

**Hypoallergene orthomolekulare Therapie – hoT
zur adjuvanten Behandlung therapieresistenter
chronischer Parodontitis – Ein Review
Teil II: Klinischer Effekt der adjuvanten Strategie**

Netuschil L¹, Volkmann PH²

¹Abteilung für Parodontologie, Med. Zentrum für Zahnheilkunde, Philipps-Universität Marburg

²Facharzt für Allgemein- und Sportmedizin, Naturheilverfahren / hypo-A GmbH, Lübeck

Schlüsselworte: Therapieresistente chronische Parodontitis, klinische Indizes,
Orthomolekulare Therapie, Matrixmetalloproteinase-8

Korrespondierender Autor:

PD Dr. Lutz Netuschil
Abteilung für Parodontologie
Med. Zentrum für ZMK
Philipps-Universität Marburg
Georg-Voigt-Str. 3
35033 Marburg
netuschi@med.uni-marburg.de
06421 – 58 63191

Zusammenfassung

Ziel: Es war Ziel der prospektiven Studie zu prüfen, ob eine standardisierte, auf mehrere Monate angelegte adjuvante Prüftherapie mit komplexen Orthomolekularia in einem Praxis-kollektiv therapieresistenter Parodontitispatienten eine Verbesserung der parodontalen Situation bewirken kann. Neben klinischen Parametern diente aktive Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8, Kollagenase 2) als Prüfparameter.

Patienten und Methoden: Parodontitispatienten wurden nach mechanischer Therapie einer Basisuntersuchung zugeführt, danach erhielten sie eine drei- bzw. vierstufige adjuvante Therapie mit orthomolekularen Präparaten. Zur Beginn und bei vier Folgeuntersuchungen wurde neben klinischen Indizes (Plaque, Bleeding on Probing) und der Ermittlung der Sondierungstiefen aMMP-8 aus Sulkusfluid quantitativ bestimmt.

Ergebnisse: Für 17 Patienten lagen statistisch verwertbare Daten vor. Zehn dieser 17 Patienten (59%) zeigen als Zeichen des gestoppten Gewebeabbaus des Parodonts unpathologische normale aMMP-8-Konzentrationen. Nach Abschluss der dritten Therapiestufe hatten sich die aMMP-8-Mittelwerte von 7 Patienten mit $6,2 \pm 2,2$ ng aMMP-8/ml Eluat im Vergleich zum Ausgangsbefund ($22,7 \pm 8,5$ ng aMMP-8) statistisch signifikant ($p = 0,05$) um 72,7 % verringert, in der vierten Therapiestufe auch bei den weiteren 10 Patienten von $30,3 \pm 12,9$ ng aMMP-8 beim Start um 50,5 % signifikant ($p = 0,02$) auf $15,0 \pm 11,2$ ng aMMP-8/ml Eluat.

Konklusion: Eine komplexe adjuvante Therapie mittels Orthomolekularia reduzierte den kollagenolytischen Gewebeabbau durch aMMP-8 bei vorher als refraktär einzustufenden Parodontitispatienten signifikant.

Einleitung

Wie in Teil I dieses Reviews ausgeführt [25] stellt Parodontitis die am meisten verbreitete chronische Entzündung dar. In diesem Kontext sind die Begriffe „therapieresistente“ oder „refraktäre Parodontitis“ umstritten. Während letztere einerseits als nicht vorhanden negiert wird, sind andererseits Studien vorhanden, welche sich speziell dieser Patientengruppe annehmen [9, 10, 22]. Es besteht die Frage, inwieweit Patienten mit refraktärem parodontalem Entzündungsgeschehen einer erweiterten Behandlung, z.B durch Orthomolekularia, bedürfen.

