zement verursacht werden. Auch die bei den Bändern anzutreffende subgingival akkumulierte Plaque kann zu einer erhöhten IL-1 $\beta$ - Konzentration in der Gingivasulkusflüssigkeit führen.

Nach Auftragen des Cervitec<sup>®</sup>- Lacks konnte sowohl beim Band als auch beim Bracket ein Rückgang der IL-1 $\beta$ - Konzentration in der Gingivasulkusflüssigkeit beobachtet werden, was darauf hinweist, dass bei beiden Befestigungselementen die bakterielle Plaque als ursächlich für die erhöhte IL-1 $\beta$ - Konzentration und damit für die negative Beeinflussung des marginalen Parodonts anzusehen ist.

Es zeigte sich jedoch, dass der Chlorhexidin- haltige Lack die IL-1 $\beta$ - Level im Rahmen des angedachten Applikationsintervalls nur unzureichend lange reduzieren konnte.

Applikation von Cervitec<sup>®</sup> scheint zur Reduktion der biochemisch reflektierten Entzündungsreaktion sowohl bei der Verwendung von Brackets als auch bei der Bebänderung der Zähne empfehlenswert. Insbesondere erwies sich der Lack bei der Applikation von Bändern als vorteilhaft.

Es zeigte sich, dass die negative Beeinflussung der den Zahn umgebenden Gewebe bei der Verwendung von Bändern bereits nach der Anbringung erfolgt, während die Applikation von Brackets anscheinend erst nach einer gewissen Latenzphase Einfluss zeigt.

Bei den mit Brackets beklebten Zähnen ist anscheinend die vermehrte supragingivale Plaque- Anlagerung ausschlaggebend für die insgesamt höheren maximalen Konzentrationen der beiden unterschiedlichen Matrixmetalloproteinasen und damit für größere Beeinflussung des Parodontiums verantwortlich.

Nach dem Auftragen des Chlorhexidin- haltigen Lackes Cervitec<sup>®</sup> konnte bei beiden Befestigungselementen durch die Reduktion der Konzentrationen der Matrixmetalloproteinasen- 8 und -9 ein positiver Effekt beobachtet werden, der sich jedoch deutlicher bei der Anwendung von Bändern zeigt.

Bezüglich der Verwendung der Befestigungselemente legen die Ergebnisse nahe, zumindest bis zum zweiten Prämolaren Brackets zu verwenden, da jene das marginale Parodontium bei guter oraler Hygiene weniger negativ beeinflussen. Die

Applikation von Bändern scheint zu einer biochemisch reflektierten Entzündungsreaktion zu führen, was sowohl auf eine iatrogene Traumatisierung durch die Bandapplikation selbst als auch durch die nur unzureichend entfernbare subgingivale Plaque zwischen Zahn und Band zurückzuführen ist.

Das Risiko einer plaquebedingten Schädigung der die Brackets umgebenden Zahnhartsubstanz relativiert diese Empfehlung jedoch. Die bei den Brackets im Vergleich zu den Bändern festgestellte vermehrte Ansammlung supragingivaler Plaquemengen gegen Ende der Untersuchung sind vermutlich auch Ursache der erhöhten biochemisch reflektierten resorptiven Aktivität innerhalb des Parodontiums der mit Brackets versorgten Zähne.

Der Chlorhexidin- haltige Lack zeigt auch bezüglich der in der Gingivasulkusflüssigkeit auftretenden, mit den resorptiven Prozessen innerhalb der parodontalen Gewebe assoziierten Matrixmetalloproteinase eine positive Wirkung bei den beiden unterschiedlichen Attachments. Es stellte sich heraus, dass die Applikation von Cervitec<sup>®</sup> bezüglich der mit einer Entzündung assoziierten degenerativen Vorgänge im Bereich der parodontalen Gewebe vor allem bei der Anwendung von Bändern von Vorteil ist.

Die Feststellung, dass vor einer erneuten Applikation des Chlorhexidin- Lackes in der Zeit zwischen der fünften und achten Woche bei beiden Befestigungselementen sowie von der 21. Bis zur 24. Woche bei der Applikation von Bändern ein erneuter Anstieg der Entzündungsmediators IL-1 $\beta$  erfolgte, legt allerdings eine Verkürzung des Applikationsintervalls auf weniger als zwölf Wochen nahe.

Auch die Beobachtung des Verlaufs der Konzentrationen der MMP-8 und MMP-9 zeigt, dass eine Verkürzung des Applikationsintervalls auf weniger als zwölf Wochen zu empfehlen ist.

