

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. Axel Kramer)

der Medizinischen Fakultät der Ernst- Moritz- Arndt- Universität
Greifswald

**Untersuchung der Gewebetoxizität von antiseptischen und
antiphlogistischen Mundspüllösungen im Explantationstest**

Inaugural – Dissertation
zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin
(Dr. med. dent.)

der
Medizinischen Fakultät
der

Ernst- Moritz- Arndt- Universität
Greifswald
2003

vorgelegt von:
Claudia Lüdtkke
geb. am: 09.12.63
in: Greifswald

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1	Problemstellung	4
1.2	Mundhöhle als Keimquelle	7
1.2.1.	Veränderung des Mundhöhlenbiotops und deren Auswirkungen	10
1.2.2.	Infektionsrisiken	11
1.2.3.	Infektionsgefährdung in der Zahnarztpraxis	13
1.3.	Begriffsbestimmung der Antiseptik und antiseptische Indikationen	15
1.4.	Anforderungen an die Verträglichkeit von Mundspüllösungen	25
1.4.1.	Nebenwirkungen von Mundspüllösungen	26
1.4.2.	Prüfanforderungen an Mundspüllösungen vor ihrer Markteinführung	28
2.	Eigene Untersuchungen	31
2.1.	Material und Methode	31
2.1.1.	Prüfsubstanzen	31
2.1.2.	Verwendete Chemikalien	35
2.1.3.	Geräte, Materialien und Nährmedium	35
2.2.	Versuchsdurchführung	36
2.3.	Statistische Methoden	38
3.	Ergebnisse	42
3.1.	Beschreibung eines Idealprofils für die Gewebeverträglichkeit einer Mundspüllösung	42
3.2.	Baselinedaten	45
3.2.1.	Intervergleich	45
3.2.1.1.	Intervergleich der Mundspüllösungen bei einer Konzentration von 100%	46

3.2.1.2.	Intervergleich der Mundspüllösungen bei einer Konzentration von 10%	50
3.2.1.3.	Intervergleich der Mundspüllösungen bei einer Konzentration von 1%	54
3.2.1.4.	Intervergleich der Mundspüllösungen bei einer Konzentration von 0,1%	58
3.3.	Intravergleich der Mundspüllösungen	62
3.3.1.	Intravergleich von Chlorhexamed	62
3.3.2.	Intravergleich Colgate	64
3.3.3.	Intravergleich Listerine	66
3.3.4.	Intravergleich Meridol	69
4.	Diskussion	71
4.1.	Methodik	71
4.2.	Bewertung der Mundspüllösungen	73
4.2.1.	Chlorhexamed	73
4.2.2.	Colgate	74
4.2.3.	Listerine	75
4.2.4.	Meridol	77
4.3.	Ergebnisse des Inter- und Intravergleichs der getesteten Mundspüllösungen	78
5.	Zusammenfassung	82
6.	Literaturverzeichnis	84
7.	Thesen	
8.	Anhang	
8.1.	Antwortschreiben von Herstellern zu Prüfanforderungen an Mundspüllösungen	

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Der antiseptischen, antiphlogistischen und Karies-protectiven Wirkung von Mundspüllösungen wird in der heutigen Zeit zunehmende Bedeutung beigemessen, da eine mechanische Plaquerreduktion durch die Zahnbürste oder andere Hilfsmittel (Zahnseide, Interdentalbürsten) zur Interdentalraumreinigung oft nicht ausreichend ist (Jepsen 1998, Kinane 1998).

Die wichtigsten Inhaltsstoffe in gebrauchsfertigen Mundspüllösungen sind (Roulet et al. 1996):

- Fluoride (Amin-, Zinnfluorid)
- Chlorhexidin
- Cetylpyridiniumchlorid (CPC)
- Natriumlaurylsulfat (Nals)
- Sanguinarin
- Harnstoff
- Allantoin
- Zinksalze
- Alkohol als Lösungsmittel
- Natriumbenzoat.

Wichtig ist es für die Plaquerreduktion, eine hohe antiseptische Wirksamkeit ohne lokale oder systemische Nebenwirkungen einschließlich fehlender mikrobieller Resistenzentwicklung zu haben.

Die antiseptische Wirkung ist in vitro und in vivo vergleichsweise gut untersucht. Allerdings fehlen für Schleimhautantiseptika im Unterschied zur Prüfung von Hautantiseptika standardisierte

Prüfmodelle sowohl in vitro als auch für den sogenannten Praxisversuch, gemäß Nomenklatur der Europäischen Testhierarchie fehlt ein Test der Stufe 2 Phase 1 (Praxisversuch) (Exner et al. 1984, 1990, Kramer 1999).

Hierzu wurden folgende Vorarbeiten geleistet:

- Vorversuche zur Erarbeitung eines standardisierten Prüfverfahrens bei freiwilligen Probanden (Hirsch et al. 1981; Roberts u. Addy 1981; Exner u. Gregori 1984; Böttcher u. Böttcher 1989)
- Durchführung eines Ringversuchs zur Standardisierung der Prüfmethodik von Mundhöhlenantiseptika (Heeg et al. 1993)
Im Ringversuch wurde zur Keimrückgewinnung eine Spültechnik etabliert und in der Folge nach dieser Methodik die auf dem Markt befindlichen Standardpräparate geprüft (Krull und Rosenau, 1995)
- Vergleich von Spül- und Abstrichtechnik zur Keimgewinnung (Pitten und Kramer 1998).

Ein noch größeres Defizit besteht bezüglich der Untersuchungen zur Verträglichkeit von Mundhöhlenantiseptika für die Schleimhaut. Als Bestandteil der Verträglichkeitsprüfung wurden bisher folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Ermittlung der Akzeptanz durch freiwillige Probanden (Kramer et al. 1998)
- Überprüfung der Resorption eingesetzter Wirkstoffe, z. B. für Triclosan (Lin 2000, Bagley und Lin 2000).

Um eine quantifizierbare Beurteilung der lokalen Gewebeverträglichkeit zu ermöglichen, erscheint die Prüfung im

Explantationstest als sensitives Screeningmodell (Semi-in-vivo-Test) an frisch entnommenen Gewebeexplantaten geeignet. Es ist zu erwarten, dass mit einem derartigen Test die Gewebetoxizität von antiseptischen und antiphlogistischen Mundspüllösungen differenziert ermittelt werden kann. Auf Grund der Vielfalt der auf dem Markt existierenden Mundspüllösungen haben wir uns im Rahmen der geplanten Studie auf 4 Präparate beschränkt, die die Marktführer darstellen und unterschiedliche Wirkstofftypen (etherische Öle, Zinnfluoride, Chlorhexidindigluconat, Triclosan) repräsentieren sollten. Ziel der Arbeit ist es, die Gewebetoxizität dieser ausgewählten antiseptischen und antiphlogistischen Mundspüllösungen zu untersuchen.

Im Rahmen unserer Arbeit entschieden wir uns für ein Testmodell mit Einsatz von in vivo Explantaten des Peritoneums der neonatalen Ratte. Dabei wurde methodisch an die Untersuchungen von Kallenberger et al. (1991) angeknüpft, die allerdings mit weniger rasch proliferierenden Gewebe gearbeitet haben, wodurch die Sensitivität des Modells geringer ist. Der Vorteil des Explantationstestes besteht darin, dass er einfach zu handhaben ist, es zu keiner tierexperimentellen Wundsetzung kommt, eine Standardisierung möglich ist und die Testergebnisse im Vergleich zum Tierversuch schneller vorliegen (Kramer et al. 1995). Durch das Auftragen von Mundspüllösungen auf das Gewebe haben wir im Gegensatz zur Zellkultur praxisnähere Bedingungen. Da der Explantationstest eine spezielle Form der Toxizitätstestung an Gewebekulturen ist, könnte in Auswertung der Prüfergebnisse gegebenenfalls eine Empfehlung für bestimmte Wirkstoffkonzentrationen in Mundspüllösungen und auch für bestimmte Anwendungsbereiche gegeben werden, um das Risiko von potentiellen Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Dass das von praktischer Bedeutung ist, zeigen

Untersuchungsergebnisse der Anwendung von Meridol bzw. Chlorhexidin zur Mundhöhlenantiseptik bei onkologischen Patienten, bei denen das im Vergleich zu Meridol in vitro signifikant wirksamere Chlorhexidin-Präparat klinisch einen schlechteren Outcome induzierte (Pitten et al. 2003). Das ist nur mit der schlechteren Gewebeverträglichkeit von Chlorhexidin erklärbar, die sich bei onkologischen Patienten auf Grund des beeinträchtigten Schleimhautzustandes vermutlich besonders auswirkt.

1.2. Mundhöhle als Keimquelle

Die Mundhöhle ist die Höhle des Körpers mit den meisten Keimen, bestehend aus Bakterien, Pilzen, Mykoplasmen und Protozoen (Mac Farlane 1989). Die Keimdichte der Mundhöhlenflora liegt im Speichel bei etwa $10^5 - 10^6$ KbE/ml, in der Plaque bei ca. 10^{10} kbE/g Plaque und im Exsudat des gingivalen Sulkus bei bis zu 10^{12} KbE/ml (Rahn 1996).

Bei den Mikroorganismen in der Mundhöhle können wir zwischen der Standortflora, die relativ konstant ist, und der Transientflora unterscheiden. Die Standortflora ist wesentlich an der Infektionsabwehr des Wirtsorganismus beteiligt. Außerdem gelangen von hier die Mikroorganismen endogen in den Organismus und können nosokomiale Infektionen verursachen. Bei der Anwendung hochtouriger Antriebstechnik, der Ultraschall-Zahnsteinentfernung und der wachsenden Bedeutung der Behandlung von Parodontalerkrankungen ergeben sich Infektionsrisiken für Patient und Personal. Diese gilt es, durch eine antiseptische Spülung zu reduzieren.

Die Mundhöhle besteht aus einer Reihe von Einzelbiotopen. Diese

zeichnen sich durch eine charakteristische Mikroflora aus. Die wichtigsten Biotope der Mundhöhle sind die Schleimhaut der Wangen, des Gaumens und der Lippen, die Zunge, die Zahnoberfläche oberhalb und unterhalb der Gingiva, der gesamte Tonsillenbereich, Zahnersatz und der Speichel.

Die Keimzahl wird durch eine Reihe unspezifischer Faktoren beeinflusst, wie durch den Speichel (Spülwirkung, Redoxverhalten, pH-Wert, Ionengehalt, Salze, Enzyme), den Schluckvorgang, durch mikrobielle Wechselwirkungen und durch die Nahrung (Zusammensetzung, Konsistenz, Anzahl der Mahlzeiten). Weiterhin beeinflussen die Biozönose mikrobielle Interferenzen, Mechanismen der unspezifischen Resistenz (Peroxidasesysteme, Phagocytose), Immunreaktionen und Epitheldesquamation (Prickler 1980).

Die Keimbesiedlung der Mundhöhle beginnt unmittelbar mit der Geburt bei der Passage des Geburtskanals. In der Folgezeit gelangen die Mikroorganismen mit der Nahrung und der Atemluft in die Mundhöhle und können sich dort ansiedeln. Durch den Kontakt mit der Mutter, mit Pflegepersonen und Gegenständen der Umgebung kommt es zur weiteren Kolonisation in der Mundhöhle. In wenigen Wochen hat sich eine Standortflora herausgebildet, in der die grampositiven und gramnegativen Kokkenbakterien mit mehr als 95% den Hauptanteil bilden (Lehnert u. Hauser 1968). Aerobe und anaerobe Keime sind schon kurz nach der Geburt nachweisbar (Hurst 1957). Mit dem Durchbruch der Zähne gewinnt die Plaquebildung Einfluss auf die Keimbesiedlung der Mundhöhle. Damit treten vermehrt *S. mutans* und *S. sanguis* auf (Hardie u. Bowden 1976) und die Anzahl obligat anaerober Spezies nimmt zu (Mac Farlane 1989). Mit dem Lebensalter ändert sich die Flora der Mundhöhle in qualitativer und quantitativer Hinsicht. So sind in der

zahnlosen Mundhöhle keine Mykoplasmen nachweisbar (Chanock 1965). Nach Zahnverlust kommt es mit dem Verschwinden des Sulcus gingivae zu einer Verminderung der Anaerobier (Pilz et al. 1980).

Die Keimzahl der Mundhöhle ist von der Mundhygiene abhängig. So ist zum Beispiel in ungepflegten Gebissen mit einer hohen Anzahl kariöser Läsionen eine höhere Keimansiedlung zu verzeichnen. Durch Zähneputzen und zusätzliche Mundspülungen kommt es zu einer Keimzahlverminderung in Mundspülproben um bis zu ca. 1 lg (Kramer et al. 1990). Doch nach ca. 2-3 h ist das Ausgangsniveau wieder erreicht (Berger u. Hummel 1964). Außerdem treten im Keimzahlprofil der Mundhöhle Tagesschwankungen auf. Mit der Nahrungsaufnahme kommt es durch das Verschlucken der Keime zu einem Absinken der Keimzahl. Durch die Reduktion der Speichelsekretion während der Schlafphase kommt zu einem Keimanstieg, der kurz vor dem Erwachen seinen Höchstwert erreicht hat. Durch die erhöhte Speichelsekretion mit dem Erwachen kommt es dann wieder zum Keimabfall. Der Speichel mit seiner Spülfunktion, die Epitheldesquamation, die zellulären und humoralen Abwehrfaktoren (Leukozyten) sowie das Nährstoffangebot bewirken im Komplex eine zahlenmäßige Begrenzung der Mundhöhlenflora.

Bei der Differenzierung einzelner Keimarten übersteigt die Zahl der obligaten Anaerobier die der fakultativen Anaerobier um das Zwei- bis Dreifache. Streptokokken machen etwa die Hälfte der aeroben wachsenden Keime aus. Spärlich vertreten sind Sprosspilze und Vertreter der Koligruppe (Abb.1.). Spirochäten, Spirillen, Protozoen und andere sind nicht in der Abbildung 1 berücksichtigt.

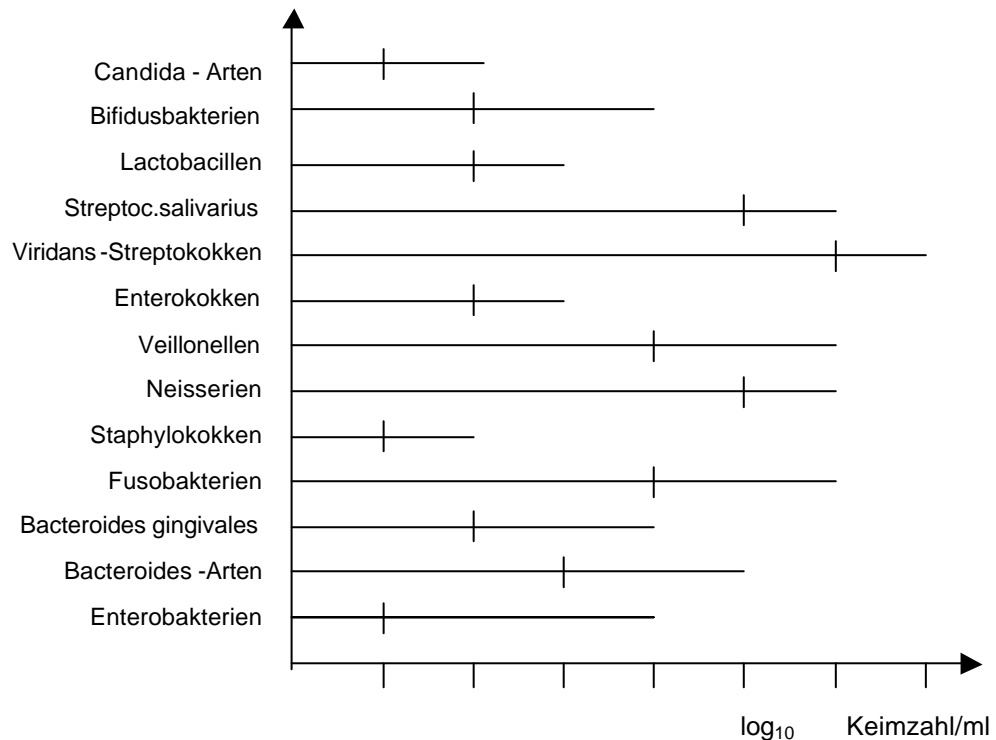


Abb.1: Gesamtbereich des Vorkommens residenter Mikroorganismen in der Mundhöhle mit eingezeichneten logarithmischen Mittelwerten (nach Drasar et al. 1969)

1.2.1. Veränderung des Mundhöhlenbiotops und deren Auswirkungen

Die Besonderheit der Mundhöhle besteht im Vergleich zu anderen episodischen Biotopen darin, dass fast alle entzündlichen und infektiösen Prozesse durch die Vertreter der Standortflora hervorgerufen werden. Durch Nährstoffe, Wärme, Feuchtigkeit und Dunkelheit in der Mundhöhle existiert ein optimales Milieu für die Vermehrung der Mikroorganismen. Krankheitsprozesse begünstigen das Entstehen neuer Räume, die von ganz bestimmten Keimen besiedelt werden (Tab.1). So wird zum Beispiel die kariöse Läsion durch die Proliferation von säuretoleranten Lactobacillen begünstigt. Für die parodontale Tasche hingegen sind obligat anaerobe Spirochäten charakteristisch (Cole u. Eastane 1988).

Tab.1: Veränderung der Mikroflora der Plaque bei Parodontalerkrankungen (nach Slots; Flores -de -Jacobi1987; Pfister et al.1987)

Zustand des Parodonts	Mikroflora der Plaque
gesunde Gingiva	ca.85% grampositive Bakterien, besonders Streptococcus u. Actinomyces spp.
Erkrankung des Parodonts	Erhöhung des Anteils folgender Spezies
Gingivitis	ca .40-45 % gramnegative Bakterien, Bacteroides spp. und Fusobacterium nucleatum
akute nekrotisierende ulzerierende Gingivitis	Anstieg von Bacteroides intermedius, Spirochäten und fusiformen Bakterien
Schwangerschafts-gingivitis	Zunahme von Bacteroides intermedius, B. gingivalis und Capnocytophaga
Parodontitis in akuter Phase	75% gramnegative Bakterien, bes. Bacteroides gingivalis, Fusobacterium nucleatum und Eikenella corrodens, Actinobacillus actinomycetem-comitans
Parodontitis in chronischer Phase	grampositive Kokken- und Stäbchenbakterien
Parodontitis bei Diabetes mellitus	Zunahme gramnegativer Bakterien, bes. Capnocytophaga, Spirochäten und fusiforme Bakterien
juvenile Parodontitis	Zunahme von ca.2/3 gramneg. Bakterien, bes. Actinobacillus actinomycetem –comitans und Capnocytophaga

1.2.2. Infektionsrisiken

Die physiologische Mikroflora der Mundhöhle kann sich bei Erkrankungen oder anderen Einflussfaktoren verändern. Dies wird

besonders bei Patienten mit durch Zytostatikatherapie herabgesetzter Immunabwehr beobachtet. Durch die Anwendung von Mundspüllösungen darf es daher nicht zu einer dauerhaften Störung der oralen Standortflora kommen, d.h. ein Prüfkriterium für die Unbedenklichkeit derartiger Lösungen ist der Einfluss auf die Mundhöhlenflora.