Seit den 70er Jahren liegen Studien zu Aspekten der Assoziation Ernährung und Parodontitis vor. So wurden die Zusammenhänge zwischen der Ernährung und der Entstehung resp. dem Fortschreiten einer Parodontitis untersucht [12, 23, 27, 29]. Experimentelle Studien belegen die Einflüsse bestimmter Nutrienten wie Vitamine und Spurenelemente auf den Krankheitsprozess, z.B. bei oxidativem Stress [6, 7], der Wirkung von Vitaminen [31, 33] oder bei einer allgemeinen Ernährungsumstellung [16]. Übersichtsarbeiten [14, 34] kommen zur Aussage der positiven Wirkung von Mikronährstoffen bei der endogenen Prophylaxe der Auslösung einer Parodontitis. Im Rahmen der vorliegenden prospektiven Pilotstudie erhielten therapieresistente Patienten über einen längeren Zeitraum eine adjuvanten Therapie mit besonders reinen, hypoallergen verkapselten orthomolekularen Substanzen in Form von Nahrungsergänzungen ohne E-Stoffe und Fertigungshilfsmittel (hoT) [35, 36].

Wie in Teil I [25] dargelegt steht ein Test zur Erfassung der aktiven Form der Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8) zur Verfügung. Diese Kollagenase wird bereits bei Gingivitis, bei periimplantärer Mukositis und in noch höherem Maße bei Parodontitis und Periimplantitis ausgeschieden und ist hierbei in der Sulkusfluid resp. in periimplantärer Fluid diagnostisch erfassbar [18, 26]. Demgegenüber zeigen Taschentiefen (Attachmentlevel) wie auch Röntgenaufnahmen alle bisherigen, in der Patientenhistorie möglicherweise weit zurückliegenden Abbauvorgänge auf, völlig unabhängig vom im Moment gegebenen Status. Bleeding on Probing (BOP) kann nur im Falle mehrfacher Messungen bei negativem Ergebnis nachträglich eine Aussage über nicht vorhandenen Gewebeverlust geben [21].

Material und Methoden

Patienten, klinische Parameter und Ablauf der Prüftherapie

Nähere Angaben zu den Studienteilnehmern siehe Teil I dieses Reviews. *Einschlusskriterien*: Trotz Lokalthherapie mindestens immer noch *ein* aMMP-8-Wert von 4 Pool-Proben mit > 20 ng aMMP-8/ml Eluat [26], Plaque-Index nach dem „Plaque Assessment Scoring System“, PASS [5] < 20 %; positives Bleeding on Probing (BOP [1]) > 30 %. Ermittlung der Sondierungstiefe (ST) standardisiert mit WHO-Sonde [3].

Nach Selektion der Probanden wurde erneut eine Lokalthherapie durchgeführt. Sieben bis 14 Tage danach erfolgte eine aMMP-8-Bestimmung (Basisuntersuchung BU, Einschlusskriterium „> 20 ng aMMP-8/ml Eluat an mindestens einer der vier Entnahmestellen“). Danach begann die adjuvante Prüftherapie (Ablauf und Präparate-Kombinationen vgl. Tabelle 1 in Teil I [25]) nach Herstellerangaben (hypo-A GmbH, Lübeck). Jeweils am Ende der Behandlungsschritte

(Folgeuntersuchungen FU1, FU2, FU3 und FU4) wurden die Erhebungen obiger klinischer Parameter sowie die aMMP-8-Quantifizierungen erneut durchgeführt.

Statistik

In einer vorhergehenden kurzen Publikation derselben Studie [28] wurde wegen der non-parametrischen Verteilung der aMMP-8-Werte eine diesbezügliche statistische Analyse durchgeführt und die *Median*-Werte von zwei Gruppen á 10 Patienten aufgezeigt. Teil I unseres Reviews stellte die Kategorisierung und die Einzelverläufe der Patienten dar. Im vorliegenden Teil II ist der Fokus auf den Vergleich der aMMP-8-Verläufe mit den klinischen Befunden gelegt. Hierfür erwiesen sich die *Mittelwerte* (MW ± SD) als relevant. Bei der statistischen Überarbeitung wurden 3 Patienten nachträglich ausgeschlossen. Die Prüfung auf Gruppenunterschiede zu festen Zeitpunkten und von Zeitpunktunterschieden getrennt in beiden Gruppen erfolgte in linearen Modellen der Kovarianzanalyse mit dem Faktor „Gruppe“ in 2 unabhängigen Stufen (a und b) und dem Faktor „Zeitpunkt“ in 3 korrelierten Stufen (BU, FU3 und FU4). Für die intraindividuellen Wiederholungsmessungen wurden identische Korrelationen und identische Varianzen (sog. compound symmetry) unterstellt. Alle multiplen Mittelwertvergleiche sind Tukey-adjustiert. Der Signifikanzlevel wurde bei $p = 0,05$ gesetzt.

