

Minimalinvasive nicht-chirurgische Parodontaltherapie mit adjuvantem Einsatz von Schmelz-Matrix-Proteinen

-

Eine retrospektive Analyse

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sophia Gies

aus Bad Honnef

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen
2. Gutachterin: PD Dr. Sabine Linsen

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.03.2024

Aus der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde im
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	7
1.1	Aufbau des Parodonts	7
1.2	Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis	8
1.3	Systematische Parodontitistherapie	9
1.4	Chirurgische Parodontitistherapie	11
1.5	Heilung nach Parodontitistherapie	13
1.6	Schmelz-Matrix-Proteine	15
1.7	Ziele und Fragestellung der Arbeit	20
2.	Material und Methoden	21
2.1	Studiendesign	21
2.2	Patientenauswahl	21
2.2.1	Einschlusskriterien	21
2.2.2	Ausschlusskriterien	22
2.3	Datenerhebung	22
2.4	Behandlungsdurchführung	23
2.5	Subgingivale Re-Instrumentierung unter Anwendung von EMD	24
2.5.1	EMD	24
2.5.2	Behandlung mit dem <i>modified flapless access</i>	24
2.6	Statistische Auswertung	26
3.	Ergebnisse	27
3.1	Patienten, Zähne und residuale Taschen	27
3.1.1	Patienten	27
3.1.2	Zähne	28
3.1.3	Residuale parodontale Taschen	29
3.2	Veränderung der Sondierungstiefen	30
3.2.1	Einfluss von Alter, Rauchverhalten und Geschlecht	34
3.2.2	Einfluss von der Wurzelanzahl	34
3.2.3	Einfluss von adjuvanter systemischer Antibiotika Gabe	35

3.3	Veränderung des BOP	35
3.3.1	Einfluss von Alter, Rauchverhalten und Geschlecht	36
3.3.2	Einfluss von adjuvanter systemischer Antibiotika Gabe	36
3.4	Pocket Closure	36
4.	Diskussion	38
5.	Zusammenfassung	54
6.	Abbildungsverzeichnis	56
7.	Tabellenverzeichnis	57
8.	Anhang	59
9.	Literaturverzeichnis	68
10.	Danksagung	88
11.	Lebenslauf	89

Abkürzungsverzeichnis

aPDT	antimikrobielle Photodynamische Therapie
CAL	<i>Clinical Attachment Level</i> (Klinisches Attachmentniveau)
DH	Dental-Hygienikerin
EFP	<i>European Federation of Periodontology</i>
EMD	<i>Enamel Matrix Derivative</i> , Emdogain®
GTR	<i>Guided Tissue Regeneration</i>
FMD	<i>Full Mouth Disinfection</i>
KI	Wald-Konfidenzintervall
MIPS	<i>minimally invasive periodontal surgery</i>
MIS	<i>minimally invasive surgery</i>
(M-) MIST	<i>(modified) minimally invasive surgical technique</i>
MFA	<i>modified flapless access</i>
OFD	<i>Open Flap Debridement</i> , Zugangslappenoperation
PC	<i>Pocket Closure</i>
PCP	<i>Periodontal Clinical Probe</i> , kalibrierte Parodontal-Messsonde
MMPR	Professionelle Mechanische Plaquerreduktion
PPD	<i>Periodontal Probing Depth</i> , Sondierungstiefe
REC	<i>Recession</i> , Rezession
SI	Subgingivale Instrumentierung
SMP	Schmelz-Matrix-Proteine (als Medizinprodukt Emdogain® verfügbar)
SRP	<i>Scaling and Root Planing</i> , subgingivale Instrumentierung
SZG	Schmelz-Zement-Grenze
SRI	Subgingivale Re-Instrumentierung

ST	Sondierungstiefe
UPT	Unterstützende Parodontaltherapie
ZMF	Zahnmedizinische Fachassistentin

1. Einleitung

1.1 Aufbau des Parodonts

Makroskopisch wird das Parodont in die Komponenten Gingiva, parodontaler Faserapparat, Wurzelzement und Alveolarknochen unterteilt (Schroeder, 1987). Bei der Gingiva wird zwischen befestigter, freier und interdentaler Gingiva unterschieden (Schroeder, 1987). Die befestigte Gingiva reicht von der Schmelz-Zement-Grenze (SZG) des Zahnes bis zur mukogingivalen Grenze. Die freie Gingiva unterteilt sich in ein orales Gingivaepithel und in ein orales Sulkusepithel. Letzteres ist häufig leicht parakeratinisiert und geht am Sulkusboden in das Saumepithel über. Dieses ist nicht keratinisiert, es kann über die interne Basallamina direkt am Zahnschmelz anhaften und über die externe Basallamina am gingivalen Bindegewebe. Die interdentaler Gingiva ist der Bereich zwischen den Approximalflächen der Zähne (Schroeder, 1987).

Der parodontale Faserapparat verbindet den Zahn supraalveolär mit der Gingiva und alveolär mit der Alveole. Die sogenannten Sharpey-Fasern verlaufen aus dem Alveolarknochen leicht schräg nach apikal durch den Parodontalspalt und inserieren im Wurzelzement. Neben den Fasern enthält der Parodontalspalt ein reiches Geflecht aus Blut- und Lymphgefäßen, sowie Nerven und Zellen (Schroeder, 1987).

Der Wurzelzement umgibt die gesamte Zahnwurzel. Es werden verschiedene Zementtypen unterschieden (Schroeder, 1987). Den größten Teil machen jedoch das *azelluläre Fremdfaser-* und das *zelluläre Eigenfaserzement* aus, die im mittleren und apikalen Wurzeldrittel gemeinsam das *zelluläre Gemischtfasierzement* bilden. Das *azelluläre Fremdfasierzement* reicht vom oberen bis ins mittlere Wurzeldrittel, es enthält die Sharpey Fasern zur Verankerung in der Alveole (Steiniger et al, 2010) (Schroeder, 1987). Der knöcherne Alveolarfortsatz ist nach außen von der Kortikalis begrenzt, dazwischen liegt spongiöser Knochen. Der Knochen unterliegt durch ein Wechselspiel seiner Zellen, den knochenaufbauenden Osteoblasten und den knochenabbauenden Osteoklasten, einem ständigen Umbau (Schroeder, 1987).

1.2 Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis

Die Parodontitis ist eine komplexe, multifaktorielle entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates, die durch einen bakteriellen Biofilm induziert wird (Meyle und Chapple, 2015; Papapanou et al., 2018). Die charakteristische Zerstörung des Parodonts erfolgt jedoch durch die körpereigene immuninflammatorische Reaktion (Meyle und Chapple, 2015). Man weiß heute, dass die unangemessene Wirtsantwort auf den bakteriellen Biofilm entscheidend für das Entstehen einer Parodontitis ist und spricht vielmehr von einer Dysbiose als von einer Infektion (Hajishengallis und Korostoff, 2017).

Der menschliche Körper beherbergt eine Vielzahl von Mikroorganismen (Kolenbrander et al., 2006), im gesunden Zustand leben beide in einer stabilen, symbiotischen Beziehung von der beide Seiten profitieren (Marsh und Devine, 2011). Die Mikroorganismen sind in Biofilmen organisiert, in denen mehrere Bakterienspezies eingebettet in eine extrazellulären Matrix leben (Costerton et al., 1995; Sanz et al., 2017). Durch interbakterielle Kommunikation können sich komplexe, dynamische Strukturen bilden, die resistenter gegen äußere Einflüsse sind (Costerton et al., 1995; Li und Tian, 2012). Zähne stellen eine besondere Prädilektionsstelle zur Ablagerung und Reifung von Biofilmen dar (Marsh und Devine, 2011). Erste Kontakt- und Reaktionszone zwischen der oralen Mikroflora und den immunologischen Zellen des Körpers ist das Saumepithel, sodass die Immunantwort zunächst knochenfern ausgetragen werden kann (Meyle und Chapple, 2015). Auf einen anwachsenden Biofilm und damit eine Vermehrung bakterieller Stoffwechselprodukte im gingivalen Sulkus wird die angeborene Immunabwehr aktiviert. Neutrophile Granulozyten sind fähig zur Phagozytose und modellieren durch eigene Mediatoren die Entzündungsreaktion (Kornman et al., 1997). Die entzündungsbedingte Erhöhung des Sulkusfluids begünstigt eine Veränderung der Mikroflora, da parodontalpathogene Bakterien darin gelöste Proteine als Nahrungsquelle nutzen können (Meyle und Chapple, 2015; Hajishengallis und Korostoff, 2017). Diese Entzündung des Zahnfleisches (Gingivitis) ist nach Plaqueentfernung vollständig reversibel, kann aber auch in einen chronischen Zustand übergehen und über lange Zeit bestehen. Durch eine gestörte Reaktionslage des oralen Immunsystems kann jedoch eine Dysbiose und in Folge dessen eine Parodontitis entstehen (Meyle und Chapple, 2015). Entstehung und auch Verlauf werden dabei durch modifizierbare (beispielsweise Rauchen, Ernährung,

Stress) und nicht-modifizierbare Risikofaktoren (genetische Prädisposition) sowie erworbene Faktoren (Diabetes, Altern) beeinflusst (Palmer et al., 2005; Preshaw et al., 2012; Nibali et al., 2016; Nibali et al., 2017; Chapple et al., 2017). Schreitet eine Gingivitis zu einer Parodontitis fort, kommt es zum Verlust der Zellkontinuität des Saumepithels, sowie mit Zerstörung der Basallamina zu seiner Loslösung vom Zahn (Bosshardt, 2018). Das Saumepithel proliferiert nach apikal und wird zum Taschenepithel und der Biofilm kann sich nun nach apikal und horizontal ausbreiten (Bosshardt, 2018). Die entstandene parodontale Tasche begünstigt eine weitere Vermehrung anaerober parodontalpathogener Mikroorganismen wie *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Socransky et al., 1998; Kolenbrander et al., 2006), die das Entzündungsgeschehen weiter vorantreiben (Kornman et al., 1997; Bosshardt, 2018). Erreicht das Entzündungsgeschehen den Alveolarknochen, wird der fein abgestimmte Knochenmetabolismus gestört und es kommt zum vermehrten Knochenabbau durch veränderte, erhöhte Aktivität der Osteoklasten (Meyle und Chapple, 2015; Hajishengallis und Korostoff, 2017; Bosshardt, 2018).

1.3 Systematische Parodontitistherapie

Entsprechend der Ätiologie sind ein erfolgreiches Biofilmmangement, sowie die Kontrolle der patientenspezifischen Risikofaktoren zentraler Bestandteil der Parodontitistherapie (Needleman et al., 2015; Trombelli et al., 2015; Carra et al., 2020; Ramseier et al., 2020).

Wichtig ist eine fundierte Diagnosestellung als Basis für eine erfolgreiche Therapie. Das 2017 vorgestellte neue internationale Klassifikationssystem löste die alte Einteilung in chronische und aggressive Parodontitis ab und ermöglicht durch ein System des Staging (Stadium) und Grading (Grad) die individuelle Beurteilung der parodontal erkrankten Patienten und damit eine personalisierte Diagnose (Papapanou et al., 2018). Auf Basis dieser neuen Klassifikation wurde eine S3-Leitlinie der EFP zur Behandlung der Stadien I-III entwickelt (Sanz et al., 2020). Die Leitlinie präsentiert ein Konzept mit vier aufeinander aufbauenden Therapiestufen zur Behandlung der Parodontitis und einen therapeutischen Endpunkt. Dem Stadium IV wurde eine eigene S3-Leitlinie gewidmet (Herrera et al., 2022).

Bei der ersten Stufe der Parodontitistherapie geht es neben der Kontrolle der Risikofaktoren um die Entfernung des supragingivalen Biofilms durch professionelle mechanische Plaquereduktion (PMPR) und Mundhygieneinstruktionen für die häusliche Zahnpflege (Needleman et al., 2015; Trombelli et al., 2015; Carra et al., 2020; Ramseier et al., 2020).

In der zweiten Stufe erfolgt die subgingivale Instrumentierung (SI) der pathologisch vertieften Taschen (Sanz et al., 2020). Die Leitlinie gibt dabei konkrete Empfehlungen zu Instrumentarium, zeitlichen Durchführungskonzepten und Adjuvantien: Einzeln oder in Kombination können Hand-, Schall- und Ultraschallinstrumente verwendet und die Behandlung als Full-Mouth-Disinfection (FMD) innerhalb von 24 Stunden oder alternativ in mehreren Therapiesitzungen etappenweise durchgeführt werden (Suvan et al., 2020; Jervøe-Storm et al., 2022). Der individuelle Gesundheitszustand des Patienten muss dabei jedoch berücksichtigt werden und kann ein Vorgehen in mehreren Sitzungen favorisieren (Sanz et al., 2020). Für den Einsatz von adjuvanten Maßnahmen sind die Empfehlungen der Leitlinie aufgrund unzureichender Evidenz zurückhaltend. So wird unter anderem die Verwendung von Lasern, antimikrobieller photodynamischer Therapie (aPDT) oder Probiotika nicht empfohlen (Salvi et al., 2020; Donos et al., 2020). Antiseptika können in Form von Chlorhexidin als Mundspülung oder lokal appliziert als Adjuvanz erwogen werden, jedoch liegt auch hier keine starke Evidenz vor (Costa et al., 2017; Herrera et al., 2020).

Auch die Indikation zur systemischen Antibiotikagabe wird sehr eng gestellt. Viele Studien zeigten zwar, dass vor allem eine Kombination von Amoxicillin und Metronidazol zusätzlich zur mechanischen Therapie zu signifikant besseren Ergebnissen der Sondierungstiefenreduktion führt (Teughels et al., 2020), jedoch müssen auch die allgemeinen Risiken des Antibiotikagebrauchs berücksichtigt werden. Während bestimmte Antibiotika nach Abwägung lokal appliziert werden können, sollte eine systemische Gabe nur in schweren Fällen und bei rascher Progression erwogen werden (Teughels et al., 2020; Sanz et al., 2020).

Die ersten beiden Stufen der Parodontitistherapie werden von allen Patienten durchlaufen. Bei bestehenden pathologisch erhöhten Sondierungstiefen, kann die Therapiestufe 3 mit parodontalchirurgischen Eingriffen erforderlich sein (Sanz-Sánchez et al., 2020). Diese sollten jedoch nur bei Sondierungstiefen von ≥ 6 mm, guter Compliance des Patienten sowie entsprechender Weiterbildung des Behandlers durchgeführt werden. Sind diese Kriterien nicht erfüllt, sollte die Stufe 2 wiederholt werden und eine subgingivale Re-Instrumentierung erfolgen (Sanz-Sánchez et al., 2020; Sanz et al., 2020).

Schließlich wird der Patient mit der Stufe 4 in die Phase der unterstützende Parodontitistherapie (UPT) aufgenommen. Hier sollte der Endpunkt der aktiven Parodontitistherapie erreicht sein und durch personalisierte Nachsorge-Maßnahmen und -Intervalle aufrechterhalten werden (Sanz et al., 2015; Trombelli et al., 2015; Ramseier et al., 2019; Trombelli et al., 2020).

1.4 Chirurgische Parodontitistherapie

Ziel der Parodontitistherapie ist es, die entzündliche Zerstörung des Zahnhalteapparates zu stoppen. Dies wird klinisch bei Sondierungstiefen von ≤ 4 mm ohne Bluten auf Sondieren (BOP) nach aktiver Therapie definiert (Sanz et al., 2020), wohingegen Resttaschen mit Sondierungstiefen von ≥ 6 mm ein Risiko für einen weiteren Attachmentverlust darstellen und somit weiterer Therapie bedürfen (Matuliene et al., 2008). Die aktuelle Empfehlung ist, bei persistierenden moderaten Sondierungstiefen von 4-5 mm eine subgingivale Re-Instrumentierung (SRI) und erst ab 6 mm einen parodontalchirurgischen Eingriff durchzuführen (Sanz-Sánchez et al., 2020; Sanz et al., 2020).

Die Parodontalchirurgie hat seit ihren Anfängen im 19. Jahrhundert eine enorme Entwicklung erfahren (Gängler et al., 2010). Bestand sie zu Beginn ausschließlich aus Eingriffen, bei denen das entzündete Gewebe zum Teil radikal entfernt wurde, verfolgt man seit der 1970er Dekade zunehmend das Ziel, zerstörte Strukturen des Zahnhalteapparates wieder herzustellen (Melcher, 1976). Meilensteine dieses regenerativen Therapieansatzes waren unter anderem Studien zu den Schmelz-Matrix-Proteinen (SMP) (Hammarström, 1997). Das Schmelzmatrixderivat Emdogain® (EMD)

wurde 1996 von der schwedischen Firma Biora entwickelt, die 2003 durch die Firma Straumann übernommen wurde. Die erfolgreiche klinische Verwendung von EMD ist seitdem umfangreich in der Literatur beschrieben worden (Miron et al., 2016). Die chirurgischen Techniken selbst wurden zudem stetig weiterentwickelt und um das mikrochirurgische Konzept sowie immer minimalinvasivere Verfahren erweitert (Cortellini und Tonetti, 2001; Cortellini und Tonetti, 2007; Cortellini, 2012).

Es lassen sich grundsätzlich resektive und regenerative parodontalchirurgische Techniken unterscheiden (Polak et al., 2020; Nibali et al., 2020). Für die jeweilige Indikationsstellung sollten neben der Defektmorphologie Patientenfaktoren wie Allgemeinerkrankungen, Rauchverhalten oder Compliance mit einbezogen werden (Graziani et al., 2018). Auch das Vorhandensein keratinisierter Gingiva, die Prognose, strategische Bedeutung und Lokalisation des Zahnes sind zu berücksichtigen (Cortellini und Tonetti, 2015).

So kann mittels chirurgischem Zugangslappen („access flap“) ein direkter Zugang für die Reinigung der Wurzeloberfläche geschaffen werden (Sanz-Sánchez et al., 2020). Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass bei tiefen Taschen (Sondierungstiefen ≥ 7 mm) die Behandlung mittels Zugangslappen zu höheren Sondierungstiefenreduktionen und mehr klinischem Attachmentgewinn führt als ein nicht-chirurgisches Vorgehen (Heitz-Mayfield et al., 2002).

Beim Zugangslappen kann die Wurzeloberfläche zwar unter Sicht instrumentiert werden, es erfolgt jedoch keine Knochenkonturierung (Kirkland, 1931; Ramfjord und Nissle, 1974; Yukna et al., 1976). Durch die Entfernung nicht zahntragenden Knochens am Knochendefekt wird eine positive Knochenarchitektur geschaffen, worüber das Weichgewebe sich gut adaptieren kann (Schluger, 1949; Friedman, 1955; Carnevale und Kaldahl, 2000). Nachteil dieser resektiven Techniken ist der Gewebeverlust, der eine Anwendung nur im ästhetisch nicht relevanten Bereich indiziert.

Bei regenerativen Verfahren ist das Ziel, den parodontalen Defekt durch Neubildung aller Teile des Zahnhalteapparates strukturell und funktionell wieder herzustellen (Bowers et

al., 1989; Jepsen und Sculean, 2022). Dazu erfolgt der chirurgische Eingriff unter maximalem Gewebeerhalt und dem Einsatz von Knochenersatzmaterialien, Membranen und biologische Faktoren allein oder in Kombination (Cortellini und Tonetti, 2015). Nur „raumstabile“ Defekte sind für regenerative Therapien geeignet, wie schmale tiefe infraalveoläre Defekte und Furkationsgrade II vor allem bei Unterkiefermolaren (Nibali et al., 2020; Jepsen et al., 2020). Papillenerhaltende Lappentechniken wurden entwickelt, um den Erhalt des interdentalen Gewebes für einen optimalen Wundverschluss zu gewährleisten (Takei et al., 1985). Den klassischen Papillenerhaltungslappen beschrieben Takei et al. (1985). Das Lappendesign wurde später für andere Defektlagen und Interdentalraumbreiten im modifizierten Papillenerhaltungslappen (Cortellini et al., 1995) sowie im vereinfachten Papillenerhaltungslappen (Cortellini et al., 1999) angepasst. Eine weitere Technik ist der von Zucchelli und de Sanctis eingeführte Papillenamplifikationslappen (Zucchelli und De Sanctis, 2005). Cortellini und Tonetti reduzierten die Schnittführungen noch weiter und definierten die minimalinvasive chirurgische Technik (MIST), bei der der Lappen nicht über die mukogingivale Grenze hinaus mobilisiert wird (Cortellini und Tonetti, 2007) sowie die modifizierte minimalinvasive chirurgische Technik (M-MIST), bei der die interdental Papille für den Zugang zum Defekt nur unterminiert und nicht mobilisiert wird (Cortellini und Tonetti, 2009).

Wie dargestellt wurden die parodontalchirurgischen Techniken im historischen Verlauf stetig verfeinert und neuere minimalinvasivere Lappentechniken entwickelt. Ein mikrochirurgischer Ansatz ermöglicht ebenfalls ein gewebeschonenderes Vorgehen und somit eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse (Cortellini und Tonetti, 2001).

All dies macht das regenerative Verfahren zu einem technisch sehr anspruchsvollen chirurgischen Vorgehen, bei der die richtige Indikationsstellung unerlässlich für eine erfolgreiche Behandlung ist (Cortellini und Tonetti, 2015; Jepsen et al., 2023).

1.5 Heilung nach Parodontitistherapie

Grundsätzlich unterscheidet man bei der parodontalen Wundheilung drei verschiedene Möglichkeiten: die Wiederanheftung (*reattachment*), die Regeneration (*new attachment*) und die reparative Heilung (*repair*) (Schroeder, 1997). Prinzipiell beschreiben die Begriffe

reattachment und *new attachment* beide die strukturelle und funktionelle Wiederherstellung des Gewebes (Isidor et al., 1985; Schroeder, 1997). Die ursächliche Gewebeschädigung ist jedoch verschieden und daher auch die Heilungsprozesse: wird ein durch Trauma oder Inzision getrennter parodontaler Faserapparat durch Heilung wieder miteinander vernetzt, spricht man von *reattachment*; der Begriff *new attachment* definiert die Wiederherstellung des Ausgangsgewebes nach Zerstörung durch die Parodontitis (Schroeder, 1997). Hier muss das Ursprungsgewebe vom Defektrand aus neu gebildet werden (Isidor et al., 1985; Schroeder, 1997). Bei der reparativen Heilung (*repair*) hingegen, wird das zerstörte Gewebe bei der Wundheilung durch neues unspezifisches Narbengewebe ersetzt (Schroeder, 1997). Dieses Narbengewebe unterscheidet sich in Struktur und Funktion von dem ursprünglichen Gewebe (Melcher, 1976; Polimeni et al., 2006). Die parodontale RepARATION ist durch die Ausbildung eines langen Saumepithels an der instrumentierten zuvor Plaque-exponierten Wurzeloberfläche gekennzeichnet.