1. *Abe M., Kawamoto K., Okamoto H., Horiuchi N.:* Induction of collagenase-2 (matrix metalloproteinase-8) gene expression by interleukin-1beta in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 36, 153-159 (2001)
2. *Alexander D.C., Martin J.C., King P.J., Powell J.R., Caves J. Cohen M.E.:* Interleukin 1- Beta, Prostaglandin E<sub>2</sub> and Immunglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* 67, 755-762 (1996)
3. *Alexander S.A.:* Effects of orthodontic attachments on the gingival health of permanent second molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 100, 337-340 (1991)
4. *Al-Omari W.M., Al-Omari Q.D., Omar R.:* Effect of cavity disinfection on postoperative sensitivity associated with amalgam restorations. *Oper dent* 31, 165-170 (2006)
5. *Alstad S., Zachrisson B.U.:* Longitudinal study of periodontal condition associated with orthodontic treatment in adolescents. *Am J Orthod* 76, 277-286 (1979)
6. *Anderson G.B., Bowden J., Morrison E.C., Caffesse R.G.:* Clinical effect of chlorhexidine mouthwashes on patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 111, 606-612 (1997)
7. *Apajalahti S., Sorsa T., Ingman T.:* Matrix metalloproteinase- 2, -8, -9, and -13 in gingival crevicular fluid of short root anomaly patients. *Eur J Orthod* 25, 365-369 (2003)
8. *Apajalahti S., Sorsa T., Railavo S., Ingman T.:* The in vivo levels of matrix metalloproteinase- 1 and -8 in gingival crevicular fluid during initial orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 82, 1018-1022 (2003)
9. *Atack N.E., Sandy J.R., Addy M.:* Periodontal and microbiological changes associated with the placement of orthodontic appliances. A review. *J Periodontol* 67, 78-85 (1996)
10. *Attin R., Tuna A., Attin T., Brunner E., Noack M.J.:* Efficacy of differently concentrated chlorhexidine varnishes in decreasing mutans streptococci and lactobacilli counts. *Arch Oral Biol* 48, 503-509 (2003)

11. *Avellan N.L., Sorsa T., Tervahartiala T., Forster C., Kemppainen P.:* Experimental tooth pain elevates substance P and matrix metalloproteinase- 8 levels in human gingival crevice fluid. *Acta Odontol Scand* 66, 18-22 (2008)
12. *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* 1, 126-138 (1974)
13. *Azma N., Atilla G., Luoto H., Sorsa T.:* The effect of subgingival- controlled release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase- 8 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 73, 608-615 (2002)
14. *Babay N., Al Jasser N.:* Subgingival irrigation effects of chlorhexidine or sanguarine on gingivitis in orthodontic patients. *J Clin Pediatr Dent* 20, 225-228 (1996)
15. *Bader J.D., Shugars D.A., Bonito A.J.:* A systematic review of selected caries prevention and management methods. *Community Dent Oral Epidemiol* 29, 399-411 (2001)
16. *Beyth N., Redlich M., Harari D., Friedman M., Steinberg D.:* Effect of sustained- release chlorhexidine varnish on *Streptococcus mutans* and *Actinomyces viscosus* in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 123, 345-348 (2003)
17. *Birkedal-Hansen H.:* Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol* 28, 500-510 (1993)
18. *Birkedal- Hansen H.:* Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 64, 474-484 (1993)
19. *Birkedal-Hansen H., Yamada S., Windsor J., Pollard A. H., Lyons G., Stetler-Stevenson W., Birkedal- Hansen B.:* Matrix metalloproteinases. *Curr Protoc Cell Biol* Chapter 10, Unit 10.8. (2008)
20. *Bizang M.:* Theorie und Praxis der Chlorhexidinanwendung. *Quintessenz Team J* 30, 123-128 (2000)
21. *Bolcato- Bellemin A.L., Elkaim R., Abehsera A., Fausser J.L., Haikel Y., Tenenbaum H.:* Expression of mRNAs encoding for alpha and beta integrin subunits, MMPs, and TIMPs in stretched human periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Dent Res* 79, 1712-1716 (2000)