Ergebnisse

Zu den Zeitpunkten FU2 und FU3 hatten von 20 Patienten 10 mit wesentlichen Verbesserungen ihres aMMP-8-Status reagiert. Deren aMMP-8-Werte wurden als Medianverläufe in der Publikation [28] vorgestellt. Sie wurden statistisch als eigene Gruppe (a) geführt und nicht mehr in Stufe IV (itis-Protect IV) weitergeführt. Davon konnten 7 in die Mittelwert-Analyse überführt werden (**Tab. 1a**). Weitere 10 zeigten bei FU3 noch keinen vollständigen Erfolg der adjuvanten Therapie. Sie wurden weitergeführt und nach Abschluss bei FU4 ebenfalls als statistisch eigene Gruppe (b) behandelt (**Tab. 1b**). Die Überprüfung der Startbedingungen (BU) ergab weder für aMMP-8 ($p = 0,90$) noch für die Sondierungstiefe ST ($p = 0,18$) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Zwischen BU und FU1 wie auch zwischen allen weiteren Folgeuntersuchungen zeigten sich „patienten-individuell“ sowohl fallende wie auch bleibende wie auch steigende aMMP-8-Werte (Teil I). **Abbildung 1** gibt die diesbezüglichen Mittelwertsverläufe wieder. **Tabellen 1a und 1b** fassen den Mittelwertsverlauf der aMMP-8-Konzentrationen (± SD) im Vergleich zu Bleeding on Probing (BOP %) und zu den Mittelwerten (± SD) der Sondierungstiefen (ST) zusammen.

Bei BU (7-14 Tage nach mechanischer Therapie) liegen alle aMMP-8-Werte auf hohem Niveau, bei Studienabschluss (FU3 bzw. FU4 je nach Subgruppe) befinden sich knapp 60 % aller aMMP-8-Werte im als gesund zu definierenden Bereich. Bei ausnahmslos allen Patienten verbesserten sich die aMMP-8-Werte im Sulkusfluid im Verlauf der Studie. Bei der Subgruppe, deren adjuvante Therapie nach FU3 eingestellt werden konnte, geschah dies kontinuierlich, bei FU3 war der aMMP-8-Mittelwert von $22,7 \pm 8,5$ ng aMMP-8 bei BU auf $6,2 \pm 2,2$ ng aMMP-8/ml Eluat um 72,7 % statistisch signifikant ($p = 0,05$) gefallen. In der anderen Subgruppe sank der Mittelwert des Pool-aMMP-8 von der Basisuntersuchung ($30,3 \pm 12,9$ ng aMMP-8) zu FU3 zwar um ca. 25 % auf $22,8 \pm 11,4$ ng aMMP-8, dies erwies sich jedoch nicht als signifikant ($p = 0,73$); die weitere Verbesserung von BU zu FU4 ($15,0 \pm 11,2$ ng aMMP-8) von 50,5 % konnte dann als statistisch signifikant ($p = 0,02$) gesichert werden. Demgegenüber zeigten die Sondierungstiefen keine Veränderung durch die Prüftherapie.