Aber auch im klinisch gesunden Mundhöhlenbiotop können pathogene Keime enthalten sein, die vom Organismus toleriert werden, weil er adaptiert ist, bzw. er befindet sich in der Inkubationsphase oder schon in der Rekonvaleszenzphase (Prickler 1980).

Die Standortflora ist an der Infektionsabwehr des Organismus beteiligt, jedoch können von hier Mikroorganismen endogen in den Körper gelangen bzw. exogen weiterverbreitet werden und somit Ursache nosokomialer Infektionen werden (Kramer et al. 1993). Neben der Kontaktinfektion ist auch eine Infektion durch Schmier-, Staub- und Tröpfcheninfektion möglich (Fuchs u. Fuchs- Schmuck, 1977, Gundermann 1989, Kramer et al. 1993).

Für eine Reihe von Erregern wird ein passageres oder auch längerfristiges Keimträgertum beschrieben.

In zahnärztlichen Einrichtungen besteht auch ein Risiko für HBV-Übertragung, da viele Eingriffe mit Blutungen verbunden sind. Für eine Übertragung reichen schon 0,0004 ml virushaltiges Blut aus, wenn es in die Blutbahn gelangt (Jülich u. Heeg 1990). Auch für HIV Infektion ist ein Risiko bei der zahnärztlichen Behandlung gegeben (CDC 1993).

Für die Wintermonate wird ein gehäuftes Auftreten pathogener Keime in der Mundhöhle beschrieben. Dyrna (1968) fand Diphtheriebakterien bei 8% der Patienten im Winter, dagegen bei nur 0,5 % in den Sommermonaten. Die Infektiosität bei offener Tuberkulose der Atemwege darf auch nicht unterschätzt werden (Daschner 1981, Lebek 1983).

1.2.3. Infektionsgefährdung in der Zahnarztpraxis

Grundsätzlich sind in zahnärztlichen Einrichtungen sowohl die Mitarbeiter (Zahnarzt, Assistenz, Zahntechniker, Reinigungspersonal Apparate-/Servicetechniker) als auch der Patient selbst, nachfolgende Patienten und die Angehörigen dieser Personengruppe gefährdet (Kramer et al. 1993). Bei zahnärztlichen Eingriffen kann es bei lokaler oder systemischer Immunitätsschwäche des Patienten oder wenn die Schleimhaut verletzt wird, zu infektiösen Komplikationen kommen. Die durch höchsttourige Antriebstechnik, Ultraschallzahnsteinentfernung und Arbeiten mit Air-flow entstehenden Aerosole können unterschiedliche Mengen an Bakterien, Pilzen und Viren enthalten. Zum Beispiel können beim Arbeiten mit der Turbine durch den Sprayrückprall etwa 100000 KbE vernebelt werden (Micik et al. 1969). Bei guter Assistenz der Helferin und leistungsstarker Absaugtechnik ist die Keimstreuung reduzierbar, aber nicht vollkommen zu vermeiden (Ludwig et al. 1978).

Zahnärztliche Eingriffe und bestimmte Zahnpflegemaßnahmen sind mit einer hohen Bakteriämie-Inzidenz behaftet (Tab.2), wobei die Bakteriämien ca. 15 min dauern. Bei anhaltender Prädisposition kann dies in etwa 2% zur Endocarditis führen (Rahn 1988).

Tab.2: Häufigkeit von Bakteriämien bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen (Rahn 1988, Horstkotte 1991)

<i>Maßnahme bzw., Eingriff</i>	<i>Häufigkeit in %</i>
Zahnextraktion	Bis 90
Parodontalchirurgische Eingriffe	67
Munddusche	Bis 40
Zahnsteinentfernung	36
Operative Entfernung retinierter Zähne	19
einfache Injektion in die Mundschleimhaut	Ca.10
Wurzelspitzenresektion	Bis 10

Faktoren wie Art, Ort und Dauer des zahnärztlichen Eingriffs, die Mundhygiene und die gesamte parodontale Situation haben einen entscheidenden Einfluss auf die Bakteriämieinzidenz. Diese liegt bei Eingriffen, die den Sulkus gingivae betreffen, bei ca. 60-70 % (Rahn et al. 1994), bei unberührtem Sulcus gingivae dagegen nur bei 10-35%. Auf Grund des Zusammenhangs von zahnärztlich chirurgischen Eingriffen und Bakteriämien empfiehlt sich bei prädisponierten Personen eine Antibiotika-Gabe in Form von Penicillin (Okell u. Elliot 1935; Elliot 1939; Rahn 1989; Schaller 1989; Borea 1990; Horstkotte 1991; Rahn 1991). Nach Görtz (1995) und Overmann (1992) können antiseptische Maßnahmen bei Endocarditispatienten zwar die Antibiotikaphylaxe nicht ersetzen, aber es kann die Bakteriämie reduziert werden, so dass die Kombination beider Maßnahmen als sinnvoll einzustufen ist (Pitten et al.2001).

1.3. Begriffsbestimmung der Antiseptik und antiseptische Indikationen

Auf Grund der wachsenden Problematik der Antibiotikaresistenz erlangt die Antiseptik wachsende Bedeutung. Ausdruck dessen ist sowohl die steigende Anzahl von Publikationen über klinische Studien zur Wirksamkeit der prophylaktischen Anwendung von Antiseptika als auch die Erarbeitung von Prüfanforderungen an Antiseptika, deren europäische Normung erstmals im Dezember 2002 innerhalb der Working Group 1 "Disinfectants and Antiseptics" des entsprechenden CEN-TC zur Diskussion stand. Parallel wird in klinischen Nachschlagewerken zunehmend der Stellenwert der Antiseptik für Prophylaxe und Therapie berücksichtigt. Nicht zuletzt spiegelt sich die Erkenntnis über die wachsende klinische Bedeutung der Antiseptik in der 1991 erfolgten Gründung der Fachkommission Klinische Antiseptik innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene wider. Im Ergebnis wird die Antiseptik klar von der Desinfektion auf der einen Seite und der antimikrobiellen Chemoprophylaxe und Chemotherapie auf der anderen Seite abgegrenzt.

Die moderne Begriffsdefinition der Antiseptik beinhaltet die Anwendung von Antiseptika am Ausgangsort bzw. an der Eintrittspforte einer möglichen Infektion bzw. am Infektionsherd auf der Körperoberfläche (Haut, Schleimhaut, Wunden), in Körperhöhlen und auf chirurgisch freigelegten bzw. eröffneten endosomatischen Arealen mit der prophylaktischen und/oder therapeutischen Zweckbestimmung, einer unerwünschten Kolonisation oder Infektion vorzubeugen bzw. diese zu behandeln. Somit ist jede Anwendung antimikrobiell wirksamer Präparate auf der Körperoberfläche vor diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen, ebenso die Anwendung auf Wunden oder auf eröffneten bzw. durch Punktion

oder Drainage zugänglich gemachten Arealen der Antiseptik zuzuordnen. Deshalb ist auch die Anwendung mikrobiozider Präparate auf der Haut vor Injektion oder vor chirurgischer Durchtrennung als antiseptische Maßnahme anzusehen und wird als Hautantiseptik und nicht mehr als Hautdesinfektion bezeichnet (Kramer et al. 1993; Heeg u. Christiansen 1993, Kramer et al. 2001).

Durch Spülen oder Lutschen mit antimikrobiellen Wirkstoffen wird eine Verminderung der Keimzahl in der Mundhöhle erreicht. Damit soll sowohl der endogenen Infektion als auch der exogenen Keimverbreitung entgegen gewirkt werden. Mit der einmaligen bzw. kurzfristigen Anwendung von Antiseptika soll eine möglichst weitgehende Keimzahlreduzierung für die Dauer des zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffs in der Mundhöhle erreicht werden. Ziel der langfristigen und wiederholten Antiseptik besteht in der Infektionsprophylaxe, z.B. beim Beatmungspatienten.

Die therapeutische Anwendung von Antiseptika erfolgt bei parodontalen Erkrankungen, die durch mikrobiell besiedelte harte und weiche Beläge des Parodonts hervorgerufen werden. Bei der Behandlung der parodontalen Entzündungen hat sich die Anwendung von Antiseptika mit erforderlicher Kausalbehandlung als effizient erwiesen. Da es für die meisten Patienten schwierig ist, ein effizientes Ergebnis bei alleiniger mechanischer Zahnreinigung zu erreichen, ist die Unterstützung in Form von antiseptischen Wirkstoffen gegen Plaque bzw. Bakterien sinnvoll (Hickel 1997). Auch bei eingeschränkter mechanischer Mundhygiene kann man auf antibakterielle Mundspüllösungen zurückgreifen. Storhaug benennt folgenden Personenkreis (1977):

- 1) Geistig Behinderte, darunter auch psychiatrische und senile Patienten

- 2) Drogen- und Alkoholabhängige
- 3) Behinderte und chronisch Kranke, wie z.B. bei Hämophilie, bei zerebralen Schädigungen, Epilepsie, Rheuma, bettlägerige Patienten, Patienten während Schienung (intermaxilläre Fixation) nach Kieferbrüchen, nach oral- oder parodontalchirurgischen Eingriffen
- 4) sehr junge und sehr alte Patienten, die sich nicht ausreichend selbst um ihre Gesundheit kümmern können
- 5) Patienten mit Entwicklungsstörungen der Zähne, wie z.B. Amelogenesis imperfecta oder Dentinogenesis imperfecta

Bei einer guten Mundhygiene wird die größte Plaque mechanisch reduziert und in Kombination mit chemischer Mundhygiene werden nach Brex (1997) die besten Ergebnisse erzielt.

Durch die schon vorab erwähnte Zielsetzung der Antiseptik ergeben sich nach Bansemir et al. (1993) folgende Indikationen, die in einem Leitlinienentwurf der Fachkommission Klinische Antiseptik präzisiert wurden (Pitten et al. 2001):

- Reduktion der Bakteriämierate bei zahnärztlichen Eingriffen
- Reduktion postoperativer Komplikationen nach Mundhöhleneingriffen
- Gingivitis- und Parodontitisprophylaxe
- Kariesprophylaxe
- Reduktion der Entstehung infektiöser Aerosole bei der zahnärztlichen Behandlung
- Wurzelkanalantiseptik
- Schleimhautantiseptik vor intraoraler Anästhesie
- Verbesserung der Mundhöhlenhygiene bei immunsupprimierten Patienten

- Prophylaxe und Therapie bei chemo- oder radiotherapieinduzierter Mukositis
- Mundhöhlenpflege bei Beatmungspatienten
- Verbesserung der Mundhöhlenhygiene bei Behinderten und hochbetagten Menschen.

Mundhöhlenpflege beim Beatmungspatienten

Zur Herabsetzung der endogenen Infektionsgefährdung wird bei infektionsgefährdeten hospitalisierten Patienten mittels eines mit einem Antiseptikum getränkten Tupfers die Mundhöhle gereinigt. Ein besonderes Problem stellt der Beatmungspatient dar. Durch die geschwächte Immunabwehr, systemische Antibiotikagaben und sistierenden Speichelfluss kommt es zur Störung der physiologischen Standortflora. Der täglich produzierte Speichel, der eigentlich für das Einspeicheln der Nahrung verantwortlich ist, wird lediglich verschluckt. Die rasche Besiedlung der Mundschleimhaut mit Pilzen und Bakterien fördert das Wachstum von pathogenen Keimen und somit das Entstehen von Infektionen. Dadurch, dass der beatmete Patient die Nahrung nicht per os zu sich nehmen kann, werden auch gelegentlich Entzündungen der Speicheldrüsen, insbesondere der Parotis beschrieben. Trotz geblockter Tuben kommt es durch Mikroaspirationen zur Passage von Sekret über die Trachea in die Lunge. Somit ist nicht auszuschließen, dass es auch bei intratrachealer Intubation zu nosokomialen Infektionen kommen kann (Welte 1997). Insofern überrascht es nicht, dass allein durch antiseptische Mundhöhlenspülungen die Pneumonierate beim Beatmungspatienten signifikant reduziert werden konnte (de Riso et al.1996).

Malignompatienten mit Zytostatikatherapie bzw. Bestrahlung, sowie Patienten mit Granulozytopenie bzw. Agranulozytose sind besonders infektionsgefährdet, da die körpereigene Abwehr stark geschwächt ist. Das hohe Infektionsrisiko wird durch zytostatikabedingte Schleimhautveränderungen, gestörte Kolonisations-, Adhärenz-, und Aggregationsbedingungen in der Mundhöhle, sowie durch beeinträchtigte Immunmechanismen bestimmt (Lockhart 1979). Bei Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich oder Zytostatikatherapie kann es zu schweren Entzündungen, Mukositis, kariesähnlichen Destruktionen der Zahnhartsubstanzen und ggf. Sepsis kommen (Exner et al. 1990; Prickler et al. 1990; Rahn 1995). Der oralen Dysbiose kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu, obwohl die strahlenbedingte Mukositis ein multifaktorielles Geschehen darstellt (Rahn et al. 1996; Gaa 1998). Sie kann durch Anwendung von PVP-Iod reduziert werden (Rahn 1995). Neben der antiseptischen Mundspülung umfasst die Infektionsprophylaxe die zahnärztliche Untersuchung vor Beginn einer aggressiven Krebstherapie mit professioneller Zahnreinigung, Sanierung kariöser Läsionen, bei herausnehmbarem Zahnersatz dessen Reinigung und Desinfektion, sowie die Behandlung von Entzündungen am Periodontium (Lindquist et al. 1978; Hickey et al. 1982; Kramer et al. 1993).

Antiseptische Maßnahmen bei versehentlicher Kontamination der Mundhöhle

Nach Bansemir et al. (1993) wird bei versehentlicher Kontamination mit infektiösem Material empfohlen, sofort das aufgenommene Material vollständig auszuspeien. Nach ggf. initialen Ausspülen mit Wasser empfiehlt sich eine mehrfache kurze Spülung mit 80%

Ethanol, der jeweils nach etwa 30 s wieder ausgespiesen wird.

Kariesprophylaxe, Propylaxe von Parodontopathien und Plaquehemmung

Die mikrobielle Plaque ist nach Waerhaug (1978) der wichtigste ätiologische Faktor bei der Entstehung von Karies und Parodontopathien. Der Ansatz für die Prophylaxe liegt somit in einer effektiven Plaquereduzierung, die in Ergänzung zur mechanischen Zahnreinigung durch antiseptische Mundspülungen unterstützt werden kann. Durch Antiseptika (z. B. Chlorhexidin) ist es möglich, die Plaquebildung und damit auch die destruktiven Prozesse der Zahnhartsubstanz (Karies) und am Zahnhalteapparat (Parodontopathien) zu minimieren. Die gegenwärtigen Untersuchungsergebnisse sind jedoch nicht einheitlich, so dass geschlussfolgert werden kann, dass Antiseptika in der Mundhöhle allenfalls unterstützend wirken können, da zur Reduktion der Keime auch eine Änderung von bestimmten Verhaltens- und Ernährungsgewohnheiten erfolgen muss.

In der Gravidität ist es möglich, dass durch ein Abfallen des pH-Wertes des Speichels in einen leicht sauren Bereich die Gefahr der Demineralisierung des Zahnschmelzes steigt. Die erhöhte Viskosität des Speichels ist nach Prickler (1980) als eine Ursache des verstärkten Auftretens von Karies während der Schwangerschaft anzusehen, so dass in diesem Fall auf eine verstärkte mechanische Reinigung und Unterstützung mit antimikrobiellen Substanzen Wert gelegt werden sollte.

Bei Kindern mit erhöhter Kariesanfälligkeit konnte mit alleiniger mechanischer Zahnreinigung und Fluoridgabe kein ausreichender Kariesschutz erzielt werden, so dass auch hier auf Antiseptika zurückgegriffen wurde (Brathall et al. 1995; Splieth et al. 1999; Twetman et al. 1999; Emilson et al. 1999).

Teilprothesen und Totalprothesen sind häufig mikrobiell kontaminiert. Durch schlecht sitzende Prothesen entstehen Ulzera, die oft mit *Candida* spp. kolonisiert werden (Exner et al. 1990, Kramer et al. 1993). Eine pilzinfizierte Prothese findet nach Meinung von Rieth (1982) als Quelle ständiger Reinfektion bei *Candida*-Befall in der Mundhöhle zu wenig Beachtung.

Wurzelkanalantiseptik

Das Ziel der antiseptischen Wurzelkanalspülung besteht in der Keimzahlreduktion bzw. in der Keimeliminierung. Es werden verschiedene Spülungen eingesetzt, wie zum Beispiel Wasserstoffperoxid, Chlorhexidin oder Natriumhypochlorit. Letzteres ist aufgrund der proteolytischen Eigenschaften als Mittel der Wahl anzusehen. Gleiche Wirkung erzielt man mit einer temporären Wurzelfüllung aus Calciumhydroxid, da hier die antimikrobielle Wirkung durch den hohen pH-Wert erzielt wird.

Antiseptische Maßnahmen vor Injektionen

Die Notwendigkeit einer Antiseptik vor Injektion in die Schleimhaut ist umstritten. Sie reicht von Ablehnung bis zu strikter Forderung. Bei Infiltrations-, Leitungs- oder intraligamentaler Anästhesie weist Gräf (1965, 1990) darauf hin, dass ohne vorherige Antiseptik mit dem

Einstich in den Sulcus ca. 1000-2000 Keime verschleppt werden. Nach Sonnenburg und Skusa (1984) wird eine Applikation von Antiseptika auf die Mundhöhlenschleimhaut empfohlen, da dadurch eine Keimzahlreduzierung um bis zu 97% erreicht wurde. Ursache des hygienischen Risikos nach Applikation eines Lokalanästhetikums ist die damit verbundene Vasokonstriktion. Sie führt zu lokal verminderter Stoffwechselfähigkeit sowie zur Beeinträchtigung der nervalen Regulation und von lokalen Abwehrmechanismen (Kramer et al. 1990). Auch wenn die epidemiologische Evidenz vermutlich nicht zu erbringen ist, empfiehlt sich auf Grund des mit der Injektion verbundenen Keimtransfers ins Gewebe die Antiseptik als lokal wirksame Präventivmaßnahme. Nach Pitten et al. (1999,2001) kann je nach Verfahren und Antiseptikum eine Keimreduktion von 1,5- 2,5lg-Stufen erreicht werden.

Prä- und postoperative Schleimhautantiseptik

Bei planbaren operativen Eingriffen gewinnt die Antiseptik zur Infektionsprophylaxe zunehmend an Bedeutung. Es ist nachgewiesen, dass durch antiseptische Mundspülungen vor dem operativen Eingriff bis hin zur Nahtentfernung Komplikationen der Wundheilung und der damit verbundenen Schmerzen minimiert werden konnten (Exner et al.1988). Eine präoperative Antiseptik führt grundsätzlich zur Verminderung der Keimdichte im Operationsgebiet. Chlorhexidin und phenolhaltige Kombinationspräparate (Listerine) haben sich als effektiv erwiesen (Sanz 1989; Zambon et al. 1989; Berwick u. Lessin 1990; Topoll 1990). Aufgrund der zahnärztlichen Sorgfaltspflicht ist es zusätzlich vor operativen Eingriffen notwendig, eine umfangreiche

Kariestherapie, professionelle Zahnreinigung und die Beseitigung von Gingivitiden bzw. aktiven parodontalen Taschen durchzuführen, um Keimreservoirs zu minimieren. Durch Motivation und Instruktion zum Zahnpflegezustand des Patienten ist es möglich, die Erregerbelastung noch weiter zu reduzieren. Durch die Summe dieser Maßnahmen ist es möglich, Voraussetzungen für eine gute Wundheilung zu schaffen.