22. *Boyd R.L., Baumrind S.:* Periodontal considerations in the use of bonds or bands on molars in adolescents and adults. *Angle Orthod* 62, 117-126 (1992)
23. *Bradford M.M.:* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 7, 248-254 (1976)
24. *Brady T.A., Piesco N.P., Buckley M.J., Langkamp H.H., Bowen L.L., Agarwal S.:* Autoregulation of periodontal ligament cell phenotype and functions by transforming growth factor- beta 1. *J Dent Res* 77, 1779-1790 (1998)
25. *Brétas S.M., Macari S., Elias A.M., Ito I.Y., Matsumoto M.A.:* Effect of 0.4% stannous fluoride gel on Streptococci mutans in relation to elastomeric rings and steel ligatures in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 127, 428-433 (2005)
26. *Brightman L.J., Terezhalmay G.T., Greenwell H., Jacobs M., Enlow D.H.:* The effect of a 0,12% chlorhexidine gluconate mouthrinse on orthodontic patients aged 11 through 17 with established gingivitis. *Am J Dentofacial Orthop* 100, 324-329 (1991)
27. *Carano A., Siciliani G.:* Effects of continuous and intermittent forces on human fibroblasts in vitro. *European J of Orthod* 18, 19-26 (1996)
28. *Cleghorn B., Bowden G.H.:* The effect of pH on the sensitivity of species of lactobacillus to chlorhexidine and antibiotics minocycline and spiramycin. *J Dent Res* 68, 1146-1150 (1989)
29. *Deinzer R., Granath N., Stuhl H., Twork L., Idel H., Waschul B., Herforth A.:* Acute stress effects on local IL- 1 beta responses to pathogens in a human in vivo model. *Brain Beha Immun* 18, 458-467 (2004)
30. *De Kok J.B., Roelofs R.W., Giesendorf B.A., Pennings J.L., Waas E.T., Feuth T., Swinkels D.W., Span P.N.:* Normalization of gene expression measurements in tumor tissues: comparison of 13 endogenous control genes. *Lab Invest* 85, 154-159 (2005)
31. *De Paola L.G., Overholser C.D., Meiller T.F., Minah G.E., Niehaus C.:* Chemotherapeutic inhibition of supragingival dental plaque and gingivitis development. *J Clin Periodontol* 16, 311-315 (1989)
32. *De Silva B.D., Doherty V.R.:* Nickel allergy from orthodontic appliances *Contact Dermatitis* 42, 102-103 (2000)

33. *Diamanti-Kipiotti A., Gusberti F.A., Lang N.P.:* Clinical and microbiological effects of fixed orthodontic appliances. *Clin Periodontol* 14, 326-333 (1987)
34. *Diedrich P., Rudzki- Janson I., Wehrbein H., Fritz U.:* Effects of orthodontic bands on marginal periodontal tissues. A histologic study on two human specimens. *J Orofac Orthop* 62, 146-156 (2001)
35. *Di Murro C., Paolantonoi M., Petti S., Tomassini E., Festa F., Grippaudo C., Sbolgi S.:* The clinical and and microbiological evaluation of the efficacy of oral irrigation on the periodontal tissues of patients wearig fixed orthodontic appliances. *Minerva Stomatol* 41, 499-506 (1992)
36. *Domon S., Shimokawa H., Matsumoto Y., Yamaguchi S., Soma K.:* In situ hybridization for matrix metalloproteinase- 1 and cathepsin K in rat root-resorbing tissue induced by tooth movement. *Arch Oral Biol* 44, 907-915 (1999)
37. *Du J., Xie Y.Y.:* the changes of subgingival microbials during periodontal maintainance in patients with gingivitic and wearing fixed orthodontic appliances. *Zhonghua Kou Quiang Yi Xue Za Zhi* 39, 324-326 (2004)
38. *Emilson C.G.:* Outlook for hibitane in dental caries. *J Clin Periodontol* 4, 136-143 (1977)
39. *Emilson C.G.:* Potential efficacy of chlorhexidine against mutans streptococci and human dental caries. *J Dent Res* 73, 682–691 (1994)
40. *Emilson C.G., Fornell J.:* Effect of toothbrushing with chlorhexidine gel on salivary microflora, oral hygiene and caries. *Scand J Dent Res* 84, 308-319 (1976)
41. *Eronat C., Alpoz A.R.:* Effect of Cervitec varnish on the salivary *Streptococcus mutans* levels in the patients with fixed orthodontic appliances. *J Marmara Univ Dent Fac* 2, 605-608 (1997)
42. *Escribano M., Herrera D., Morante S., Teughels W., Quirynen M., Sanz M.:* Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouth rinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 37, 266-275 (2010)
43. *Fischer C.C., Persson R.E., Rersson G.R.:* Influence of the menstrual cycle on the oral microbial flora in women: a case-control study including men as control subjects. *J Periodontol* 79, 1966-1973 (2008)