Diskussion

Messparameter BOP und aMMP-8

Zur Festlegung einer Entzündung dient meist das BOP. Lang et al. [21] ermittelten, in Übereinstimmung mit anderen Autoren, eine nur sehr geringe positive Voraussagekraft des BOP für eventuellen gleichzeitigen parodontalen Gewebeabbau; Kraft-Neumärker et al. [18] konnten bei Parodontitis-Patientinnen einen nur schwachen Zusammenhang des BOP mit der Höhe des aMMP-8 dokumentieren. In der vorliegenden Untersuchung zeigte BOP, auf insgesamt hohem Niveau, bei den Abschlussuntersuchungen FU3 resp. FU4 einen Trend zur Verbesserung (**Tab. 1a und 1b**). Deshalb diente die aktive Form der Matrix-Metalloproteinase-8 als Hauptparameter. Wie ausgeführt, wird aMMP-8 bei Gingivitis/Parodontitis und periimplantärer Mukositis/Periimplantitis in erhöhten Konzentrationen ausgeschieden [18, 26], das Ansteigen von aMMP-8 besitzt prospektive Aussagekraft [32]. Durch die objektiv zu erfassende quantitative Erhöhung von aMMP-8 in Sulkusflüssigkeit (GCF) wird ein späterer Gewebeverlust aufgezeigt noch ehe klinische Zeichen dieser Gewebeerstörung offensichtlich werden. Eine erhöhte Konzentration des Biomarkers MMP-8 in GCF oder PISF ist deshalb ein Maß für die aktuell gegebene Gefährdung einer zurzeit ablaufenden enzymatischen Destruktion parodontalen Gewebes. Demgemäß nimmt aMMP-8 in Sulkusfluid nach erfolgreicher Therapie signifikant ab [8, 17].

Sondierungstiefe

Die Mittelwerte der Sondierungstiefen (**Tab. 1a und 1b**) lagen, je nach Subgruppe, mit Ausgangswerten zwischen 3,64 und 4,27 genau auf dem von der AAP (American Association of Periodontology [3]) angegebenen Grenze von ≥ 4 mm. Dieser Unterschied zwischen den

Subgruppen erwies sich als nicht signifikant. In unserer Studie reagierte die Sondierungstiefen wie erwartet nicht auf die adjunktive Therapie und zeigten damit auch keine Assoziation zur positiven Entwicklung des aMMP-8. In ihrer Querschnittsstudie belegten [Kraft-Neumärker et al. \(2012 \[18\]\)](#) eine schwache wechselseitige Korrelation zwischen aMMP-8 aus GCF und der dazugehörigen Taschentiefe.

Adjuvante Therapie

Als refraktär eingestuften Patienten sollte eine adjuvante Therapie (itis-protect I-IV) zuteil werden. Analog zum Pathogeneseschema von [Page und Kornman \[30\]](#), wurde damit dem Faktor „Wirt“ mehr Bedeutung zugemessen. Von der Prüftherapie konnte eine Unterstützung der immunologischen Abwehrleistung des Wirtsorganismus erwartet werden [\[11, 13, 27, 36\]](#).

Die in mehreren Stufen eingesetzten hypoallergenen Prüfpräparate sind sehr komplex zusammengesetzt sowie von Stufe zu Stufe unterschiedlich, weshalb im Teil I unseres Reviews auch nur die wesentlichsten Bestandteile aufgeführt werden konnten. In der ersten, vorbereitenden Stufe sind dies vor allem Vitamine, Omega-3-Fettsäuren, Spurenelemente und Mineralien. In den weiteren Stufen umfasst die adjuvante Therapie zudem eine Darmsanierung mit probiotischen Bifidobakterien, *Lactobacillus sp.*, *Streptococcus faecalis* sowie weiteren Vitaminen der B-Gruppe, Folsäure und Vitamin D3, unterstützt durch Schwarzkümmel- und Lachsöle sowie als Basentherapie Magnesium-Calcium als Karbonate.

Nach der Initialtherapie (FU1) sowie der weiteren Darmsanierung (FU2 und FU3) lagen nach voraus geplantem Abschluss der Studie 7 Patienten im als gesund definierten Bereich von ≤ 8 ng aMMP-8, weitere 10 hatten auf die adjuvante Therapie in geringerem Maß reagiert. Erst zu diesem Zeitpunkt wurden die Patienten in die Subgruppen (a) „Abschluss der adjuvanten Therapie bei FU3“ und (b) „Abschluss der adjuvanten Therapie bei FU4“ getrennt und ab dann statistisch unterschiedlich betrachtet. Diese zweite Gruppe erhielt als Ergänzung zum vorhergehenden Therapieschema den Wirkstoff Q10 und Acerola-Vitamin C. Coenzym Q10 (CoQ10, Ubiquinone) war auf Basis von Veröffentlichungen der 70er Jahre ausgewählt worden [\[23, 38\]](#), welche bei Parodontitispatienten sowohl eine Defizienz an Q10 als auch eine Heilungsförderung fanden.