Eine Wiederanheftung (*reattachment*) kann auf der instrumentierten Wurzeloberfläche ohne Restgewebe nicht mehr stattfinden; meist ist eine Verbesserung der klinischen Parameter nach der Parodontitistherapie auf eine reparative Heilung zurückzuführen (Schroeder, 1997; Sculean et al., 2015).

Höchstes Ziel ist es hingegen, die vollständige Wiederherstellung aller Anteile des Zahnhalteapparates durch Regeneration zu erreichen (Schroeder, 1997; Sculean et al., 2015). Eine parodontale Regeneration ist dann erreicht, wenn auf der bearbeiteten, zuvor Plaque-exponierten Wurzeloberfläche eine neue Zementschicht entstanden ist, in die neue Desmodontalfasern ausgehend von dem ebenfalls neugebildeten Alveolarknochen inserieren (Schroeder, 1997). Dieses Ziel wird aus mehreren Gründen zumeist nicht erreicht: zunächst einmal haben die Zellen der beteiligten Gewebe unterschiedliche Proliferationsraten und weisen unterschiedliches Differenzierungs- und Funktionspotential auf, zudem nehmen sie unterschiedlich große Anteile der Wundfläche ein (Schroeder, 1997). Da das Saumepithel die höchste Proliferationsrate hat, entsteht meist ein langes, dünnes Saumepithel zwischen Wurzeloberfläche und gingivalem Bindegewebe (Schroeder, 1997; Polimeni et al., 2006; Sculean et al., 2015). Selbst bei knöcherner Regeneration ist häufig ein langes Saumepithel zwischen Alveolarknochen

und Wurzeloberfläche zu finden und kein Desmodont. Es hat also eine Reparatur und keine Regeneration stattgefunden (Schroeder, 1997). Da gezeigt werden konnte, dass das Desmodont potenziell regenerationsfähig ist, entstand die Idee, die Zellen des gingivalen Epithels und Bindegewebes mithilfe einer Membran von der instrumentierten Wurzeloberfläche fernzuhalten, um so den Zellen des Desmodonts und zementbildenden Zellen die Möglichkeit zu geben auf die Wurzeloberfläche zu proliferieren. Dieses Vorgehen etablierte sich als *Guided tissue regeneration* (GTR) (Gottlow et al., 1984). Klinisch entscheidende Faktoren, ob eine parodontale Wundheilung durch Regeneration erfolgen kann und nicht durch Reparatur, sind Wundstabilität und eine primäre Wundheilung (Polimeni et al., 2006).

1.6 Schmelz-Matrix-Proteine

Ein erfolgreiches und sehr gut untersuchtes Verfahren, das zu einer histologisch nachweisbaren parodontalen Regeneration führt, beinhaltet die Applikation von Schmelz-Matrix-Proteinen (SMP) auf die chirurgisch freigelegte und gereinigte Wurzeloberfläche (Miron et al., 2016). Die SMP spielen eine wichtige Rolle bei der Zementbildung während der Zahnentwicklung. Diese Entdeckung war die Grundlage für zahlreiche folgende Studien, die Eigenschaften der SMP und ihren Einfluss auf die Differenzierung der Strukturen des Zahnhalteapparates während der Dentogenese weiter zu untersuchen (Slavkin, 1976; Hammarström, 1997) und einen biomimetischen Ansatz zur Förderung der parodontalen Regeneration zu entwickeln (Gestrelus et al., 2000). Vorgänge der Zementbildung während der Zahnentwicklung werden nachgeahmt, um eine therapeutische Stimulation der Zementneubildung im Rahmen der regenerativen Parodontalchirurgie zu bewirken.

Es empfiehlt sich eine kurze Zusammenfassung der Zahnentwicklung zur Erläuterung der Rolle der SMP: Der spätere Zahn ist zunächst als Epithelknospe angelegt, welche sich weiterentwickelt, bis sie in ihrer Form grob der späteren Zahnkrone entspricht. Das Schmelzorgan wird dabei durch das innere und das äußere Schmelzepithel begrenzt (Lüllmann-Rauch, 2019). Die Zellen des inneren Schmelzepithels sind die Vorläufer der späteren Ameloblasten, die den Zahnschmelz bilden. Dieser wird zunächst in unverkalkter Form als Schmelzmatrix auf das bereits mineralisierte Dentin sezerniert (Wenz und

Hellwig, 2018; Lüllmann-Rauch, 2019). Den größten Teil dieser Schmelzmatrix machen die SMP aus. Gemeinsam mit Proteasen sind sie mittels fein abgestimmter Signalwege für die Bildung und Ausrichtung der Hydroxylapatitkristalle und damit für die Strukturierung des Schmelzes zuständig (Moradian-Oldak, 2012; Lüllmann-Rauch, 2019). Bei der Bildung der Zahnwurzel wachsen nun inneres und äußeres Schmelzepithel gemeinsam als Hertwig-Wurzelscheide (auch Hertwig-Epithelscheide; HEWS) nach apikal und bilden die spätere Wurzelform vor (Wenz und Hellwig, 2018; Lüllmann-Rauch, 2019). Die innere Schicht der HEWS ist somit eine Verlängerung der schmelzbildenden Ameloblastenschicht. Diese Zellen induzieren durch Sezernierung von SMP auf die Wurzeloberfläche die Zementbildung (Hammarström, 1997; Gestrelus et al., 2000).

Die unterschiedlichen Arten des Zements und ihre Lokalisation auf der Wurzeloberfläche wurden bereits in Abschnitt 1.2.1 beschrieben. Die für den Zahnhalteapparat wichtige Verbindung des Zahnes mit dem Desmodont findet über das *azelluläre Fremdfasorzement* statt. Hammarström konnte nachweisen, dass mittels eines Schmelzderivates, gewonnen aus nicht durchgebrochenen Zahnkeimen porcinen Ursprungs, die Wiederherstellung von azellulärem Zement möglich ist (Hammarström et al., 1997). Affen wurden Zähne extrahiert und an den Zahnwurzeln Kavitäten angelegt. Die Kavitäten der Testgruppe wurden mit SMP behandelt, während die Kavitäten der Kontrollgruppe unbehandelt blieben. Die Zähne wurden replantiert und nach 8 Wochen histologisch untersucht. Während sich in den Kavitäten der Kontrollgruppe zelluläres Reparaturzement gebildet hatte, zeigte sich bei den mit SMP behandelten Kavitäten azelluläres Zement (Hammarström et al., 1997).

Schmelz-Matrix-Proteine bestehen zu etwa 90% aus Amelogenin und zu etwa 10% aus Nichtamelogeninen wie Enamelin, Ameloblastin und Anmelotin (Hammarström, 1997; Moradian-Oldak, 2012). Der Hauptbestandteil des Schmelzmatrixderivates Emdogain® (EMD) der Firma Straumann ist das SMP Amelogenin, welches aus den Zahnkeimen von Jungschweinen gewonnen wird (Maycock et al., 2009). Amelogenine sind stark hydrophob und bei physiologischem pH-Wert und Körpertemperatur praktisch unlöslich, da sie unter diesen Bedingungen aggregieren. Bei Veränderungen des pH Wertes und niedrigeren Temperaturen hingegen steigt die Löslichkeit wieder (Gestrelus et al., 1997a). Als geeignete Trägersubstanz für den Einsatz in der regenerativen

Parodontaltherapie zeigte sich *Propylenglycolalginat* (PGA) (Hammarström et al., 1997). PGA stammt von der Alginsäure und wird üblicherweise als Verdickungsmittel in Lebensmitteln und Medikamenten verwendet. Durch seine sauren Eigenschaften bleibt EMD auch bei Raumtemperatur gelöst, durch die thixotropen Eigenschaften kann es als visköses Gel verwendet werden (Gestrelus et al., 1997a). Mit mechanischer Krafteinwirkung beispielsweise bei Applikation sowie bei physiologischem pH nimmt die Viskosität ab und EMD kann sich an die Wurzeloberfläche anlagern und unlösliche Aggregate bilden (Gestrelus et al., 1997a). Eine folgende Interaktion der parodontalen Ligamentzellen (PDL) mit dem entstandenen Amelogenin-Aggregat scheint nun den Regenerationsprozess zu initiieren, auf eine Art und Weise, die die ursprüngliche Entwicklung der Gewebe imitiert (Hammarström et al., 1997).

In vielen In-vitro-Studien wurde der Einfluss von EMD auf die Zellen aller Gewebe des Parodonts untersucht und gezeigt, dass SMP nicht nur die Ausrichtung der Schmelzkristalle und die Zementogenese regulieren (Bosshardt, 2008). EMD hat durch Einwirkung auf intrazelluläre Prozesse und Signalwege Einfluss auf das Verhalten vieler verschiedener Zelltypen, auf die es jedoch unterschiedlich wirkt (Kawase et al., 2001; Bosshardt, 2008). So fördert EMD die Proliferation und Differenzierung von PDL, während diejenige von Epithelzellen gehemmt wird (Gestrelus et al., 1997b; Hoang et al., 2000; Van der Pauw et al., 2000). Dies unterstützt eine parodontale Regeneration, da die Ausbildung eines neuen bindegewebigen Attachments sonst häufig durch Apikalwachstum des Epithels verhindert wird (Kawase et al., 2001). EMD hat zudem einen osteopromotiven Einfluss auf die Zellen des Knochenstoffwechsels und könnte so die knöcherne Regeneration parodontaler Defekte fördern. Es stimuliert die zelluläre Aktivität und Proliferation von Osteoblastenvorläuferzellen und hemmt gleichzeitig indirekt die Aktivität der Osteoklasten (Schwartz et al., 2000; He et al., 2004; Hägewald et al., 2004). Während Okubo et al. (2003) keinen Einfluss von EMD auf die Osteoblastendifferenzierung nachweisen konnten, wurde diese nach den Ergebnissen von Schwartz et al. (2000) gefördert. Desweiteren konnte für EMD ein antibakterieller Effekt nachgewiesen werden (Sculean et al., 2001; Arweiler et al., 2002). Ergebnisse einer in-vitro-Studie deuteten darauf hin, dass EMD die postoperative Wundheilung durch Hemmung Gram negativer parodontalpathogener Bakterien wie *Aggregatibacter*

actinomycescomitans und *Porphyromonas gingivalis* positiv beeinflusst. Gram positive Bakterien hingegen zeigten keine signifikante Hemmung durch EMD (Spahr et al., 2002). Weitere Studien konnten antiinflammatorische und heilungsfördernde sowie angiogenetische Effekte von EMD nachweisen (Yuan et al., 2003; Parkar und Tonetti, 2004; Myhre et al., 2006; Miron et al., 2015).

Wie bereits beschrieben erfolgte der erste histologische Nachweis einer parodontalen Regeneration nach Anwendung von EMD durch Hammarström et al. (1997). Es folgten weitere Tierstudien, die die Wirkung von EMD auf unterschiedliche Defekte und in Kombination mit anderen regenerativen Materialien wie GTR oder autologem Knochen untersuchten (Sculean et al., 2000; Cochran et al., 2003a, 2003b; Onodera et al., 2005). Diese Studien konnten bestätigen, dass die Verwendung von EMD vorhersagbarer zu parodontaler Regeneration führt, als eine reine Lappenoperation, bei der sich meist ein langes Saumepithel bildet.

Die erste humanhistologische Untersuchung nach einer Behandlung mit EMD wurde von Heijl (1997) veröffentlicht. Der in einem Unterkieferfrontzahn geschaffene Dehiszenzdefekt wurde mit EMD behandelt und der Zahn mit umgebenden Hart- und Weichgewebe nach 4 Monaten extrahiert und histologisch aufbereitet. Es zeigten sich neugebildete desmodontale Fasern sowie neues azelluläres Zement mit festem Verbund zum darunterliegenden Dentin. Außerdem hatte sich neuer Knochen gebildet. Zu 73% war der Defekt von neugebildetem Zement bedeckt und zu 65% von neuem Knochen (Heijl, 1997). Weitere humanhistologische Studien konnten bestätigen, dass EMD die Regeneration der parodontalen Gewebe fördert (Sculean et al., 1999; Yukna und Mellonig, 2000).

EMD bewährte sich außerdem in zahlreichen klinischen Studien: Die Ergebnisse von Meta-Analysen randomisierter klinischer Studien in intraossären und in Furkationsdefekten zeigten, dass – verglichen mit alleiniger Lappenoperation – die klinischen Parameter mit der zusätzlichen Verwendung von EMD signifikant verbessert waren (Nibali et al., 2020; Jepsen et al., 2020). Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass eine zusätzliche systemische Antibiotikagabe die klinischen Ergebnisse

weiter verbessert (Sculean et al., 2001; Eickholz et al., 2014; Nibali et al., 2021). Ebenso konnte kein Unterschied zwischen einer Behandlung mit oder ohne EDTA aufgezeigt werden (Parashis et al., 2006).

Auch wurde EMD in Kombination mit anderen Materialien wie GTR und Knochenersatzmaterialien untersucht. Dabei zeigten GTR und EMD untereinander vergleichbare und jeweils bessere Ergebnisse als ein alleiniger Zugangslappen, eine Kombination der beiden brachte jedoch keinen Vorteil (Sculean et al., 2001; Minabe et al., 2002; Sipos et al., 2005). Allerdings wurde bei der Behandlung mit GTR von signifikant mehr postoperativen Komplikationen berichtet (Esposito et al., 2009). Den Vorteil einer Kombination von EMD mit Knochenersatzmaterial im Vergleich zu EMD alleine konnte eine Übersichtsarbeit aufzeigen (Matarasso et al., 2015). Cortellini und Tonetti (2015) gaben schließlich konkrete Empfehlungen zur klinischen Verwendung von EMD: bei 3-wandigen stützenden Knochendefekten reiche eine alleinige Anwendung von EMD aus, während bei nicht-stützenden oder 1- und 2-wandigen Defekten eine Kombination von EMD und Knochenersatzmaterial bzw. Membran und Ersatzmaterial vorzuziehen sei (Iorio-Siciliano et al., 2014; Cortellini und Tonetti, 2015; Jepsen und Sculean, 2022; Jepsen et al., 2023).

Im Vergleich zur aufwendigen und technisch anspruchsvollen chirurgischen Applikation von EMD wäre eine vergleichsweise einfache nicht-chirurgische Anwendung ohne chirurgische Lappenbildung („flapless“) sowohl für Patienten als auch für Behandler attraktiv. Allerdings haben bisherige Studien, welche die adjuvante Applikation von EMD im Rahmen der nicht-chirurgischen Therapie untersucht haben, zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt. Während einige Untersuchungen keinen zusätzlichen Nutzen feststellen konnten (Gutierrez et al., 2003; Mombelli et al., 2005; Giannopoulou et al., 2006; Wyganowska-Świątkowska et al., 2013), haben andere von positiven Effekten berichtet (Wennström und Lindhe, 2002; Mellonig et al. 2009; Aimetti et al. 2017; Graziani et al., 2019; Schallhorn et al., 2021).

1.7 Ziele und Fragestellung der Arbeit

Im Rahmen der systematischen Parodontaltherapie erfolgt nach der Therapiestufe 2 eine Re-evaluation, um festzustellen, ob der therapeutische Endpunkt (Sondierungstiefen \leq 4mm ohne Blutung auf Sondierung) erreicht worden ist (Sanz et al., 2020). Bei residualen Taschen \geq 6mm wird ein parodontalchirurgischer Eingriff (Therapiestufe 3) zur weiteren Taschenreduktion empfohlen.

Eine aktuelle randomisierte klinische Multicenter-Studie konnte zeigen, dass durch eine Re-Instrumentierung dieser Residualtaschen mit zusätzlicher nicht-chirurgischer („flapless“) Applikation von EMD die Notwendigkeit für einen chirurgischen Eingriff deutlich reduziert werden konnte (Jentsch et al., 2021b).

Ziel der vorliegenden Studie war es nun zu untersuchen, ob auch bei Patienten einer parodontologischen Fachpraxis durch diese Vorgehensweise im Vergleich zu einer klassischen subgingivalen Re-Instrumentierung ohne EMD ein Vorteil aufgezeigt werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von klinischen Patientendaten einer privaten Fachzahnarztpraxis für Parodontologie (Dr. Frank Bröseler) in Aachen aus dem Zeitraum von 2012 bis 2015.

Von allen Patienten, deren Daten in die Retrospektive einbezogen wurden, liegt eine unterschriebene Einverständniserklärung vor, dass die Daten anonym zu Studienzwecken genutzt werden dürfen. Die Untersuchung wurde nach der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) durchgeführt und durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn unter dem Aktenzeichen 372/23-EP genehmigt.

Nach den unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden Patienten mit Parodontitis erfasst, bei denen eine subgingivale Re-Instrumentierung (SRI) unter adjuvanten Einsatz von EMD mittels *modified flapless access* (MFA) durchgeführt worden war. Passend zu diesen Patienten wurden andere ausgewählt, bei denen eine SRI ohne EMD durchgeführt worden war.

2.2 Patientenauswahl

2.2.1 Einschlusskriterien

Bei den Patienten musste zu Behandlungsbeginn eine lokalisierte oder generalisierte Parodontitis diagnostiziert worden sein, die zunächst mit einer systematischen Parodontitistherapie behandelt wurde. Eingeschlossen in die Studie wurden nur Patienten, deren Behandlung im Zeitraum 2012 - 2015 stattfand.

Weitere Voraussetzung war das Vorliegen eines vollständigen klinischen Parodontalstatus jeweils vom Ausgangsbefund vor der subgingivalen Re-Instrumentierung, von einem Jahr postoperativ, sowie von 3 Jahren nach der Behandlung.

Es erfolgte kein Ausschluss von Patienten aufgrund von zu hohem Alter, systemischer Erkrankungen, Nikotinkonsum oder einer in der Vergangenheit bereits erfolgten Parodontitistherapie.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die keine regelmäßigen Nachsorgetermine wahrnahmen (systematische UPT über mindestens 3 Jahre nach der Re-Instrumentierung). Weitere Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, eine aktive kieferorthopädische Behandlung, immunsupprimierende Medikation sowie ein unbehandelter Diabetes mellitus Typ II.

Zunächst wurde die elektronische Datenbank nach den für die Nachuntersuchung infrage kommenden Patienten durchsucht, die im Zeitraum 2012-2015 mittels *modified flapless access* behandelt worden waren. Es fand eine Vorauswahl unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien durch den Behandler statt. Es wurden insgesamt 48 Patienten gefunden, die in diesem Zeitraum mittels *modified flapless access* unter adjuvanten Einsatz von EMD behandelt worden waren. Von diesen erfüllten 28 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien. Sie stellen die SRI+EMD-Gruppe dar. Für eine Vergleichsgruppe mit Patienten, die in dem gleichen Zeitraum eine SRI ohne adjuvanten Einsatz von EMD erhalten hatten, wurden weitere 28 Patienten ausgewählt, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Sie stellen die SRI-Gruppe dar. 9 Patienten sind sowohl der SRI- als auch der SRI+EMD-Gruppe zugeteilt: an einigen Zähnen war eine SRI mittels *modified flapless access* unter adjuvanten Einsatz von EMD durchgeführt worden und an einigen Zähnen eine reine SRI. Insgesamt sind in beiden Gruppen zusammen 47 Patienten.

2.3 Datenerhebung

Die Daten wurden sowohl anhand der elektronischen als auch der handschriftlichen Patientenakten der Praxis erhoben. Die erhobenen Daten wurden in eine Excel Tabelle eingegeben. Dabei wurden Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, der adjuvante Einsatz von Antibiotika, das Vorhandensein der Röntgenbilder, Datum der Messung, die klinischen Parameter wie Sondierungstiefen, BOP, Rezessionen, Lockerungsgrade und Furkationsbeteiligung der behandelten Zähne zu den Zeitpunkten T_0 (vor Behandlungsbeginn), T_1 (~ 1 Jahr postoperativ) und T_2 (3 Jahre postoperativ) notiert.

2.4 Behandlungsdurchführung

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten hatten eine systematische Parodontitis-Therapie erhalten. Nach der Diagnosestellung „Parodontitis“ war eine ausführliche parodontale Befunderhebung erfolgt. Diese hatte die Erhebung der Sondierungstiefen an 4 Stellen pro Zahn (mesial, vestibulär, distal, oral), Dokumentation der Blutung auf Sondierung (BOP) als positiv oder negativ pro Zahn, sowie das Vorliegen von Rezessionen, Furkationsbeteiligungen und Lockerungsgraden als auch einen Röntgenstatus umfasst. Verwendet wurde eine Parodontalsonde (Sonde PCP11, Hu-Friedy, Leimen), aufgenommen wurde der Parodontalstatus durch einen Fachzahnarzt für Parodontologie (Dr. Bröseler) und durch geschultes, ausschließlich in der Parodontaltherapie eingesetztes Praxispersonal (ZMFs oder DHs).

Nach Befundbesprechung und Therapieaufklärung waren je nach Notwendigkeit 1 - 4 (durchschnittlich 2 - 3) Vorbehandlungen durch ZMFs oder DHs durchgeführt worden. In diesen waren die Patienten erneut über Parodontitis und patientenspezifische Zusammenhänge wie Rauchen, genetische Prädisposition oder systemische Erkrankungen aufgeklärt worden. Zudem waren die Mundhygiene überprüft, ein professionelles Biofilm-Management durchgeführt und Mundhygieneinstruktionen (Zahnputztechnik, Interdentalspflege) erteilt worden. Danach war eine subgingivale Instrumentierung erfolgt. Diese Schritte entsprechen den Stufen 1 und 2 der systematischen Parodontitistherapie (Sanz et al., 2020).

Die anschließende Befundevaluierung und Weiterbehandlung erfolgte durch den Spezialisten für Parodontologie. Bei residualen Sondierungstiefen ≥ 4 mm wurde eine konventionelle SRI allein oder mit zusätzlicher Gabe von EMD mittels MFA durchgeführt. Zudem erhielten einige Patienten eine adjuvante antibiotische Therapie beginnend am Tag vor der Behandlung (Kombinationstherapie Amoxicillin + Metronidazol oder bei Penicillin Allergie Levofloxacin für 6-10 Tage).

Bei schwerwiegenderen Befunden wurde in der gleichen Sitzung ein parodontalchirurgischer Eingriff mit regenerativen Maßnahmen durchgeführt.