44. *Flores de J.L., Muller H.P.:* Composition of the subgingival oral flora in wearers of removable orthodontic appliances. *Dtsch Zahnarztl Z* 37, 925-928 (1982)
45. *Forsberg C.M., Brattstrom V., Malmberg E., Nord C.E.:* Ligature wires and elastomeric rings: two methods of ligation, and their association with microbial colonization of *Streptococcus mutans* and lactobacilli. *Eur J Orthod* 13,416-420 (1991)
46. Gameiro G.H., Nouer D.F., Cenci M.S., Cury J.A.: Enamel demineralization with two forms of archwire ligation investigated using an in situ caries model-a pilot study. *Eur J Orthod* 31, 542-546 (2009)
47. *Gehlen I., Netuschil L., Berg R., Reich E., Katsaros C.:* The influence of a 0.2% chlorhexidine mouthrinse on plaque regrowth in orthodontic patients. A randomized prospective study. Part I: clinical parameters. *J Orofac Orthop* 61, 54-62 (2000)
48. *Gendron R., Grenier D., Sorsa .T, Mayrand D.:* Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8, and 9 by chlorhexidine. *Clin Diagn Lab Immunol* 6, 437-439 (1999)
49. *Giannopoulou C., Cappuyns I., Mombelli A.:* Effekt of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 30, 996-1002 (2003)
50. *Golub L.M., Sorsa T., Lee H.M., Ciancio S., Sorbi D., Ramamurthy N.S., Gruber B., Salo T., Konttinen Y.T.:* Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol* 22, 100-109 (1995)
51. *Gonçalves L.D., Oliveira G., Hurtado P.A., Feitosa A., Takiya C.M., Granjeiro J.M., Trackman PC., Otazu I., Feres- Filho EJ.:* Expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflamed gingival biopsies. *J Periodontal Res* 43, 570-577 (2008)
52. *Gonzales J.R., Herrman J.M., Boedeker R.H., Francz P.I., Biesalsky H., Meyle J.:* Concentration of interleukin 1- beta and neutrophile granullase activity in gingival crevicular fluid during experimantal gingivitis. *J clin Periodontol* 28, 544-549 (2001)
53. *Grimsdottir M.R., Hensten-Pettersen A., Kullman A.:* Cytotoxic effect of orthodontic appliances. *Eur J Orthod* 14, 47-53 (1992)

54. *Halinen S., Sorsa T., Ding Y., Ingman T., Salo T., Konttinen Y.T., Saari H.:* Characterization of matrix metalloproteinase (MMP- 8 and- 9) activities in the saliva and in gingival crevicular fluid of children with Down's Syndrome. *J Periodontol* 67, 748-754 (1996)
55. *Hardie J.M.:* Oral microbiology: current concepts in the microbiology of dental caries and periodontal disease. *Br Dent J* 172, 271-278 (1992)
56. *Hennessey T.D.:* Some antibacterial properties of chlorhexidine. *J Periodont Res* 8 (Suppl 12), 61-67 (1973)
57. *Hofer W., Hofer V., Städtler P.:* Antimikrobieller Effekt von Wurzelkanaleinlagen gegen *Enterococcus faecalis* - Eine In-vitro-Studie, *Endodontie* 14, 391-397 (2005)
58. *Holliday L.S., Vakani A., Archer L., Dolce C.:* Effects of matrix metalloproteinase inhibitors on bone resorption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 82, 687-691 (2003)
59. *Huser M.C., Baehni P.C., Lang R.:* Effect of orthodontic bands on microbiologic and clinical parameters. *Am J Dentofacial Orthop* 97, 213-218 (1990)
60. *Ingman T., Apajalahti S., Mantyla P., Savolainen P., Sorsa T.:* Matrix metalloproteinase- 1 and - 8 in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: a pilot study during 1 month of follow- up after fixed appliance activation. *Eur J Orthod* 27, 202-207 (2005)
61. *Ingman T., Tervahartiala T., Ding Y., Tschesche H., Haerian A., Kinane D.F., Konttinen Y.T., Sorsa T.:* Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 23, 1127-1132 (1996)
62. *Ito A., Mukaiyama A., Itoh Y., Nagase H., Thogersen I.B., Enghild J.J., Sasaguri Y., Mori Y.:* Degradation of interleukin 1beta by matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 271, 14657-14660 (1996)
63. *Jenatschke F., Eisenberger E., Welte H.D., Schlagenhauf U.:* Influence of repeated chlorhexidine varnish applications on mutans streptococci counts and caries increment in patients treated with fixed orthodontic appliances. *J Orofac Orthop* 62, 36-45 (2001)
64. *Kerrigan J.J., Mansell J.P., Sandy J.R.:* Matrix turnover. *J Orthod* 27, 227-233 (2000)