Erst nach Phasen individuell fallenden und/oder steigenden Gewebeabbaus und Umbaus führt die adjuvante Therapie bei beiden Gruppen zu einer statistisch zu sichernden, signifikanten Verbesserung des kollagenolytischen Abbaus. Zum Abschluss der Prüftherapie lagen bei **Subgruppe (a)** 100 % der Patienten im „grünen Bereich“ mit < 8 ng aMMP-8 pro ml Eluat. Der Ausgangswert von $22,7 \pm 8,5$ ng aMMP-8 war bei Abschluss FU3 um 73,7 % statistisch signifikant ($p = 0,05$) auf $6,2 \pm 2,2$ ng aMMP-8 gefallen (**Tab. 1a**).

Wenngleich **Subgruppe (b)** einen heterogenen Verlauf zeigte, waren auch hier wesentliche Verbesserungen zu registrieren. Zum Abschluss der Therapie lagen 30 % der Patienten im „grünen Bereich“ mit < 8 ng aMMP-8 pro ml Eluat, der Ausgangswert von $30,3 \pm 12,9$ ng aMMP-8 hatte sich zum Abschluss FU4 um 50,5 % ebenfalls signifikant ($p = 0,02$) auf $15,0 \pm 11,2$ ng aMMP-8 gebessert (**Tab. 1b**). Es ist zu konstatieren (Teil I), dass sich auch in dieser Subgruppe die aMMP-8-Niveaus *sämtlicher* Patienten verbessert haben, wenngleich auf verschiedenste, individuelle Weise (so zum Beispiel 60,2 ng auf 31,0 ng; 30,6 ng auf 5,5 ng; 16,7 ng auf 11,0 ng). Die aMMP-8-Werte erwiesen sich als reduziert, was als wesentlicher Hinweis auf eine verringerte Gewebedestruktion im Parodont interpretiert werden muss.

Rationaler Hintergrund

Für den Einsatz der mehrstufigen hypoallergenen orthomolekularen Therapie (hoT) ist eine rein rationale Begründung der Vorgehensweise wegen der gegebenen hochgradigen Komplexität faktisch nicht möglich. Dies verdeutlicht das scheinbar einfache, bereits angerissene Beispiel Coenzym Q10: Von über 2400 via PubMed zugänglichen Publikationen kommen marginale 5 (!) aus dem Sachgebiet Parodontologie, nur 8 befassen sich mit der Assoziation zu Matrix-Metalloproteinasen; es wurde keine Studie zur Verbindung Q10/MMP-8 gefunden. Die Arbeiten zu Q10 [23] wurden zudem von Watts [37] mit Hinweis auf Studiendesigns und Statistik scharf kritisiert. Watts fehlt zudem das „rationale“: Er hält den Einfluss der Nahrung auf die Ausprägung von Parodontitis für nicht gegeben, ein Standpunkt, welcher weder aus damaliger noch aus heutiger Sicht aufrechterhalten werden kann [7, 11, 14, 16, 29, 31, 33, 34]. Erst später wird der hemmende Einfluss von CoQ10 auf die Produktion von MMP-1 durch Fibroblasten dokumentiert [15] und damit ein „theoretischer Hintergrund“ zum Einsatz von CoQ10 geliefert.

Es sollte allerdings auch nicht davon ausgegangen werden, dass einem singulären Stoff eine Bedeutung zugemessen werden sollte, auch wenn dies im Einzelfall wie bspw. Vitamin C zutrifft [31, 33]. So belegt Biesalski [4, 19], dass bei der Prävention degenerativer Krankheiten nicht einzelne Vitamine, sondern deren Kombination von Bedeutung ist. Wesentlich ist demnach nicht ein einzelnes Supplement, sondern eine sorgfältig abgestimmte Zusammenstellung an Adjuvantien.