2.5 Subgingivale Re-Instrumentierung unter Anwendung von EMD

2.5.1 EMD

Bei dem im Folgenden beschriebenen *modified flapless access* (MFA) wurde EMD (Emdogain[®], Fa. Straumann, Basel, Schweiz) mit 1,2 mm Kanüle verwendet. Die Kanüle wurde zwecks besserer Applikationsmöglichkeit von dem Behandler an der Spitze abgeflacht. Im Jahr 2019 stellte die Firma Straumann das Produkt EMD FL (Emdogain[®] - Flapless) vor, das durch seine 0,6 mm Kanüle eine präzisere Applikation bei Lappenfreiem Vorgehen ermöglicht.

2.5.2 Behandlung mit dem *modified flapless access*

Voraussetzung war eine erfolgreich durchgeführte antiinfektiöse Therapie (Stufen 1 und 2 der parodontalen Therapie, Sanz et al., 2020). Der zu behandelnde Bereich wurde mit einem Vasokonstringens 1:100.000 enthaltendem Lokalanästhetikum anästhesiert. Es wurde mikrochirurgisches Instrumentarium unter 2,5-facher oder 4-facher Lupenvergrößerung verwendet. Der Eingriff erfolgte inzisionsfrei durch vorsichtiges Aufdehnen der Weichgewebe im Defektbereich mit einer Auswahl aus feinen Raspatorien, Tunnelierungsinstrumenten und Mikroskalpellen. Zum Zwecke dieser Anwendung stand ein entsprechendes Instrumentierungs-Tray zur Verfügung:

- PCP-11 PA-Messsonde
- Scaler SC2/3, SC5/6 und Küretten SL1/2, SL3/4, SL 5/6
- Mikroskalpell (SM89, Swann-Morton Ltd., Sheffield, England)
- Raspatorium (P24GSP, Hu-Friedy, Chicago, USA)
- Papillenelevator (PH26M, Hu-Friedy, Chicago, USA)

Zunächst wurde der Defekt mit der Parodontalsonde präzise sondiert. Mit Raspatorium oder Papillenelevator wurde die Gingiva anschließend im Defektbereich sanft unterminiert und aufgedehnt. Gegebenenfalls konnte zur initialen präzisen Durchtrennung der Fasern intrasulkulär das Mikroskalpell verwendet werden, auf eine Mobilisierung des Lappens durch Inzisionen wurde jedoch vollständig verzichtet, wodurch Blutversorgung und postoperative Stabilität des Gewebes kaum beeinträchtigt wurden.

Da auf der Wurzeloberfläche adhärente residuale Konkremeute sich auch unmittelbar am Defektboden befinden konnten, musste der knöcherne Defektboden danach klinisch erkennbar dargestellt werden. War dies nicht möglich, entschied sich der Operateur intraoperativ für ein anderes Therapieverfahren, um durch Lappenbildung (ggf. mit Vertikalinzision) einen besseren Defektzugang und damit eine vollständige Defektreinigung zu gewährleisten. Derartig chirurgisch behandelte Defekte gingen nicht in die vorliegende Auswertung ein.

War der Defektboden durch den MFA adäquat dargestellt, erfolgte die sorgfältige Entfernung noch vorhandener Konkremeute und des Granulationsgewebes durch Handinstrumente und ein an der Spitze rundes und gekühltes Ultraschallinstrumentarium (Cavitron/Slimline, Fa. Dentsply, Konstanz). Nach vollständiger Entfernung der Konkremeute und Kürettage der Granulationsgewebe fand eine schonende Wurzelglättung mit rotierendem Instrument (Desmoclean[®], Fa. Hager&Werken, Duisburg) statt. Je nach Defektmorphologie wurde zwischen Desmoclean[®] Typ I-IV ausgewählt und dieses unter Wasserkühlung und leichtem Druck mit Rotation von 7000 bis 10.000 U/min verwendet.

Nach definitiver instrumenteller Bearbeitung der Wurzeloberfläche wurde das aufgedehnte parodontale Weichgewebe zunächst mit steriler physiologischer NaCl-Lösung gespült. Auf eine Verwendung von EDTA-Gel (PrefGel[®], Fa. Straumann, Basel, Schweiz) zur zusätzlichen Entfernung der Schmierschicht auf der Wurzeloberfläche entsprechend der Herstellerangaben für die offene chirurgische Vorgehensweise bei der Anwendung von EMD wurde verzichtet, da die Substanz bei der MFA-Technik nicht sicher vollständig ausgespült werden konnte. Die Trocknung der behandelten Wurzeloberflächen erfolgte in den meisten Fällen ausschließlich mittels Luftpuster. Nur in Fällen sehr starker Blutung war die Verwendung einer 1,5%igen H₂O₂ Lösung zur Blutstillung erforderlich. Dazu wurde 3%ige H₂O₂-Lösung mit NaCl-Lösung verdünnt und das aufgedehnte Gewebe hiermit durch eine feine Spülkanüle gespült. Nach anschließender Trocknung mittels Luftpuster wurde EMD unter maximal blut- und speichelfreien Verhältnissen auf die Wurzeloberfläche appliziert. Dazu wurde der erste aus der Kanüle austretende Anteil verworfen (Blasen), die Tasche von apikal beginnend vollständig gefüllt und die aufgedehnte Gingiva anschließend mit sanftem manuellem Druck (Tupfer) wieder repositioniert.

Die Gingiva adaptierte sich nach 6-10 Stunden wieder an den Zahn. Die Patienten wurden instruiert, frühestens nach 2 Stunden wieder zu trinken und erst am Folgetag des Eingriffs wieder etwas zu essen. Sie wurden außerdem angewiesen, postoperativ mindestens eine Woche lang 3x täglich eine antiseptische Mundspülung (0,2%ige Chlorhexidin Spülung) zu verwenden und im betroffenen Bereich auf eine mechanische Reinigung mit der Zahnbürste sowie auf eine interproximale Zahnpflege 10 Tage lang zu verzichten.

Die ersten 6 Monate nach der Behandlung erfuhr der Patient eine engmaschige postoperative Nachsorge, in der eine rein supragingivale professionelle mechanische Plaquerreduktion durchgeführt wurde. Eine erneute Sondierung erfolgte frühestens 6 Monate nach dem Eingriff. Das Recall Intervall war in den ersten 3 Monaten 4 Wochen, in den folgenden 3 Monaten 6 Wochen und wurde anschließend individuell patientenbezogen auf 2, 3 oder 4 Monate angepasst.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung fand in Zusammenarbeit mit MH-Statistik (Dr. Monika Heinzl-Gutenbrunner) statt. Dazu wurden die in Excel eingegebenen Daten in das Statistikprogramm SPSS übertragen. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0,05$ festgelegt. Zusätzlich wurden 95 %-Konfidenzintervalle berechnet.

Da für die Patienten mehrere Taschen in die Auswertung eingehen konnten, die sich an verschiedenen Zähnen, zum Teil auch am selben Zahn befanden, waren die Beobachtungen nicht unabhängig voneinander. Daher wurden für die Tests auf Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten Mehrebenenmodelle („random intercept and random slope model“) mit den folgenden 3 Hierarchieebenen gewählt:

1. Patient
2. Zahn
3. parodontale Tasche

Je nachdem, ob das Outcome metrisch (Sondierungstiefe) oder dichotom (Blutung ja vs. nein) war, wurden verschiedene Modelle angewendet: verallgemeinerte Schätzgleichungen (Generalized Estimation Equations – GEE) mit binär-logistisch, ordinal logistisch oder normalverteilten abhängigen Variablen.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten, Zähne und residuale parodontale Taschen

3.1.1 Patienten

In der SRI+EMD-Gruppe wurden 28 Patienten im Alter von 39 bis 73 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren erfasst. 14 Patienten waren Frauen, 14 Patienten Männer. Der Raucheranteil lag bei $n = 18$ (64,3%). Der Anteil von Patienten, die eine systemische Antibiose erhielt, lag mit 16 Patienten bei 57,1% (Abb. 1).

In der SRI-Gruppe wurden ebenfalls 28 Patienten erfasst. Hier erstreckte sich die Altersspanne von 23 bis 80 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren. 16 Patienten waren Frauen, 12 Patienten Männer, der Raucheranteil lag mit 13 Patienten bei 46,4%. Eine systemische Antibiose erhielten hier 18 Patienten (64,3%) (Abb. 1).

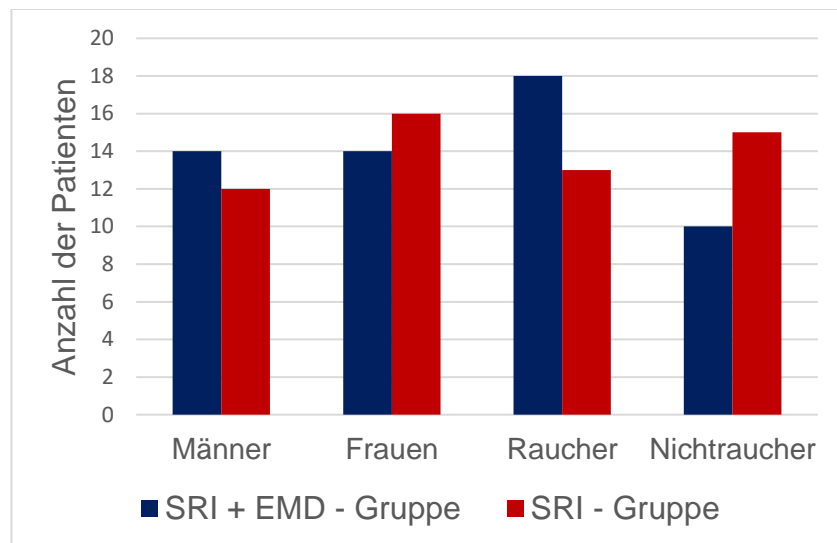


Abb. 1: Verteilung der Patienten beider Behandlungsgruppen nach Geschlecht und Rauchverhalten

Die Behandlungen wurden in einem Zeitraum durchgeführt, in dem die Neue Klassifikation parodontaler Erkrankungen (Caton et al. 2018) noch nicht vorlag. Deshalb wurde zur besseren Charakterisierung der in die Auswertung aufgenommenen Patienten nachträglich unter Einbeziehung der Röntgenbilder eine Einteilung der Parodontitis nach

Stadium und Grad vorgenommen (Papapanou et al. 2018). Die retrospektive Diagnosestellung ergab für die 28 mit SRI + EMD behandelten Patienten die folgende Verteilung: 22 Patienten mit Parodontitis im Stadium 3, Grad C; 6 Patienten mit Parodontitis im Stadium 3, Grad B. Bei den 28 mit SRI allein behandelten Patienten lagen folgende Diagnosen vor: 19 Patienten hatten eine Parodontitis im Stadium 3, Grad C; 8 Patienten eine Parodontitis im Stadium 3, Grad B und ein Patient eine Parodontitis im Stadium 2, Grad B (Tabelle 1).

Tab. 1: Patienten, Zähne und residuale parodontale Taschen

	SRI + EMD	SRI
N Patienten	28	28
N Zähne	208	228
N residuale parodontale Taschen	376	347
Pat Geschlecht (weiblich)	14 (50 %)	16 (57,1 %)
Pat Alter bei Baseline (Jahre)	54,2 ± 7,5	56,5 ± 10,96
Pat Raucher	18 (64,3 %)	13 (46,4 %)
Antibiotika Medikation	16 (57,1 %)	18 (64,3 %)
Parodontitis Stadium 3, Grad B	6 (21,4%)	8 (28,6%)
Parodontitis Stadium 3, Grad C	22 (78,6%)	19 (67,9%)
Parodontitis Stadium 2, Grad B	0 (0%)	1 (3,6%)
Zähne, einwurzelig	109 (52,4 %)	134 (58,5 %)
Zähne, mehrwurzelig	99 (47,6 %)	94 (41,2 %)
Zähne, Furkationsbeteiligung	25 (12,0 %)	7 (3,1 %)

3.1.2 Zähne

In der SRI+EMD-Gruppe wurden insgesamt 208 Zähne ausgewertet, davon waren 109 Zähne einwurzelig (52,4%) und 99 Zähne mehrwurzelig (47,6%). 25 Zähne (12,0%) wiesen einen Furkationsgrad I oder II auf (in einem Fall Furkationsgrad III).

In der SRI-Gruppe waren es insgesamt 228 Zähne, davon 134 Zähne (58,5%) einwurzelig, 94 Zähne (41,2%) mehrwurzelig und 7 Zähne (3,1%) wiesen eine Furkationsbeteiligung 1. oder 2. Grades auf (Abb. 2, Tabelle 1).

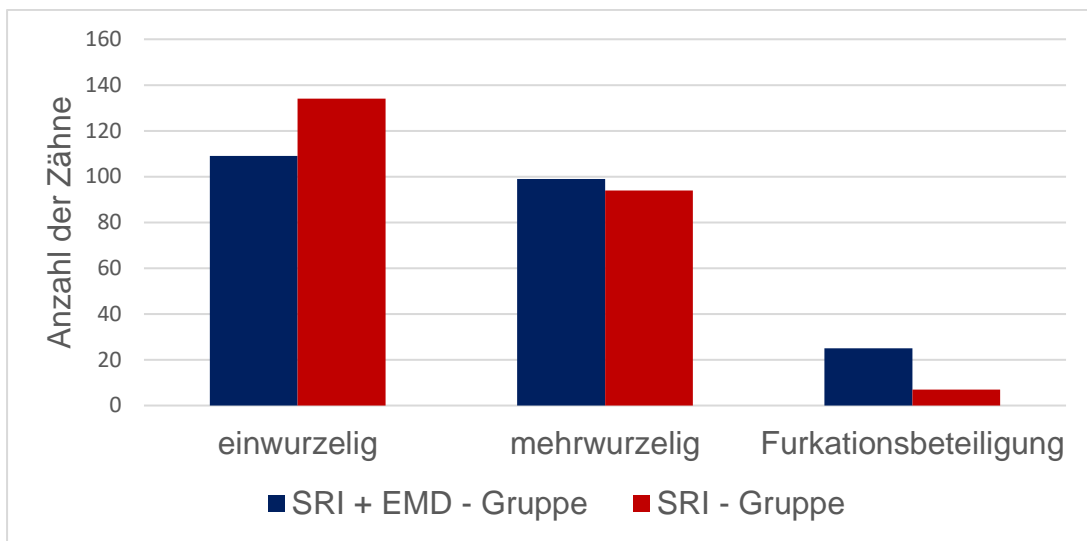


Abb. 2: Verteilung der 436 Zähne beider Behandlungsgruppen nach Anzahl der Wurzeln und Furkationsbeteiligung

3.1.3 Residuale parodontale Taschen

In der SRI+EMD-Gruppe wurden insgesamt 376 residuale Taschen erfasst. 267 (71,01%) von diesen hatten bei Behandlungsbeginn (Baseline T₀) Sondierungstiefen von 4 oder 5 mm, 109 (28,99%) hatten eine Sondierungstiefe von 6 mm oder mehr. Außerdem wurden 253 parodontale Taschen (67,29%) unter adjuvanter systemischer Antibiose behandelt (Abb. 3).

In der SRI-Gruppe wurden insgesamt 347 residuale Taschen erfasst. Davon hatten 278 parodontale Taschen (80,12%) zu Behandlungsbeginn Sondierungstiefen von ≤ 5 mm und 69 parodontale Taschen (19,88%) 6 mm oder mehr. Hier wurden 268 parodontale Taschen (77,23%) unter adjuvanter systemischer Antibiose behandelt.

Somit dominierte in beiden Gruppen die Anzahl moderat tiefer Sondierungstiefen, sowie eine Durchführung der Behandlung unter systemischer Antibiose (Abb. 3).

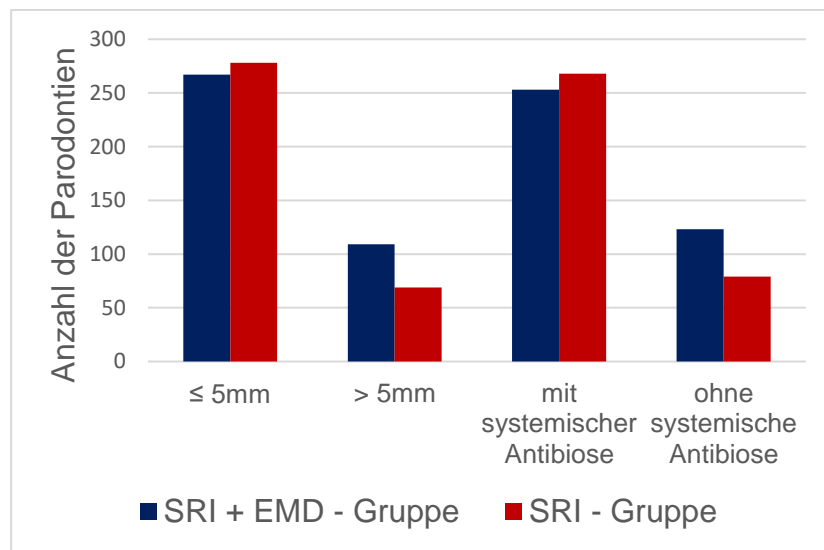


Abb. 3: Verteilung der residualen Taschen beider Behandlungsgruppen nach Sondierungstiefe und adjuvanter systemischer Antibiose bei Behandlungsbeginn

Bei einer Subgruppe von 9 Patienten wurden sowohl 70 residuale Taschen an 39 Zähnen unter der adjuvanten Verwendung von EMD mittels MAF re-instrumentiert als auch in 61 residualen Taschen an 45 Zähnen eine reine SRI ohne EMD im Sinne eines Split Mouth Designs durchgeführt (Altersdurchschnitt: 54,2; 4 Frauen, 5 Männer; 6 Raucher; 4 erhielten eine systemische Antibiose).

3.2 Veränderung der Sondierungstiefen

In beiden Behandlungsgruppen hatten sich die mittleren Sondierungstiefen bei den Nachuntersuchungen verbessert, zum Zeitpunkt T_2 war dies signifikant ($p < 0,0005$) (Tab. 8 im Anhang). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt. In der SRI+EMD-Gruppe kam es zu einer größeren Sondierungstiefenreduktion. In dieser Gruppe lag der Ausgangswert im Mittel bei 4,93 mm (95% Konfidenzintervall (KI) 4,81; 5,04), in der SRI-Gruppe bei 4,80 mm (KI 4,69; 4,90). Zum Zeitpunkt T_1 lag die durchschnittliche Sondierungstiefe in der SRI+EMD-Gruppe bei 3,22 mm (KI 3,09; 3,35) und in der SRI-Gruppe bei 3,39 mm (KI 3,25; 3,53). Zum Zeitpunkt T_2 waren die Werte weitgehend stabil und im Vergleich zum Zeitpunkt T_1 nur leicht wieder angestiegen, in der SRI+EMD-Gruppe auf 3,26 mm (KI 3,13; 3,38) und in der SRI-Gruppe auf 3,44 mm (KI 3,29; 3,60). Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die Verteilung der zu den 3 Zeitpunkten gemessenen Sondierungstiefen als Boxplots, einmal für die SRI+EMD-Gruppe und einmal für die SRI-Gruppe. Die Abbildungen 6 und

7 zeigen die Abnahme der Sondierungstiefen in beiden Behandlungsgruppen vom Zeitpunkt T₀ bis T₁ beziehungsweise vom Zeitpunkt T₀ bis T₂.

Bis zum Zeitpunkt T₁ reduzierten sich die Sondierungstiefen in der SRI+EMD-Gruppe im Mittel um 1,707 mm (KI 1,574; 1,841), in der SRI-Gruppe um 1,404 mm (KI 1,264; 1,404) (Tab. 5 im Anhang). Korrigiert für die Parameter Geschlecht, Wurzelanzahl, (ein- vers. mehrwurzelig), Rauchen und Alter, ergibt sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen ein Unterschied in der Sondierungstiefenreduktion von 0,333 mm (KI 0,089; 0,576) zum Zeitpunkt T₁. Dies ist statistisch signifikant ($p = 0,007$) (Tab. 6 im Anhang).

Tab. 2: Mittlere Sondierungstiefenreduktion (ST) mit 95 % Konfidenzintervall (mm) bei mit SRI+EMD bzw. SRI behandelten parodontalen Taschen bei Baseline, nach 1 Jahr und nach 3 Jahren. BOP = bleeding on probing; ST = Sondierungstiefe.

	Baseline	1 Jahr	3 Jahre
ST (mm) (SRI+EMD)	4,93 (4,81; 5,04)	3,22 (3,09; 3,35)	3,26* (3,13; 3,38)
ST (mm) (SRI)	4,80 (4,69; 4,90)	3,39 (3,25; 3,53)	3,44* (3,29; 3,60)
Δ ST Änderung (SRI+EMD - SRI)	0,333** (0,089; 0,576)		0,584*** (0,325; 0,843)
Multilevel Model (Intercept)			(0 vs. 3 Jahre)

* signifikanter Unterschied zu Baseline ($p < 0,0005$)

** signifikanter Unterschied zwischen SRI+EMD- und SRI-Gruppe ($p = 0,007$)

*** signifikanter Unterschied zwischen SRI+EMD- und SRI-Gruppe ($p < 0,0005$)

Die Sondierungstiefenreduktion blieb vor allem in der SRI+EMD-Gruppe bis zum Zeitpunkt T₂ weitgehend konstant. Zum Zeitpunkt T₂ betrug sie in der SRI+EMD-Gruppe im Mittel 1,668 mm (KI 1,524; 1,812) im Vergleich zum Ausgangswert, in der SRI-Gruppe durchschnittlich 1,352 mm (KI 1,191; 1,513). Auch hier war die Sondierungstiefenreduktion in der SRI+EMD-Gruppe – korrigiert für Geschlecht, Wurzelanzahl, Rauchen und Alter - mit 0,584 mm (KI 0,325; 0,843) signifikant größer als in der SRI-Gruppe ($p < 0,0005$) (Tab. 7 im Anhang).

Die Häufigkeitsverteilung der Sondierungstiefen zu den Zeitpunkten T₀, T₁ und T₂ ist in Abbildung 8 dargestellt.