65. *Kielbassa A.M., Tschoppe P.:* Antibakteriell wirksame Spüllösungen zur Erhaltung der gesunden Gingiva? *Dentalhygiene Journal* 1, 12-13 (2008)
66. Kim D.M., Koszeghy K.L., Badovinac R.L., Kawai T., Hosokawa I., Howell T.H., Karimbux N.Y.: The effect of aspirin on gingival crevicular fluid levels of inflammatory and anti-inflammatory mediators in patients with gingivitis. *J Periodontol* 78, 1620-1626 (2007)
67. *Kim S.J., Chung Y.K., Chung T.W., Kim J.R., Moon S.K., Kim C.H., Park Y.G.:* Regulation of matrix metalloproteinase-9 expression between gingival fibroblast cells from old and young rats. *Biochem Biophys Res Commun* 378, 152-156 (2008)
68. Kinane D.F., Darby I.B., Said S., Luoto H., Sorsa T., Tikanoja S., Mäntylä P.: Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontal Res* 38, 400-404 (2003)
69. *Kinane D.F., Lindhe J.:* Pathogenesis of periodontitis. In Lindhe J., Thorkild K., and Lang N.P. (Hrsg): *Clinical periodontology and implant dentistry.* Munksgard International Publishers 189-225 (1997)
70. *Kinane D.F., Winstanley F.P., Adonogianaki E., Moughal N. A.:* Bioassay of interleukin 1 (IL-1) in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Arch Oral Biol* 37, 153-156 (1992)
71. *Kloehn J.S., Pfeifer J.S.:* The effect of orthodontic treatment on the periodontium. *Angle Orthod* 44, 127-134 (1974)
72. *Konradsson K., van Dijken J.W.V.:* Interleukin- 1 levels in gingival cravicular fluid adjacent to restorations of calcium aluminate cement and resin composite. *J Clin Periodontol* 32, 462-466 (2005)
73. *Kurtis B., Tuter G., Korkmaz T., Yucel A., Serder M., Ozcan G.:* Clinical examination and interleukin 1- beta levels in gingival crevicular fluid in patients with removeable partial dentures. *Int J Prosthodont* 16, 59-63 (2003)
74. *Kyrkanides S. O'Banio K., Subtenly J.D.:* Nonsteroidal anti- inflammatory drugs in orthodontic tooth movement: metalloproteinase activity and collagen synthesis by endothelial cells. *American J Orthod Dentofacial Orthop* 118, 203-209 (2000)
75. *Lampert F., Unterer S.:* The effect of various orthodontic treatment technics on the gingiva. *Dtsch Zahnarztl Z* 32, 22-24 (1977)

76. *Lapé Nixon M., Matud J., Yeh C., Prince H.E.:* Evaluation of a multiplex bead-based screening assay for detection of binding antibodies to interferon-beta. *J Neuroimmunol* 210, 104-107 (2009)
77. *Lapp C.A., Lohse J.E., Lewis J.B., Dickinson D.P., Billman M., Hanes P.J., Lapp D.F.:* The effects of progesterone on matrixmetalloproteinases in cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 74, 277-288 (2003)
78. *Limbach M.:* Einfluss festsitzender kieferorthopädischer Befestigungselemente und eines chlorhexidinhaltigen Lackes auf das marginale Parodont. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde, LMU-München (2008)
79. *Löe H., von der Fehr F.R., Schiott C.R.:* Inhibition of experimental caries by plaque prevention. The effect of chlorhexidine mouthrinses. *Scand J Dent Res* 80, 1-9 (1972)
80. *Lorencini M., Silva J.A., de la Hoz C.L., Carvalho H.F., Stach- Machado D.R.:* Changes in MMPs and inflammatory cell in experimental gingivitis. *Histol Histopathol* 24, 157-166 (2009)
81. *Lottspeich F., Zorbas H.:* Bioanalytik, 41-42 (1998), ISBN 3-8274-0041-4
82. *Mádléna M., Vitalyos G., Márton S., Nagy G.:* Effect of chlorhexidine varnish on bacterial levels in plaque and saliva during orthodontic treatment. *J Clin Dent* 11, 42-46 (2000)
83. *Maeso G., Bravo M., Bascones A.:* Levels of matrixmetalloproteinase-2 and -9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in gingival crevicular fluid patients with periodontitis, gingivitis, and healthy gingival. *Quintessence Int* 38, 247-252 (2007)
84. *Mah J., Prasad N.:* Dentine phosphoproteins an gingival crevicular fluid during root resorption. *Eur J Orthod* 26, 25-30 (2004)
85. *Maino B.G., Brundisini M., Pagin P.:* Orthodontic traetment and periodontal Problems. *Mondo Ortod* 14, 459-463 (1989)
86. *Malemud C.J.:* Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 1, 1696-1701(2006)
87. *Markou E., Elena B., Lazaros T., Antonios K.:* The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. *Open Dent J* 5, 114-119 (2009)