Antiseptische Mundspülung bei Kieferfrakturen mit intermaxillärer Immobilisation

Zur mechanischen Zahn- und Mundhygiene bei Patienten mit intermaxillärer Immobilisation sind mehrmals täglich antiseptische Mundspülungen durchzuführen. Bei offenen Frakturen und zusätzlichen Weichteilverletzungen besteht erhöhte Infektionsgefahr. Dem Risiko von Weichteilinfektionen und Bruchspaltosteomyelitiden ist durch Antiseptik bei Mittelgesichtsfrakturen und Unterkieferfrakturen mit perimandibulärer Drahtumschlingung zu begegnen (Kramer et al. 1993). Die mechanische Reinigung kann durch apparative Mundspraybehandlung noch unterstützt werden. Nach abgeschlossener stationärer Behandlung sollte der Patient die antiseptischen Mundspülungen in der Häuslichkeit fortsetzen und bei ärztlichen Kontrollen eine professionelle Zahnreinigung vorgenommen werden (Kramer et al. 1990).

Antiseptik vor, während und nach zahnärztlicher Behandlung

Auf Grund der hohen Bakteriämie-Inzidenz bei zahnärztlichen Eingriffen erscheint die Antiseptik sinnvoll, wobei sie sich vor allem

gegen Streptokokken richten muss.

Des Weiteren wird durch antiseptische Mundspülungen die Keimemission bei zahnärztlichen Behandlungen (Arbeiten mit Ultraschallinstrumenten, Präparation und Kariesentfernung mit höchsttourigen Instrumenten) herabgesetzt (Mohammed et al. 1964; Hingst 1984). Deshalb wird die antiseptische Mundspülung vor, während und eventuell auch nach der zahnärztlichen Behandlung empfohlen (Earnest et al. 1991; Vacher et al.1996) und ist in den „Clinical Guideline for Infection Control in Dental Education Institutions“ der USA enthalten (N: N.1991). Zusätzlich kann die Keimemission durch Arbeiten mit niedrigen Drehzahlen, Absaugen durch die Assistenz, Lasereinsatz (Franetzki 1990) und Kofferdam reduziert werden. Bei der initialen Spülung sollte der Patient mit einer Flüssigkeitsmenge (ca. 20 ml) für etwa 30 s die antiseptische Mundspüllösung in der Mundhöhle gründlich hin und her bewegen und sie danach abschließend ausspeien. Für Patienten, für die vor dem zahnärztlichen Eingriff keine Möglichkeit der Zahn- und Mundhygiene bestand, ist es von Vorteil, über einen separaten Mundhygieneraum zu verfügen (Neumann und Kramer 1990).

Mundhöhlenhygiene bei alten Menschen

Durch hohes Alter, körperliche oder geistige Behinderung ist oft eine regelmäßige mechanische Plaqueentfernung nicht zu erreichen. Hier kann die Anwendung von antiseptischen Mundspüllösungen indiziert sein. Christie (1998) empfiehlt regelmäßige Chlorhexidin-Mundspülungen, wobei Vorteile und Risiken sorgfältig abgewogen werden müssen.

1.4. Anforderungen an die Verträglichkeit von Mundspüllösungen

Zur Antiseptik der Mundschleimhaut müssen im Gegensatz zur Haut einige Besonderheiten beachtet werden z.B. erhöhte Resorption, Risiko der Zahnverfärbung, höhere Empfindlichkeit, Verdünnungs- und Spüleffekt des Speichels. So sollte der Chlorhexidingehalt in Mundspüllösungen 0,1% bis 0,2% wegen der Verfärbungsgefahr der Zähne nicht überschreiten. Bei Fluoridspülungen sollte der Fluoridgehalt 0,02% bis 0,2% betragen (Splieth et al. 2000).

Bei Kombination verschiedener Wirkstoffe ist zu beachten, dass sich dadurch nicht zwangsläufig die lokale Verträglichkeit erhöht, sondern sogar verschlechtern kann. (Kramer et al. 1998).

Als Fazit ergeben sich folgende Anforderungen an eine antiseptische Mundsspüllösung:

- Grundvoraussetzung ist die ausreichende antibakterielle Wirksamkeit (Hickel 1997) (Keimzahlreduktion im quantitativen Suspensionstest ohne Belastung = 5lg, mit Belastung = 3lg, Kramer 1999). Ein wichtiger Anspruch an eine antimikrobiell wirksame Mundspüllösung ist dabei, dass es trotz des ständigen Speichelflusses und Einflüssen von Speichelbestandteilen zur ausreichenden Wirkungsentfaltung kommt. (Schröder 1990).
- Ein zusätzlicher wichtiger Aspekt ist die Substantivität. Dadurch soll erreicht werden, dass die Verweildauer des Wirkstoffs in der Mundhöhle und die damit verbundene Wirkung im Oralraum in antibakteriell wirksamer Konzentration von relativ langer Zeitdauer ist. Es muss also eine ausreichende Retention in der Mundhöhle und eine gute Adhäsion an der oralen Oberfläche erreicht werden (Neutschil et al. 1997).

- Lokale Verträglichkeit ohne toxische Nebenwirkungen wie Geschmacksirritation, Verfärbungen an Zähnen oder Beeinträchtigung des Geschmacksempfindens, fehlende Sensibilisierungspotenz, keine Gefährdung durch anaphylaktische Reaktionen, fehlende carcinogene Gefährdung und fehlende Resorptionstoxizität sind weitere Anforderungen.
- Wichtig ist außerdem, dass keine anhaltende Störung des ökologischen Gleichgewichts der Mundhöhle verursacht wird (Brecx 1997).
- Schließlich müssen Mundspüllösungen einfach zu handhaben sein, um eine gute Compliance am Patienten zu erreichen.
- Für den Verbraucher ist ferner ein guter Geschmack von Bedeutung.
- Auch das Verhältnis von Kosten und Nutzen muss angemessen sein.

1.4.1. Nebenwirkungen von Mundspüllösungen

In der Literatur sind zu Nebenwirkungen von Mundspüllösungen kaum Aussagen zu finden. Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen bei Chlorhexamed sind Verfärbungen an den Zähnen und an der Zunge, Verfärbungen an zahnfarbenen Restaurationen sowie vermehrte Zahnsteinbildung (Bengel 1991; Arnold et al. 1994). Verfärbungen sind auch für Meridol beschrieben, jedoch in einem wesentlich geringeren Ausmaß als für Chlorhexamed (Schreil 1991; Brecx et al. 1993). Oft wurden bei Chlorhexidinanwendung auch Schleimhautdesquamationen und Geschmacksirritationen beobachtet (Löe et al. 1976; Mandel 1988; Gjermo 1989; Addy et al. 1991, 1995). Nach Absetzen der antiseptischen Mundspüllösungen waren diese Nebenwirkungen

reversibel und die Verfärbungen sind mittels professioneller Zahnreinigung zu beseitigen. Bei sehr sensiblen Patienten ist beobachtet worden, dass bei längerer Anwendung von Chlorhexamed die Speisen bei Nahrungsverzehr den Geschmack des Chlorhexameds annehmen können. Die Empfindung von süß und salzig kann ebenfalls gestört sein (Lang 1988; Gjermo 1989). Daher ist die Verordnung bei Personen, die mit dem Verkosten von Speisen zu tun haben, abzuwägen. In vivo und in vitro ist Chlorhexamed in der Lage, leicht Lebensmittelfarbstoffe und Chromogene zu binden (Addy et al. 1994). Andererseits gibt es für Chlorhexidin Untersuchungen, dass auch bei zweijähriger Anwendung keine lokalen Schäden verursacht wurden (Rindom-Schiött et al. 1976). Trotzdem wird die Anwendung von Chlorhexidin nur für begrenzte Zeiträume (= 2 Wochen Daueranwendung) empfohlen und Kowolik (1994) empfiehlt Chlorhexidin nur als Therapeutikum und nicht als Prophylaktikum. Dieser Aspekt widerspricht einer täglichen Anwendung (Rushton 1977; Axelson et al. 1987; Albandar 1994). In der Literatur wird die Neurotoxizität für das Auge und Innenohr erwähnt (Aursnes 1981; Olson et al. 1984). Die Verwendung im Mittelohrbereich führte zu Balancestörungen und Taubheit (Rushton 1977). Systemische Nebenwirkungen sind in klinischen Langzeitstudien bisher nicht beobachtet worden (Rushton 1977). Eine verzögerte Wundheilung ist bei Ratten auf Grund tierexperimenteller Befunde an Knochen- und Schleimhautwunden konzentrationsabhängig beobachtet worden (Bassetti et al. 1980). Wichtig ist, dass das Wirkprinzip des Chlorhexameds auch andere Zellen der Mundhöhle, wie Epithelzellen oder Fibroblasten, beeinflusst (Andus et al. 1992; Cline et al. 1992; Pucher et al. 1992).

Als Nebenwirkung für Listerine beschreiben Addy et al. (1991), dass gelegentlich Erosionen aufgetreten sind. Der unangenehme und vor

allem scharfe Geschmack beeinflusst die Compliance negativ. In der Literatur werden auch bei Langzeitanwendungen keine Zahnverfärbungen beschrieben. Irritationen der Mundschleimhaut sowie Veränderungen des Geschmacksempfindens sind nicht bekannt.

Wie schon eingangs erwähnt, sind für Meridol kaum Nebenwirkungen relevant (Schreil 1991).

1.4.2. Prüfanforderungen an Mundspüllösungen vor ihrer Markteinführung

Hierzu von uns an Hersteller gerichtete Anfragen blieben Bemerkenswerterweise unbeantwortet (Antwortschreiben sind im Anhang beigefügt). Da es sich bei den für die Studie ausgewählten Produkten nur bei Chlorhexamed um ein Arzneimittel handelt, gehen wir davon aus, dass für die übrigen Produkte nur die Anforderungen der Kosmetikprodukteverordnung eingehalten werden. Laut Kosmetik-Verordnung müssen die Hersteller keinen Positivnachweis erbringen, d.h. „Klinisch getestet“ ist nicht gleichzusetzen mit einer nachgewiesenen Wirkung, sondern bedeutet nur, dass die Produkte an einer Klinik getestet wurden. In gleicher Weise können die Zutaten wie Farbstoffe, Geschmackskorrigentien und andere beliebig zugemischt werden, solange das Produkt dem Menschen nicht schadet. Gemäß Kosmetik-Verordnung, zuletzt geändert durch die 28. Verordnung vom 24.06.2000 (BGBl S.3773), und europäischer Kosmetikdirektive dienen kosmetische Mittel der Beibehaltung des guten Zustands, der Schutzfunktion, dem Reinigen, Parfümieren, der Beeinflussung von Körpergerüchen sowie der Veränderung des äußeren Erscheinungsbildes (Schröder

1999).

Anlage 1 der Kosmetik-Produkte-Verordnung enthält eine Liste von Stoffen, die von den Herstellern nicht verwendet werden dürfen (sog. Negativliste). Diese Stoffe dürfen jedoch als Hilfsstoffe eingesetzt werden, sofern sie aus dem kosmetischen Mittel vollständig oder soweit entfernt werden, dass sie darin nur als technisch unvermeidbare und technologisch unwirksame Reste in gesundheitlich unbedenklichen Anteilen enthalten sind. §2 beschreibt die eingeschränkt zugelassenen Stoffe, die unter Einhaltung der angegebenen Einschränkungen und sonstigen Bedingungen verwendet werden dürfen (z. B. Fluoridgehalt bis 0,15%, Alkoholgehalt bis 30%). § 3 legt die verwendeten Farbstoffe und Konservierungsmittel fest. Mengenangaben sind freiwillig, da die Höchstmengen in den Anlagen zu den Paragraphen definiert sind. Des Weiteren umfasst die Verordnung Angaben zum Schutz der Gesundheit und legt die Kennzeichnung der Inhaltsstoffe auf der Verpackung bzw. die Kennzeichnung nach der international einheitlichen Regelung der International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI) fest.

Die Bestandteile sind in abnehmender Reihenfolge ihres Gewichtes zum Zeitpunkt der Herstellung des kosmetischen Mittels anzugeben. Somit ergibt sich auch für die von uns getesteten Mundspüllösungen nach § 5 die Mitteilungs- und Berichtspflicht. Diese beinhaltet, dass die Produktangaben für die Überwachungsbehörden zur ständigen Verfügung zu halten sind, aus denen folgende Sachverhalte hervorgehen müssen:

1. Mindesthaltbarkeitsdatum
2. Liste über die quantitative und qualitative Zusammensetzung
3. Verwendungszweck
4. Sicherheitsbewertung

5. Herstellungsweise gemäß Kosmetik –GMP (Good Manufacturing Practice)
6. Nachweis für die ausgelobte Wirkung

Das von uns getestete Chlorhexamed fällt wie schon eingangs erwähnt unter das Arzneimittelgesetz. Der Zweck des Gesetzes liegt im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung, insbesondere der Gewährleistung ihrer Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. § 2 des Gesetzes definiert den Begriff des Arzneimittels. Demzufolge sind Arzneimittel dazu bestimmt, durch ihre Anwendung am oder im menschlichen Körper Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu lindern, zu heilen, zu verhüten oder zu erkennen. Die Zulassung erfolgt über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Dieses muss überzeugt werden, dass die therapeutische Wirkung ausreichend ist und es als medizinisch indiziertes Arzneimittel eingesetzt werden kann.

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Material und Methode

2.1.1. Prüfsubstanzen

Chlorhexamed Fluid 0, 1%:

Ch.-B. 0265G (GSK Consumer Healthcare GmbH & Co Kg)

Prüfkonzentrationen unverdünnt (=Anwendungskonzentration), 10%,
1%; 0,1 %

Tab. 3: Zusammensetzung von Chlorhexamed Fluid 0,1%

Inhaltsstoffe	Funktion
Chlorhexidindigluconat	Antiseptischer Wirkstoff (0,1g Chlorhexidingluconat)
Glycerol	Lösungsmittel/ Konservierungsmittel
Ethanol	Lösungsmittel
Macrogol-Glycerolhydroxistearat	Emulgator*
Aromastoffe	Geschmackskorrigentien
Cochenillerot A(E124)	Farbstoff
Wasser	Lösungsmittel
*Emulgatoren senken die Oberflächenspannung der Lösung, dadurch kommt es zur besseren Benetzung der Schleimhaut.	

Deklarierte Indikationen:

- Keimzahlverminderung im Mundraum
- Vorübergehende unterstützende Therapie zur mechanischen Reinigung bei bakteriell bedingten Entzündungen des Zahnfleisches und der Mundschleimhaut
- bei eingeschränkter Mundhygienefähigkeit

Listerine

Lot 91970L; 07-360-13 (Warner- Lambert Consume)

Prüfkonzentrationen unverdünnt (=Anwendungskonzentration), 10%, 1%, 0,1%

Tab. 4: Zusammensetzung von Listerine

Wirkstoffe	Funktion
Eukalyptol, Menthol, Thymol	antiseptische Wirkstoffe
Methylsalicylat	antimikrobieller Wirkstoff
Wasser(INCI: Aqua)	Lösungsmittel
Alkohol	Lösungsmittel
Sorbitol	Süßstoff
Poloxamer 407	Lösungsvermittler
Benzoessäure (INCI: Benzoic acid)	pH-Regulator Konservierungsmittel
Natrium Benzoat (INCI: Sodium benzoate)	pH-Regulator Konservierungsmittel
Saccharinnatrium (INCI: Sodium saccharin)	Süßstoff
Aroma	Geschmacksstoffe
CI 42053	Farbstoff

Deklarierte Indikationen :

- Ergänzung der täglichen Mundhygiene
- Mundgeruch
- Parodontoseschutz

Colgate total (GLA 348)

Prüfkonzentrationen unverdünnt (=Anwendungskonzentration), 10%,
1%, 0,1%

Tab. 5: Zusammensetzung von Colgate total

Wirkstoffe	Funktion
Triclosan	Antiseptischer Wirkstoff
Natriumfluorid	Wirkstoff
Natriumlaurylsulfat	Emulgator
Natrium- methyl - cocoyl taurat	Emulgator
Natriumsaccharinat	Süßstoff/ Geschmackskorrigentien
Natriumhydroxid	pH- Einstellung
Wasser	Lösungsmittel
Sorbitol	Süßstoff
PVM/MA Copolymer	Verstärkung vom Wirkstoff
Dinatriumphosphat	pH- Puffer
Aroma	Geschmackskorrigentien
Glycerin	Lösungsmittel
Ethanol	Lösungsmittel
Wasser	Lösungsmittel
CI 42090	Farbstoff

Deklarierte Indikationen:

- Unterstützung bei Parodontalerkrankungen
- Ergänzung der täglichen Mundhygiene
- Karies-, Plaque-, Zahnsteinschutz

Meridol

Art. Nr. 13380 (Gaba GmbH Lörrach)

Prüfkonzentration unverdünnt (=Anwendungskonzentration) 10%,
1%, 0,1%

Tab. 6: Zusammensetzung von Meridol

Wirkstoffe	Funktion
Olafluor	antiseptischer Wirkstoff
Zinnfluorid	antiseptischer Wirkstoff
PVP	Stabilisator(Polyvinylpyrrolidon)
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	Emulgator
Aqua	Lösungsmittel
Aroma	Geschmack
Xylitol	Süßstoff
Sodium Sacharin	Süßstoff
CI 42051	Farbstoff Ariavitblau

Deklarierte Indikationen:

- bei erschwerter Mundhygiene bei Behinderung und Alter sowie Mundtrockenheit
- bei erschwerter Mundhygiene nach zahnärztlichen Eingriffen
- bei erschwerter Mundhygiene durch das Tragen von orthodontischen Apparaturen, abnehmbaren Teilprothesen, festsitzenden Brücken, Implantaten und Schienen
- zur Unterstützung bei Parodontalbehandlungen
- wenn keine Möglichkeit der mechanischen Plaquebeseitigung besteht

Ringerlösung DAB 7 Braun (= Kontrolle)

(B. Braun Melsungen AG)

2.1.2. Verwendete Chemikalien

- MEM-Earle (500ml von Biochrom mit 0,85g/l NaHCO₃ und 1 Ampulle lyophilisiertes Glutamin (wird im Labor zugegeben))
- Jungrinderserum (Biochrom KG)
- Antibiotikallösung (Biochrom AG)
- Sterilisiertes destilliertes Wasser
- Ethanol (Laborchemie Apolda und J.T. Baker)
- Häkalaun, Merck
- Zellzuchtmedium für die Explantate (50% MEM-EARLE, 50% Jungrinderserum, 1% Antibiotikum)

2.1.3. Geräte, Materialien und Nährmedium

- Ether DAB 10, Aug. Herdinger GmbH
- CO₂-Inkubator (nunc CNW 300 TvBA)
- Reinraumwerkbank mit horizontaler Luftströmung (MLW)
- Mikroskop (Televal 31, Carl Zeiss)
- Stereomikroskop (Stemi 2000-C, Carl Zeiss)
- Feinwaage (Sartorius)
- Heißluftsterilisator (WST 5010, MLW)
- Diverses Laborgeschirr für Zellzucht (kleine Bechergläser, kleine Petrischalen, Fortuna Sicherheitspipetten)): siehe Lindl T und Bauer J: Zell- und Gewebekultur, Fischer, Jena, 1994
- 24-well-Kulturschalen (Costar®, Art.-Nr. 3524)

2.2. Versuchsdurchführung

Für die Versuchsreihen wurde Peritonealgewebe von neonatalen Ratten (Inzucht Lew 1 A) eingesetzt und nach Exposition gegenüber den zu untersuchenden Mundspüllösungen kultiviert. Die neonatalen Ratten wurden von der Abteilung Versuchstier- Kunde, Institut für Pathophysiologie Karlsburg, zur Verfügung gestellt.