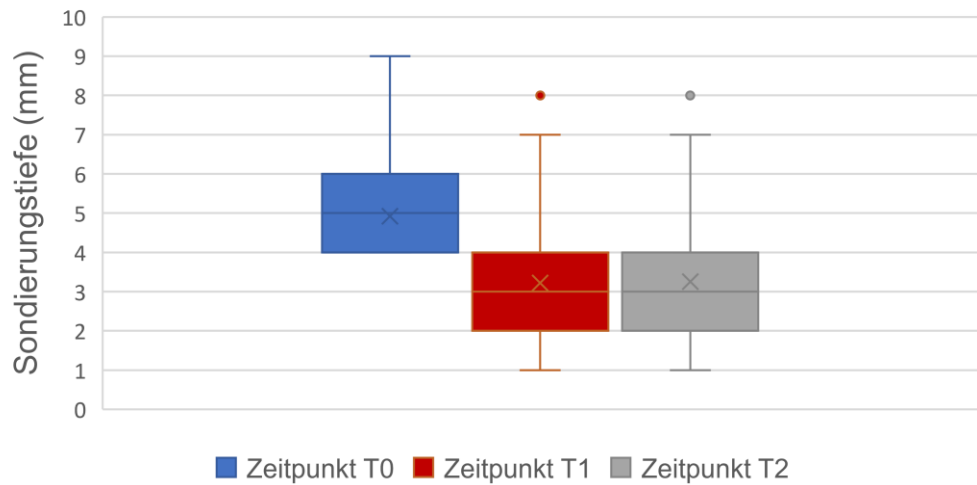


Abb. 4: Boxplotdarstellung der Sondierungstiefen der SRI+EMD-Gruppe zu den Zeitpunkten T₀, T₁ und T₂

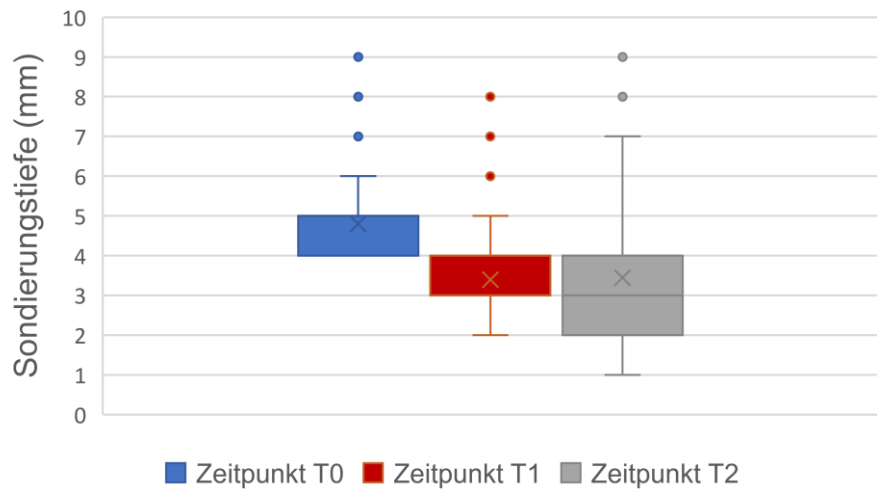


Abb. 5: Boxplotdarstellung der Sondierungstiefen der SRI-Gruppe zu den Zeitpunkten T₀, T₁ und T₂

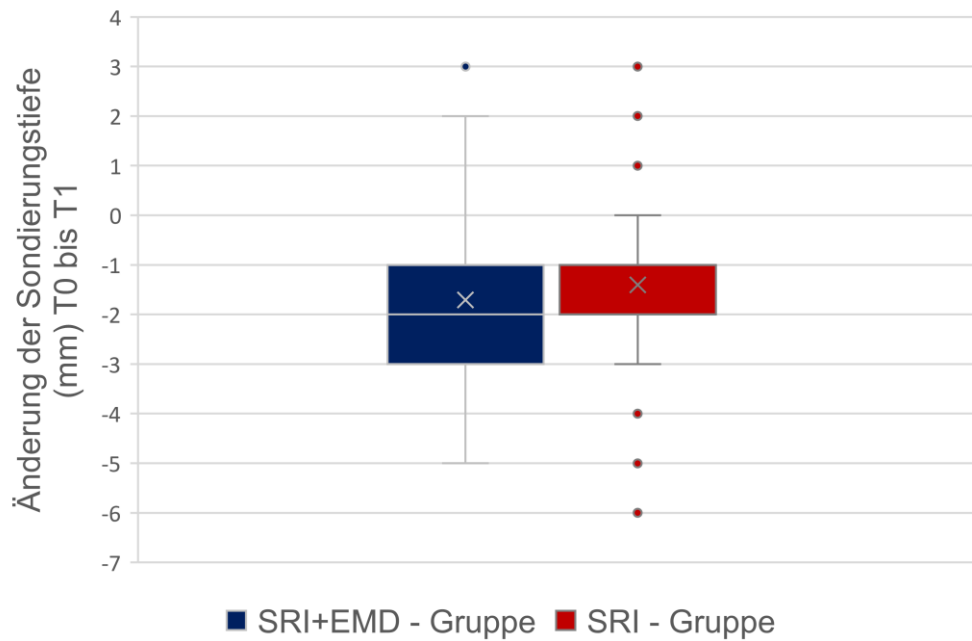


Abb. 6: Boxplotdarstellung der Änderung der Sondierungstiefen beider Behandlungsgruppen vom Zeitpunkten T₀ zu T₁

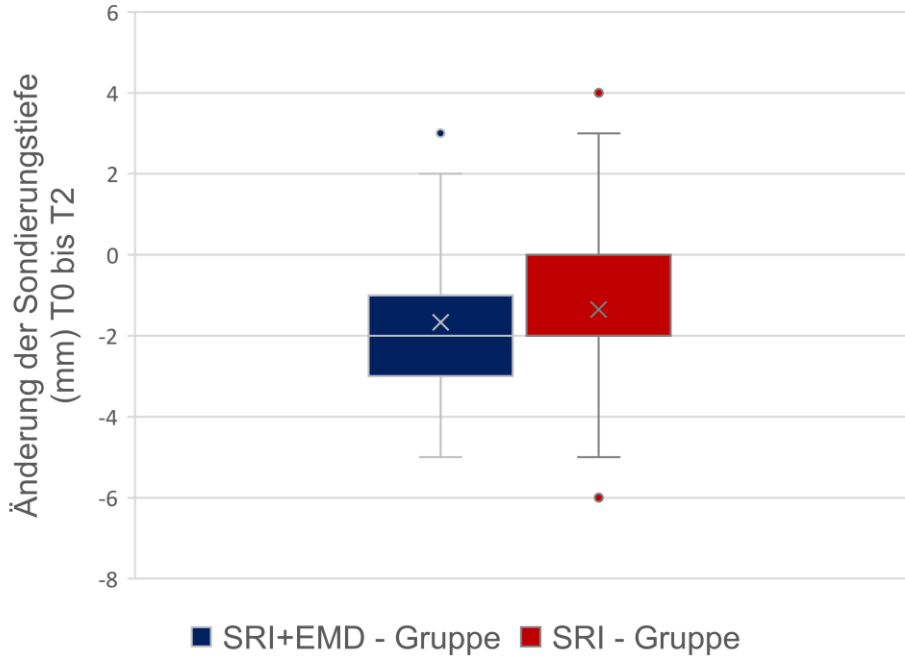


Abb. 7: Boxplotdarstellung der Änderung der Sondierungstiefen beider Behandlungsgruppen zwischen T₀ zu T₂

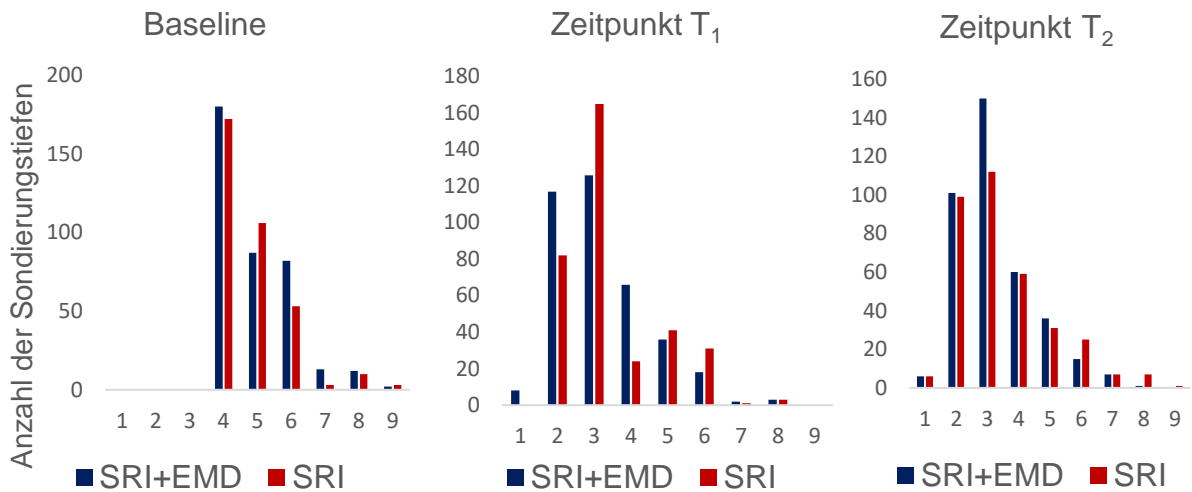


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Sondierungstiefen beider Behandlungsgruppen zu den Zeitpunkten Baseline (T₀), T₁ und T₂

3.2.1 Einfluss von Alter, Rauchverhalten und Geschlecht

Vom Zeitpunkt T₀ bis T₁ zeigte sich kein signifikanter Einfluss von Alter, Rauchverhalten oder Geschlecht auf die Veränderung der Sondierungstiefen.

Vom Zeitpunkt T₀ bis T₂ hingegen waren signifikante Einflüsse dieser Faktoren zu erkennen (Tab. 7 im Anhang). Bei zunehmendem Alter konnte man eine geringere Abnahme der Sondierungstiefen beobachten, die Veränderung war statistisch signifikant ($p = 0,016$). Bei Nichtrauchern nahm die Sondierungstiefe um 0,659 mm (KI 0,394; 0,932) stärker ab als bei Rauchern, dies war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0005$). Bei Männern nahm die Sondierungstiefe um 0,292 mm (KI 0,055; 0,529) stärker ab als bei Frauen, der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,016$).

3.2.2 Einfluss der Wurzelanzahl

Die Wurzelanzahl zeigte zu beiden Zeitpunkten einen signifikanten Einfluss auf die Sondierungstiefenreduktion (Tab. 6 und 7 im Anhang). Zum Zeitpunkt T₁ reduzierten sich die Sondierungstiefen an einwurzeligen Zähnen um 0,390 mm (KI 0,601; 0,179; $p < 0,0005$) mehr als an mehrwurzeligen. Vom Zeitpunkt T₀ bis T₂ war bei einwurzeligen Zähnen ebenfalls eine signifikant stärkere Abnahme der Sondierungstiefen zu beobachten als bei mehrwurzeligen Zähnen (0,345 mm; KI 0,115; 0,574; $p = 0,003$).

3.2.3 Einfluss von adjuvanter systemischer Antibiotika Gabe

Betrachtet man die Veränderungen der Sondierungstiefen vom Zeitpunkt T_0 bis T_1 in Abhängigkeit von einer adjuvanten systemischen Antibiose, zeigt sich, dass bei den Behandlungen ohne Antibiotikum die Sondierungstiefe in der SRI+EMD-Gruppe um 0,905 mm (KI 0,408; 1,402) stärker abnimmt als in der SRI-Gruppe (Tab. 9 im Anhang). Der Unterschied ist höchst signifikant ($p < 0,0005$). Bei den Patienten, die ein Antibiotikum erhalten haben, ist der Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen hingegen nicht signifikant. Vom Zeitpunkt T_0 bis T_2 nahm die Sondierungstiefe in der SRI+EMD-Gruppe um 1,003 mm (KI 0,529; 1,478) stärker ab (Tab. 10 im Anhang). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war hier ebenfalls höchst signifikant ($p < 0,0005$). Im Gegensatz zu dem Zeitraum zwischen T_0 bis T_1 ist von T_0 bis T_2 auch bei den Patienten, die ein Antibiotikum erhalten haben, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen erkennbar. In der SRI+EMD-Gruppe hatte die Sondierungstiefe um 0,384 mm (KI 0,061; 0,708) stärker abgenommen ($p = 0,020$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tab. 3: Unterschiede in der Sondierungstiefenreduktion (Δ ST) zwischen der SRI+EMD-Gruppe und der SRI-Gruppe, mit bzw. ohne adjuvante systemische Antibiose. ST = Sondierungstiefe; AB = Antibiotika.

	Keine AB Medikation	AB Medikation
1 Jahr	0,905*	0,104
3 Jahre	1,003*	0,384**

* signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p < 0,0005$)

** signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,020$)

3.3 Veränderung des BOP

Beim Ausgangsbefund wies in der SRI+EMD-Gruppe ein deutlich höherer Anteil an Zähnen eine positive Blutung auf Sondierung (BOP) auf als in der SRI-Gruppe (38 % in der SRI+EMD-Gruppe versus 25 % in der SRI-Gruppe). Beide Werte waren nach etwa 1 Jahr deutlich verbessert (in beiden Behandlungsgruppen jeweils 13 %), nach etwa 3 Jahren jedoch wieder angestiegen (23 % in der SRI+EMD-Gruppe versus 29 % in der SRI-Gruppe; s. Abbildung 9); in der SRI-Gruppe war der Anteil an Zähnen, die ein positives BOP aufwiesen nach 3 Jahren höher als beim Ausgangsbefund. Zum Zeitpunkt

T₁ war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant ($p = 0,124$), zum Zeitpunkt T₂ knapp signifikant (Tab. 11 und 12 im Anhang).

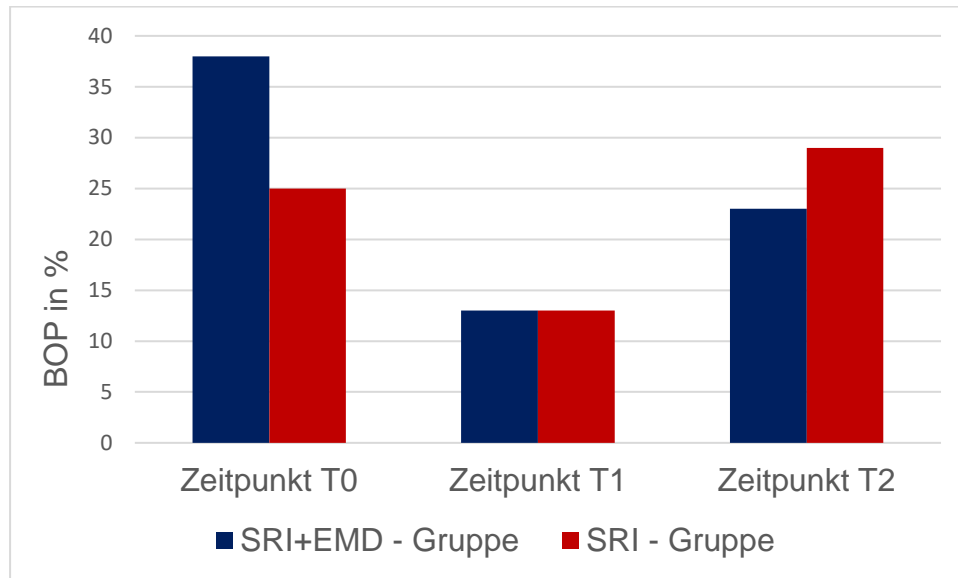


Abb. 9: Prozentualer Anzahl der Zähne mit BOP beider Studiengruppen zu den Zeitpunkten T₀, T₁ und T₂

3.3.1 Einfluss von Alter, Rauchverhalten und Geschlecht

Es konnte kein signifikanter Einfluss von Alter, Rauchverhalten oder Geschlecht auf die Veränderung des BOP nachgewiesen werden.

3.3.2 Einfluss von adjuvanter systemischer Antibiotika Gabe

Der Unterschied zwischen den Behandlungen bei der Veränderung des BOP war weder mit noch ohne systemische Antibiotikagabe signifikant (Tab. 11 und 12 im Anhang).

3.4 Pocket Closure

Zu Beginn der Untersuchung hatten von den insgesamt 376 residualen parodontalen Taschen in der SRI+EMD-Gruppe 196 (52,13%) Sondierungstiefen ≥ 5 mm. In der SRI-Gruppe hatten von insgesamt 347 residualen parodontalen Taschen 175 (50,43%) Sondierungstiefen ≥ 5 mm. Die Anzahl der Sondierungstiefen ≥ 5 mm war somit in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Nach 1 Jahr konnten diese Sondierungstiefen in der SRI+EMD-Gruppe bei 148 parodontalen Taschen erfolgreich zu Sondierungstiefen ≤ 4 mm verbessert und damit zu

75,51% *pocket closure* erreicht werden. In der SRI-Gruppe waren es 117 Sondierungstiefen und damit zu 66,86% *pocket closure*.

Zum Zeitpunkt T₂ waren in der SRI+EMD-Gruppe 78,06 % der Sondierungstiefen von zuvor $\geq 5\text{mm}$ auf $\leq 4\text{mm}$ verbessert worden, in der SRI-Gruppe waren es 70,86 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tab. 4: Pocket closure (ST $\leq 4\text{mm}$) bei Baseline Sondierungstiefen $\geq 5\text{mm}$. ST = Sondierungstiefe

		SRI+EMD	SRI
Baseline	N ST $\geq 5\text{mm}$	196	175
1 Jahr	N ST $\leq 4\text{mm}$ (vorher $\geq 5\text{mm}$)	(148/196) – 75,51%	(117/175) – 66,86%
3 Jahre	N ST $\leq 4\text{mm}$ (vorher $\geq 5\text{mm}$)	(153/196) – 78,06%	(124/175) – 70,86%

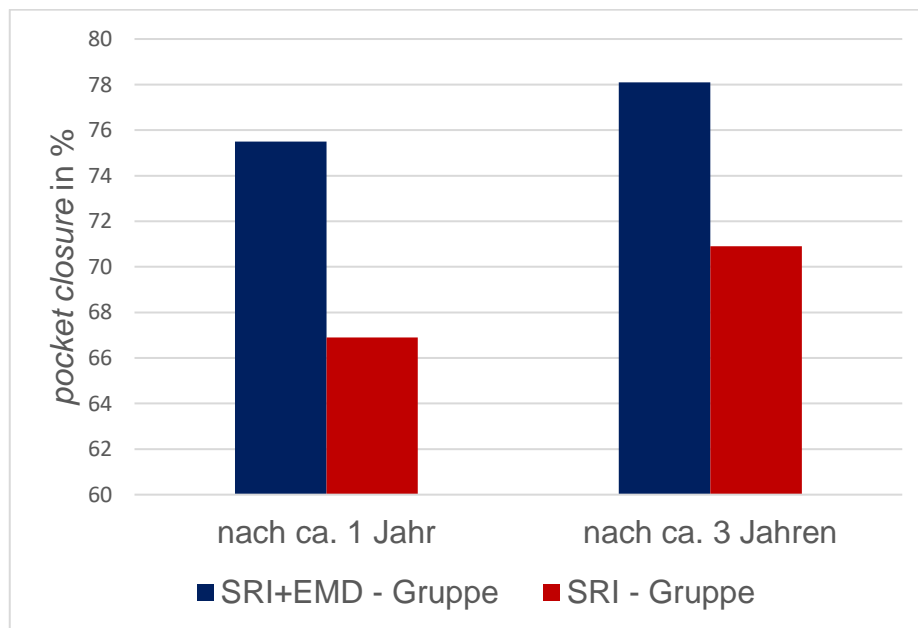


Abb. 10: Prozentualer Anteil der residualen Taschen mit *pocket closure* zu den Zeitpunkten T₁ und T₂

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war zu überprüfen, ob eine subgingivale Re-Instrumentierung (SRI) unter adjuvantem Einsatz von Schmelzmatrixproteinen (EMD), appliziert mittels inzisionsfreiem „modified flapless access“ (MFA), zu besseren klinischen Ergebnissen führt als eine alleinige SRI. Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchte Vorgehensweise zu einer signifikant erhöhten Reduktion der Sondierungstiefen und Sondierungsblutungen nach 1 Jahr und zu erhöhter Stabilität des erreichten Ergebnisses über 3 Jahre im Vergleich zu einer Behandlung mit alleiniger SRI führte.

In der SRI+EMD-Gruppe konnte ein höherer Anteil residualer parodontaler Taschen mit Sondierungstiefen ≥ 5 mm bei *Baseline* zu Sondierungstiefen ≤ 4 mm verbessert werden und somit effizienter ein „Pocket Closure“ erreicht werden.

Die Ergebnisse sind von hoher klinischer Relevanz. Die aktuelle S3-Leitlinie für die Behandlung der Parodontitis im Stadium I bis III empfiehlt eine Re-Instrumentierung persistierender moderater Sondierungstiefen von 5 mm und einen parodontalchirurgischen Eingriff ab 6 mm (Sanz et al., 2020). Die Empfehlung basiert auf der systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Sanz-Sánchez et al (Sanz-Sánchez et al., 2020). Vor allem in der SRI+EMD-Gruppe der vorliegenden Studie konnten Sondierungstiefen von ≥ 4 mm und ≤ 9 mm in vielen Fällen erfolgreich verringert und damit die Notwendigkeit einer parodontalchirurgischen Therapie weiter reduziert werden.

Die vorliegende Studie hat Stärken und Schwächen. Durch das retrospektive Design ist sie in ihrer Aussage limitiert. Dieses unterliegt im Gegensatz zu prospektiven Studien Einschränkungen, welche die Qualität der Ergebnisse beeinträchtigen können. Zwar liegt eine Vergleichsgruppe (SRI-Gruppe) vor, sodass ein Vergleich mit der SRI+EMD-Gruppe stattfinden kann, die Zuteilung zu den Studiengruppen erfolgte jedoch erst nach durchgeführter Therapie und nicht randomisiert. Nachdem die mit SRI+EMD behandelten Patienten ermittelt worden waren, wurden diesen zum Vergleich Patienten zugeordnet, die eine alleinige SRI erhalten hatten. Allerdings variierte die Anzahl der Defekte innerhalb eines Patienten. Einen unmittelbaren Vergleich ließe allein die Subkohorte derjenigen 9 Patienten zu, die zur selben Zeit sowohl an einigen Zähnen eine alleinige SRI als auch

an anderen Zähnen eine SRI mittels MFA und EMD erhalten hatten. Aufgrund der geringen Zahl wurde auf eine Analyse dieser Subgruppe verzichtet.

Für die Studie wurden die Daten einer parodontologischen Fachzahnarztpraxis ausgewertet. Zum einen stellen Untersuchungen in der Praxis die Versorgungsrealität gut dar, zum anderen haben monozentrische Studien den Vorteil eines sehr einheitlichen Gesamtablaufes der Behandlungen inklusive Vorbehandlung und Nachsorge. Allerdings können eventuelle Besonderheiten der Praxis die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken.