88. *Michel H., Netzer N.:* Zahnheilkunde im Wandel der Zeit. Begleitbuch zur Zahnmedizinisch- historischen Ausstellung des ZBV Unterfranken 70-79 (2003)
89. *Miranda L.A., Islabao A.G., Fischer R.G., Figueredo C.M., Oppermann R.V., Gustafsson A.:* Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 78, 1612-1619 (2007)
90. *Morrow D., Wood D.P., Speechley M.:* Clinical effect of subgingival chlorhexidine irrigation on gingivitis in adolescent orthodontic patients. *American J Orthod dentofacial Orthop* 101, 408-413 (1992)
91. *Müller H.P., Flores de J.L.:* Composition of the oral subgingival flora in wearers of fixed orthodontic appliances. *Dtsch Zahnarztl Z* 37, 855-860 (1982)
92. *Munjal S.K, Prescher N., Struck F., Sorsa T., Maier K., Netuschil L.:* Evaluation of immunoassay-based MMP-8 detection in gingival crevicular fluid on a point-of-care platform. *Ann N Y Acad Sci* 1098, 490-492 (2007)
93. *Naranjo A.A., Trivino M.L., Jaramillo A., Betancourth M., Botero J.E.:* Changes in the subgingival microbiota and periodontal parameters before and 3 months after bracket placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 130, 275-22 (2006)
94. *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* 21, 101-112 (1986)
95. *Øgaard B., Alm A.A., Larsson E., Adolfsson U.:* A prospective, randomized clinical study on the effects of an amine fluoride/stannous fluoride toothpaste/mouthrinse on plaque, gingivitis and initial caries lesion development in orthodontic patients. *Eur J Orthod* 28, 8-12 (2006)
96. *Øgaard B., Larsson E., Glans R., Henriksson T., Birkhed D.:* Antimicrobial effect of a chlorhexidine-thymol varnish (Cervitec) in orthodontic patients. A prospective, randomized clinical trial. *J Orofac Orthop* 58, 206–213 (1997)
97. *Øgaard B., Larsson E., Henriksson T., Birkhed D., Bishara S.E.:* Effects of combined application of antimicrobial and fluoride varnishes in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 120(1), 28-35 (2001 Jul); Erratum in: *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 120, 279 (2001)
98. *Okada H., Murakami S.:* Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 9, 248-266 (1998)

99. *Orozco A., Gemmell E., Bickel M., Seymour G.J.:* Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 21, 256-260 (2006)
100. *Paolantonio M., Di G.G., Pedrazzoli V., Di M.C., Picciani C., Catamo G., Cattabriga M., Piccolomini R.:* Occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in patients wearing orthodontic appliances. A cross-sectional study. *J.Clin.Periodontol.* 23, 112-118 (1996)
101. *Paolantonio M., Festa F., Di P.G., D'Attilio M., Catamo G., Piccolomini R.:* Site-specific subgingival colonization by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 115, 423-428 (1999)
102. *Paolantonio M., Pedrazzoli V., Di M.C., Di P.G., Picciani C., Catamo G., De L.M., Piaccolomini R.:* Clinical significance of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in young individuals during orthodontic treatment. A 3-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 24, 610-617 (1997)
103. *Paschos E., Limbach M., Teichmann M., Huth K.C., Folwaczny M., Hickel R., Rudzki-Janson I.:* Orthodontic attachments and chlorhexidine-containing varnish effects on gingival health. *Angle Orthod* 78, 908-916 (2008)
104. *Passoja A., Ylipalosaari M., Tervonen T., Raunio T., Knuuttila M.:* Matrix metalloproteinase-8 concentration in shallow crevices associated with the extent of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 35, 1027-1031(2008)
105. *Peres R.C., Line S. R.:* Analysis of MMP- 9 and TIMP- 2 gene promoter polymorphisms in individuals with hypodontia. *Braz Dent J* 16, 231-236 (2006)
106. *Petrow C., Dorfling P., Schulze H.A., Sponholz H.:* Interleukin 1 (IL-1) in gingival fluid from patients with plaque induced gingivitis. *Dtsch Stomatol* 41, 176-178 (1991)
107. *Petti S., Barbato E., Simonetti D'Arca A.:* Effect of orthodontic therapy with fixed and removeable appliances an oral microbiata: a six-month longitudinal study. *New Microbiol* 20, 55-62 (1997)
108. *Pienihäkkinen K., Söderling E., Ostela I., Leskela I., Tenovuo J.:* Comparison of the efficacy of 40% chlorhexidine varnish and 1% chlorhexidine-fluoride gel in decreasing the level of salivary mutans streptococci. *Caries Res* 29, 62–67 (1995)