Nach Einschläferung der Tiere mit Ether wird die Bauchdecke der Tiere eröffnet und die entsprechende Mundspüllösung bzw. Ringerlösung (Kontrolle) auf das freipräparierte Peritoneum gegeben. Nach der jeweiligen Expositionsdauer von 1 min, 10 min bzw. 30 min wird dreimal mit 0,5 ml Ringer-Lösung gespült und unter antiseptischen Bedingungen bei gewebeschonender Präparation das Peritoneum entnommen. Dazu wird das Peritoneum mit steriler Pinzette vorsichtig angehoben und zentral ein 1cm x 1cm großes Stück herausgetrennt. Dieses Gewebestück wird nochmals dreimal mit Ringerlösung, die sich in drei Petrischalen befindet, gespült.

Auf einer autoklavierten Kunststoffunterlage (PVC) wird 1 Tropfen Ringerlösung aufgetragen. Dann erfolgt mittels Skalpell die Herstellung von 1mm x 1mm großen Gewebestücken. Diese werden im Zellzuchtmedium zwischen gelagert, bis alle Explantate hergestellt sind.

Die Dicke ist abhängig vom Ausgangsgewebe. Die Kultivierung der Explantate erfolgt in 24-well-Kulturschalen. Dabei werden in jede Vertiefung der Kulturschale zwei Tropfen Medium gegeben und anschließend das Gewebestück zentral positioniert. Dann wird nochmals vorsichtig ein Tropfen Zellzuchtmedium zugegeben. Nach 24-stündiger Inkubation bei 37 °C in einer Gasatmosphäre von 95% Luft und 5% CO₂ werden 0,2ml Medium pro Gewebestück hinzu gegeben. Zu diesem Zeitpunkt haften bereits die ersten Explantate fest am Kulturgefäßboden und die ersten Zellen sind schon

ausgewachsen. Am 3., 5. und 7. Tag werden noch einmal 0,2 ml Zellzuchtmedium hinzu gegeben. Am 10. Tag werden die kultivierten Explantate einmal mit 0,5ml Ringer-Lösung je well gespült. Die ausgewachsenen Zellen werden anschließend 10 min mit absoluten Ethanol fixiert und zweimal mit destilliertem Wasser gespült. Nach dem Trocknen wird 5min mit Hämalaun gefärbt.

Die Auswachszone der Explantate wird über untergelegtem Millimeterpapier bei 10facher Vergrößerung mit einem Stereomikroskop ermittelt, indem die von den Zellen bewachsene Fläche ausgezählt wird. Die Wachstumsfläche (mm²) wird pro mm² Ausgangsfläche berechnet. Als Vergleichsstandard (Kontrolle) dienen die in gleicher Weise mit Ringerlösung behandelten Gewebe. Bewertet werden:

$$\text{Explantationsrate (\%)} = \frac{\text{Zahl der behandelten Explantate mit Wachstum}}{\text{Zahl der Kontroll - Explantate mit Wachstum}} \cdot 100$$

$$\text{Wachstumsrate (\%)} = \frac{\text{Zellwachstumsfläche aus behandelten Explantaten}}{\text{Zellwachstumsfläche aus Kontroll - Explantaten}} \cdot 100$$

Aufbereitung des Laborgeschirrs für die Zellzucht

Die Aufbereitung erfolgt in folgenden Teilschritten:

- Gebrauchte Glaswaren mit Leitungswasser abspülen und bis zur Reinigung in destilliertem Wasser lagern
- Reinigung in heißem Wasser mit Zusatz von Fit (1ml auf 5 l heißes Wasser)
- je 3 mal abwechselnd in kaltem und warmen Wasser nach spülen
- 2 mal mit destilliertem Wasser nachspülen

- bei 160 °C etwa 2 h im Heißluftschrank trocknen
- Gefäße mit Alu-Folie abdecken oder darin einwickeln und Sterilisation im Heißluftsterilisator für 30 min bei 180 °C, anschließend geschlossene Lagerung unter aseptischen Bedingungen

2.3. Statistische Methoden

Durch das Studiendesign und den Stichprobenumfang wurde die Anwendung varianzanalytischer Methoden bei der Auswertung ermöglicht. Das Problem der Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit bei Durchführung multipler Tests zum Vergleich zweier Stichproben wurde vermieden, da in einer Varianzanalyse erstens die Wirkung mehrerer Einflussfaktoren überprüft werden kann und zweitens Post-Hoc-Tests zur Anwendung kommen können.

In den folgenden Abschnitten wird auf den Inhalt der Hypothesen näher eingegangen. Es werden außerdem die angewendeten Methoden zur Überprüfung der verschiedenen Hypothesen präzisiert.

Hypothese A

Es gibt Unterschiede zwischen den verschiedenen Mundspüllösungen.

Dabei werden die Unterschiede für jede Konzentration (Prüfkonzentration unverdünnt = Anwendungskonzentration, 10%, 1% und 0,1%) und für jede Zeit (1 min, 10 min, 30 min) separat ermittelt. Die einzelnen Hypothesen werden entsprechend mit A11 -

A13 für Konzentration = 100% und Zeit = 1 min, 10 min, 30 min, A21 - A23 für Konzentration = 10% und Zeit = 1 min, 10 min, 30 min, A31 - A33 für Konzentration = 1% und Zeit = 1 min, 10 min, 30 min, A41 - A43 für Konzentration = 0,1% und Zeit = 1 min, 10 min, 30 min bezeichnet.

Eine Hypothese A11 - A43 wird statistisch wie folgt überprüft:

In einer Varianzanalyse mit dem Faktor „Mundspüllösung“ auf 4 Stufen (Chlorhexamed, Colgate, Listerine und Meridol) wird folgende Nullhypothese überprüft:

Es gibt keinen Unterschied zwischen den Stufen des Faktors „Mundspüllösung“.

Zu erwarten ist, dass alle Mundspüllösungen sowohl in unterschiedlichen Konzentrationen als auch bei unterschiedlichen Anwendungszeiten unbedenklich in der Anwendung sind.

Intravergleich

Hypothese B

Die Wirkung einer Mundspüllösung ist abhängig von der Konzentration und der Zeit. Der Effekt des einen Faktors kann durch den anderen Faktor modifiziert werden (Wechselwirkung).

Diese Abhängigkeiten werden für jede Mundspüllösung separat ermittelt. Die einzelnen Hypothesen werden entsprechend mit B1 - B4 (Chlorhexamed, Colgate, Listerine, Meridol) bezeichnet.

Eine Hypothese B1 - B4 wird statistisch wie folgt überprüft:

In einer Varianzanalyse mit den Faktoren „Konzentration“ auf 4 Stufen (100%, 10%, 1% und 0,1%) und „Zeit“ auf 3 Stufen (1 min, 10 min und 30 min) werden zu Hypothese B folgende Nullhypothesen überprüft:

- I. Es gibt keinen Unterschied zwischen den Stufen des Faktors „Konzentration“.***
- II. Es gibt keinen Unterschied zwischen den Stufen des Faktors „Zeit“.***
- III. Es gibt keine Wechselwirkung zwischen dem Faktor „Konzentration“ und dem Faktor „Zeit“.***

In diesem saturierten Modell werden Typ - III - Schätzungen für die Faktoren verwendet, d. h. ein Faktor wird in Hinblick auf den anderen Faktor und die Wechselwirkung adjustiert. Ein signifikanter Faktor weist somit auf Unterschiede zwischen den Stufen dieses Faktors hin, die über den Einfluss möglicher Wechselwirkungen hinausgehen.

Als Irrtumswahrscheinlichkeit wird $\alpha = 0,05$ % gewählt. Für die einzelnen Stichproben wird Normalverteilung angenommen. Ausreißer werden mit dem David-Hartley-Pearson-Test ermittelt und ausgeschlossen (Hartung et al.1995). Für die Hauptfaktoren „Mundspüllösung“ (Hypothesen A11-A43), „Konzentration“ und „Zeit“ (Hypothesen B1 - B4) werden Post-Hoc-Tests zum Vergleich aller Stufen eines Faktors untereinander durchgeführt. Als Post-Hoc-Test wird bei gleichen Varianzen der Bonferroni-Test gewählt, bei ungleichen Varianzen der Tamhane-Test. Ist ein Faktor signifikant, aber kein Tamhane-Test für die paarweisen Vergleiche zwischen den Stufen dieses Faktors anwendbar, erfolgt für diesen Faktor eine Korrektur der Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ % auf $\alpha =$

0,01%. Das ist angemessen, da im Fall der Anwendung der Tamhane-Tests keine gleichen Varianzen vorliegen.

Entsprechend der Konvention für gerundete Werte bedeutet ein p-Wert von 0,000 einen p-Wert = 0,0005 (Sachs 1997).

Die graphische Darstellung erfolgt durch Mittelwert und Konfidenzintervall. Bei den Hypothesen A11 - A43 mit wenigen Gruppen wird das 95%-Konfidenzintervall gewählt, bei den Hypothesen B1 - B4 mit vielen Gruppen das 99%-Konfidenzintervall (Sachs 1993).

Alle Berechnungen erfolgen mit SPSS 11.0.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung eines Idealprofils für die Gewebeverträglichkeit einer Mundspüllösung

Im Idealfall ist anzunehmen, dass bei Anwendung der unverdünnten Lösung (100%) und realistischer Einwirkzeit (1 min) keine Zellschädigung auftritt (Abb. 2). Bei unrealistischen Einwirkzeiten ist für die unverdünnte Lösung eine Zellschädigung nicht erwünscht. Das Auftreten einer Zellschädigung unter diesen Bedingungen ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von klinischer Bedeutung. Zellschädigungen bei Anwendung verdünnter Lösungen sind als alarmierend anzusehen, da das Auftreten der untersuchten Verdünnungen (10%, 1%, 0,1%) für die gewählten Einwirkzeiten (1 min, 10 min, 30 min) in der Mundhöhle wahrscheinlich ist. Eine Ausnahme bildet lediglich die 10%ige Verdünnung für die in vivo eine Einwirkzeit von 30 min sehr unwahrscheinlich erscheint, so dass eine in unserem Versuchsdesign ermittelte Zellschädigung ohne klinische Bedeutung sein dürfte. Höhere Verdünnungen (1%, 0,1%) dürften bei keiner der gewählten Einwirkzeiten eine Zellschädigung verursachen. Längere Einwirkzeiten (10 min, 30 min) der unverdünnten Mundspüllösung bzw. längere Einwirkzeiten (30 min) der schwach verdünnten Mundspüllösung (10%) sind in vivo unwahrscheinlich. Eine Zellschädigung bei dieser Kombination ist daher mit hoher Wahrscheinlichkeit klinisch nicht relevant. Das Idealprofil dieser Annahmen unter unseren Versuchsbedingungen ist in den folgenden Abbildungen 2; 3 und 4 dargestellt.

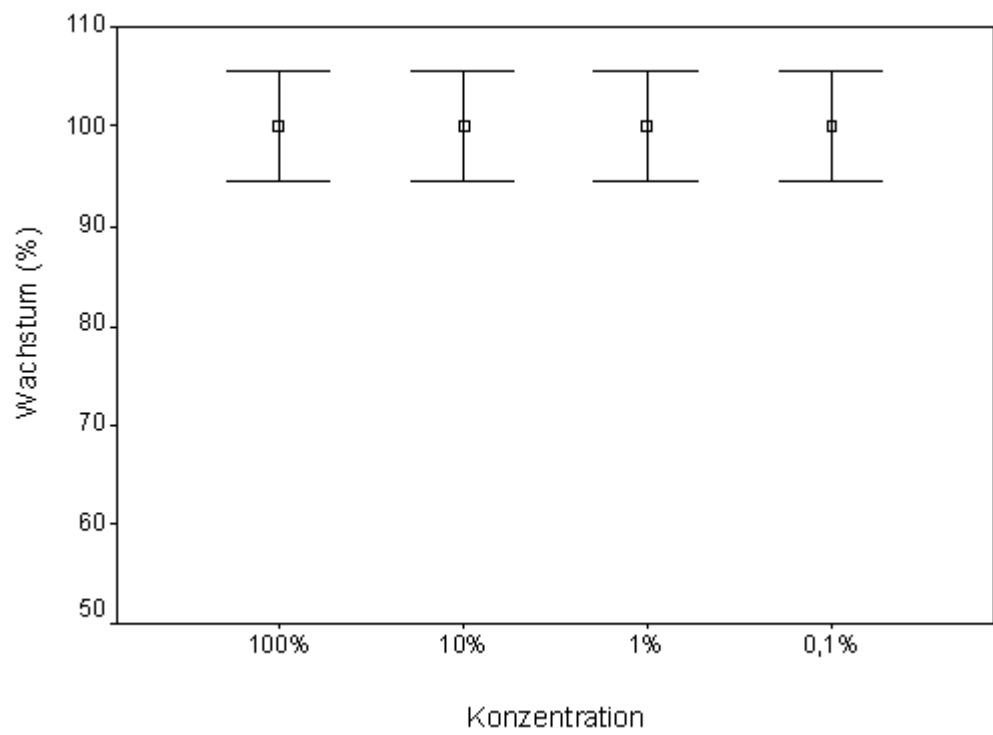


Abb. 2: Idealprofil einer Mundspüllösung bei einer Einwirkzeit von 1 min

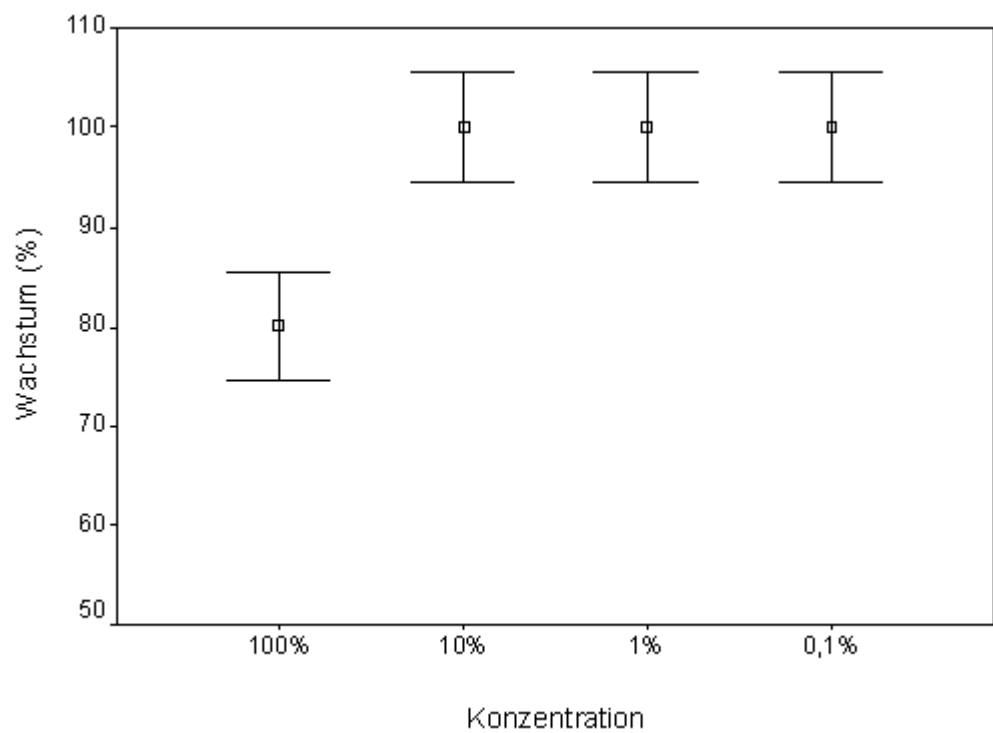


Abb. 3: Idealprofil einer Mundspüllösung bei einer Einwirkzeit von 10 min

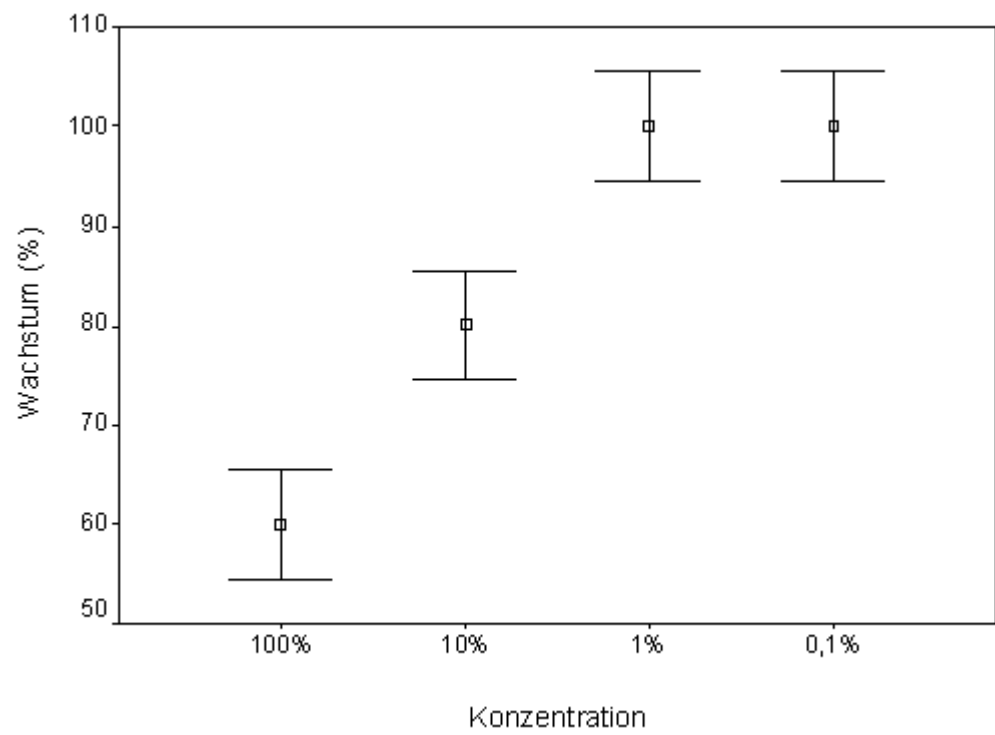


Abb. 4: Idealprofil einer Mundspüllösung bei einer Einwirkzeit von 30 min

3.2. Baselinedaten

In Tabelle 3 sind die Umfänge der präzisierten Stichproben (n) (Hartung et al. 1995), die Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen von allen Versuchsreihen angegeben.