Die klinischen Befunderhebungen zu den dieser Auswertung zugrunde liegenden Daten erfolgte ohne Kalibrierung durch verschiedene Untersucher: neben dem behandelnden Fachzahnarzt für Parodontologie wurden sie durch geschultes zahnmedizinisches Praxispersonal erhoben (Dentalhygienikerin, Zahnmedizinische Fachangestellte). Diesen Aspekt erwähnten Velden und Vries in ihrer Untersuchung mit Hinweis auf möglicherweise unterschiedlichen Sondierungsdruck bei der Datenerhebung (Velden und Vries, 1980). Die Behandlungen wurden jedoch ausschließlich von einem Behandler durchgeführt.

Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die regelmäßig ihre Nachsorgetermine wahrnahmen. Die Einhaltung der UPT-Termine ist ein entscheidender Faktor zur Aufrechterhaltung der parodontalen Stabilität (Monitoring + Kontrolle der Risikofaktoren) (Lang und Tonetti, 1996). Die Qualität der Mundhygiene der Patienten konnte auf Basis unvollständiger Informationen aus den Krankenakten nicht vollständig evaluiert werden. Es wurde jedoch bei keinem der nachuntersuchten Patienten während des Untersuchungszeitraumes eine Verkürzung des UPT Intervalls angeraten, was auf eine gute Compliance der Patienten schließen lässt.

Bei der Auswahl der Patienten erfolgte in der vorliegenden Studie kein Ausschluss aufgrund von zu hohem Alter, systemischer Erkrankungen oder Nikotinkonsum. Die Effekte von Alter und Rauchen wurden in der statistischen Auswertung berücksichtigt, ob eine systemische Erkrankung vorlag, hingegen nicht.

Bei der hier nachuntersuchten Technik wurde grundsätzlich auf die Anwendung von EDTA zur Wurzeloberflächenkonditionierung vor EMD-Applikation verzichtet, da bei inzisionsfreier Vorgehensweise die sichere und vollständige Ausspülung des EDTA-Gels nicht garantiert werden kann. Bisherige Studien zur chirurgischen Applikation von EMD hatten keine signifikante Verbesserung der klinischen Ergebnisse nach Konditionierung mit EDTA festgestellt (Parashis et al., 2006; Sculean et al., 2006).

Das Rauchen erwies sich als statistisch relevanter Einflussfaktor. Signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Sondierungstiefenreduktion konnten bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern zum Zeitpunkt T₂ beobachtet werden ($p < 0,005$). Während die Patienten hinsichtlich Geschlechtes, Alters und Antibiotika-Medikation vergleichbar auf beide Gruppen verteilt waren, so war der Anteil der Raucher in der SRI+EMD-Gruppe mit 64,3% deutlich höher als in der SRI-Gruppe (46,4% Raucher). Die SRI+EMD-Gruppe erfuhr somit eine höhere Belastung hinsichtlich des Einflussfaktors Rauchen. Bei dem Parameter BOP konnte hingegen erst zum Zeitpunkt T₂ ein knapp signifikanter Unterschied dargestellt werden. Den stärkeren Einfluss des Rauchens auf eine Reduktion der Sondierungstiefen als auf eine Veränderung des BOP zeigt auch eine systematische Übersichtsarbeit von Labriola et al. (2005), die den Effekt des Rauchens bei der nichtchirurgischen Therapie untersuchten. Während bei der Mehrheit der Studien die Sondierungstiefen von Nichtrauchern signifikant erfolgreicher reduziert werden konnten, zeigte sich beim Parameter BOP nur bei einer Studie ein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern (Labriola et al., 2005). Rauchen beeinträchtigt die allgemeine und die parodontale Gesundheit und ist bekannt als einer der Hauptrisikofaktoren für eine Parodontitis (Johnson und Guthmiller, 2007; Ramseier et al., 2010). Durch die geringere Vaskularisation und die eingeschränkte Abwehrlage wird das BOP als wichtiger Entzündungsparameter bei Rauchern unterdrückt (Dietrich et al., 2004; Tonetti und Claffey, 2005). Wichtigen Einfluss hat außerdem die Dosis, üblicherweise in Pack years beschrieben (Johnson und Guthmiller, 2007; Ramseier et al., 2010). Diese konnte aus den hier zugrunde liegenden Krankenakten nicht detailliert ermittelt werden, sodass in der vorliegenden Untersuchung keine Differenzierung bezüglich Dauer und Dosis des Rauchens erfolgen konnte (Johnson und Guthmiller, 2007).

In einen signifikanten Zusammenhang mit der Sondierungstiefenreduktion konnte außerdem die Zahnmorphologie gebracht werden. Unabhängig von der Behandlungsgruppe war diese zu beiden Nachuntersuchungszeitpunkten bei einwurzeligen Zähnen höher als bei mehrwurzeligen (Zeitpunkt T₁ p < 0,0005; Zeitpunkt T₂ p < 0,003). Aimetti et al., die das *flapless* Vorgehen mit der MIST verglichen, untersuchten in ihrer Studie zwar nur eine geringe Fallzahl, konnten aus den Ergebnissen jedoch ableiten, dass eine Empfehlung für das *flapless* Vorgehen hauptsächlich für Zähne der „anterioren Sextanten“ (einwurzelige Zähne) ausgesprochen werden kann (Aimetti et al., 2017).

Interessant sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bezüglich einer zusätzlichen systemischen Antibiotikagabe. 16 Patienten aus der SRI+EMD-Gruppe und 18 Patienten aus der SRI-Gruppe (253 zu 268 Parodontien) erhielten eine begleitende Antibiose. Bei den Patienten, die keine Antibiose erhielten, ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, was die Reduktion der Sondierungstiefen betrifft. In der SRI+EMD-Gruppe war die Reduktion deutlich größer: zum Zeitpunkt T₁ betrug dieser Unterschied 0,905 mm (95 % CI 0,408; 1,402; p < 0,0005), zum Zeitpunkt T₂ sogar 1,003 mm (95 % CI 0,529; 1,478; p < 0,0005). Bei den Patienten, die zusätzlich ein AB nahmen, war nach 1 Jahr hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu erkennen. Erst zum Zeitpunkt T₂ war die Sondierungstiefenreduktion in der SRI+EMD-Gruppe um 0,384 mm (95 % CI 0,061; 0,708; p = 0,020) signifikant höher. Dies bedeutet, dass die positiven EMD-Effekte zumindest kurzfristig bis zu einem Jahr von den Effekten des systemischen Antibiotikums überlagert wurden.

In einer 12monatigen randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit insgesamt 16 Patienten, zeigten Patienten, die zusätzlich zu SRP + EMD eine systemische Antibiose erhielten, einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu einer Behandlung ohne Antibiose (Mombelli et al., 2005).

Bei dem Parameter BOP ließ sich erst zum Zeitpunkt T₂ ein knapp signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen (AB vers. non AB) beobachten.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt trotz nachgewiesener Wirksamkeit (Teughels et al., 2020) aus Gründen ihrer Nebenwirkungen für den Patienten und zur Vermeidung von bakterieller Resistenzentwicklung in der Bevölkerung ausdrücklich keinen routinemäßigen Einsatz adjuvanter systemischer Antibiotika (Sanz et al., 2020).

Die Sondierungsblutung (BOP) ist ein wichtiger Parameter, um die Entzündungsaktivität einer parodontalen Tasche beurteilen zu können. Ein negativer BOP kann außer bei Rauchern recht zuverlässig als Zeichen einer entzündungsfreien Tasche und in der Aussagekraft stärker gewertet werden als ein positiver BOP (Lang et al., 1990). In der vorliegenden Studie wurde das BOP allerdings als positiv oder negativ pro Zahn und nicht pro Tasche dokumentiert. Letzteres ließe eine differenziertere Interpretation zu.

Bereits dargestellt wurde, dass nicht nur der Parameter Sondierungstiefe, sondern auch das klinische Attachmentniveau wichtig zur umfassenden Beurteilung des Behandlungsergebnisses ist, sowohl hinsichtlich der Heilung als auch aus ästhetischen Aspekten (Clementini et al., 2019). Das klinische Attachmentniveau der einzelnen Parodontien konnte in dieser Studie allerdings nicht analysiert werden, da die Rezessionen nicht primär dokumentiert wurden. Es ergibt sich als Summe aus Sondierungstiefe und parodontaler Rezession. Auch Letztere ist von hohem klinischen Interesse, da das Ziel des maximalen Gewebeerhaltes nur unter Einbeziehung dieses Parameters bewertet werden kann (Kaufmann et al., 2020). Bereits nach nichtchirurgischer Therapie kommt es im Rahmen des Heilungsprozesses zur Rezessionsbildung (Adriaens und Adriaens, 2004; Kaufmann et al., 2020), es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Re-Instrumentierung die Rezessionsbildung nicht zusätzlich beeinflusst (Badersten et al., 1984).

Die Veränderung des klinischen Attachmentniveaus in der vorliegenden Studie unberücksichtigt zu lassen, kann als Schwäche gesehen werden. Allerdings war es nicht der Anspruch, eine parodontale Regeneration zu erzielen, der Fokus lag vielmehr auf der Sondierungstiefenreduktion und des Erreichens von *pocket closure*. Es haben sich bislang einige Autoren mit dem Beweis parodontaler Regeneration nach Anwendung biologischer Faktoren wie EMD befasst (Sculean et al., 2003b; Mellonig et al., 2009). Diese konnte histologisch für EMD bisher nur nach chirurgischem Zugang nachgewiesen werden (Yukna und Mellonig, 2000; Sculean et al., 2003a; Sculean et al., 2004). Der von

Mellonig et al. erreichte histologische Nachweis nach SRP + EMD stellt in der Literatur bisher eine Ausnahme dar (Mellonig et al., 2009). Da insgesamt nur 4 Zähne untersucht wurden, ist die Evidenz zudem relativ gering. In einer Studie von Sculean et al. bildete sich nach adjuvanter nicht-chirurgischer Applikation von EMD ein langes Saumepithel (Sculean et al., 2003b). Die Autoren vermuten, dass dies damit zusammenhängen könnte, dass nur sehr fortgeschrittene Defekte untersucht wurden. Eine adäquate Reinigung war aufgrund des limitierten Zugangs und der eingeschränkten Sicht bei geschlossenem Vorgehen in diesen Fällen nicht möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangsbefunde - was den Schweregrad der parodontalen Zerstörung angeht - sind die Erkenntnisse dieser Studie somit nur sehr eingeschränkt übertragbar.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Untersuchung war neben der Reduktion von Sondierungstiefen und BOP das Erreichen von *pocket closure*. Die „geschlossenen Taschen“ stellen ein geringeres Risiko für eine weitere Progression der Parodontitis dar. Ein Vorteil dieser Untersuchung ist die im Vergleich mit anderen Studien lange Nachbeobachtungszeit, sodass die Langzeitwirkung besser beurteilt werden kann. In der Untersuchung wurden auch residuale Taschen mit Sondierungstiefen von 4 mm zu *Baseline* unabhängig von BOP re-instrumentiert. Um bewerten zu können, bei wie vielen Taschen *pocket closure* mit Sondierungstiefen ≤ 4 mm erreicht werden konnte, wurden daher nur die Taschen mit *Baseline* Sondierungstiefen ≥ 5 mm analysiert. Bereits zum Zeitpunkt T₁ hatte sich ein höherer Anteil von Sondierungstiefen ≥ 5 mm zu ≤ 4 mm verbessert (PC SRI+EMD: 75,51% vers. PC SRI: 66,86%). Zum Zeitpunkt T₂ war der Anteil von *pocket closure* in beiden Behandlungsgruppen noch weiter angestiegen (PC SRI+EMD: 78,06% vers. PC SRI: 70,86%).

Der Anteil an BOP war zum Zeitpunkt T₁ ähnlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zum Zeitpunkt T₂ jedoch knapp signifikant höher in der SRI-Gruppe (BOP SRI: 29 %, BOP SRI+EMD: 23 %, $p=0,044$). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass das Rezidivrisiko bei einer SRI mit adjuvanter EMD mittels MFA geringer ist als bei alleiniger SRI und diese Technik für eine langfristig erfolgreiche Therapie effektiver ist.

Zahlreiche Studien haben einen potenziell unterstützenden Effekt verschiedener lokaler Adjuvantien zusätzlich zur mechanischen Reinigung mittels SI untersucht. Dabei kamen

diese entweder bei initialer oder bei Re-instrumentierung zum Einsatz. Da Gegenstand der vorliegenden Studie der Einsatz von EMD im Rahmen der SRI ist, werden im Rahmen dieser Dissertation primär Studien diskutiert, die die Adjuvantien zu diesem Therapiezeitpunkt einsetzen.

In der Vergangenheit wurde unter anderem die Applikation verschiedener lokaler Antibiotika bei der wiederholten Instrumentierung persistierender erhöhter Sondierungstiefen untersucht (Kinane und Radvar, 1999; Aimetti et al., 2004; Tomasi et al., 2008). Kinane und Radvar (1999) verglichen die Ergebnisse von vier Studiengruppen, die jeweils mit Tetracyclinfäden, Minocyclin Gel oder Metronidazol Gel adjuvant behandelt worden waren bzw. ausschließlich eine Re-Instrumentierung erhalten hatten. In allen Gruppen hatten sich die Sondierungstiefen im Vergleich zur Ausgangssituation nach 6 Monaten verbessert. Die mittleren Sondierungstiefenreduktionen reichten von 0,7 bis 1,4 mm, wobei die Behandlung mit Tetracyclinfäden am erfolgreichsten war. Dies entspricht weitestgehend dem Ergebnis von 1,404 mm Sondierungstiefenreduktion nach 1 Jahr in der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie. In einer Studie von Aimetti et al. (2004) konnten die Sondierungstiefen durch adjuvanten Einsatz von Tetracyclinfäden nach 12 Monaten im Mittel sogar um $2,03 \pm 0,79$ mm reduziert werden, der Unterschied zur Kontrollgruppe (mittlere Sondierungstiefenreduktion $1,16 \pm 0,95$ mm) war signifikant. Die Verwendung von Tetracyclinfäden ist mittlerweile obsolet, da dieses Präparat nicht mehr erhältlich ist. Bei einer zusätzlichen lokalen Applikation von Doxycyclin Gel konnten Tomasi et al. (2008) keinen Vorteil aufzeigen. Nach 9 Monaten zeigten sich in beiden Studiengruppen eine mittlere ST Reduktion von 1,1 mm.

Die adjuvante Anwendung eines Diodenlasers oder der antimikrobiellen Photodynamischen Therapie (aPDT) zeigte bei der Behandlung persistierender erhöhter Sondierungstiefen keinen zusätzlichen Effekt im Vergleich zur konventionellen Therapie (Cappuyns et al., 2012; Carvalho et al., 2015). Der adjuvante Einsatz von ätherischen Ölen (Listerine®) bei der Re-Instrumentierung zeigte nur bei tiefen Sondierungstiefen ≥ 7 mm einen signifikanten Effekt von 0,65 mm zusätzlicher Sondierungstiefenreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe (Feng et al., 2011).

In aktuelleren Studien wurde die SRI unter adjuvantem Einsatz von Hyaluronsäure oder Natriumhypochlorit-Gel einzeln oder in Kombination durchgeführt (Pilloni et al., 2021; Radulescu et al., 2022; Diehl et al., 2022). Pilloni et al. (2021) verwendeten Hyaluronsäure-Gel bei der erneuten Instrumentierung persistierender Sondierungstiefen von 5 - 9 mm im anterioren Bereich der Mundhöhle. Die Kontrollgruppe wurde mit einem Placebo Gel behandelt. Die Applikation wurde nach 3 Monaten wiederholt und klinische und mikrobiologische Parameter im 3 Monatsintervall erhoben. Der Nachuntersuchungszeitraum betrug insgesamt 12 Monate, zu diesem Zeitpunkt hatten sich die Sondierungstiefen in beiden Gruppen signifikant verbessert, es konnte jedoch kein signifikanter Vorteil durch eine Verwendung des Hyaluronsäure Gels aufgezeigt werden. Beim Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten konnte die größte Verbesserung festgestellt werden. Ein - zwar statistisch nicht signifikanter - jedoch zusätzlicher Effekt der Hyaluronsäure im Vergleich zur Kontrollgruppe lag bei moderaten Sondierungstiefen bei 0,31 mm und bei tiefen Sondierungstiefen bei 0,32 mm. Dies entspricht in etwa dem Unterschied zwischen den beiden Gruppen der vorliegenden Untersuchung (0,333 mm) nach 12 Monaten. In dieser wurde in der statistischen Analyse zwischen den Sondierungstiefen nicht weiter differenziert, außerdem erfolgte keine erneute Applikation von EMD. Bei Pilloni et al. (2021) brachte die zweite Applikation der Hyaluronsäure außer bei tiefen Sondierungstiefen keine weitere Verbesserung. Insgesamt verringerte sich jedoch der Unterschied in der Sondierungstiefenreduktion zwischen den beiden untersuchten Gruppen bei längerer Nachuntersuchungszeit.

Eine weitere Studie verglich die Anwendung von NaOCl Gel (Perisolv®) mit CHX Gel und Placebo Gel bei SRI während der unterstützenden Parodontitistherapie (Radulescu et al., 2022). Hier wurden klinische und mikrobiologische Effekte untersucht. Nach 12 Monaten betrug die mittlere Sondierungstiefenreduktion $0,81 \pm 0,38$ mm in der Testgruppe, $0,61 \pm 0,52$ mm in der CHX Gruppe und $0,75 \pm 0,58$ mm in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren nicht signifikant und die Werte deutlich niedriger als in den Behandlungsgruppen der vorliegenden Untersuchung zum gleichen Nachuntersuchungszeitpunkt, während die mittleren Ausgangswerte vergleichbar waren (4,56 mm in der Perisolv® Gruppe, 4,93 mm in der MFA Gruppe).

Der primäre Endpunkt *pocket closure* konnte in der Perisolv® Gruppe zu 77,5 % erreicht werden und ist damit vergleichbar hoch wie derjenige Wert in der SRI+EMD-Gruppe der vorliegenden Untersuchung (75,51% nach 12 Monaten). Bei der CHX Gruppe wurde zu 63,16% und in der Kontrollgruppe zu 59,72% *pocket closure* erzielt.

Diehl et al. (2022) kombinierten in ihrer Studie den Einsatz des NaOCl Gels (Perisolv®) mit einem Hyaluronsäure Gel. Eine Kontrollgruppe gab es nicht. Perisolv® wurde vor und bei Bedarf erneut während der SRI appliziert. Nach erfolgreicher Reinigung wurde das Hyaluronsäure Gel *flapless* in die behandelten Parodontaltaschen eingebracht. Die Intention war eine Optimierung der mechanischen Entfernung des Biofilms durch das antiseptische Perisolv®, um anschließend eine bessere Wirkung der Hyaluronsäure zu ermöglichen. Die Ergebnisse nach 6 Monaten waren eine mittlere Sondierungstiefenreduktion von 2,04 mm, das Absenken des BOP von 97,6 % auf 40,1 % und das Erreichen von *pocket closure* in 25,25 % der Fälle. Im Vergleich zur vorliegenden Studie war die mittlere Sondierungstiefenreduktion bei Diehl et al. zwar größer, die mittlere Sondierungstiefe bei *Baseline* mit 7,19 mm jedoch ebenfalls deutlich höher als die 4,93 mm in der vorliegenden SRI+EMD-Gruppe. Es ist bekannt, dass initial tiefe Sondierungstiefen generell ein höheres Reduktionspotential haben als flache oder moderate Sondierungstiefen (Hung und Douglass, 2002). Der BOP verbesserte sich in der vorliegenden Studie von 38 % auf 13 %. 65,78 % der BOP positiven Stellen konnten damit also erfolgreich therapiert werden, bei Diehl et al. (2022) waren es 58,92 %. Auffällig ist allerdings, dass der BOP-Ausgangswert bei der vorliegenden Untersuchung deutlich niedriger ist. Dies erschwert einen direkten Vergleich, da eventuell ausschlaggebende Faktoren unberücksichtigt bleiben.

In den diskutierten Studien konnten durch die adjuvante Verwendung von Hyaluronsäure bei der SRI gute klinische Ergebnisse erzielt werden. Allerdings ist die Datenlage mit zwei Studien noch gering. Hyaluronsäure fördert die Vaskularisation und damit die Heilung der Weichgewebe, es konnte ein stabilisierender Effekt auf das Blutkoagulum nachgewiesen werden (Scully et al., 1995; West et al., 1985). Die Autoren der Studien sehen seine hydrophilen Eigenschaften als Vorteil in der *flapless* Anwendung gegenüber EMD. Um EMD eine optimale Adsorption an der Wurzeloberfläche zu ermöglichen, muss der Bereich möglichst blutungsfrei sein (Miron et al., 2012). Nach erfolgreicher Adsorption

kann EMD parodontale Regenerationsprozesse initiieren. Sculean et al. konnten histologisch jedoch keine parodontale Regeneration nach nicht-chirurgischer Therapie mit EMD nachweisen. Wie bei konventioneller chirurgischer Therapie scheint die Heilung durch Ausbildung eines langen Saumepithels zu erfolgen (Sculean et al., 2003b). Das alternative Konzept ist, wie bei der vorliegenden Untersuchung die entzündungshemmende Wirkung von EMD bei der SRI zu nutzen um die Indikation für einen chirurgischen Eingriff zu senken (Wennström und Lindhe, 2002).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind in Anbetracht der aufgeführten Studien zu anderen möglichen Adjuvantien vielversprechend. Der Einsatz von EMD stellt eine interessante Option dar, „Resttaschen“ bei der SRI erfolgreich zu behandeln. Bei der Alternative zur Re-Instrumentierung – dem chirurgischen Zugang – hat EMD sich bereits bewährt und in den letzten Jahren auch bei minimalinvasiven chirurgischen Techniken vielversprechende Ergebnisse geliefert. Über in diesem Bereich maßgebende Studien wird im Folgenden ein kurzer Überblick gegeben. Anschließend werden weitere Studien diskutiert, die wie die vorliegende Studie EMD bei nicht-chirurgischer Therapie einsetzen und diese schließlich mit der Anwendung in der minimalinvasiven chirurgischen Therapie verglichen.