109. *Rai B., Kharb S., Jain R., Anand S.C.*: Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Sci* 50, 53-56 (2008)
110. *Ramadan A.A.*: Effect of nickel and chromium on gingival tissues during orthodontic treatment: a longitudinal study. *World J Orthod* 5, 230-234, discussion 235 (2004)
111. *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* 27, 738-743 (2000)
112. *Ruppert M., Schlangenhauf U.*: Chlorhexidin in der Zahnheilkunde. *Quintessenz* 555, 55-56 (2004)
113. *Sallum E.J., Nouer D.F., Klein M.I., Goncalves R.B., Machion L., Wilson Sallum A., Sallum E.A.*: Clinical and microbiologic changes after removal of orthodontic appliances. *Am J Dentofacial Orthop* 126, 363-366 (2004)
114. *Sandham H.J., Brown J., Phillips H.I., Chan K.H.* A preliminary report of long-term elimination of detectable mutans streptococci in man. *J Dent Res* 67, 9–14 (1988)
115. *Schaeken M.J., De Haan P.*: Effects of sustained-release chlorhexidine acetate on the human dental plaque flora. *J Dent Res* 68, 119–123 (1989)
116. *Schaeken M.J., de Jong M.H., Franken H.C, Van der Hoeven J.S.*: Effects of highly concentrated stannous fluoride and chlorhexidine regimes on human dental plaque flora. *J Dent Res* 65, 57-61 (1986)
117. *Schedle A., Franz A., Rausch- Fan X., Spittler A., Lucas T., Samorapoompichit P., Sperr W., Boltz-Nitulescu G.*: Cytotoxic effects of dental composites, adhesive substances, compomers and cements. *Dent Mater* 14, 429-440 (1998)
118. *Slots J., Listgarten M.A.*: *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 15, 85-93 (1988)
119. *Sodek J., Overall C.M.*: Matrix metalloproteinases in periodontal tissue remodelling. *Matrix Suppl* 1, 352-62 (1992)
120. *Strohmerger L., Soragna I., Onofri M., Cerati M., Carassi A.*: Composition of subgingival bacterial plaque in subjects undergoing orthodontic treatment. *Mondo Orthod* 11, 35-41 (1986)

121. *Sukontapatipark W., El-Agroudi M.A., Selliseth N.J., Thunold K., Selvig K.A.:* Bacterial colonization associated with fixed orthodontic appliances. A scanning electron microscopy study. *Eur J Orthod* 23, 475-484 (2001)
122. *Tabaj D., Braulin L., Frezzini C., Visintini E., Maglione M., Melato M.:* Mouth diseases and dental materials: potential for study with cytofluorometry. *Minerva Stomatol* 49, 339-345 (2000)
123. *Takahashi I., Nishimura M., Onodera K., Bae J.W., Mitani H., Okazaki M., Sasano Y., Mitani H.:* Expression of MMP- 8 and MMP- 13 genes in periodontal ligament during tooth movement in rats. *J Dent Res* 82, 646- 651 (2003)
124. *Taylor J.J., Preshaw P.M., Donaldson P.T.:* Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol* 2000 35, 158-182 (2004)
125. *Teng Y.T., Sodek J., McCulloch C.A.:* Gingival crevicular fluid gelatinase and its relationship to periodontal disease in human subjects. *J Periodontal Res* 27, 544-552 (1992)
126. *Thilander B.L.:* Complications of orthodontic treatment. *Curr Opin Dent* 2, 28-37 (1992)
127. *Toker H., Marakoglu I., Poyraz O.:* Effect of meloxicam on gingival crevicular fluid IL-1beta and IL1 receptor antagonist levels in subjects with chronic periodontitis, and its effects on clinical parameters. *Clin Oral Investig* 10, 305-310 (2006)
128. *Tsalikis L., Parapanisiou E., Bata-Kyrkou A., Polymenides Z. Konstantinidis A.:* Crevicular fluid levels of interleukin- 1 alpha and interleukin- 1beta during experimental gingivitis in young and old adults. *J Int Acad Periodontol* 4, 5-11(2002)
129. *Türkoğlu O., Becerik S., Emingil G., Kütükçüler N., Baylas H., Atilla G.:* The effect of adjunctive chlorhexidine mouthrinse on clinical parameters and gingival crevicular fluid cytokine levels in untreated plaque-associated gingivitis. *Inflamm Res* 58, 277-283 (2009)
130. *Türkkahraman H., Sayin M.O., Bozkurt F.Y., Yetkin Z., Kaya S., Onal S.:* Archwire ligation techniques, microbial colonization, and periodontal status in orthodontically treated patients. *Angle Orthod* 75, 231-236 (2005)