Tabelle 3: Baselinedaten der präzisierten Stichproben(n) sowie Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Stichproben

Wachstum		Mundspüllösung											
		Chlorhexamed			Colgate			Listerine			Meridol		
		n	Mittelwert	Standardabweichung	n	Mittelwert	Standardabweichung	n	Mittelwert	Standardabweichung	n	Mittelwert	Standardabweichung
100%	1 min	21	94.68	5.26	24	83.68	24.40	20	97.47	5.67	22	98.15	1.73
	10 min	24	82.98	11.92	24	75.78	29.85	24	94.40	31.72	24	85.68	10.03
	30 min	24	81.61	9.14	24	74.43	27.66	24	77.50	28.33	21	74.93	9.00
10%	1 min	24	89.96	8.14	24	90.50	4.03	24	97.45	5.87	22	98.40	6.51
	10 min	24	83.19	13.34	22	91.10	3.61	20	95.31	5.16	24	94.48	8.16
	30 min	24	82.19	8.76	23	87.99	7.86	23	87.72	8.74	22	94.54	3.87
1%	1 min	22	96.91	7.37	24	93.68	3.66	24	98.89	7.01	24	97.63	3.19
	10 min	24	84.08	9.51	24	91.10	6.34	22	94.79	3.49	21	98.46	2.71
	30 min	24	81.81	16.12	24	87.94	5.84	23	87.89	6.52	24	94.29	11.25
0,1%	1 min	24	95.32	5.25	23	95.28	6.85	24	99.76	7.62	21	99.57	1.41
	10 min	24	86.71	13.08	22	93.08	5.91	22	98.62	4.96	24	97.79	4.37
	30 min	24	82.96	9.82	23	91.50	4.65	24	92.23	10.81	23	96.72	4.50

3.2.1. Intervergleich

Der durchgeführte Intervergleich beschreibt die Zellwirkung der einzelnen Mundspüllösungen untereinander bei den untersuchten Konzentrationsverhältnissen. In Tabelle 4 wird eine Übersicht über alle Intervergleiche gegeben. Wegen der besseren Übersichtlichkeit werden die Intervergleiche in den folgenden Abschnitten 3.2.1.1.-3.2.1.4. separat dargestellt.

Tabelle 4: Signifikanzen des Faktors „Mundspüllösung“ (MSL) in den Varianzanalysen zur Überprüfung der Hypothesen A11 - A43 und Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Mundspüllösungen; signifikante Unterschiede bei den paarweisen Vergleichen sind grün unterlegt

Konzentr. in %	Zeit in Min	Hypothese	Signifikanz MSL	<i>Post-Hoc-Tests nach Tamhane</i>					
				Chlorhexamed-Colgate	Chlorhexamed-Listerine	Chlorhexamed-Meridol	Colgate-Listerine	Colgate-Meridol	Listerine-Meridol
100	1	A11	0,001	0,222	0,509	0,049	0,073	0,047	0,996
	10	A12	0,053	0,863	0,500	0,953	0,226	0,581	0,756
	30	A13	0,635	0,803	0,985	0,102	0,999	1,000	0,999
10	1	A21	0,000	1,000	0,004	0,002	0,000	0,000	0,996
	10	A22	0,000	0,055	0,002	0,006	0,028	0,375	0,999
	30	A23	0,000	0,119	0,195	0,000	1,000	0,007	0,011
1	1	A31	0,013	0,365	0,929	0,999	0,016	0,001	0,965
	10	A32	0,000	0,027	0,000	0,000	0,105	0,000	0,002
	30	A33	0,002	0,435	0,461	0,020	1,000	0,110	0,123
0,1	1	A41	0,008	1,000	0,133	0,004	0,214	0,043	1,000
	10	A42	0,000	0,208	0,002	0,003	0,010	0,025	0,991
	30	A43	0,000	0,003	0,019	0,000	1,000	0,002	0,357

3.2.1.1. Intervergleich der Mundspüllösungen bei einer Konzentration von 100% (Hypothese A11, A12 und A13)

Beim Vergleich der unverdünnten Mundspüllösungen (100%) gab es signifikante Unterschiede zwischen den Mundspüllösungen nur bei der Einwirkzeit von 1 min. Die Wachstumsrate von Meridol betrug im Mittelwert 98,1% (Tab.5). Chlorhexamed mit 94,6% und Colgate mit 83,6% (Tab.5) wiesen dem gegenüber eine signifikant verminderte Wachstumsrate auf (Tab.5 und Tab.6, Abb.5).

Die Wachstumsrate von Listerine mit 97,4% erbrachte keinen signifikanten Unterschied zu Meridol nach 1 min Einwirkzeit (Tab.5 und Tab.6, Abb.5). Ein signifikanter Unterschied im Wachstumsverhalten von Listerine gegenüber den anderen beiden untersuchten Lösungen konnte nicht nachgewiesen werden.

Tab. 5: Baselinedaten für unverdünnte Lösungen

Wachstum													
Zeit	Mundspüllösung												
	Chlorhexamed			Colgate			Listerine			Meridol			
	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung	
1 min	21	94.68	5.26	24	83.68	24.40	20	97.47	5.67	22	98.15	1.73	
10 min	24	82.98	11.92	24	75.78	29.85	24	94.40	31.72	24	85.68	10.03	
30 min	24	81.61	9.14	24	74.43	27.66	24	77.50	28.33	21	74.93	9.00	

Tab. 6: Signifikanzen des Faktors „Mundspüllösung“ in der Varianzanalyse zur Überprüfung der Hypothese A 11 bis A 13 und Signifikanzen des Post-Hoc-Tests für die paarweisen Vergleiche der Mundspüllösungen (signifikante Unterschiede sind grün unterlegt)

Konzentr. in %	Zeit in Min	Hypothese	Signifikanz	Post-Hoc-Tests nach Tamhane					
				Chlorhexamed-Colgate	Chlorhexamed-Listerine	Chlorhexamed-Meridol	Colgate-Listerine	Colgate-Meridol	Listerine-Meridol
100	1	A11	0,001	0,222	0,509	0,049	0,073	0,047	0,996
	10	A12	0,053	0,863	0,500	0,953	0,226	0,581	0,756
	30	A13	0,635	0,803	0,985	0,102	0,999	1,000	0,999

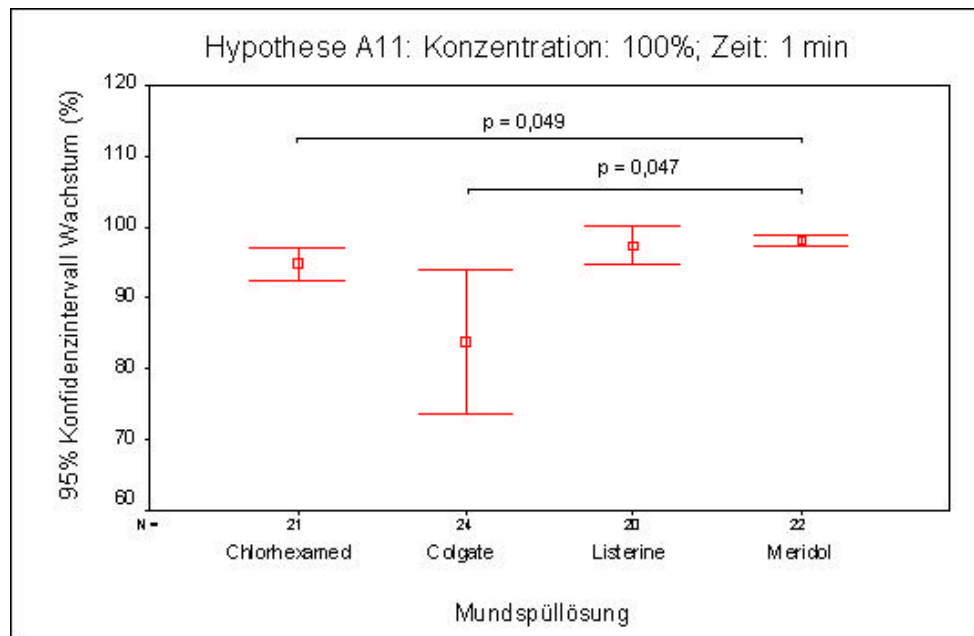


Abb. 5: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei einer Konzentration der Mundspüllösung von 100% und einer Einwirkzeit von 1 min (Hypothese A11)

Bei einer Einwirkzeit von 10 min (Tab.5, Tab.6 und Abb.6) wurden zwischen den untersuchten Mundspüllösungen keine signifikanten Unterschiede in der Wachstumsrate beobachtet.

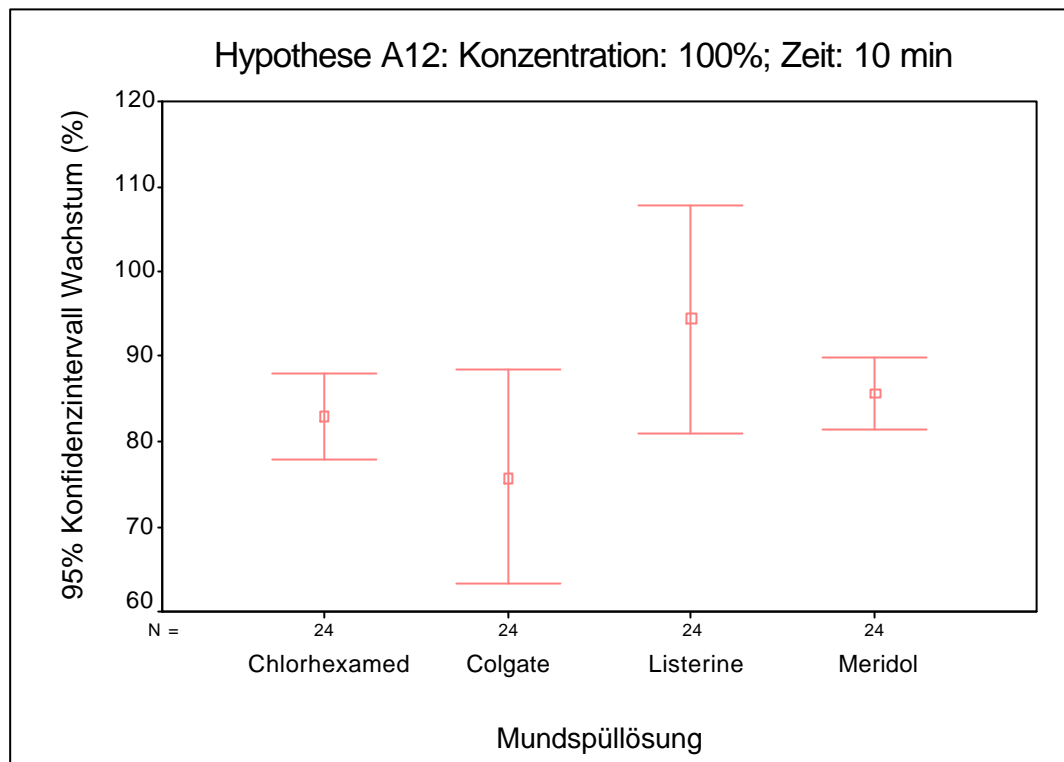


Abb. 6: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei einer Konzentration der Mundspüllösung von 100% , und einer Einwirkzeit von 10 min (Hypothese A12)

Bei der Einwirkzeit von 30 min (Tab. 5 und 6, Abb. 7) wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Wachstumsraten aufgezeigt.

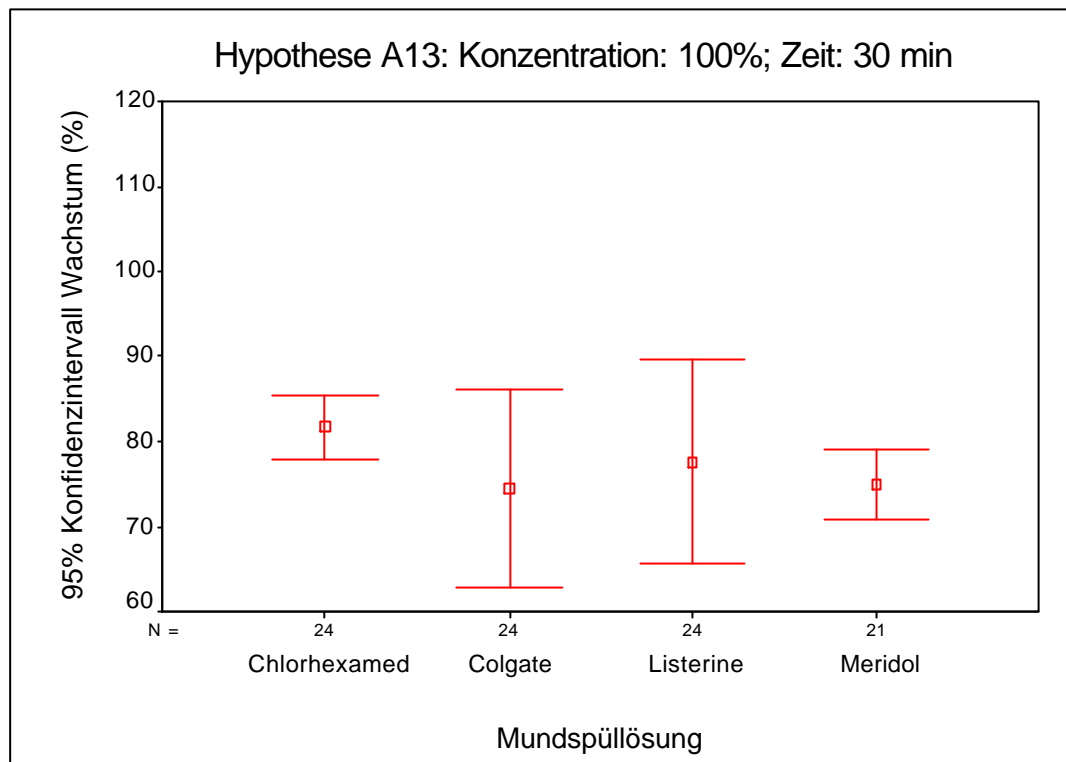


Abb. 7: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei einer Konzentration der Mundspüllösung von 100% und einer Einwirkzeit von 30 min (Hypothese A 13)

3.2.1.2. Intervergleich der Mundspüllösungen bei einer Konzentration von 10% (Hypothesen A21, A22 und A23)

Bei Anwendung der 10%igen Mundspüllösungen gab es bei allen 3 Zeiten stets signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Mundspüllösungen. Nach 1 min Einwirkzeit lagen die Wachstumsraten von Meridol bei 98,4% und Listerine bei 97,45%. Auf gleichem Niveau lagen sowohl Colgate mit 90,5%, als auch Chlorhexamed mit 89,9% und zeigten gegenüber den erstgenannten Lösungen signifikant niedrigere Wachstumsraten (Tab.7, Tab. 8, Abb. 8- 10). Untereinander waren Colgate und Chlorhexamed in der Beurteilung des Wachstumsverhaltens gleichwertig (Tab.7, 8; Abb.8- 10).

Tab. 7: Baselinedaten für 10%ige Lösungen

Wachstum												
Zeit	Mundspüllösung											
	Chlorhexamed			Colgate			Listerine			Meridol		
	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung
1 min	24	89.96	8.14	24	90.50	4.03	24	97.45	5.87	22	98.40	6.51
10 min	24	83.19	13.34	22	91.10	3.61	20	95.31	5.16	24	94.48	8.16
30 min	24	82.19	8.76	23	87.99	7.86	23	87.72	8.74	22	94.54	3.87

Tab.8: Signifikanzen des Faktors „Mundspüllösung“ in der Varianzanalyse zur Überprüfung der Hypothese A 11 bis A 13 und Signifikanzen des Post-Hoc-Tests für die paarweisen Vergleiche der Mundspüllösungen (signifikante Unterschiede sind grün unterlegt)

Konzentr. in %	Zeit in Min	Hypothese	Signifikanz	Post-Hoc-Tests nach Tamhane					
				MSL	Chlorhexamed-Colgate	Chlorhexamed-Listerine	Chlorhexamed-Meridol	Colgate-Listerine	Colgate-Meridol
10	1	A21	0,000	1,000	0,004	0,002	0,000	0,000	0,996
	10	A22	0,000	0,055	0,002	0,006	0,028	0,375	0,999
	30	A23	0,000	0,119	0,195	0,000	1,000	0,007	0,011

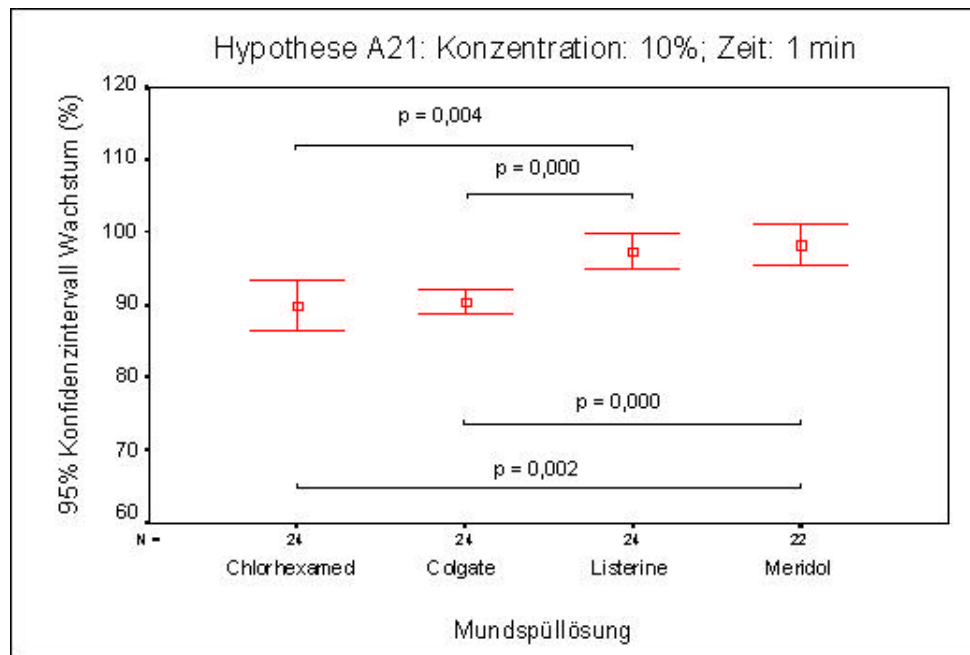


Abbildung 8: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei einer Konzentration der Mundspüllösung von 10% und einer Einwirkzeit von 1 min(Hypothese A21)

Auch bei 10 min Einwirkzeit hatten Meridol mit 94,4% und Listerine mit 95,3% die höchsten Wachstumsraten (Abb.9). Ein deutlicher Abfall war bei Colgate mit 91,1% und insbesondere Chlorhexamed mit 81,1% zu verzeichnen (Tab.8, Abb.9). Der deutliche Abfall der Wachstumsraten für Chlorhexamed war gegenüber Meridol und Listerine signifikant (Tab.8, Abb.9).