Inspiziert von der 1995 von Harrel und Rees beschriebenen *minimally invasive surgery*, beschrieben Cortellini und Tonetti 2007 die *minimally invasive surgical technique* (MIST) (Harrel & Rees, 1995; Cortellini und Tonetti, 2007). In einer Kohortenstudie untersuchten sie die MIST unter adjuvantischem Einsatz von EMD an 13 Patienten (13 Defekte). Die initialen Sondierungstiefen konnten von $7,7 \pm 1,8$ mm auf $2,9 \pm 0,8$ mm nach einem Jahr reduziert und somit eine Sondierungstiefenreduktion von $4,8 \pm 1,8$ mm erreicht werden. Die Lage des Gingivarandes blieb dabei weitgehend unverändert: die Vergrößerung der Rezessionen blieb mit $0,1 \pm 0,9$ mm gering und war statistisch nicht signifikant. 2 Jahre später beschrieben dieselben Autoren die modifizierten MIST (M-MIST), bei der ausschließlich ein bukkaler Lappen gebildet und die interdentale Papille nicht mobilisiert wird (Cortellini und Tonetti, 2009). Ziel war eine weitere Verbesserung der Wundstabilität durch erhöhte Stabilität des Blutkoagulums. Die Autoren betonten, dass eine ausgedehntere Eröffnung des Defektes nötig sei, wenn eine präzise Reinigung ohne

diese nicht möglich ist. In ihrer Studie wurden 20 Patienten (20 Defekte) behandelt, bei 15 Patienten konnte die M-MIST angewendet werden, bei 5 Patienten musste zur MIST erweitert werden. Die Sondierungstiefen verbesserten sich nach 1 Jahr ebenfalls signifikant um $4,6 \pm 1,7$ mm. Auch hier nahmen die Rezessionen um nur $0,1 \pm 0,3$ mm zu (Cortellini und Tonetti, 2009).

MIST und M-MIST zeigten sich in den Studien jedoch nicht nur klinisch sehr erfolgreich, zudem wurden die Verfahren von den Patienten sowohl intra- als auch postoperativ gut angenommen, da Operationszeit und postoperative Komplikationen gering ausfielen (Cortellini und Tonetti, 2007; Cortellini und Tonetti, 2009). In der vorliegenden Untersuchung wurden die Patienten nicht nach ihrem subjektiven Empfinden von intra- und postoperativen Beschwerden befragt. Es ist jedoch dokumentiert, dass es ausnahmslos zu einem ereignislosen Wundheilungsverlauf kam.

Ein positiver Effekt der wundheilungsfördernden Wirkung von EMD auf die Patientenperzeption konnte durch die vorliegende Literatur nicht einheitlich bestätigt werden. Wennström und Lindhe befragten Patienten zu ihren postoperativen Beschwerden nach SRP mit und ohne EMD. Diese waren in der EMD-Gruppe nach 1 Woche signifikant geringer, nach 3 Wochen gab es jedoch zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede mehr (Wennström und Lindhe, 2002). Tonetti et al. berichten, dass die Behandlung mit Papillenerhaltungslappen mit oder ohne EMD in der Patientenperzeption ähnlich war (Tonetti et al., 2004).

Die von Aimetti et al. beschriebene *flapless* Technik ist noch minimalinvasiver als die M-MIST und entspricht weitgehend dem inzisionsfreien Vorgehen in der vorliegenden Studie (Aimetti et al., 2017). Bei Aimetti et al. ist es allerdings Ziel, eine parodontale Regeneration zu erreichen. Die Autoren hielten es für erwähnenswert, dass durch diese Vorgehensweise etwa 50 % der chirurgischen Eingriffszeit eingespart werden konnte im Vergleich zu einer Behandlung mit der MIST. Auch dieser Aspekt könnte zur geringeren Traumatisierung der Gewebe und einer verminderten Entzündungsantwort beitragen. In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden jeweils 15 Patienten unter dem adjuvanten Einsatz von EMD mit der MIST und der *flapless* Technik behandelt. Alle Defekte wiesen eine intraossäre Komponente ≥ 3 mm auf. Nach 24 Monaten konnten mit beiden Ansätzen vergleichbare Ergebnisse erzielt werden (FL PPD Reduktion: $3,6 \pm 1,0$

mm, CAL Gewinn: $3,2 \pm 1,1$ mm; MIST PPD Reduktion: $3,7 \pm 0,6$ mm, CAL Gewinn: $3,6 \pm 0,9$ mm) (Aimetti et al., 2017).

Einen der vorliegenden Studie vergleichbaren therapeutischen Ansatz verfolgte die multizentrische randomisierte Studie von Jentsch et al. (2021b). Hier wurde EMD ebenfalls adjuvant bei der SRI im Rahmen der Stufe 3 der systematischen Parodontitistherapie verwendet. Ziel war auch hier nicht eine parodontale Regeneration, sondern eine Verbesserung der klinischen Parameter dank der antiinflammatorischen und antibakteriellen Eigenschaften von EMD, um die Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie zu reduzieren (Jentsch et al., 2021b). Die Studie erfolgte im Halbseitenvergleich und umfasste 44 Patienten. Persistierende Sondierungstiefen von ≥ 5 und ≤ 8 mm mit BOP bei Reevaluation wurden erneut instrumentiert, die Ergebnisse nach 6 und nach 12 Monaten analysiert. In der Testgruppe mit EMD reduzierten sich die Sondierungstiefen von initial $6,0 \pm 0,9$ mm auf $3,9 \pm 1,2$ mm nach einem Jahr und damit um $0,85 \pm 1,1$ mm mehr als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied war signifikant ($p < 0,0001$) und ist höher als in der vorliegenden Studie ($0,333$ mm nach 1 Jahr bzw. $0,584$ mm nach 3 Jahren). Der BOP konnte in der Testgruppe von anfänglich 100 % auf 5 % reduziert werden, in der Kontrollgruppe von 100 % auf 22,5 %, auch hier war der Unterschied signifikant. Erneut fallen die – im Vergleich zur vorliegenden Studie - hohen Ausgangswerte des Anteils an BOP auf, die in dieser deutlich niedriger waren (38 % bzw. 25 %).

Der Anteil, bei dem das Ziel *pocket closure* nach 1 Jahr erreicht wurde, ist bei Jentsch et al. in der Testgruppe mit 80 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 42 % ($p < 0,0010$). Im Vergleich zu dem Ergebnis nach 6 Monaten waren die Werte in beiden Gruppen weiter verbessert. In der vorliegenden Untersuchung hatte sich der Anteil an *pocket closure* nach 3 Jahren im Vergleich zu den Werten nach einem Jahr noch weiter erhöht (von 75,51% auf 78,06% in der SRI+EMD-Gruppe und von 66,86% auf 70,86% in der SRI Gruppe). Dies zeigt erneut, dass längerfristig angelegte Untersuchungen sinnvoll sind, um die weitere Entwicklung der Effekte zu bewerten.

Die Hypothese einer Verbesserung der Wundstabilität durch EMD konnte durch eine Studie von Graziani bekräftigt werden (Graziani et al., 2019). In dieser Kurzzeitstudie wurde die systemische Entzündungsantwort auf einen parodontalen Eingriff in Form von

SRP bei PPD \geq 6 mm mit und ohne Zugabe von EMD verglichen. Dazu führte man Blutuntersuchungen nach 24 Stunden und nach 3 Monaten durch. Beide Behandlungsgruppen zeigten nach 24 Stunden eine Akute-Phase-Reaktion auf die Behandlung, in der Testgruppe mit EMD traten jedoch signifikant niedrigere D-dimer Werte auf. D-dimere gelten als Biomarker für die Fibrinolyse. Die Autoren vermuteten, dass die reduzierte Fibrinolyse zu einer erhöhten Stabilität des Blutkoagulum führe, mutmaßlich durch eine Verminderung der lokalen Entzündungsreaktion.

Auch in ihrer Studie konnten die klinischen Parameter - in diesem Fall nach initialer nichtchirurgischer Parodontistherapie - durch den adjuvanten Einsatz von EMD signifikant verbessert werden (Graziani et al., 2019). Wie bereits dargestellt lag der Fokus dieser Studie bei der initialen systemischen Entzündungsreaktion und die Nachuntersuchungszeit bei nur 3 Monaten. Drei andere Studien hingegen konnten keinen signifikanten Vorteil durch einen adjuvanten Einsatz von EMD nachweisen, was Sondierungstiefenreduktion und klinischen Attachmentgewinn betrifft (Gutierrez et al., 2003; Wyganowska-Świątkowska et al., 2013; Schallhorn et al., 2021). Die Nachuntersuchungszeiträume von Gutierrez et al und Wyganowska-Świątkowska et al. lagen jedoch ebenfalls nur bei 3 Monaten. Um blutungsfreiere Verhältnisse zu nutzen, applizierten Wyganowska-Świątkowska et al. EMD zudem erst 2 Tage nach der SI. Schallhorn et al. führten ihre prospektive Multicenterstudie im Halbseiten-Design durch (Schallhorn et al., 2021). Nach 12 Monaten gab es keine signifikanten Unterschiede bei Sondierungstiefenreduktion und klinischem Attachmentgewinn zwischen den beiden Gruppen. Allerdings konnte der BOP in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbessert ($p < 0,05$), sowie ein signifikant höherer Anteil an parodontalen Taschen erreicht werden, die durch die Behandlung keine chirurgische Therapie mehr benötigten (PPD < 5 mm) ($p < 0,001$): mit 79,8 % kommen sie zu einem ähnlichen Ergebnis wie in der vorliegenden Studie (75,51 %). Im Gegensatz zu dieser erfolgte die Applikation des EMD hier jedoch adjuvant zur initialen Therapie (Stufe 2) und wurde nach 2 - 3 Wochen noch einmal wiederholt.

Wie dargestellt bleibt die Bewertung des Einsatzes von EMD in der nicht-chirurgischen Parodontistherapie kontrovers. Auch kürzlich publizierte systematische Übersichtsarbeiten spiegeln dies wider (Chatzopoulos et al., 2022; Rocuzzo et al., 2022).

Die diesen beiden Arbeiten zugrunde liegenden Studien sind weitestgehend identisch (Gutierrez et al., 2003; Mombelli et al., 2005; Wyganowska-Świątkowska et al., 2013; Graziani et al., 2019; Jentsch et al., 2021b; Schallhorn et al., 2021), Chatzopoulos et al. (2022) führen zusätzlich die klinischen Daten der histologischen Studie von Sculean et al. (2003b), sowie zwei weitere Veröffentlichungen (Giannopoulou et al., 2006; Jentsch et al., 2021a) auf. Die untersuchte Patientengruppe von Giannopoulou et al. (2006) ist jedoch identisch mit der von Mombelli et al. (2005). Die Studie von Jentsch et al. (2021a) enthielt eine Subgruppe der Patienten der multizentrischen Studie von Jentsch et al. (2021b). Während Chatzopoulos et al. (2022) eine quantitative Analyse aufgrund methodischer Unterschiede der Studien als nicht möglich erachteten, inkludierten Rocuzzo et al. (2022) vier der Studien in eine Meta-Analyse. Hinsichtlich der Sondierungstiefereduktion konnte hier nur ein statistisch nicht signifikanter zusätzlicher Effekt des EMD aufgezeigt werden. So schlussfolgerten sie, dass ein adjuvanter Einsatz von EMD keinen zusätzlichen klinischen Vorteil im Vergleich zu einer geschlossenen Therapie ohne EMD zu haben scheine. Chatzopoulos et al. hingegen sahen nach ihrer qualitativen Analyse einen Vorteil durch den adjuvanten Einsatz von EMD hinsichtlich Attachmentgewinn und Sondierungstiefenreduktion:

In beiden systematischen Übersichten wird auf die große Heterogenität der Studien bezüglich ihrer Ergebnisse und Behandlungskonzepte hingewiesen. So wurde EMD zu verschiedenen Therapiezeitpunkten (Stufe 2 oder Stufe 3) und in verschiedenen Therapiemodi (einfache oder mehrfache Applikation) sowie in unterschiedlichen klinischen Situationen (vertikale oder horizontale Knochendefekte) eingesetzt. Außerdem ist anzumerken, dass ein potentieller Effekt bei furkationsbeteiligten Zähnen in keiner der Studien analysiert wurde (Chatzopoulos et al., 2022; Rocuzzo et al., 2022). Hervorzuheben ist, dass EMD in fast allen Studien im Rahmen der Therapiestufe 2 verwendet wurde. Ausschließlich Jentsch et al. (2021b) setzten EMD wie bei der vorliegenden Untersuchung bei der subgingivalen Re-Instrumentierung ein. Insofern sind die Ergebnisse bezüglich der Indikation eines Einsatzes von EMD im Rahmen der Therapiestufe 3 vielversprechend, die Datenlage ist jedoch noch gering.

Verschiedene chirurgische und nichtchirurgische Ansätze in Kombination mit EMD wurden in einer Übersichtsarbeit von Trombelli et al. dargestellt (Trombelli et al., 2021).

Neben dem modifizierten Widman Lappen wurden Papillenerhaltungslappen, minimalinvasive Vorgehen (MIS, MIST), *single flap* Varianten (*single flap approach*, M-MIST), sowie ein *flapless approach* verglichen. Zwischen den verschiedenen minimalinvasiven Methoden wurden hier also weiter differenziert.

Sie kommen zu dem Ergebnis, dass in Kombination mit EMD *single flap* Varianten (u.a. die M-MIST) - und damit sehr minimalinvasive Techniken - am effektivsten sind. Zurückhaltend waren sie bei der Bewertung des inzisionsfreien chirurgischen Zugangs aufgrund des Mangels an Literaturevidenz. Es lag zu dem Zeitpunkt nur 1 Studie mit 15 Patienten vor, welche bereits erwähnt wurde (Aimetti et al., 2017). Sie betonen, dass das spezifische Lappendesign trotz ähnlicher Indikationen unter Berücksichtigung der klinischen Konditionen wie Biotyp des Patienten, Defektmorphologie und Behandlungsbereich gewählt werden muss. Es wird erwähnt, dass Aimetti et al. den *flapless approach* mit EMD hauptsächlich im anterioren Bereich empfiehlt (Aimetti et al., 2017). Auch hier wird also noch einmal betont, dass die Indikation für das jeweilige chirurgische Vorgehen streng vom Behandler geprüft werden muss. Chirurgische Fähigkeiten und Erfahrung sind notwendig, um gegebenenfalls eine andere Lappentechnik anwenden zu können, um den Defekt besser darstellen zu können.

In der systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von Estrin et al. werden ähnliche Überlegungen angestellt. Bei einem Vergleich der MIST mit EMD versus *flapless* EMD konnten sie nur bei der MIST einen zusätzlichen Effekt des EMD in der Verbesserung klinischer Parameter (Rezessionsdeckung, Knochengewinn) feststellen. Als mögliche Gründe führen die Autoren an, dass bei einem *flapless* Einsatz die Schaffung einer adäquanten Blutfreiheit erschwert sein könne (Estrin et al., 2022). Allerdings ist auch hier zu berücksichtigen, dass bei den aufgeführten *flapless* Studien nicht zwischen den verschiedenen Indikationen und Therapiezeitpunkten für den Einsatz des EMD differenziert wurde.

Nur zwei – bereits diskutierte – Studien setzten EMD im Rahmen der Therapiestufe 3 ein (Aimetti et al., 2017; Jentsch et al., 2021b) und erzielten jeweils vielversprechende Ergebnisse bei der Sondierungstiefenreduktion. Aimetti et al. (2017) konnten auch was das klinische Attachmentlevel angeht, vergleichbare Ergebnisse von *flapless* + EMD und

MIST + EMD erzielen, bei Jentsch et al. (2021b) wurde das klinische Attachmentlevel nicht erhoben.

Die Literaturübersicht zeigt, dass die adjuvante Verwendung von Schmelzmatrixproteinen bei der subgingivalen Re-Instrumentierung von „Resttaschen“ Potential zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse hat. Bei hohen Sondierungstiefen, mehrwurzeligen Zähnen, vertikalem Knochenverlust und dem Anspruch eine parodontale Regeneration zu erzielen, ist allerdings nach der aktuellen Datenlage eine minimalinvasive chirurgische Technik die effizientere Therapieoption im Vergleich zu einem *flapless* Vorgehen.

Für den nichtchirurgischen *flapless* Einsatz von EMD, mit der Intention durch seine entzündungshemmenden Eigenschaften die Notwendigkeiten einer chirurgischen Therapie zu reduzieren, gibt es noch relativ wenig Evidenz. Allerdings sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie auch im literarischen Kontext vielversprechend. Es sind weitere prospektiv geplante randomisierte klinische Studien mit einer klaren Hypothese und ausreichender Nachuntersuchungszeit notwendig, um zukünftig eine qualifizierte Beurteilung und klare Behandlungsempfehlung zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

In den letzten zehn Jahren ist ein Trend zu minimalinvasiven chirurgischen Ansätzen zur Behandlung parodontaler Defekte zu beobachten. Es ist bekannt, dass Schmelzmatrixproteine (EMD) die parodontale Wundheilung fördern und eine parodontale Regeneration stimulieren. Moderat tiefe Defekte erlauben einen nicht-chirurgischen („flapless“) Zugang, um die betroffenen Stellen zu behandeln. Allerdings liegen gegenwärtig nur wenige Daten zur Effektivität dieser Behandlungsform vor. Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse aus einer parodontologischen Spezialistenpraxis retrospektiv zu analysieren.

Bei 28 Patienten mit Parodontitis, bei denen nach den Therapiestufen 1 und 2 residuale parodontale Taschen ≥ 4 mm ($n = 376$) vorgelegen hatten ($T_0 = \text{Baseline}$), wurden die Behandlungsergebnisse nach subgingivaler Re-Instrumentierung (SRI) und „modified flapless“ Applikation von EMD zum Zeitpunkt T_1 (1 Jahr) und T_2 (Mittelwert: 3,07 Jahre) ausgewertet. Weitere 28 Patienten ($n = 347$ Taschen) wurden ausgewählt, bei denen bei vergleichbaren Ausgangsbefunden eine SRI ohne EMD durchgeführt worden war. Die Veränderung der parodontalen Sondierungstiefen (ST) und der Blutungsneigung (BOP) wurde für beide Gruppen mit Hilfe eines Mehrebenenmodells analysiert. Ein weiteres Augenmerk wurde auf die Häufigkeit einer „Pocket Closure“ ($ST \leq 4$ mm unabhängig von BOP) bei *Baseline* $ST \geq 5$ mm gelegt.

In beiden Patientengruppen reduzierten sich die Sondierungstiefen nach den Behandlungen signifikant ($< 0,0005$), die Reduktion in der SRI+EMD-Gruppe war zu beiden Zeitpunkten T_1 und T_2 jeweils signifikant höher als in der SRI-Gruppe ($p = 0,007$; $p < 0,0005$). Beim Parameter BOP konnte zum Zeitpunkt T_2 eine signifikant grössere Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden ($p = 0,044$). Auch bezüglich einer „Pocket Closure“ erwies sich der adjuvante Einsatz von EMD zu beiden Zeitpunkten T_1 und T_2 mit 75,5% vs. 66,8% bzw. 78,0% vs. 70,8% als überlegen.

Innerhalb der Limitationen eines retrospektiven Fall-Kontroll-Designs deuten die vorliegenden Ergebnisse - basierend auf einer großen Anzahl von Patienten/Läsionen

und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren - darauf hin, dass in Stufe 3 der Parodontaltherapie eine subgingivale Re-Instrumentierung von Resttaschen mit moderater Tiefe in Verbindung mit EMD-Applikation durch einen „*modified flapless access*“ zu besseren klinischen Ergebnissen als die alleinige Re-Instrumentierung führen kann. Zukünftige randomisierte Studien mit einer Kosten-Nutzen-Analyse scheinen gerechtfertigt zu sein.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der Patienten beider Behandlungsgruppen nach Geschlecht und Rauchverhalten	27
Abb. 2: Verteilung der 436 Zähne beider Behandlungsgruppen nach Anzahl der Wurzeln und Furkationsbeteiligung	29
Abb. 3: Verteilung der residualen Taschen beider Behandlungsgruppen nach Sondierungstiefe und adjuvanter systemischer Antibiose bei Behandlungsbeginn	30
Abb. 4: Boxplotdarstellung der Sondierungstiefen der SRI+EMD-Gruppe zu den Zeitpunkten T ₀ , T ₁ und T ₂	32
Abb. 5: Boxplotdarstellung der Sondierungstiefen der SRI-Gruppe zu den Zeitpunkten T ₀ , T ₁ und T ₂	32
Abb. 6: Boxplotdarstellung der Änderung der Sondierungstiefen beider Behandlungsgruppen vom Zeitpunkten T ₀ zu T ₁	33
Abb. 7: Boxplotdarstellung der Änderung der Sondierungstiefen beider Behandlungsgruppen zwischen T ₀ zu T ₂	33
Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Sondierungstiefen beider Behandlungsgruppen zu den Zeitpunkten Baseline (T ₀), T ₁ und T ₂	34
Abb. 9: Prozentualer Anzahl der Zähne mit BOP beider Studiengruppen zu den Zeitpunkten T ₀ , T ₁ und T ₂	36
Abb. 10: Prozentualer Anteil der residualen Taschen mit <i>pocket closure</i> zu den Zeitpunkten T ₁ und T ₂	37

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patienten, Zähne und residuale parodontale Taschen	28
Tab. 2: Mittlere Sondierungstiefenreduktion (ST) mit 95 % Konfidenzintervall (mm) bei mit SRI+EMD bzw. SRI behandelten parodontalen Taschen bei Baseline, nach 1 Jahr und nach 3 Jahren	31
Tab. 3: Unterschiede in der Sondierungstiefenreduktion (Δ ST) zwischen der SRI+EMD-Gruppe und der SRI-Gruppe, mit bzw. ohne adjuvante systemische Antibiose	35
Tab. 4: Pocket closure (ST \leq 4mm) bei Baseline Sondierungstiefen \geq 5mm	37
Tab. 5: Statistische Kennwerte zur Änderung der Sondierungstiefen von T ₀ bis T ₁ bzw T ₀ bis T ₂	59
Tab. 6: Statistische Auswertung zur Änderung der Sondierungstiefen zum Zeitpunkt T ₁ - Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen	60
Tab. 7: Statistische Auswertung zur Änderung der Sondierungstiefen zum Zeitpunkt T ₂ - Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen	60
Tab. 8: Statistische Analyse - Sondierungstiefenreduktion über die Zeit (Zeitpunkt T ₂)	61
Tab. 9: Statistische Auswertung zur Behandlung mit und ohne Antibiotika	62
Tab. 10: Statistische Auswertung zur Behandlung mit und ohne Antibiotika	63
Tab. 11: Statistische Auswertung der Änderung des BOP zum Zeitpunkt T ₁ - Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen	64

Tab. 12: Statistische Auswertung der Änderung des BOP zum Zeitpunkt T_2 - Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen	65
Tab. 13: Statistische Auswertung zur Behandlung mit und ohne Antibiotika	66
Tab. 14: Statistische Auswertung zur Behandlung mit und ohne Antibiotika	67

8. Anhang

Tab. 5: Statistische Kennwerte zur Änderung der Sondierungstiefen von T₀ bis T₁ bzw T₀ bis T₂