Schlussbemerkung

In einem Praxiskollektiv therapieresistenter Parodontitispatienten, welche mehrfach auf Standardtherapie nicht angesprochen hatten, hat eine langfristig angelegte adjuvante Prüfterapie mit komplexen Orthomolekularia zu einer signifikanten Verbesserung der parodonta-

len Situation geführt. Als Prüfparameter diene aMMP-8 (aktive Kollagenase 2). Dieses das Kollagennetzwerk des Parodonts zerstörende Enzym lag in der Ausgangssituation bei 100 % der Patienten im Gefährdungsbereich, wurde im Verlauf der Therapie statistisch signifikant vermindert, sodass sich 59 % der Patienten nach Therapie im ungefährdeten, gesunden Bereich befanden. Auch bei den restlichen, zum Zeitpunkt ihres Studienendes noch nicht sanierten Patienten waren die aMMP-8-Werte als Hinweis auf einen verringerten parodontalen Gewebeabbau zumeist deutlich gesunken. Aufgrund der auch bei diesen Patienten abfallenden aMMP-8-Werte wäre nach einer umfassenden Erhebung der Ernährungsgewohnheiten von Beginn an eine Fortführung der Substitution im Rahmen der Studie um weitere 2 – 3 Monate wünschenswert gewesen.

Literatur

- [1] Ainamo J, Bay I: Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25: 229-35
- [3] Armitage GC: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6
- [4] Biesalski HK: Antioxidative Vitamine (β -Carotin, E, C) in der Prävention. In: Kruse-Jarres J (Hrsg): Mineralstoffe, Spurenelemente, Vitamine: Risikofaktoren – Messverfahren – Präventivmaßnahmen. Kongressband VII. Stuttgarter Mineralstoff-Symposium Juni 1994. ad hoc! Typographie, Ostfildern 1995, S. 219-239
- [5] Butler BL, Morejon O, Low SB: An accurate, time-efficient method to assess plaque accumulation. *JADA* 1996; 127: 1763-1766
- [6] Chapple ILC: Potential mechanisms underpinning the nutritional modulation of periodontal inflammation. *J Amer Dent Assoc* 2009; 140: 178-184
- [7] Chapple IL, Milward MR, Dietrich T: The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr* 2007; 137: 657-664
- [8] Chen HY, Cox SW, Eley BM, Mäntylä P, Rönkä H, Sorsa T: Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 366-369
- [9] Colombo AP, Haffajee AD, Dewhirst FE, Paster BJ, Smith CM, Cugini MA, Socransky SS: Clinical and microbiological features of refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 169-180
- [10] Ebersole JL, Cappelli D, Steffen MJ, Willmann DE, O'Dell DS: Host response assessment in recurring periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 258-262
- [11] El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE: Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with Omega-3 fatty acids and low-dose Aspirin. *J Periodontol* 2010; 81: 1635-1643
- [12] Enwonwu CO, Ritchie CS: Nutrition and inflammatory markers. *J Amer Dent Assoc* 2007; 138: 70-73
- [13] Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN, Van Dyke TE: Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 2007; 179: 7021-7029
- [14] Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE: Paradigm shift in the pharmacological management of periodontal diseases. In: Kinane DF, Mombelli A (Volume Editors): *Periodontal Disease. Frontiers of Oral Biology* Karger Basel, 2012; Vol 15: 160-176
- [15] Inui M, Ooe M, Fujii K, Matsunaka H, Yoshida M, Ichihashi M: Mechanisms of inhibitory effects of CoQ₁₀ on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. *BioFactors* 2008; 32: 237-243
- [16] Jenzsch A, Eick S, Purschwitz RF, Jentsch H: Nutritional intervention in patients with periodontal disease: clinical, immunological and microbiological variables during 12 months. *Br J Nutr* 2009; 101: 879-885
- [17] Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoti H, Sorsa T, Tikanoja S, Mäntylä P: Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodont Res* 2003; 38: 400-404
- [18] Kraft-Neumärker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mäntylä P, Sorsa T, Netuschil L: Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J periodont Res* 2012; 47: 121-128