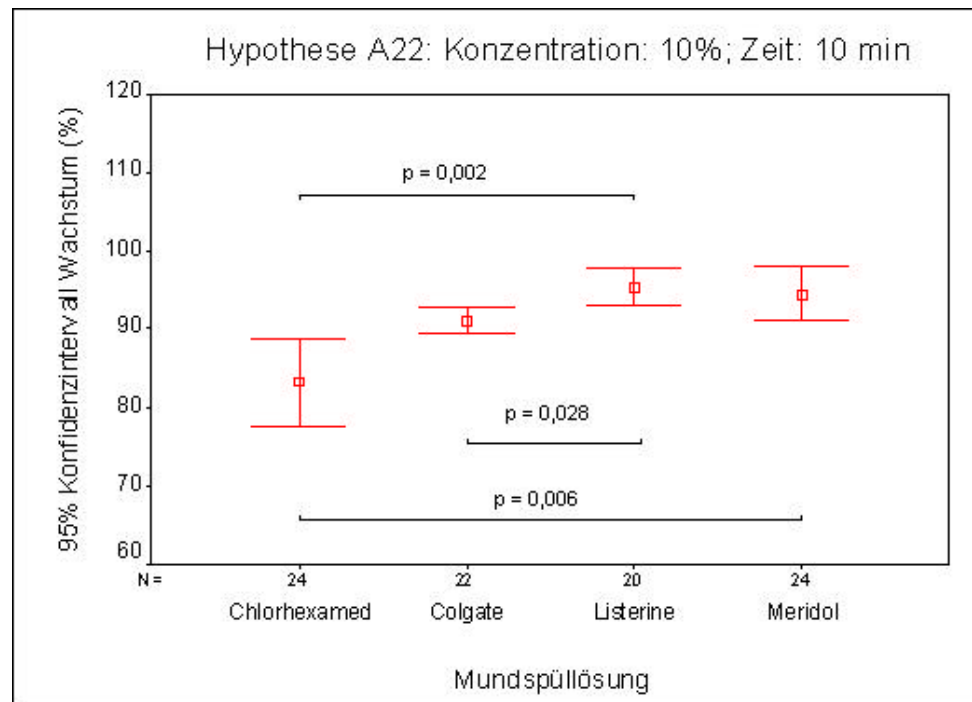


Abbildung 9: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei einer Konzentration der Mundspüllösung von 10% und einer Einwirkzeit von 10 min (Hypothese A22)

Der Behandlungszeitraum von 30 min mit den 10%igen Mundspüllösungen ergab einen signifikanten Unterschied in der Wachstumsrate zwischen Meridol und den drei anderen untersuchten Lösungen (Tab. 7 und 8, Abb. 10).

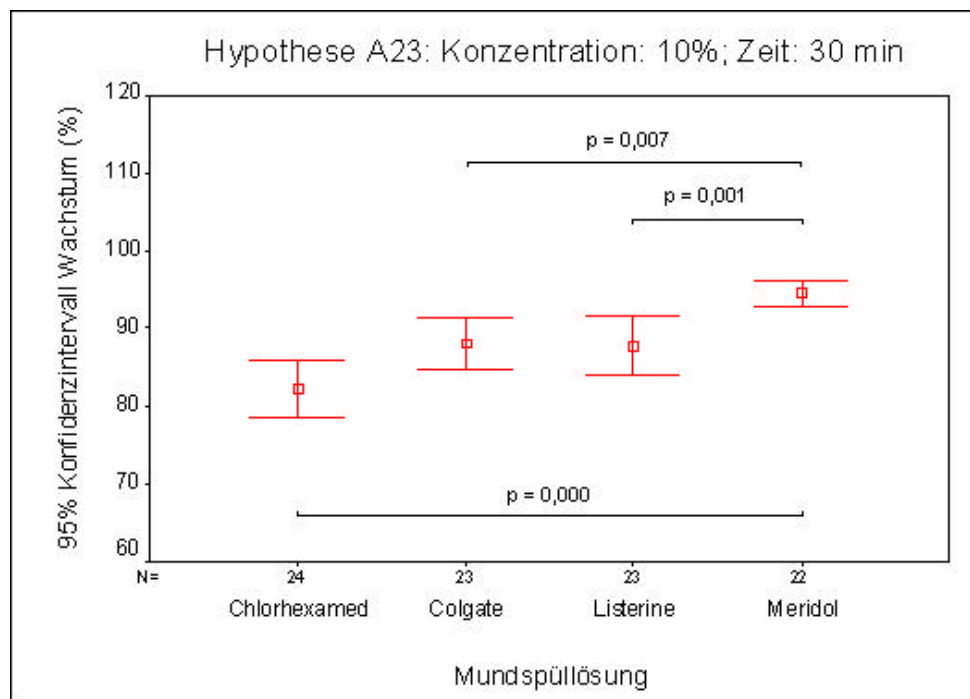


Abbildung 10: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei einer Konzentration der Mundspüllösung von 10% und einer Einwirkzeit von 30 min (Hypothese A23)

3.2.1.3. Intervergleich der Mundspüllösungen bei einer Konzentration von 1% (Hypothesen A31, A32 und A33)

Beim Vergleich der 1%igen Lösungen mit einer Einwirkzeit von 1 min ergab sich lediglich ein signifikanter Unterschied von Listerine und Meridol gegenüber Colgate (Tab.9 und 10, Abb. 11). Die relativ hohe Wachstumsrate von Chlorhexamed ist mit einer hohen Streuung der Werte behaftet, so dass sich gegenüber Colgate kein signifikanter Unterschied feststellen ließ (Tab. 9 und 10, Abb. 11).

Tab. 9: Baselinedaten für 1%ige Lösungen

Wachstum												
Zeit	Mundspüllösung											
	Chlorhexamed			Colgate			Listerine			Meridol		
	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung
1 min	22	96.91	7.37	24	93.68	3.66	24	98.89	7.01	24	97.63	3.19
10 min	24	84.08	9.51	24	91.10	6.34	22	94.79	3.49	21	98.46	2.71
30 min	24	81.81	16.12	24	87.94	5.84	23	87.89	6.52	24	94.29	11.25

Tab.10: Signifikanzen des Faktors „Mundspüllösung“ in der Varianzanalyse zur Überprüfung der Hypothese A 11 bis A 13 und Signifikanzen des Post-Hoc-Tests für die paarweisen Vergleiche der Mundspüllösungen (signifikante Unterschiede sind grün unterlegt)

Konzentr. in %	Zeit in Min	Hypothese	Signifikanz	Post-Hoc-Tests nach Tamhane					
				Chlorhexamed-Colgate	Chlorhexamed-Listerine	Chlorhexamed-Meridol	Colgate-Listerine	Colgate-Meridol	Listerine-Meridol
1	1	A31	0,013	0,365	0,929	0,999	0,016	0,001	0,965
	10	A32	0,000	0,027	0,000	0,000	0,105	0,000	0,002
	30	A33	0,002	0,435	0,461	0,020	1,000	0,110	0,123

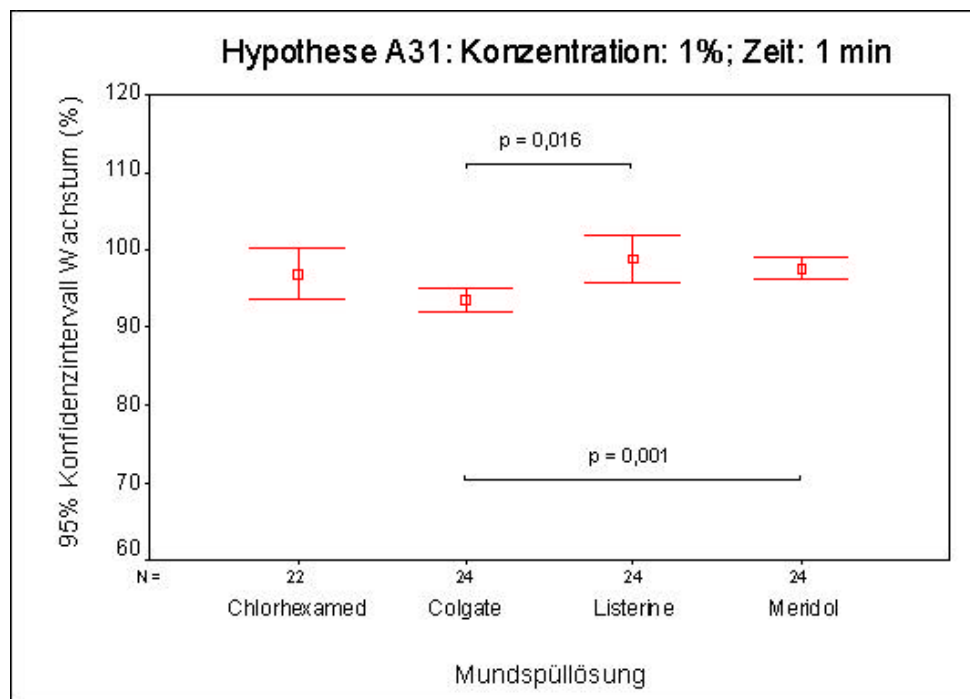


Abbildung 11: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei einer Konzentration der Mundspüllösung von 1% und einer Einwirkzeit von 1 min (Hypothese 31)

Während der Einwirkzeit von 10 min ergab sich bei den 1%igen Lösungen eine Vielzahl von signifikanten Unterschieden in den beobachteten Wachstumsraten (Tab.10). Meridol wies mit 98,4% gegenüber allen anderen Lösungen eine signifikant erhöhte Wachstumsrate auf (Tab.9 und 10, Abb.12). Die zweithöchste Wachstumsrate wies Listerine mit 94,7% auf und war damit Colgate mit 91,1% und Chlorhexamed mit 84,0% signifikant überlegen. Im Vergleich zwischen Colgate und Chlorhexamed wurde erstmals eine signifikant bessere Wachstumsrate für Colgate beobachtet (Tab. 9 und 10, Abb. 12).

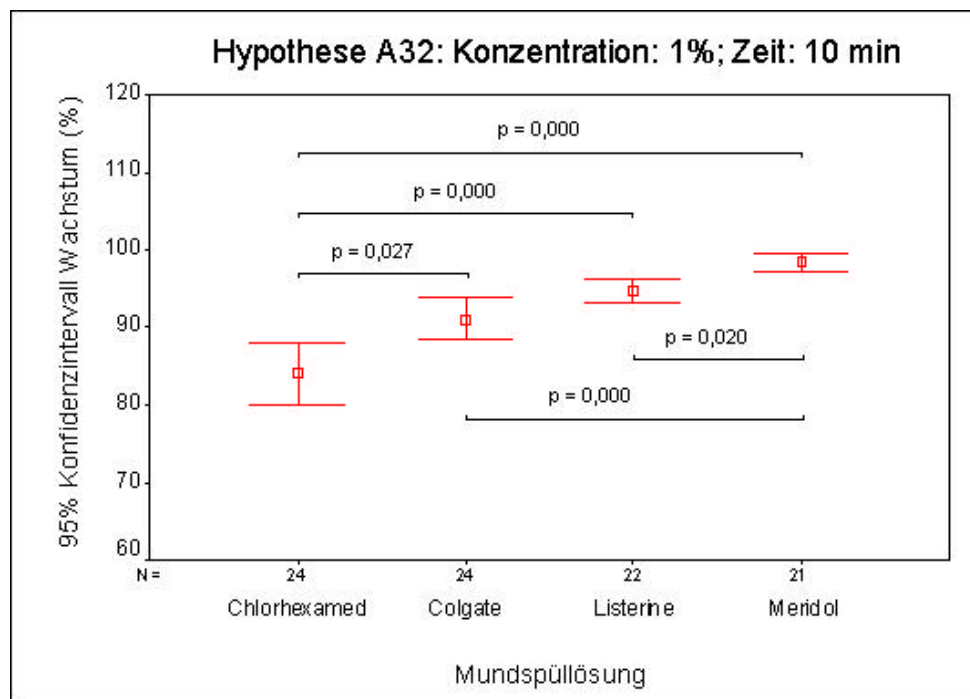


Abbildung 12: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei Konzentration der Mundspüllösung von 1% und einer Einwirkzeit von 10 min (Hypothese A 32)

Nach einer 30minütigen Anwendung der 1%igen Lösungen stellte sich lediglich ein signifikanter Wachstumsunterschied zwischen Meridol und Chlorhexamed dar (Tab. 9 und 10, Abb.13). Die Wachstumsrate bei Meridol war mit 94,2% unverändert hoch und bei Chlorhexamed mit 81,8% stark abfallend (Tab. 9 und 10, Abb. 13).

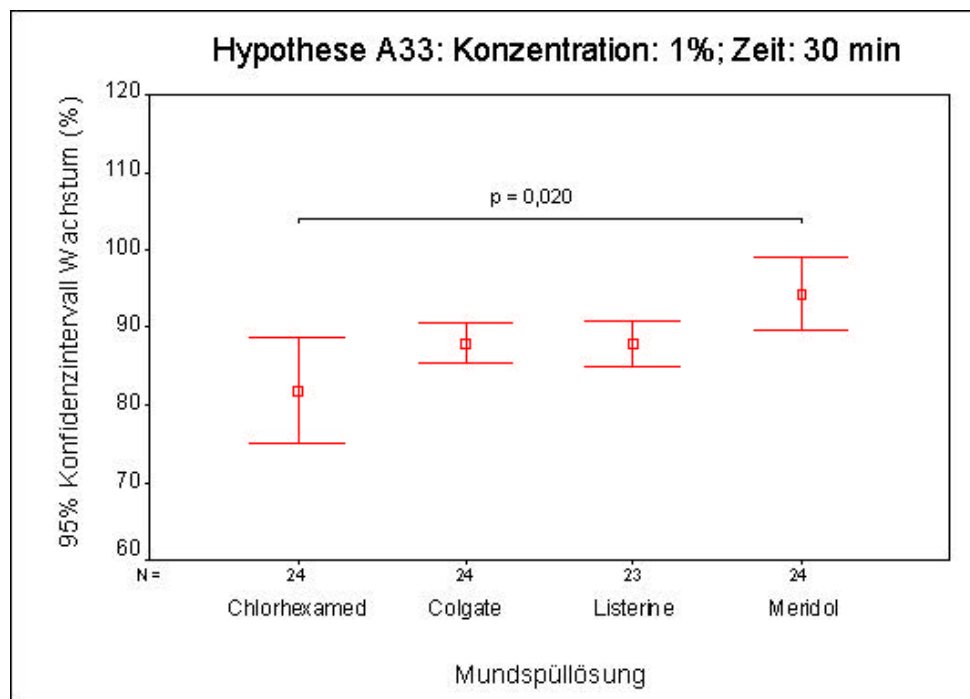


Abbildung 13: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei Konzentration der Mundspüllösung von 1% und einer Einwirkzeit von 30 min (Hypothese A 33)

3.2.1.4. Intervergleich der Mundspüllösungen bei einer Konzentration von 0,1% (Hypothesen A41, A42 und A43)

Beim Wachstumsratenvergleich der 0,1%igen Lösung mit einer Einwirkdauer von 1 min zeigten sowohl Meridol als auch Listerine eine hohe Wachstumsrate (Tab.11, Abb.14). Niedrigere Wachstumsraten zeigten sich bei Colgate mit 95,2% und bei Chlorhexamed mit 95,3% (Abb.14). Diese sind im Vergleich mit Meridol signifikant schlechter (Tab.12). Ein Signifikanznachweis dieser beiden Lösungen gegenüber Listerine gelang nicht, da deren Wertestreuung in dieser Versuchsreihe relativ hoch war (Tab.11 und 12, Abb.14).

Tab.11: Baselinedaten für 0,1%ige Lösungen

Wachstum												
Zeit	Mundspüllösung											
	Chlorhexamed			Colgate			Listerine			Meridol		
	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung	n	Mittelwert	Standard-abweichung
1 min	24	95.32	5.25	23	95.28	6.85	24	99.76	7.62	21	99.57	1.41
10 min	24	86.71	13.08	22	93.08	5.91	22	98.62	4.96	24	97.79	4.37
30 min	24	82.96	9.82	23	91.50	4.65	24	92.23	10.81	23	96.72	4.50

Tab.12: Signifikanzen des Faktors „Mundspüllösung“ in der Varianzanalyse zur Überprüfung der Hypothese A 11 bis A 13 und Signifikanzen des Post-Hoc-Tests für die paarweisen Vergleiche der Mundspüllösungen (signifikante Unterschiede sind grün unterlegt)

Konzentr. in %	Zeit in Min	Hypothese	Signifikanz	Post-Hoc-Tests nach Tamhane					
				Chlorhexamed-Colgate	Chlorhexamed-Listerine	Chlorhexamed-Meridol	Colgate-Listerine	Colgate-Meridol	Listerine-Meridol
0,1	1	A41	0,008	1,000	0,133	0,004	0,214	0,043	1,000
	10	A42	0,000	0,208	0,002	0,003	0,010	0,025	0,991
	30	A43	0,000	0,003	0,019	0,000	1,000	0,002	0,357

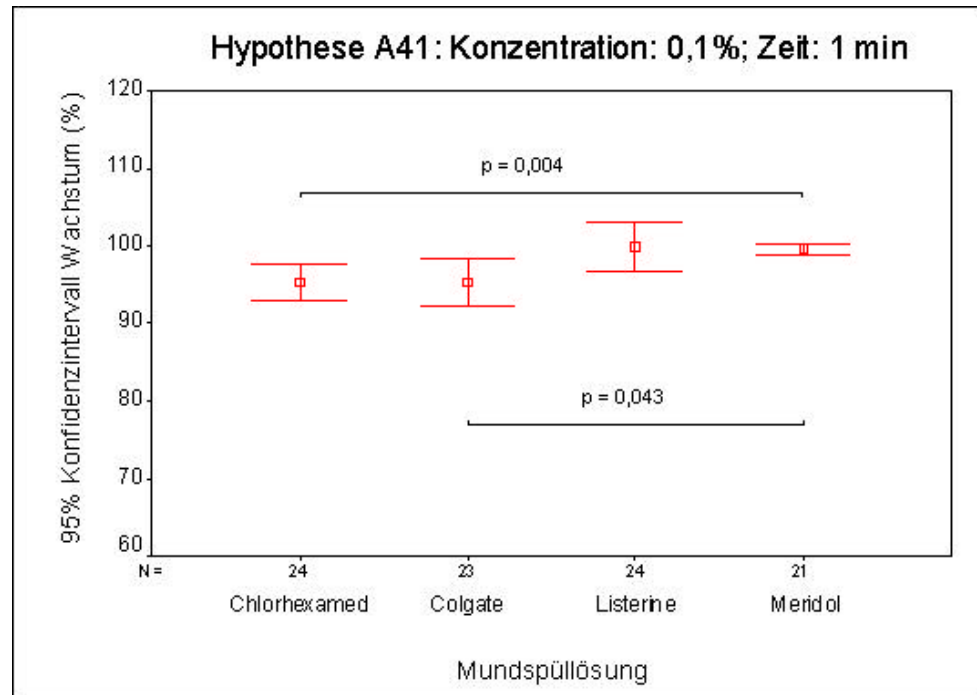


Abbildung 14: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei Konzentration der Mundspüllösung von 0,1% und einer Einwirkzeit von 1 min (Hypothese A 41)

Nach 10minütiger Einwirkzeit waren die Wachstumsraten von Listerine und Meridol weiterhin hoch (Tab.11, Abb.15) und unterschieden sich nicht. Beide Untersuchungslösungen wiesen im Vergleich mit Colgate und Chlorhexamed signifikant bessere Wachstumsraten auf (Tab.12). Die bei den 1%igen Lösungen signifikant bessere Wachstumsrate von Colgate gegenüber von Chlorhexamed ließ sich hier nicht mehr nachweisen (Tab.12, Abb.15).