131. *Twetman S., Hallgren A., Peterson L.G.:* Effect of antibacterial varnish on mutans streptococci in plaque form enamel adjacent to orthodontic appliances. *Caries Res* 29, 188-191 (1995)
132. *Uematsu S., Mogi M., Deguchi T.:* Interleukin (IL)- 1beta, tumor necrosis factor- alpha, epidermal growth factor, and beta 2- microglobulin levels are elevated in in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 75, 562-567 (1996)
133. *Waschul B., Herforth A., Stiller- Winkler R., Idel H., Granrath N., Deinzer R.:* Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular Il-1beta and Il-1ra secretion. *J Clin Periodontol* 30, 238-248 (2003)
134. *Wei P.F., Ho K.J., Ho Y.P., Wu Y.M., Yang Y.M., Tsai C.C.:* The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin- 1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodontal Res* 39, 287-293 (2004)
135. *Wrangsjö K., Swartling C., Meding B.:* Occupational dermatitis in dental personnel: contact dermatitis with special reference to (meth)acrylates in 174 patients. *Contact Dermatitis* 45, 158-163 (2001)
136. *Yamaguchi M., Kasai K.:* Inflammation in periodontal tissues in response to mechanical forces. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 53, 388-398 (2005)
137. *Yucel- Lindberg T., Twetman S., Skold- Larsson K., Modeer T.:* Effect of an antibacterial dental varnish on the levels of prostanoids, leukotriene B4, and interleukin- 1beta in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand* 57, 23-27 (1999)
138. *Zachrisson B.:* Bonding in orthodontics. In Graber T.M., Swain B.F., editors. *Orthodontics-Current Principles and Techniques*. St. Louis, CV Mosby, 668 (1988)
139. *Zachrisson B.U.:* A post-treatment evaluation of direct bonding in orthodontics. *Am J Orthod* 71, 173-189 (1977)
140. *Zachrisson B.U.:* Cause and prevention of injuries to teeth and supporting structures during orthodontic treatment. *Am J Orthod* 69, 285-300 (1976)
141. *Zachrisson B.U.:* Gingival condition associated with orthodontic treatment. II.Histologic findings. *Angle Orthod* 42, 353-357 (1972)

142. *Zachrisson B.U., Alnaes L.:* Periodontal condition in orthodontically treated and untreated individuals I. Loss of attachment, gingival pocket depth and clinical crown height. *Angle Orthod* 43, 402-411 (1973)
143. *Zachrisson B.U., Alnaes L.:* Periodontal condition in orthodontically treated and untreated individuals II. Alveolar bone loss: Radiographic findings. *Angle Orthod* 44, 48-55 (1974)
144. *Zachrisson S., Zachrisson B.U.:* Gingival condition associated with orthodontic treatment. *Angle Orthod* 42, 26-34 (1972)
145. *Zamany A., Safavi K., Spangberg L-S.:* The effect of chlorhexidine as an endodontic disinfectant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96, 578-581 (2003)
146. *Zhang J., Kashket S., Lingstrom P.:* Evidence for early onset of gingival inflammation following short- term plaque accumulation. *J Clin Periodontol* 29, 1082-1085 (2002)
147. *Zickert I., Emilson C.G., Krasse B.:* Effect of caries preventive measures in children highly infected with the bacterium streptococcus mutans. *Arch Oral Biol* 27, 861-868 (1982)

## 9 Danksagung

Frau Dr. PD Ekaterini Paschos gilt mein besonderer Dank für die unermüdliche engagierte Begleitung in allen Phasen der Dissertation und für die fachlich und menschlich hervorragende Betreuung.

Frau Susanne Behn gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten und der Organisation der Nachuntersuchungen.

Frau Dr. Miriam Limbach danke ich für die engagierte Zusammenarbeit bei der Aquirierung der Proben.

Frau Dr. Vanessa Beynon danke ich recht herzlich für die Unterstützung bei der Etablierung der Analyseverfahren.

Herrn Dr. PD Markus Schwarz danke ich für die Nutzung der zur Verfügung gestellten Geräte und Räumlichkeiten zur Untersuchung der Proben.

Meinen lieben Eltern möchte ich an dieser Stelle danken, dass sie mir meinen bisherigen Lebens- und Ausbildungsweg ermöglicht haben.

Herrn Alexander Bouymin danke ich an dieser Stelle von Herzen für die kritischen Anregungen bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Rudolf Lutzenberger danke ich für die Unterstützung bei der literarischen Ausführung meiner Dissertation.