- [19] Kruse-Jarres J (Hrsg): Mineralstoffe, Spurenelemente, Vitamine: Risikofaktoren – Messverfahren – Präventivmaßnahmen. Kongressband VII. Stuttgarter Mineralstoff-Symposium Juni 1994. ad hoc! Typographie, Ostfildern 1995
- [21] 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
- [22] Lee W, Aitken S, Kulkarni G, Birek P, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA: Collagenase activity in recurrent periodontitis: relationship to disease progression and doxycycline therapy. *J Periodontal Res* 1995; 26: 479-485
- [23] Littaru GP, Nakamura R, Lester H, Folkers K, Kuzell WC: Deficiency of coenzyme Q₁₀ in gingival tissue from patients with periodontal disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2332-2335
- [25] Netuschil L, Volkmann PH: Hypoallergene orthomolekulare Therapie zur adjuvanten Behandlung therapieresistenter chronischer Parodontitis – Ein Review. Teil I: Messparameter Matrix-Metalloproteinase-8. *Systemische Orale Medizin* 2012; 1: 6-11
- [26] Netuschil L, Bruhn G, Lorenz K, Hoffmann Th: Bedeutung der Matrix-Metalloproteinase-8 in der Parodontologie und bei Allgemeinerkrankungen. In: Kirch W, Hoffmann Th, Pfaff H (Hrsg): Prävention und Versorgung, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York 2012, 955-967
- [27] Olbertz HP: Orthomolekulare Substitution bei Parodontitis und Regulationsstörungen. MSc-Thesis, Interuniversitäres Kolleg Univ. Graz, 2005
- [28] Olbertz HP, Olbertz O, Netuschil L, Volkmann PH: Adjuvante Behandlung refraktärer chronischer Parodontitis mittels Orthomolekularia – eine prospektive Pilotstudie aus der Praxis. *Dent Implantol* 2011; 15/1: 40-44
- [29] Pack AR: A review of nutritional implications in periodontics. *J N Z Soc Periodontol* 1988; 65: 6-10
- [30] Page RC, Kornman KS: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology* 2000 1997; 14: 9-11
- [31] Pussinen PJ, Laatikainen T, Alfthan G, Asikainen S, Jousilahti P: Periodontitis is associated with a low concentration of vitamin C in plasma. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 897-902
- [32] Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee H-M, Nummikoski PV, Sorsa, T, Payne JB: Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81: 251-259
- [33] Staudte H, Sigusch BW, Glockmann E: Grapefruit consumption improves vitamin C status in periodontitis patients. *Br Dent J* 2005; 199: 213-217
- [34] Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple ILC: Mikronährstoffversorgung und parodontologische Therapie. *J Clin Periodontol, Highlights* 2011 (Sonderheft deutsch „wichtigster klinischer Publikationen des JCP“), Wiley-Blackwell 2012, 19-37
- [35] Volkmann P-H: hoT in der Parodontologie und Implantologie, *AZN* 4/2004; 6-10
- [36] Volkmann P-H: Was haben Parodontitis und Periimplantitis mit der Ernährung zu tun? Kausale Ursachen und Therapie nach aMMP-8 Studie 2011, *BDIZ EDI konkret* 04.2011; 106-111
- [37] Watts TLP: Coenzyme Q₁₀ and periodontal treatment: is there any beneficial effect? *Br Dent J* 1995; 178: 209-213
- [38] Wilkinson EG, Arnold RM, Folkers K, Hansen I, Kishi H: Bioenergetics in clinical medicine. II. Adjunctive treatment with coenzyme Q in periodontal therapy. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 12: 111-115

Tabelle 1a: Mittelwertverläufe (MW \pm SD) von aMMP-8, BOP (Bleeding on Probing, %) und Sondierungstiefe (ST) bei Subgruppe (a) der Patienten, Basisuntersuchung (BU) bis Folgeuntersuchung 3 (FU3)

	BU	FU1	FU2	FU3
aMMP-8, MW (ng pro ml Eluat)	22,7	21,0	12,6	6,2
aMMP-8, \pm SD (ng pro ml Eluat)	\pm 8,5	\pm 5,5	\pm 9,4	\pm 2,2
BOP (%)	82,1	89,3	96,4	71,4
ST (mm) (MW)	3,64	3,71	3,55	3,59
ST (mm) (\pm SD)	\pm 0,70	\pm 0,76	\pm 0,71	\pm 0,71

Tabelle 1b: Mittelwertverläufe (MW \pm SD) von aMMP-8, BOP (Bleeding on Probing, %) und Sondierungstiefe (ST) bei Subgruppe (b) der Patienten, Basisuntersuchung (BU) bis Folgeuntersuchung 4 (FU4)