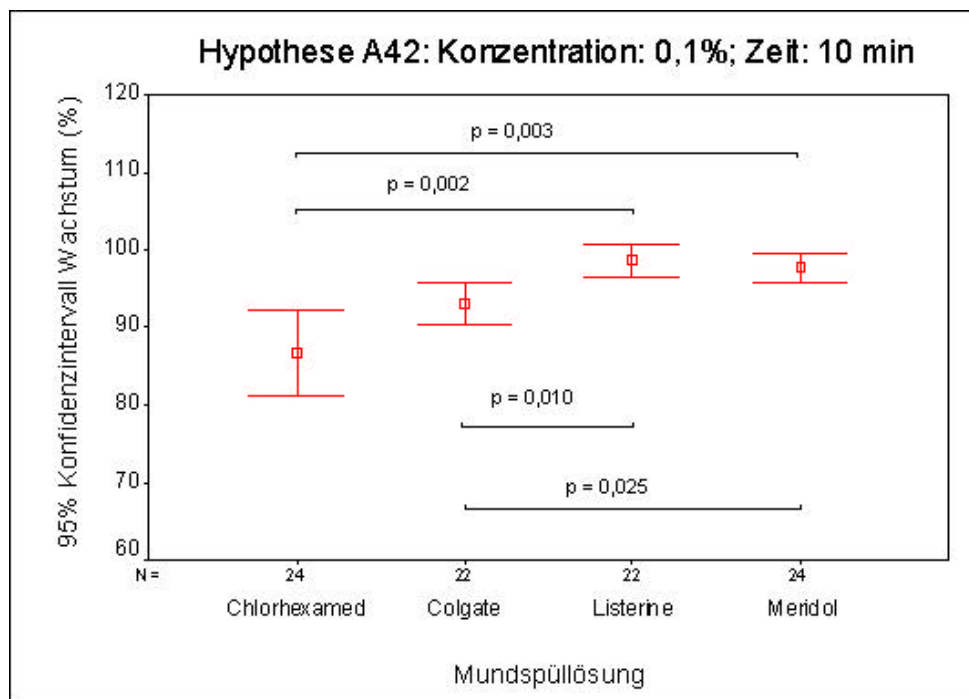


Abbildung 15: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei Konzentration der Mundspüllösung von 0,1% und einer Einwirkzeit von 10 min (Hypothese A42)

Nach einer 30minütigen Einwirkzeit der 0,1%igen Lösungen lagen die Wachstumsraten von Meridol und Listerine signifikant über den Wachstumsraten von Chlorhexamed (Tab. 12, Abb. 16). Jedoch unterschieden sich in dieser Anwendungskonfiguration nur Meridol von Colgate signifikant (Tab. 12, Abb. 16). Zwischen Colgate und Listerine konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tab. 12, Abb. 16). Zwischen den 0,1%igen Lösungen von Chlorhexamed und Colgate wurde hingegen ein signifikanter Unterschied deutlich. Die Wachstumsrate von Colgate lag mit 91,5% signifikant über der von Chlorhexamed mit 82,9% (Tab. 11, Abb. 16).

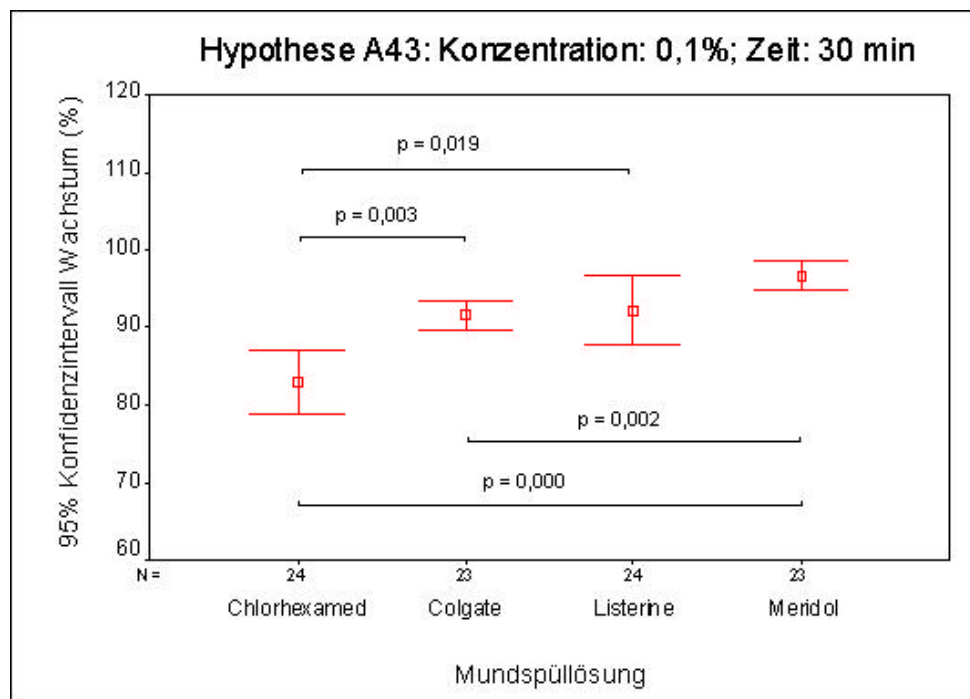


Abbildung 16: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für den Vergleich der 4 Mundspüllösungen bei Konzentration der Mundspüllösung von 0,1% und einer Einwirkzeit von 30 min (Hypothese A 43)

3.3. Intravergleich der Mundspüllösungen

3.3.1. Intravergleich von Chlorhexamed Hypothese B1

Hypothese B1 - die Abhängigkeit der Wirkung von Chlorhexamed von Konzentration und Einwirkzeit

Die Hypothesen B1 I, B1 II und B1 III wurden mit Hilfe der Varianzanalyse zunächst global geprüft (Tab. 13). Dabei zeigte sich, dass die Wirkung von Chlorhexamed von der Zeit ($p=0,000$), nicht aber von der Konzentration ($p=0,267$) abhängt (Tab. 13). Eine Wechselwirkung zwischen Konzentration und Zeit konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 13). Die Abhängigkeit der Wirkung von Chlorhexamed von Konzentration und Einwirkzeit ist in Abbildung17 dargestellt.

Tabelle 13: Signifikanzen der Faktoren in der Varianzanalyse zur Überprüfung der Hypothesen B 1 I, II, III

Faktor	Hypothese	Signifikanz
Konzentration	I	0,267
Zeit	II	0,000
Konzentration* Zeit	III	0,662

Die Aussagen des globalen Tests wurden durch paarweise Post-Hoc-Tests für die Konzentration (Tab. 14) und für die Zeit (Tab. 15) präzisiert. Während die Konzentration erwartungsgemäß (vgl. Tab. 13) keinen Einfluss auf die Toxizität von Chlorhexamed hatte (Tab. 14, Abb. 17), wurde für verlängerte Einwirkzeiten (10 min, 30 min) eine signifikant höhere Toxizität im Vergleich zur kurzen Einwirkzeit (1 min) nachgewiesen (Tab. 15, Abb. 17).

Tabelle 14: Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Konzentrationen (Hypothese B1 I)

Post-Hoc-Test	100% - 10%	100%- 1%	100%- 0,1%	10%- 1%	10%- 0,1%	1%- 0,1%
Signifikanz	0,996	0,990	0,780	0,856	0,392	0,997

Tabelle 15: Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Einwirkzeiten (Hypothese B1 II)

Post-Hoc-Test	1 min- 10 min	1 min- 30 min	10 min- 30 min
Signifikanz	0,000	0,000	0,510

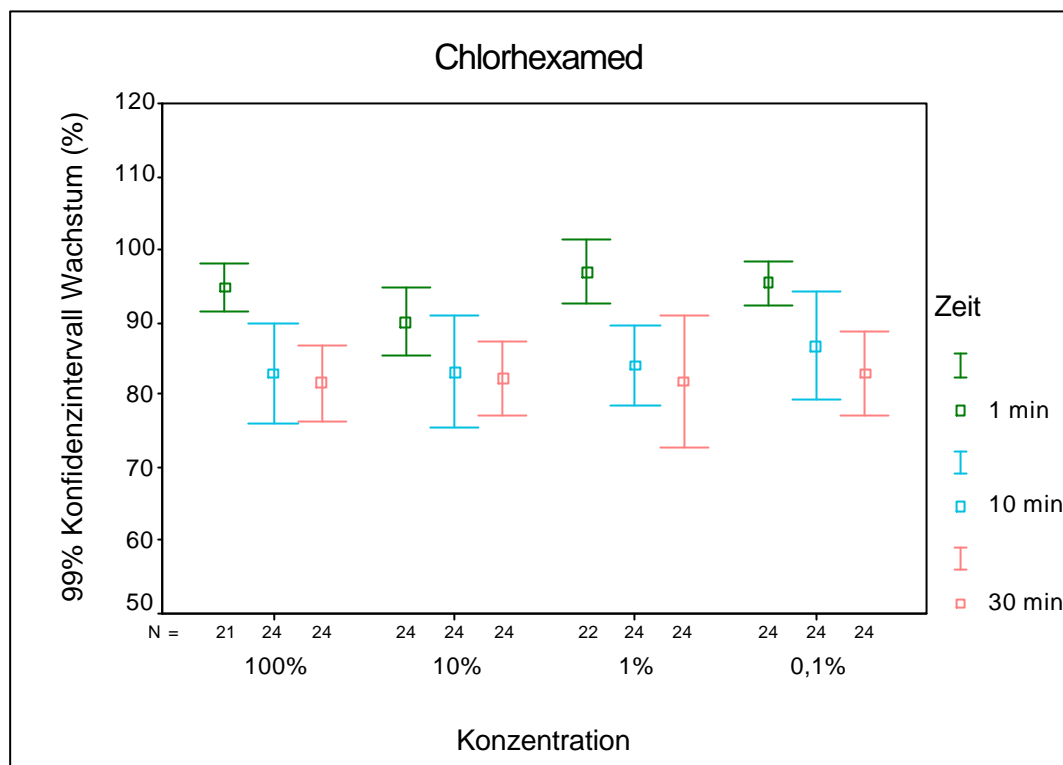


Abbildung 17: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für die verschiedenen Konzentrationen und Einwirkzeiten für die Mundspüllösung Chlorhexamed (Hypothese B I)

3.3.2. Intravergleich Colgate Hypothese B2

Hypothese B2 - die Abhängigkeit der Wirkung von Colgate von Konzentration und Einwirkzeit

Die Hypothese B2 I, B2 II, B2 III wurden mit Hilfe einer Varianzanalyse zunächst global geprüft (Tab. 16). Hier zeigte sich, dass die Wirkung von Colgate von der Konzentration ($p=0,000$) und von der Zeit ($p=0,046$) abhängt (Tab. 16). Eine Wechselwirkung zwischen Konzentration und Zeit konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 16). Die Abhängigkeit der Wirkung von Colgate von

Konzentration und Einwirkzeit ist in Abbildung 18 dargestellt.

Tabelle 16: Signifikanzen der Faktoren in der Varianzanalyse zur Überprüfung der Hypothesen B2, I, II, III

Faktor	Hypothese	Signifikanz
Konzentration	I	0,000
Zeit	II	0,046
Konzentration* Zeit	III	0,874

Die Aussagen des globalen Tests wurden durch paarweise Post-Hoc-Tests für die Konzentration (Tab. 17) und für die Einwirkzeit (Tab.18) präzisiert. Der Konzentrationsvergleich der 100%igen Lösung erbrachte zu allen verdünnten Lösungen signifikante Unterschiede (Tab. 17, Abb. 18). Die Einwirkzeit von 30 min zeigte eine signifikant höhere Toxizität im Vergleich zur kurzen Einwirkzeit von 1 min (Tab. 18, Abb. 18).

Tabelle 17: Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Konzentrationen (Hypothese B2)

Post-Hoc-Test	100% - 10%	100%- 1%	100%- 0,1%	10%- 1%	10%- 0,1%	1%- 0,1%
Signifikanz	0,003	0,001	0,000	0,856	0,004	0,106

Tabelle 18: Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Einwirkzeiten (Hypothese B2)

Post-Hoc-Test	1 min-10 min	1 min-30 min	10 min-30 min
Signifikanz	0,420	0,042	0,748

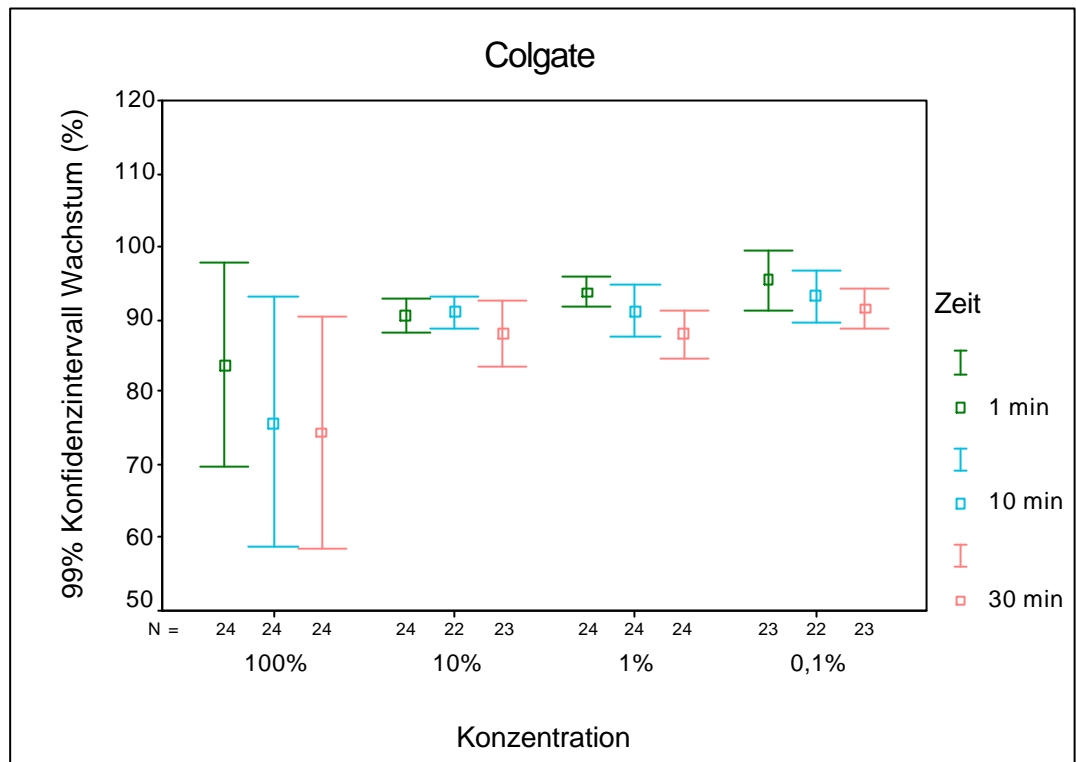


Abbildung 18: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für die verschiedenen Konzentrationen und Einwirkzeiten für die Mundspüllösung Colgate (Hypothese B2)

3.3.3. Intravergleich Listerine Hypothese B3

Hypothese B3 - die Abhängigkeit der Wirkung von Listerine von Konzentration und Einwirkzeit

Die Hypothesen B3 I, B3 II, B3 III wurden mit Hilfe einer Varianzanalyse zunächst global geprüft(Tab. 19). Dabei wurde angezeigt, dass die Wirkung von Listerine sowohl von der Konzentration ($p=0,035$) als auch von der Zeit ($p=0,000$) abhängt (Tab. 19). Eine Wechselwirkung zwischen Konzentration und Zeit konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 19). Die Abhängigkeit der Wirkung von Listerine von Konzentration und Einwirkzeit ist in Abbildung 19 dargestellt. Im Post-Hoc-Test ergaben sich für die Konzentrationen jedoch keine Signifikanzen (Tab. 20), so dass die Aussagen des globalen Tests in diesem Sinne korrigiert werden muss. Demnach konnte für die Toxizität von Listerine keine Abhängigkeit von der Konzentration nachgewiesen werden (Tab. 20, Abb.19).

Tabelle 19: Signifikanzen der Faktoren in der Varianzanalyse zur Überprüfung der Hypothesen B3 I, II, III

Faktor	Hypothese	Signifikanz
Konzentration	I	0,035*
Zeit	II	0,000
Konzentration* Zeit	III	0,362

* Da keine Gleichheit der Varianzen angenommen werden kann und die Post-Hoc-Tests nach Tamhane (Tab. 20) keine Signifikanz belegen, ist diese Signifikanz zu korrigieren.

Bezüglich des Einflusses der Einwirkzeit zeigten die paarweisen Post-Hoc-Tests, dass verlängerte Einwirkzeiten (10 min, 30 min) eine signifikant höhere Toxizität im Vergleich zur kurzen Einwirkzeit von 1 min verursachten (Tab. 21, Abb. 19).