		Report		
			Änderung der Sondierungstiefe T ₀ bis T ₁	Änderung der Sondierungstiefe T ₀ bis T ₂
SRI	Mittelwert		-1,4035	-1,3516
	95% Konfidenzintervall	Untere Grenze	-1,5431	-1,5126
		Obere Grenze	-1,2638	-1,1905
	N		347	347
	Standardabweichung		1,32289	1,52542
	Minimum		-6,00	-6,00
	Maximum		3,00	4,00
Median		-2,0000	-2,0000	
SRI+EMD	Mittelwert		-1,7074	-1,6676
	95% Konfidenzintervall	Untere Grenze	-1,8413	-1,8115
		Obere Grenze	-1,5735	-1,5236
	N		376	376
	Standardabweichung		1,32042	1,41934
	Minimum		-5,00	-5,00
	Maximum		3,00	3,00
Median		-2,0000	-2,0000	
Total	Mittelwert		-1,5615	-1,5159
	N		723	723
	Standardabweichung		1,32941	1,47864
	Minimum		-6,00	-6,00
	Maximum		3,00	4,00
	Median		-2,0000	-2,0000

Tab. 6: Statistische Auswertung zur Änderung der Sondierungstiefen zum Zeitpunkt T₁ - Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Parameterschätzer							
Parameter	Regressions- koeffizient B	Standardfehler	95% Wald Konfidenzintervall		Hypothesentest		
			Unterer	Oberer	Wald Chi- Quadrat	df	Sig.
(Intercept)	-1,878	,2674	-2,402	-1,354	49,321	1	,000
[FE=,00]	,333	,1242	,089	,576	7,167	1	,007
[FE=1,00]	0 ^a
[Gender 'F'=0]	-,113	,1133	-,335	,109	,989	1	,320
[Gender 'F'=1]	0 ^a
[Wurzeln=0]	,390	,1077	,179	,601	13,153	1	,000
[Wurzeln=1]	0 ^a
[Raucher=0]	-,151	,1354	-,416	,115	1,236	1	,266
[Raucher=1]	0 ^a
Alter bei OP (Skala)	,001 1,714	,0051	-,009	,011	,046	1	,830

Abhängige Variable: Änderung der Sondierungstiefe T₀ bis T₁

Modell: (Intercept), FE, Gender 'F', Wurzeln, Raucher, Alter bei OP

a. auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist

Tab. 7: Statistische Auswertung zur Änderung der Sondierungstiefen zum Zeitpunkt T₂ - Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Parameterschätzer							
Parameter	Regressions- koeffizient B	Standardfehler	95% Wald Konfidenzintervall		Hypothesentest		
			Unterer	Oberer	Wald Chi- Quadrat	df	Sig.
(Intercept)	-,871	,2881	-1,435	-,306	9,129	1	,003
[FE=,00]	,584	,1322	,325	,843	19,525	1	,000
[FE=1,00]	0 ^a
[Gender 'F'=0]	-,292	,1209	-,529	-,055	5,832	1	,016
[Gender 'F'=1]	0 ^a
[Wurzeln=0]	,345	,1172	,115	,574	8,644	1	,003
[Wurzeln=1]	0 ^a
[Raucher=0]	-,659	,1350	-,923	-,394	23,806	1	,000
[Raucher=1]	0 ^a
Alter bei OP (Skala)	-,014 2,030	,0058	-,025	-,003	5,758	1	,016

Abhängige Variable: Änderung der Sondierungstiefe T₀ bis T₂

Modell: (Intercept), FE, Gender 'F', Wurzeln, Raucher, Alter bei OP

a. auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist

Tab. 8: Statistische Analyse - Sondierungstiefenreduktion über die Zeit (Zeitpunkt T₂)

Parameterschätzer								
FE	Parameter	Regressions- koeffizient B	Standardfehler	95% Wald Konfidenzintervall		Hypothesentest		
				Unterer	Oberer	Wald Chi- Quadrat	df	Sig.
nein	(Intercept)	5,087	,2384	4,620	5,554	455,553	1	,000
	[Gender 'F'=0]	,237	,1216	-,002	,475	3,791	1	,052
	[Gender 'F'=1]	0 ^a
	[Wurzeln=0]	,681	,1132	,459	,903	36,182	1	,000
	[Wurzeln=1]	0 ^a
	[Raucher=0]	-,405	,1141	-,628	-,181	12,576	1	,000
	[Raucher=1]	0 ^a
	Alter bei OP	-,002	,0039	-,010	,005	,348	1	,556
	Zeitpunkt (Skala)	-,676 1,620	,0486	-,771	-,580	193,167	1	,000
	ja	(Intercept)	2,811	,4770	1,876	3,746	34,723	1
[Gender 'F'=0]		-,214	,1122	-,434	,006	3,640	1	,056
[Gender 'F'=1]		0 ^a
[Wurzeln=0]		,383	,1066	,174	,592	12,870	1	,000
[Wurzeln=1]		0 ^a
[Raucher=0]		-,346	,1491	-,638	-,053	5,372	1	,020
[Raucher=1]		0 ^a
Alter bei OP		,051	,0090	,034	,069	32,601	1	,000
Zeitpunkt (Skala)		-,834 1,460	,0411	-,914	-,753	412,355	1	,000

Abhängige Variable: Sondierungstiefe

Modell: (Intercept), Gender 'F', Wurzeln, Raucher, Alter bei OP, Zeitpunkt

a. auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist

Tab. 9: Statistische Auswertung zur Behandlung mit und ohne Antibiotika

- Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen
- Änderung der Sondierungstiefe vom Zeitpunkt T_0 bis T_1
 - AB = 1 adjuvante systemische AB Gabe
 - AB = 0 keine adjuvante systemische AB Gabe

Parameterschätzer								
AB	Parameter	Regressions- koeffizient B	Std. Error	95% Wald Konfidenzintervall		Hypothesentest		
				Unterer	Oberer	Wald Chi- Quadrat	df	Sig.
0	(Konstanter Term)	-1,220	,9506	-3,083	,644	1,646	1	,199
	[FE=,00]	,905	,2535	,408	1,402	12,728	1	,000
	[FE=1,00]	0 ^a
	[Gender 'F'=0]	,321	,3037	-,274	,917	1,119	1	,290
	[Gender 'F'=1]	0 ^a
	[Wurzeln=0]	,683	,2194	,253	1,113	9,696	1	,002
	[Wurzeln=1]	0 ^a
	[Raucher=0]	,274	,2710	-,257	,805	1,021	1	,312
	[Raucher=1]	0 ^a
	Alter bei OP (Skala)	-,022 1,579	,0195	-,061	,016	1,299	1	,254
1	(Konstanter Term)	-1,258	,2884	-1,823	-,692	19,019	1	,000
	[FE=,00]	,104	,1640	-,217	,426	,405	1	,524
	[FE=1,00]	0 ^a
	[Gender 'F'=0]	-,242	,1409	-,518	,034	2,942	1	,086
	[Gender 'F'=1]	0 ^a
	[Wurzeln=0]	,362	,1392	,090	,635	6,779	1	,009
	[Wurzeln=1]	0 ^a
	[Raucher=0]	-,248	,1698	-,581	,085	2,131	1	,144
	[Raucher=1]	0 ^a
	Alter bei OP (Skala)	-,004 1,338	,0052	-,014	,006	,578	1	,447

Abhängige Variable: Änderung der Sondierungstiefe T_0 bis T_1

Modell: (Konstanter Term), FE, Gender 'F', Wurzeln, Raucher, Alter bei OP

a. auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist

Tab. 10: Statistische Auswertung zur Behandlung mit und ohne Antibiotika

- Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen
- Änderung der Sondierungstiefe vom Zeitpunkt T_0 bis T_2
 - AB = 1 adjuvante systemische AB Gabe
 - AB = 0 keine adjuvante systemische AB Gabe

Parameterschätzer								
AB	Parameter	Regressions- koeffizient B	Standardfehler	95% Wald Konfidenzintervall		Hypothesentest		
				Unterer	Oberer	Wald Chi- Quadrat	df	Sig.
0	(Konstanter Term)	,193	1,0187	-1,804	2,189	,036	1	,850
	[FE=,00]	1,003	,2421	,529	1,478	17,173	1	,000
	[FE=1,00]	0 ^a
	[Gender 'F'=0]	,516	,2910	-,055	1,086	3,140	1	,076
	[Gender 'F'=1]	0 ^a
	[Wurzeln=0]	,716	,2229	,279	1,153	10,328	1	,001
	[Wurzeln=1]	0 ^a
	[Raucher=0]	-,656	,2554	-1,157	-,156	6,602	1	,010
	[Raucher=1]	0 ^a
	Alter bei OP (Skala)	-,046 1,728	,0205	-,086	-,006	5,009	1	,025
1	(Konstanter Term)	-,440	,3304	-1,088	,207	1,774	1	,183
	[FE=,00]	,384	,1651	,061	,708	5,418	1	,020
	[FE=1,00]	0 ^a
	[Gender 'F'=0]	-,413	,1603	-,727	-,098	6,625	1	,010
	[Gender 'F'=1]	0 ^a
	[Wurzeln=0]	,262	,1484	-,029	,552	3,107	1	,078
	[Wurzeln=1]	0 ^a
	[Raucher=0]	-,501	,1767	-,847	-,155	8,047	1	,005
	[Raucher=1]	0 ^a
	Alter bei OP (Skala)	-,017 1,604	,0061	-,029	-,005	7,910	1	,005

Abhängige Variable: Änderung der Sondierungstiefe T_0 bis T_2

Modell: (Konstanter Term), FE, Gender 'F', Wurzeln, Raucher, Alter bei OP

a. auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist

Tab. 11: Statistische Auswertung der Änderung des BOP zum Zeitpunkt T₁ - Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Parameterschätzer							
Parameter	B	Standard- fehler	95% Wald Konfidenzintervall		Hypothesentest		
			Unterer	Oberer	Wald Chi- Square	df	Sig.
Threshold [Änderung BOP T ₀ bis T ₁ =-1,00]	- 1,421	,6562	-2,708	-,135	4,692	1	,030
[Änderung BOP T ₀ bis T ₁ =,00]	2,049	,5790	,914	3,184	12,526	1	,000
[FE=,00]	,584	,3797	-,160	1,329	2,369	1	,124
[FE=1,00]	0 ^a
[Gender 'F'=0]	,413	,4161	-,403	1,229	,985	1	,321
[Gender 'F'=1]	0 ^a
[Raucher=0]	,219	,3622	-,490	,929	,367	1	,545
[Raucher=1]	0 ^a
[Wurzeln=0]	,263	,2061	-,141	,667	1,633	1	,201
[Wurzeln=1]	0 ^a
Alter bei OP (Skala)	-,019 1	,0123	-,043	,005	2,412	1	,120

Abhängige Variable: Änderung des BOP T₀ bis T₁

Modell: (Threshold), FE, Gender 'F', Wurzeln, Raucher, Alter bei OP

a. auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist

Tab. 12: Statistische Auswertung der Änderung des BOP zum Zeitpunkt T₂ - Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Parameterschätzer							
Parameter	B	Standard -fehler	95% Wald Konfidenzintervall		Hypothesentest		
			Unterer	Oberer	Wald Chi- Quadra t	df	Sig.
Threshold [Änderung BOP T ₀ bis T ₁ =-1,00]	-,858	,7429	-2,315	,598	1,335	1	,248
[Änderung BOP T ₀ bis T ₁ =,00]	2,293	,7258	,870	3,715	9,977	1	,002
[FE=,00]	,732	,3640	,019	1,445	4,046	1	,044
[FE=1,00]	0 ^a
[Gender 'F'=0]	,299	,3747	-,436	1,033	,635	1	,425
[Gender 'F'=1]	0 ^a
[Raucher=0]	-,222	,3157	-,841	,397	,495	1	,482
[Raucher=1]	0 ^a
[Wurzeln=0]	,270	,1805	-,084	,623	2,232	1	,135
[Wurzeln=1]	0 ^a
Alter bei OP (Skala)	,000 1	,0146	-,029	,028	,001	1	,975

Abhängige Variable: Änderung des BOP T₀ bis T₂

Modell: (Threshold), FE, Gender 'F', Wurzeln, Raucher, Alter bei OP

a. auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist

Tab. 13: Statistische Auswertung zur Behandlung mit und ohne Antibiotika

- Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen
- BOP zum Zeitpunkt T₁

Parameterschätzer									
AB	Parameter	Regressions- koeffizient B	Standardfehler	95% Wald Konfidenzintervall		Hypothesentest			
				Unterer	Oberer	Wald Chi- Quadrat	df	Sig.	
0	(Konstanter Term)	4,846	2,5120	-,077	9,770	3,722	1	,054	
	[FE=,00]	,388	,6779	-,940	1,717	,328	1	,567	
	[FE=1,00]	0 ^a	
	[BOP T ₀ =0]	-,264	,7360	-1,707	1,178	,129	1	,719	
	[BOP T ₀ =1]	0 ^a	
	[Wurzeln=0]	-1,467	,4174	-2,285	-,649	12,350	1	,000	
	[Wurzeln=1]	0 ^a	
	[Raucher=0]	,101	,7600	-1,388	1,591	,018	1	,894	
	[Raucher=1]	0 ^a	
	Alter bei OP (Skala)	-,041 1	,0468	-,133	,051	,764	1	,382	
	1	(Konstanter Term)	2,785	1,1835	,466	5,105	5,538	1	,019
		[FE=,00]	-,357	,4592	-1,257	,543	,605	1	,437
		[FE=1,00]	0 ^a
[BOP T ₀ =0]		,265	,4564	-,629	1,160	,337	1	,561	
[BOP T ₀ =1]		0 ^a	
[Wurzeln=0]		-,930	,3292	-1,575	-,285	7,981	1	,005	
[Wurzeln=1]		0 ^a	
[Raucher=0]		,445	,4862	-,508	1,398	,838	1	,360	
[Raucher=1]		0 ^a	
Alter bei OP (Skala)		-,009 1	,0200	-,048	,031	,185	1	,667	

Abhängige Variable: BOP zum Zeitpunkt T₁

Modell: (Konstanter Term), FE, BOP T₀, Wurzeln, Raucher, Alter bei OP

a. auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist

Tab. 14: Statistische Auswertung zur Behandlung mit und ohne Antibiotika

- Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen
- BOP zum Zeitpunkt T₂

Parameterschätzer								
AB	Parameter	Regressions- koeffizient B	Standardfehler	95% Wald Konfidenzintervall		Hypothesentest		
				Unterer	Oberer	Wald Chi- Quadrat	df	Sig.
0	(Konstanter Term)	3,547	2,9880	-2,309	9,404	1,409	1	,235
	[FE=,00]	-,178	,6541	-1,460	1,104	,074	1	,786
	[FE=1,00]	0 ^a
	[BOP T ₀ =0]	1,063	,4572	,167	1,959	5,404	1	,020
	[BOP T ₀ =1]	0 ^a
	[Wurzeln=0]	-,321	,3991	-1,103	,461	,647	1	,421
	[Wurzeln=1]	0 ^a
	[Raucher=0]	,741	,7998	-,826	2,309	,859	1	,354
	[Raucher=1]	0 ^a
	Alter bei OP (Skala)	1	,0538	-,164	,047	1,165	1	,281
	1	(Konstanter Term)	2,983	1,3633	,311	5,655	4,789	1
[FE=,00]		-,434	,4424	-1,301	,433	,963	1	,326
[FE=1,00]		0 ^a
[BOP T ₀ =0]		,239	,2442	-,240	,717	,955	1	,328
[BOP T ₀ =1]		0 ^a
[Wurzeln=0]		-,842	,2290	-1,291	-,393	13,522	1	,000
[Wurzeln=1]		0 ^a
[Raucher=0]		,873	,5171	-,140	1,887	2,851	1	,091
[Raucher=1]		0 ^a
Alter bei OP (Skala)		1	,0261	-,082	,020	1,430	1	,232

Abhängige Variable: BOP zum Zeitpunkt T₂

Modell: (Konstanter Term), FE, BOP T₀, Wurzeln, Raucher, Alter bei OP

a. auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist

9. Literaturverzeichnis

Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000*, 2004; 36: 121–145

Aimetti M, Ferrarotti F, Mariani GM, Romano F. A novel flapless approach versus minimally invasive surgery in periodontal regeneration with enamel matrix derivative proteins: A 24-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*, 2017; 21: 327–337

Aimetti M, Romano F, Torta I, Cirillo D, Caposio P, Romagnoli, R. Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: Results after 12 months. *J Clin Periodontol*, 2004; 31: 166–172

Arweiler NB, Auschill TM, Donos N, Sculean, A. Antibacterial effect of an enamel matrix protein derivative on in vivo dental biofilm vitality. *Clin Oral Investig*, 2002; 6: 205–209

Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy III. Single versus repeated instrumentation. *J Clin Periodontol*, 1984; 11: 114–124

Bosshardt DD. Biological mediators and periodontal regeneration: A review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *J Clin Periodontol*, 2008; 35: 87–105

Bosshardt DD. The periodontal pocket: Pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontol 2000*, 2018; 76: 43–50

Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, Stevens M, Romberg E. Histologic Evaluation of New Attachment Apparatus Formation in Humans. *J Periodontol*, 1989; 60: 664–674

Cappuyns I, Cionca N, Wick P, Giannopoulou C, Mombelli A. Treatment of residual pockets with photodynamic therapy, diode laser, or deep scaling. A randomized, split-

mouth controlled clinical trial. *Lasers in Med Sci*, 2012; 27: 979–986

Carnevale G, Kaldahl WB. Osseous resective surgery. *Periodontol 2000*, 2000; 22: 59–87

Carra MC, Detze L, Kitzmann J, Woelber JP, Ramseier CA, Bouchard P. Promoting behavioural changes to improve oral hygiene in patients with periodontal diseases: A systematic review. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 72–89

Carvalho VF, Andrade PVC, Rodrigues MF, Hirata M, Hirata RDC, Pannuti CM, De Micheli G, Conde MC. Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2015; 42: 440–447

Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra M-C, Cocco F, Nibali L, Hujoel P, Laine ML, Lingström P, Manton DJ, Montero E, Pitt N, Rangé H, Schlueter N, Teughels W, Twetman S, Van Loveren C, Van der Weijden F, Vieira AR, Schulte AG. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: Consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 2017; 44: S39–S51

Chatzopoulos GS, Anastasopoulos M, Zarenti S, Doufexi A-E, Tsalikis L. Flapless application of enamel matrix derivative in non-surgical periodontal treatment: A systematic review. *Int J Dent Hyg*, 2022; 20: 422–433

Clementini M, Ambrosi A, Cicciarelli V, De Risi V, de Sanctis M. Clinical performance of minimally invasive periodontal surgery in the treatment of infrabony defects: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2019; 46: 1236–1253

Cochran DL, Jones A, Heijl L, Mellonig JT, Schoolfield J, King GN. Periodontal Regeneration with a Combination of Enamel Matrix Proteins and Autogenous Bone Grafting. *J Periodontol*, 2003; 74: 1269–1281

Cochran DL, King GN, Schoolfield J, Velasquez-Plata D, Mellonig JT, Jones A. The Effect of Enamel Matrix Proteins on Periodontal Regeneration as Determined by Histological Analyses. *J Periodontol*, 2003; 74: 1043–1055

Cortellini P. Minimally Invasive Surgical Techniques in Periodontal Regeneration. *J Evid Based Dent Pract*, 2012; 12: 89–100

Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The Modified Papilla Preservation Technique. A New Surgical Approach for Interproximal Regenerative Procedures. *J Periodontol*, 1995; 66: 261–266

Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1999; 19: 589–599

Cortellini P, Tonetti MS. Microsurgical Approach to Periodontal Regeneration. Initial Evaluation in a Case Cohort. *J Periodontol*, 2001; 72: 559–569

Cortellini P, Tonetti MS. A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: A novel approach to limit morbidity. *J Clin Periodontol*, 2007; 34: 87–93

Cortellini P, Tonetti MS. Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 2009; 36: 157–163

Cortellini P, Tonetti MS. Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontol 2000*, 2015; 68: 282–307

Costa LFNP da, Amaral C da SF, Barbirato D da S, Leão ATT, Fogacci MF. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Am Dent Assoc*, 2017; 148: 308–318

Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol*, 1995; 49: 711–745

Diehl D, Friedmann A, Liedloff P, Jung RM, Sculean A, Bilhan H. Adjunctive Application of Hyaluronic Acid in Combination with a Sodium Hypochlorite Gel for Non-Surgical Treatment of Residual Pockets Reduces the Need for Periodontal Surgery—Retrospective Analysis of a Clinical Case Series. *Materials (Basel)*, 2022; 15: 6508.

Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The Effect of Cigarette Smoking on Gingival Bleeding. *J Periodontol*, 2004; 75: 16–22

Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 199–238

Eickholz P, Röllke L, Schacher B, Wohlfeil M, Dannewitz B, Kaltschmitt J, Krieger JK, Krigar DM, Reitmeir P, Kim T-S. Enamel Matrix Derivative in Propylene Glycol Alginate for Treatment of Infrabony Defects With or Without Systemic Doxycycline: 12- and 24-Month Results. *J Periodontol*, 2014; 85: 669–675

Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 2009: CD003875

Estrin NE, Moraschini V, Zhang Y, Miron RJ. Use of Enamel Matrix Derivative in Minimally Invasive/Flapless Approaches: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent*, 2022; 20: 233–242

Feng HS, Bernardo CC, Sonoda LL, Hayashi F, Romito GA, De Lima LAPA, Lotufo RFM, Pannuti CM. Subgingival ultrasonic instrumentation of residual pockets irrigated with essential oils: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*, 2011; 38: 637–643

Friedman N. Periodontal Osseous Surgery: Osteoplasty and Osteoectomy. *J Periodontol*, 1995; 26: 257–269

Gängler P, Hoffmann T, Willershausen B. *Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie* (3., unveränderte Auflage). Stuttgart: Thieme, 2010

Gestrelius S, Andersson C, Johansson A-C, Persson E, Brodin A, Rydhag L, Hammarström L. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. *J Clin Periodontol*, 1997a; 24: 678–684

Gestrelius S, Andersson C, Lidström D, Hammarström L, Somerman, M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*, 1997b; 24: 685–692

Gestrelius S, Lyngstadaas SP, Hammarström L. Emdogain—Periodontal regeneration based on biomimicry. *Clin Oral Investig*, 2000; 4: 120–125

Giannopoulou C, Andersen E, Brochut P, Plagnat D, Mombelli A. Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: biologic response. *J Periodontol*, 2006; 77: 707-713

Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 1984; 11: 494–503

Graziani F, Cei S, Orlandi M, Gennai S, Gabriele M, Filice N, Nisi M, D’Aiuto F. Acute-phase response following full-mouth versus quadrant non-surgical periodontal treatment: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2015; 42: 843–852

Graziani F, Gennai S, Cei S, Cairo F, Baggiani A, Miccoli M, Gabriele M, Tonetti M. Clinical performance of access flap surgery in the treatment of the intrabony defect. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*, 2012; 39: 145–

156

Graziani F, Gennai S, Karapetsa D, Rosini S, Filice N, Gabriele M, Tonetti M. Clinical performance of access flap in the treatment of class II furcation defects. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*, 2015; 42: 169–181

Graziani F, Gennai S, Petrini M, Bettini L, Tonetti M. Enamel matrix derivative stabilizes blood clot and improves clinical healing in deep pockets after flapless periodontal therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Periodontol*, 2019; 46: 231–240

Graziani F, Karapetsa D, Mardas N, Leow N, Donos N. Surgical treatment of the residual periodontal pocket. *Periodontol 2000*, 2018; 76: 150–163

Gutierrez MA, Mellonig JT, Cochran DL. Evaluation of enamel matrix derivative as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 2003; 30: 739–745

Hägewald S, Pischon N, Jawor P, Bernimoulin J-P, Zimmermann B. Effects of enamel matrix derivative on proliferation and differentiation of primary osteoblasts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004; 98: 243–249

Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: The good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*, 2017; 75: 116–151

Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol*, 1997; 24: 658–668

Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*, 1997; 24: 669–677

Harrel SK, Rees TD. Granulation tissue removal in routine and minimally invasive procedures. *Compend Contin Educ Dent*, 1995; 16: 960, 962, 964 passim.