	BU	BU1	FU2	FU3	FU4
aMMP-8, MW (ng pro ml Eluat)	30,3	21,2	24,8	22,8	15,0
aMMP-8, \pm SD (ng pro ml Eluat)	\pm 12,9	\pm 9,3	\pm 14,0	\pm 11,4	\pm 11,2
BOP (%)	80,0	80,0	75,0	85,0	70,0
ST (mm) (MW)	4,27	4,34	4,19	4,24	4,29
ST (mm) (\pm SD)	\pm 0,82	\pm 0,89	\pm 0,83	\pm 0,84	\pm 0,89

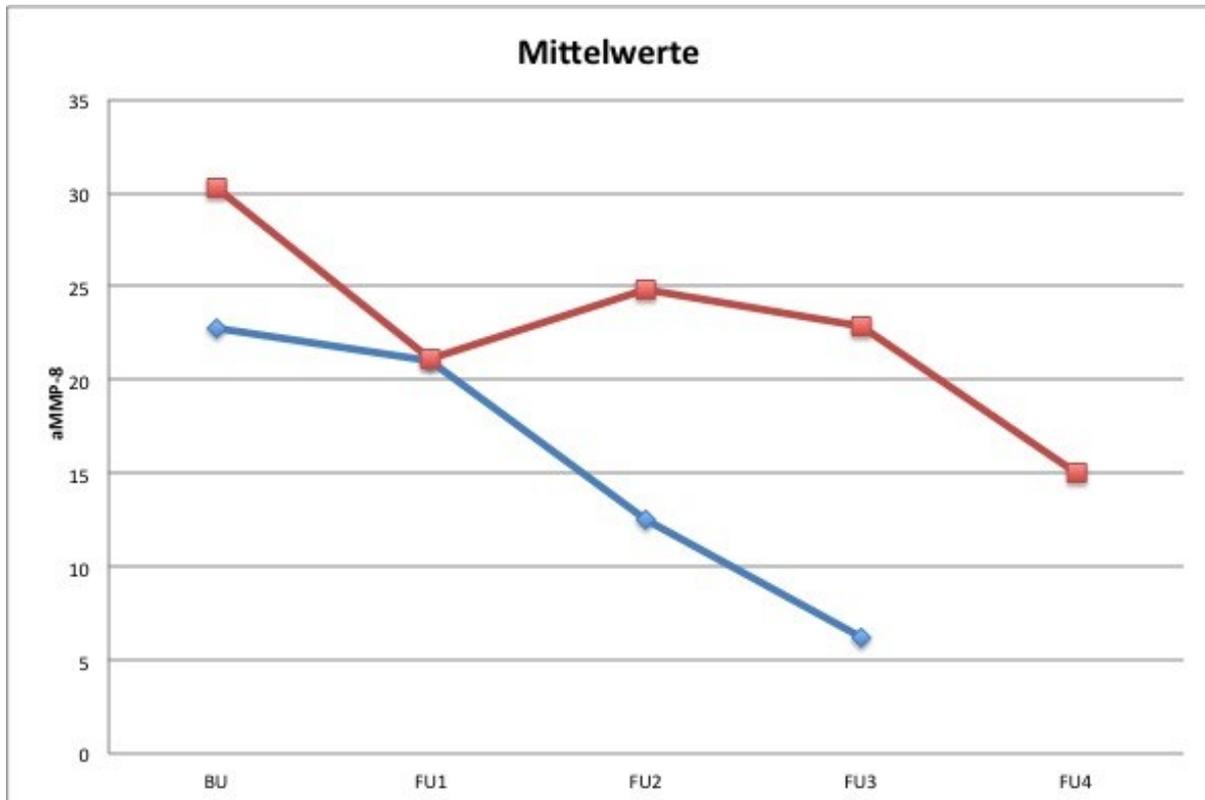


Abbildung 1

Abbildungslegende:

Abbildung: Mittelwertverläufe der aMMP-8-Werte (ng/ml GCF-Eluat) der Patienten der Gruppe (a), Abschluss bei FU3, im Vergleich zu Gruppe (b), Abschluss bei FU4.