He J, Jiang J, Safavi KE, Spångberg LSW, Zhu Q. Emdogain promotes osteoblast proliferation and differentiation and stimulates osteoprotegerin expression. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol*, 2004; 97: 239–245

Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol*, 1997; 24: 693–696

Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2002; 29: Suppl 3, 92–102; discussion 160-162

Herrera D, Matesanz P, Martín C, Oud V, Feres M, Teughels W. Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 239–256

Herrera D, Sanz M, Kerschull M, Jepsen S, Sculean A, Berglundh T, Papapanou PN, Chapple I, Tonetti MS, EFP Workshop Participants and Methodological Consultant. Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*, 2022; 49: 4–71

Hoang AM, Oates TW, Cochran DL. In Vitro Wound Healing Responses to Enamel Matrix Derivative. *J Periodontol*, 2000; 71: 1270–1277

Hung H-C, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J Clin Periodontol*, 2002; 29: 975–986

Iorio-Siciliano V, Andreuccetti G, Blasi A, Matarasso M, Sculean A, Salvi GE. Clinical Outcomes Following Regenerative Therapy of Non-Contained Intrabony Defects Using a

Deproteinized Bovine Bone Mineral Combined With Either Enamel Matrix Derivative or Collagen Membrane. *J Periodontol*, 2014; 85: 1342–1350

Isidor F, Karring T, Nyman S, Lindhe J. New attachment – reattachment following reconstructive periodontal surgery. *J Clin Periodontol*, 1985; 12: 728–735

Jentsch HFR, Thomaidis CPC, Schütz T, Eick S. Enamel matrix derivative and subgingival reinstrumentation: a pilot study. *Quintessence Int*, 2021a; 52: 506-513

Jentsch HFR, Rocuzzo M, Pilloni A, Kasaj A, Fimmers R, Jepsen S. Flapless application of enamel matrix derivative in periodontal retreatment: A multicentre randomized feasibility trial. *J Clin Periodontol*, 2021b; 48: 659–667

Jepsen K, Sculean A, Jepsen S. Complications and treatment errors related to regenerative periodontal surgery. *Periodontol 2000*, 2023; 00: 1-15

Jepsen S, Gennai S, Hirschfeld J, Kalemaj Z, Buti J, Graziani F. Regenerative surgical treatment of furcation defects: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 352–374

Jepsen S, Sculean A. Parodontale Regeneration. *zm 112*, 2022; 18: 72-79

Jervøe-Storm P-M, Eberhard J, Needleman I, Worthington HV, Jepsen S. Full mouth treatment modalities (within 24 hours) for periodontitis in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2022; 6: CD004622

Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000*, 2007; 44: 178–194

Kaufmann ME, Wiedemeier DB, Zellweger U, Solderer A, Attin T, Schmidlin PR. Gingival recession after scaling and root planing with or without systemic metronidazole and amoxicillin: A re-review. *Clin Oral Investig*, 2020; 24: 1091–1100

Kawase T, Okuda K, Momose M, Kato Y, Yoshie H, Burns DM. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. *J Periodontal Res*, 2001; 36: 367–376

Kinane Df, Radvar M. A Six-Month Comparison of Three Periodontal Local Antimicrobial Therapies in Persistent Periodontal Pockets. *J Periodontol*, 1999; 70: 1–7

Kirkland O. The Suppurative Periodontal Pus Pocket; Its Treatment by the Modified Flap Operation. *J Am Dent Assoc*, 1931; 18: 1462–1470

Kolenbrander PE, Palmer RJ, Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol 2000*, 2006; 42: 47–79

Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontol 2000*, 1997; 14: 33-53

Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 2005; 37: 124–137

Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing an indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*, 1990; 17: 714–721

Lang NP, Tonetti MS. Periodontal diagnosis in treated periodontitis. *J Clin Periodontol*, 1996; 23: 240–250

Li Y-H, Tian X. Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2012; 12: 2519–2538

Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie (6. Auflage)*. Stuttgart: Thieme, 2019.

Marsh PD, Devine DA. How is the development of dental biofilms influenced by the host? *J Clin Periodontol*, 2011; 38: 28–35

Matarasso M, Iorio-Siciliano V, Blasi A, Ramaglia L, Salvi G, Sculean A. Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 2015; 19: 1581–1593

Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, Lang NP. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol*, 2008; 35: 685–695

Maycock J, Wood SR, Brookes SJ, Shore RC, Robinson C, Kirkham J. Characterization of a Porcine Amelogenin Preparation, EMDOGAIN, a Biological Treatment for Periodontal Disease. *Connect Tissue Res*, 2009; 43: 472-476

Melcher AH. On the Repair Potential of Periodontal Tissues. *J Periodontol*, 1976; 47: 256–260

Mellonig JT, Valderrama P, Gregory HJ, Cochran DL. Clinical and Histologic Evaluation of Non-Surgical Periodontal Therapy with Enamel Matrix Derivative: A Report of Four Cases. *J Periodontol*, 2009; 80: 1534–1540

Merchant A, Pitiphat W, Douglass CW, Crohin C, Joshipura K. Oral Hygiene Practices and Periodontitis in Health Care Professionals. *J Periodontol*, 2002; 73: 531–535

Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000, 2015; 69: 7–17

Minabe M, Kodama T, Kogou T, Takeuchi K, Fushimi H, Sugiyama T, Mitarai E. A comparative study of combined treatment with a collagen membrane and enamel matrix proteins for the regeneration of intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*,

2002; 22: 595–605

Miron RJ, Bosshardt DD, Laugisch O, Katsaros C, Buser D, Sculean A. Enamel Matrix Protein Adsorption to Root Surfaces in the Presence or Absence of Human Blood. *J Periodontol*, 2012; 83: 885–892

Miron RJ, Dard M, Weinreb M. Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healing. *J Periodontal Res*, 2015; 50: 555–569

Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, Donos N, Lyngstadaas SP, Deschner J, Dard M, Stavropoulos A, Zhang Y, Trombelli L, Kasaj A, Shirakata Y, Cortellini P, Tonetti M, Rasperini G, Jepsen S, Bosshardt DD. Twenty years of enamel matrix derivative: The past, the present and the future. *J Clin Periodontol*, 2016; 43: 668–683

Mombelli A, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C. Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: Clinical effects. *J Clin Periodontol*, 2005; 32: 225–230

Moradian-Oldak J. Protein- mediated enamel mineralization. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012; 17: 1996–2023

Myhre AE, Lyngstadaas SP, Dahle MK, Stuestøl JF, Foster SJ, Thiemermann C, Lilleaasen P, Wang JE, Aasen AO. Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. *J Periodontal Res*, 2006; 41: 208–213

Needleman I, Nibali L, Di Iorio A. Professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases in adults – systematic review update. *J Clin Periodontol*, 2015; 42: 12–35

Nibali L, Di Iorio A, Onabolu O, Lin G-H. Periodontal infectogenomics: Systematic review of associations between host genetic variants and subgingival microbial detection. *J Clin*

Periodontol, 2016; 43: 889–900

Nibali L, Di Iorio A, Tu Y-K, Vieira AR. Host genetics role in the pathogenesis of periodontal disease and caries. *J Clin Periodontol*, 2017; 44: 52–78

Nibali L, Koidou VP, Nieri M, Barbato L, Pagliaro U, Cairo F. Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 320–351

Nibali L, Buti J, Barbato L, Cairo F, Graziani F, Jepsen S. Adjunctive effect of systemic antibiotics in regenerative/reconstructive periodontal surgery - a systematic review with meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*, 2021; 11: 8

Nyman S, Gottlow J, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation by guided tissue regeneration. *J Periodontal Res*, 1987; 22: 252–254

Okubo K, Kobayashi M, Takiguchi T, Takada T, Ohazama A, Okamatsu Y, Hasegawa K. Participation of endogenous IGF-I and TGF- β 1 with enamel matrix derivative-stimulated cell growth in human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*, 2003; 38: 1–9

Onodera H, Shibukawa Y, Sugito H, Ota M, Yamada S. Periodontal regeneration in intrabony defects after application of enamel matrix proteins with guided tissue regeneration: An experimental study in dogs. *Biomed Res*, 2005; 26: 69–77

Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors – tobacco smoking. *J Clin Periodontol*, 2005; 32: 180–195

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kerschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of

Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 2018; 45: 162–170

Parashis AO, Tsiklakis K, Tatakis DN. EDTA Gel Root Conditioning: Lack of Effect on Clinical and Radiographic Outcomes of Intrabony Defect Treatment With Enamel Matrix Derivative. *J Periodontol*, 2006; 77: 103–110

Parkar MH, Tonetti M. Gene Expression Profiles of Periodontal Ligament Cells Treated with Enamel Matrix Proteins In Vitro: Analysis Using cDNA Arrays. *J Periodontol*, 2004; 75: 1539–1546

Pilloni A, Zeza B, Kuis D, Vrazic D, Domic T, Olszewska-Czyz I, Popova C, Kotsilkov K, Firkova E, Dermendzieva Y, Tasheva A, Orrù G, Sculean A, Prpić J. Treatment of Residual Periodontal Pockets Using a Hyaluronic Acid-Based Gel: A 12 Month Multicenter Randomized Triple-Blinded Clinical Trial. *Antibiotics (Basel)*, 2021; 10: 924

Polak D, Wilensky A, Antonoglou GN, Shapira L, Goldstein M, Martin C. The efficacy of pocket elimination/reduction compared to access flap surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 303–319

Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol 2000*, 2006; 41: 30–47

Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: A two-way relationship. *Diabetologia*, 2012; 55: 21–31

Radulescu V, Boariu MI, Rusu D, Roman A, Surlin P, Voicu A, Didilescu AC, Jentsch H, Siciliano VI, Ramaglia L, Vela O, Kardaras G, Sculean A, Stratul S-I. Clinical and microbiological effects of a single application of sodium hypochlorite gel during subgingival re-instrumentation: A triple-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*, 2022; 26: 6639-6652

Ramfjord SP, Nissle RR. The Modified Widman Flap. *J Periodontol*, 1974; 45: 601–607

Ramseier CA, Nydegger M, Walter C, Fischer G, Sculean A, Lang NP, Salvi GE. Time between recall visits and residual probing depths predict long-term stability in patients enrolled in supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 2019; 46: 218–230

Ramseier CA, Warnakulasuriya S, Needleman IG, Gallagher JE, Lahtinen A, Ainamo A, Alajbeg I, Albert D, Al-Hazmi N, Antohé ME, Beck-Mannagetta J, Benzian H, Bergström J, Binnie V, Bornstein M, Büchler S, Carr A, Carrassi A, Casals Peidró E, Chapple I, Compton S, Crail J, Crews K, Davis JM, Dietrich T, Enmark B, Fine J, Gallagher J, Jenner T, Forna D, Fundak A, Gyenes M, Hovius N, Jacobs A, Kinnunen T, Knevel R, Koerber A, Labella R, Lulic M, Mattheos N, McEwen A, Ohrn K, Polychronopoulou A, Preshaw P, Radley N, Rosseel J, Schoonheim-Klein M, Suvan J, Ulbricht S, Verstappen P, Walter C, Warnakulasuriya S, Wennström J, Wickholm S, Zoitopoulos L. Consensus Report: 2nd European Workshop on Tobacco Use Prevention and Cessation for Oral Health Professionals. *Int Dent J*, 2010; 60:3-6

Ramseier CA, Woelber JP, Kitzmann J, Detzen L, Carra MC, Bouchard P. Impact of risk factor control interventions for smoking cessation and promotion of healthy lifestyles in patients with periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 90–106

Roccuzzo A, Imber J-C, Stähli A, Kloukos D, Salvi GE, Sculean A. Enamel matrix derivative as adjunctive to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Oral Investig*, 2022; 26: 4263–4280

Salvi GE, Stähli A, Schmidt JC, Ramseier CA, Sculean A, Walter C. Adjunctive laser or antimicrobial photodynamic therapy to non-surgical mechanical instrumentation in patients with untreated periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 176–198

Sanz M, Bäumer A, Buduneli N, Dommisch H, Farina R, Kononen E, Linden G, Meyle J, Preshaw PM, Quirynen M, Roldan S, Sanchez N, Sculean A, Slot DE, Trombelli L, West

N, Winkel E. Effect of professional mechanical plaque removal on secondary prevention of periodontitis and the complications of gingival and periodontal preventive measures. *J Clin Periodontol*, 2015; 42: 214–220

Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H, Ellwood R, Giacaman RA, Herrera D, Herzberg MC, Könönen E, Marsh PD, Meyle J, Mira A, Molina A, Mombelli A, Quirynen M, Reynolds EC, Shapira L, Zaura E. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 2017; 44: 5–11

Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, Sculean A, Tonetti MS. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 4–60

Sanz-Sánchez I, Montero E, Citterio F, Romano F, Molina A, Aimetti M. Efficacy of access flap procedures compared to subgingival debridement in the treatment of periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 282–302

Schallhorn RA, McClain PK, Benhamou V, Doobrow JH, Grandin HM, Kasaj A. Application of enamel matrix derivative in conjunction with non-surgical therapy for treatment of moderate to severe periodontitis: A 12-month, randomized prospective, multicenter study. *J Periodontol*, 2021; 92: 619–628

Schluger S. Osseous resection—A basic principle in periodontal surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1949; 2: 316–325

Schroeder HE. *Orale Strukturbiologie* (3. überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Thieme, 1987

Schroeder HE. *Pathobiologie oraler Strukturen: Zähne, Pulpa, Parodont* (3., überarbeitete Auflage). Basel: Karger S, 1997

Schwartz Z, Carnes DL, Pulliam R, Lohmann CH, Sylvia VL, Liu Y, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD. Porcine Fetal Enamel Matrix Derivative Stimulates Proliferation But Not Differentiation of Pre-Osteoblastic 2T9 Cells, Inhibits Proliferation and Stimulates Differentiation of Osteoblast-Like MG63 Cells, and Increases Proliferation and Differentiation of Normal Human Osteoblast NHOst Cells. *J Periodontol*, 2000; 71: 1287–1296

Sculean A, Auschill TM, Donos N, Brex M, Arweiler NB. Effect of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) on ex vivo dental plaque vitality. *J Clin Periodontol*, 2001; 28: 1074–1078

Sculean A, Berakdar M, Willershausen B, Arweiler NB, Becker J, Schwarz F. Effect of EDTA Root Conditioning on the Healing of Intrabony Defects Treated with an Enamel Matrix Protein Derivative. *J Periodontol*, 2006; 77: 1167–1172

Sculean A, Blaes A, Arweiler N, Reich E, Donos N, Brex M. The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol*, 2001; 72: 190–195

Sculean A, Donos N, Brex M, Reich E, Karring T. Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. *J Clin Periodontol*, 2000; 27: 466–472

Sculean A, Donos N, Chiantella GC, Windisch P, Reich E, Brex M. GTR with bioresorbable membranes in the treatment of intrabony defects: A clinical and histologic study. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1999; 19: 501–509

Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple ILC, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: A systematic review. *Periodontol 2000*, 2015; 68: 182–216

Sculean A, Windisch P, Chiantella GC. Human histologic evaluation of an intrabony defect treated with enamel matrix derivative, xenograft, and GTR. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2004; 24: 326–333

Sculean A, Windisch P, Chiantella GC, Donos N, Brex M, Reich E. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 2001; 28: 397–403

Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Chiantella GC, Gera I, Donos N. Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative combined with a bovine-derived xenograft. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2003a; 23: 47–55

Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. Histologic evaluation of human intrabony defects following non-surgical periodontal therapy with and without application of an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol*, 2003b; 74: 153–160

Scully MF, Kakkar VV, Goodwin CA, O'Regan M. Inhibition of fibrinolytic activity by hyaluronan and its alcohol ester derivatives. *Thromb Res*, 1995; 78: 255–258

Sipos PM, Loos BG, Abbas F, Timmerman MF, Van Der Velden U. The combined use of enamel matrix proteins and a tetracycline-coated expanded polytetrafluoroethylene barrier membrane in the treatment of intra-osseous defects. *J Clin Periodontol*, 2005; 32: 765–772

Slavkin HC. Towards a Cellular and Molecular Understanding of Periodontics: Cementogenesis Revisited. *J Periodontol*, 1976; 47: 249–255

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 1998; 25: 134–144

Spahr A, Lyngstadaas SP, Boeckh C, Andersson C, Podbielski A, Haller B. Effect of the

enamel matrix derivative Emdogain® on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol*, 2002; 29: 62–72

Steiniger B, Schwarzbach H, Stachniss V. *Mikroskopische Anatomie der Zähne und des Parodonts* (2010. Aufl.). Stuttgart: Thieme, 2010

Suvan J, Leira Y, Sancho FMM, Graziani F, Derks J, Tomasi C. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 155–175

Takei HH, Han TJ, Carranza FA, Kenney EB, Lekovic V. Flap Technique for Periodontal Bone Implants: Papilla Preservation Technique. *J Periodontol*, 1985; 56: 204–210

Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2020; 47: 257–281

Tomasi C, Koutouzis T, Wennström JL. Locally Delivered Doxycycline as an Adjunct to Mechanical Debridement at Retreatment of Periodontal Pockets. *J Periodontol*, 2008; 79: 431–439

Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. *J Clin Periodontol*, 2005; 32: 210–213

Tonetti MS, Fourmoussis I, Suvan J, Cortellini P, Brägger U, Lang NP. Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*, 2004; 31: 1092–1098

Trombelli L, Farina R, Pollard A, Claydon N, Franceschetti G, Khan I, West N. Efficacy of alternative or additional methods to professional mechanical plaque removal during supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin*

Periodontol, 2020; 47: 144–154

Trombelli L, Franceschetti G, Farina R. Effect of professional mechanical plaque removal performed on a long-term, routine basis in the secondary prevention of periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol*, 2015; 42: 221–236

Trombelli L, Simonelli A, Quaranta A, Tu YK, Li H, Augusto M, Jiao XJ, Farina R. Effect of Flap Design for Enamel Matrix Derivative Application in Intraosseous Defects. *JDR Clin Trans Res*, 2021; 6: 184–194

Van der Pauw MT, Van den Bos T, Everts V, Beertsen W. Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor beta1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 2000; 71: 31–43

Van der Weijden FA, Slot DE. Efficacy of homecare regimens for mechanical plaque removal in managing gingivitis a meta review. *J Clin Periodontol*, 2015; 42: 77–91

Velden U van der, Vries JH de. The influence of probing force on the reproducibility of pocket depth measurements. *J Clin Periodontol*, 1980; 7: 414–120

Wennström JL, Lindhe J. Some effects of enamel matrix proteins on wound healing in the dento-gingival region. *J Clin Periodontol*, 2002; 29: 9–14

Wenz H-J, Hellwig E. Zahnärztliche Propädeutik: Einführung in die Zahnheilkunde (14. Aufl.). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag, 2018

West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S. Angiogenesis Induced by Degradation Products of Hyaluronic Acid. *Science*, 1985; 228: 1324–1326

Wyganowska-Świątkowska M, Szkaradkiewicz AK, Karpiński TM, Marcinkowski JT. The evaluation of enamel matrix derivative on subgingival microbial environment in non-

surgical periodontal therapy. *Ann Agric Environ Med*, 2013; 20: 431-435

Yuan K, Chen C-L, Lin MT. Enamel matrix derivative exhibits angiogenic effect in vitro and in a murine model. *J Clin Periodontol*, 2003; 30: 732–738

Yukna RA, Bowers GM, Lawrence JJ, Fedi PF. A Clinical Study of Healing in Humans following the Excisional New Attachment Procedure. *J Periodontol*, 1976; 47: 696–700

Yukna RA, Mellonig JT. Histologic Evaluation of Periodontal Healing in Humans Following Regenerative Therapy with Enamel Matrix Derivative. A 10-Case Series. *J Periodontol*, 2000; 71: 752–759

Zucchelli G, De Sanctis M. The papilla amplification flap: A surgical approach to narrow interproximal spaces in regenerative procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2005; 25: 483–493

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen, Direktor der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde des Zentrums für Zahn, Mund- und Kieferheilkunde der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn herzlich für die Überlassung dieses Themas danken. Für Ihren Rat und Ihre freundliche Betreuung bin ich Ihnen sehr dankbar.

Zudem danke ich Herrn Dr. Frank Bröseler ganz herzlich. Sowohl für die Bereitstellung der Daten als auch für die intensive Unterstützung bei meiner Promotion und bei meiner zahnärztlichen und vor allem parodontologischen Weiterentwicklung.

Bei Frau Dr. Heinzel-Gutenbrunner möchte ich mich herzlich für die professionelle statistische Auswertung der Daten bedanken. Für die zeitnahe und intensive Erläuterung jeglicher Rückfragen bin ich sehr dankbar.

Ein großes Dankeschön gilt Herrn Dr. Joachim Amann und seinem Team. Die großartige Zusammenarbeit hat meine berufliche Entwicklung besonders geprägt und mir viel mitgegeben.

Meinen besonderen Dank möchte ich meiner Familie und meinem Freund aussprechen. Auf Eure tatkräftige, intelligente Unterstützung kann ich mich jederzeit verlassen. Dafür bin ich Euch sehr dankbar.