Tabelle 20: Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Konzentrationen (Hypothese B3)

Post-Hoc-Test	100% - 10%	100%- 1%	100%- 0,1%	10%- 1%	10%- 0,1%	1%- 0,1%
Signifikanz	0,783	0,687	0,169	1,000	0,117	0,204

Tabelle 21: Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Einwirkzeiten (Hypothese B3)

Post-Hoc-Test	1 min- 10 min	1 min- 30 min	10 min- 30 min
Signifikanz	0,423	0,000	0,001

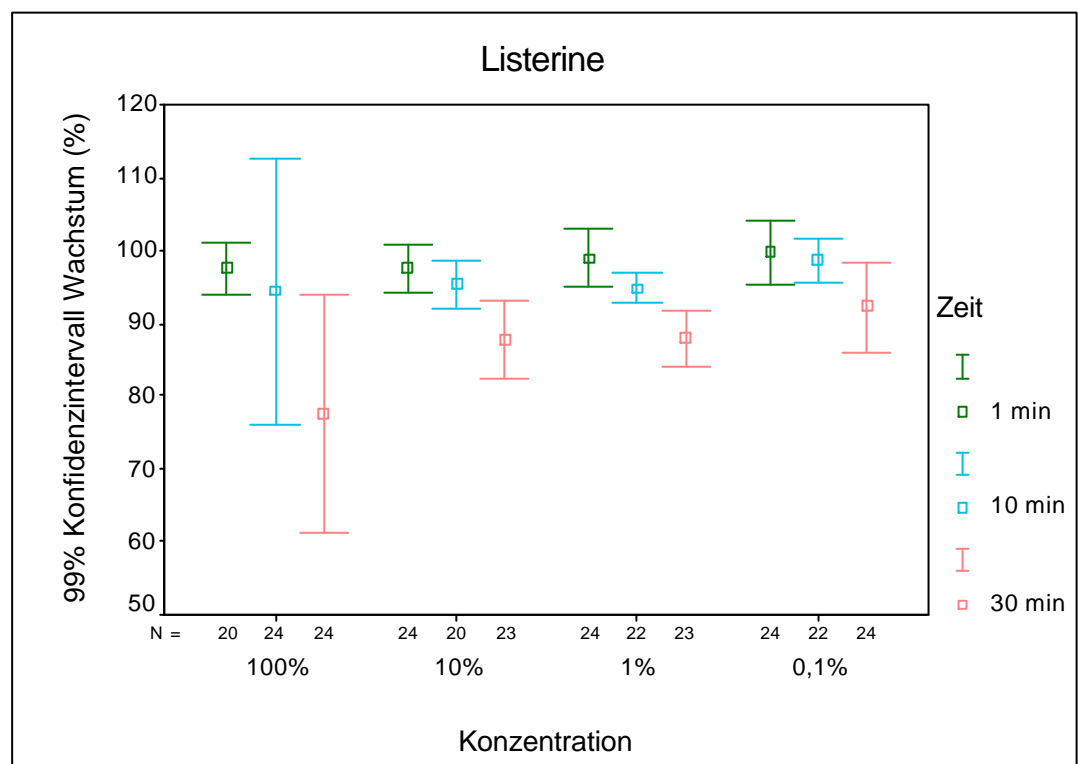


Abbildung 19: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für die verschiedenen Konzentrationen und Einwirkzeiten für die Mundspüllösung Listerine (Hypothese B3)

3.3.4. Intravergleich Meridol Hypothese B4

Hypothese B4 - die Abhängigkeit der Wirkung von Meridol von Konzentration und Einwirkzeit

Die Hypothesen B4 I, B4 II, B4 III wurden mit Hilfe einer Varianzanalyse zunächst global geprüft (Tab. 22). Im Unterschied zu den drei anderen Mundspüllösungen zeigte der globale Test erstmalig auch eine Wechselwirkung zwischen Konzentration und Einwirkzeit an. Gleichfalls zeigte sich, dass die Wirkung von Meridol sowohl von der Zeit ($p=0,000$) als auch von der Konzentration ($p=0,000$) abhängt (Tab. 22). Die Abhängigkeit der Wirkung von Meridol von Konzentration und Einwirkzeit ist in Abbildung 20 graphisch dargestellt.

Tabelle 22: Signifikanzen der Faktoren in der Varianzanalyse zur Überprüfung der Hypothesen B 4 I, II, III

Faktor	Hypothese	Signifikanz
Konzentration	I	0,000
Zeit	II	0,000
Konzentration* Zeit	III	0,000

Die Aussagen des globalen Tests wurden durch paarweise Post-Hoc-Tests für die Konzentration (Tab. 23), für die Einwirkzeit (Tab. 24) sowie für die Wechselwirkung von Konzentration und Zeit präzisiert (Tab.25). Sowohl die Konzentration (Tab. 23, Abb. 20) als auch verlängerte Einwirkzeiten weisen eine signifikant höhere Toxizität auf. Im Konzentrationsvergleich ergab sich, dass ein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen 100%iger Lösung und verdünnten Lösungen auftrat (Tab. 23). Der Vergleich der

verdünnten Lösungen untereinander zeigt keinen signifikanten Unterschied (Tab. 23). Deutlich ist der Effekt der Wechselwirkung in Tabelle 25 zu sehen. Die Wirkung der Zeit war bei einer Konzentration von 100% am stärksten ausgeprägt und ließ sich auch bei einer Konzentration von 0,1% beobachten (Tab. 25). Bei den Konzentrationen von 10% und 1% ließ sich kein Einfluss der Zeit nachweisen (Tab. 25). Der Einfluss der Zeit ist nur im Vergleich der kurzen(1 min) mit den längeren Einwirkzeiten (10 min, 30 min) signifikant (Tab. 24).

Tabelle 23: Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Konzentrationen (Hypothese B4)

Post-Hoc-Test	100% - 10%	100%- 1%	100%- 0,1%	10%- 1%	10%- 0,1%	1%- 0,1%
Signifikanz	0,000	0,000	0,000	0,962	0,114	0,752

Tabelle 24: Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Einwirkzeiten (Hypothese B4)

Post-Hoc-Test	1 min- 10 min	1 min- 30 min	10 min- 30 min
Signifikanz	0,000	0,000	0,065

Tabelle 25: Signifikanzen der Post-Hoc-Tests nach Tamhane für die paarweisen Vergleiche der Zeiten bei den verschiedenen Konzentrationen (Hypothese B4)

Post-Hoc-Test	1 min- 10 min	1 min- 30 min	10 min- 30 min
100%	0,000	0,000	0,001
10%	0,215	0,067	1,000
1%	0,723	0,436	0,248
0,1%	0,194	0,023	0,798

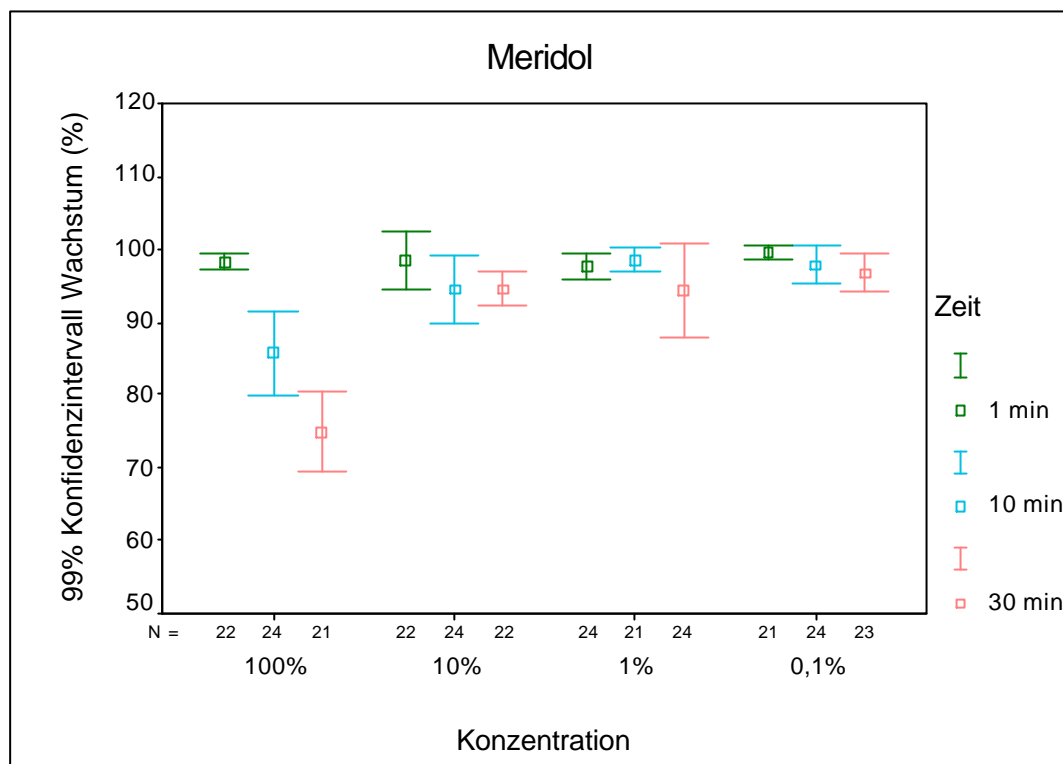


Abbildung 20: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Wachstumsraten für die verschiedenen Konzentrationen und Einwirkzeiten für die Mundspüllösung Meridol (Hypothese B4)

4. Diskussion

4.1. Methodik

Als Versuchsmedium wird im Explantationstest Peritonealgewebe neonataler Ratten verwendet. Dieses zeigt im Vergleich zu adulten Tieren sowie zu anderen Gewebearten neonataler Tiere (Aorta, Herzmuskel, Niere, Leber, Haut) wesentlich höhere Proliferationsraten (Kramer et al. 1998). Das Gewebe ist in großer Menge schnell und ausreichend zu gewinnen.

Durch das Auftragen von Mundspüllösungen auf das Gewebe sind

im Gegensatz zur Zellkultur Praxisnähere Bedingungen gegeben.

Die verwendeten Inzuchtratten führen zu einer Minimierung interindividueller Unterschiede.

Durch die 10tägige Kultivierungsphase nach Exposition der Mundspüllösungen mit der genormten Zugabe von Zellzuchtmedium am 2. und 5.Tag liegt zur Beurteilung ein gut auswertbares Zellwachstum vor. Ringerlösung stellt einen universellen Expositionszeit unabhängigen Kontrollstandard dar. Durch die Gewebeerträglichkeit dieser Kontrollsubstanz ist die direkte Vergleichbarkeit der prozentualen Wachstumsraten verschiedener Mundspüllösungen gewährleistet.

Folgende Vorteile gaben den Ausschlag für die Wahl des Explantationstests:

- Peritonealexplantate sind einfach und in ausreichender Zahl zu gewinnen und haben von allen getesteten Geweben die größten Auswachszone (Kramer et al. 1998). Dadurch ist eine Abstufung der Gewebeschädigungen in Abhängigkeit von der Einwirkzeit und Konzentration der Mundspüllösungen zu erwarten.
- In Peritonealexplantaten sind die Zellen in einem Zellverband, bestehend aus Basalmembran und Kollagenfasern, eingebettet.
- Es resultiert eine bessere Reproduzierbarkeit der Testergebnisse mit den Peritonealexplantaten, da im Gegensatz zu anderen Geweben (Haut) nur eine Zellart auswächst.

Der Explantationstest ist eine spezielle Form des Gewebetoxizitätstests. Vorteilhaft ist, dass im Gegensatz zur

Zellkultur praxisnahe Testbedingungen mit teilweise erhaltenen Barriere- und Reparaturmechanismen vorliegen. Mit dem Explantationstest liegt eine kostengünstige und gut handhabbare sowie standardisierte Testmethode für Gewebetoxizitätsprüfungen vor (Wurster 1999).

4.2. Bewertung der Mundspüllösungen

4.2.1. Chlorhexamed

Chlorhexamedmed wird gegenwärtig noch die Bedeutung des Goldstandards beigemessen. Es wird vor allem zur Gingivitisprophylaxe, zur Plaquehemmung sowie zur Förderung der Wundheilung prä- und postoperativ eingesetzt. Im Bereich der Intensivmedizin wird es genutzt zur antiseptischen Mundspülung. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die therapeutische Antiseptik bei Gingivitis, Stomatitis und orale Candidosen sowie die gezielte Kariesprophylaxe. Die Anwendungskonzentration im Mundhöhlenbereich liegt bei 0,1-0,2 %. Die Anwendung sollte 2 Wochen nicht überschreiten.

In unserer Arbeit verwendeten wir Chlorhexamed Fluid 0,1 %. Chlorhexidin gehört zur Stoffgruppe der Bisguanide und ist das am meisten untersuchte Antiseptikum zur Plaquehemmung und Entzündungshemmung im oralen Bereich. Die Wirkung richtet sich besonders gegen grampositive und gramnegative Mikroorganismen sowie gegen Pilze (Gjeramo 1989; Marsh, 1992). Jedoch ist die Effektivität gegenüber grampositiven Bakterien höher als gegenüber gramnegativen Bakterien.

Obwohl z.T. andere antimikrobielle Mittel in vitro einen größeren bakterioziden Effekt auf Speichelbakterien haben, ist für den plaquehemmenden Erfolg des Chlorhexameds die hohe

Substantivität im Vergleich mit anderen Substanzen von Bedeutung (Loesche 1976; Bonesvoll et al. 1978; Gjermo 1978). Durch die Affinität zu den oralen Oberflächen kommt es zur Retention des Wirkstoffs an den Schleimhäuten und Zähnen und damit zu verlängerter Einwirkzeit. Das kationische Chlorhexidinmolekül lagert sich an die anionischen Sulfat-, Phosphat- und Carboxylat-Gruppen des Pellikels und an Speichelproteine an. Dies hält 7 h, wahrscheinlich jedoch mehr als 12 h an (Bonesvoll 1977; Neuschill et al. 1989; Bernimoulin und Deschner 1995). Durch die Anlagerung des Chlorhexidins wirkt es der Plaquebildung entgegen. Chlorhexidin wirkt direkt auf den Stoffwechsel der Bakterien durch die Veränderung der Zellmembran aber auch indirekt plaquehemmend durch die Besetzung der für die Bakterien für eine Anlagerung wichtigen anionischen Gruppen an die Pellikel. In niedrigen Konzentrationen wirkt Chlorhexidin bakteriostatisch, in hohen Konzentrationen (ca.10 %) bakteriozid. Am wirksamsten ist Chlorhexidin in Form des Chlorhexidindigluconats, weil es gut wasserlöslich ist und sich somit gut als Mundspüllösung einsetzen lässt (Fardal 1986; Kohlbecker 1989).

4.2.2. Colgate

Triclosan ist der Hauptwirkstoff von Colgate total und gehört zur Stoffgruppe der Phenolderivate. Er ist ein nichtionischer, antimikrobieller Wirkstoff (6 Chloro-2-[2,4 Dichlorophenoxy] phenol). Das antimikrobielle Wirkungsspektrum ist relativ breit. Die geringen Antiplaqueeigenschaften von Triclosan beruhen auf hydrophober und lipophiler Bindung an die Zellwand von Mikroorganismen mit unspezifischer Wirkung auf den Bakterienstoffwechsel. Die Substantivität ist gering, da Triclosan ungeladen ist. Durch die

Kombination mit einem Copolymer, Polvinyl-methyl-äther und Maleinsäure, mit Zinkzitat oder mit Pyrophosphaten wird die plaque- und gingivitis-hemmende Wirkung, sowie die Verringerung des Zahnsteins wesentlich erhöht (Yiu et al. 1993). Da die Verweildauer durch die Zusatzstoffe erhöht wird, erhöhen sich die Parodontose hemmenden Effekte deutlich (Rosling 1997; Ellwood et al. 1998). Triclosan ist in der Lage, Entzündungsmediatoren zu hemmen (Kjaerheim et al. 1996; Moderer et al. 1996). Die Anwendung von Triclosan in Mundspüllösungen ist durch die Lipophilie schwierig. Jedoch ist durch die Fettlöslichkeit des Triclosans die Möglichkeit gegeben, durch Hautmembranen und Mucosamembranen zu penetrieren, was günstig für die entzündungshemmenden Eigenschaften ist (Black et al. 1975; Waaler et al. 1993). Hinweise auf andere positive Eigenschaften des Triclosans werden in der Literatur beschrieben wie die Hemmung der Zellschädigung von gingivalen Fibroblasten durch Laurylsulfat, schmerzstillende Effekte sowie die Reduktion des Vorkommens von rezidivierenden Aphten (Gaffar et al. 1995; Kjaerheim et al. 1995; Skaare et al. 1996).

4.2.3. Listerine

Listerine gehört zur Stoffgruppe der etherischen Öle und ist seit mehr als 120 Jahren durch Lister im Jahre 1867 im Gebrauch (Harke 1987). Die Wirkung von Listerine beruht auf der Denaturierung von Proteinen in der Bakterienwand. Es enthält neben den etherischen Ölen Thymol, Menthol und Eukalypto sowie Methylsalicylat, Benzoesäure und mit ca. 27 % einen hohen Ethanolanteil. Listerine vermindert die Plaquetoxizität durch Extraktion der Lipopolysaccharide (Fine 1985). Weiterhin kommt es zur Beeinflussung der Plaqueproliferation. Durch die Hemmung der

Prostaglandin-Synthese, Verminderung der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten und Unterdrückung der Sauerstoff-Radikal-Bildung hat es auch entscheidenden Einfluss auf die Hemmung von Entzündungsabläufen. Neutschil et al (1995) beschreiben, dass Listerine vor allem im frühen Stadium der Plaquebildung wirksam ist. Weiterhin wird jedoch auf die geringe Substantivität und die geringe antimikrobielle Wirkung hingewiesen (Neutschil 1991).

Als unangenehm wird von den Probanden der scharfe Geschmack empfunden, der wahrscheinlich auf die hohe Alkoholkonzentration zurückzuführen ist (Bolanowsky et al. 1995). Arweiler et al. (2001) bezeichnen die hohe Alkoholkonzentration, die hohe Spülmenge 2x20 ml täglich und den pH-Wert < 5 als negativ.

In einer Studie von Fine (2001) wurde nachgewiesen, dass Listerine hochwirksam bei biofilmbildenden Bakterien ist. Durch mikrobiologische Untersuchungen ist nachgewiesen worden, dass Listerine sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien wirksam ist (Ross et al. 1989). Die klinische Wirksamkeit von Listerine beruht auf der Schädigung der Zelloberfläche von Mikroorganismen, die letztendlich zum Zelltod führt (Kubert et al. 1993). In einer klinischen Doppelblindstudie von Lamster et al. (1983) wurde die Wirkung bei Langzeitanwendung von Listerine auf Gingivitis und bestehende Plaque beurteilt. Die Ergebnisse gestatten die Schlussfolgerung, dass Listerine eine hilfreiche Ergänzung zur normalen Zahn- und Mundhygiene ist. Fine et al. (1993) beschreibt, dass zum Schutz in der zahnärztlichen Praxis durch Mundspüllungen vor und während der zahnärztlichen Behandlung die Anzahl der lebenden Bakterien in den Aerosolen signifikant reduziert werden können.

4.2.4. Meridol

Die Hauptwirkstoffe von Meridol sind Olaflur (Aminfluorid) und Zinn(II)-Fluorid. Durch die Wirkstoffkombination aus Amin- und Zinnfluorid wird das ökologische Gleichgewicht in der Mundhöhle stabilisiert, verbunden mit einem Schutz vor Gingivitis, Parodontitis und Förderung der Gesundheit des Zahnfleisches. Außerdem wird die Neubildung von Plaque und Zahnstein gehemmt. Zinnfluorid ist eine anorganische Fluoridverbindung mit der Eigenschaft, dass das Zinn-Ion auch auf die Plaquebakterien wirkt. Es kommt zur Verminderung des Stoffwechsels, zur Hemmung der Bakterienaggregation sowie zur Hemmung der Bakterienagglomeration.

Aminfluorid ist eine organische Fluoridverbindung mit Tensidcharakter. Durch die Tenside wird der Bakterienstoffwechsel vermindert und die Bakterienmembran funktionell beeinflusst. Zusätzlich werden in der Mundhöhle die physikalisch-chemischen Eigenschaften von den mit Speichel benetzten Oberflächen verändert. Die oberflächenaktiven Eigenschaften des Aminfluorids bewirken eine gute Retention, daraus ergibt sich eine verlängerte Verweildauer und Einwirkzeit im Mund. Das Zinnfluorid wird durch das Aminfluorid in wässriger Lösung durch Komplexbildung stabilisiert. Das Wirkprinzip bei Meridol ist dem Chlorhexamed bezüglich des antibakteriellen Effekts ähnlich. Bei geringeren Konzentrationen wirkt es bakteriostatisch und bei höheren Konzentrationen die bakteriozid (Sissons et al. 1996; Wilson. et al. 1996).

Aus den Eigenschaften der Einzelkomponenten ergibt sich eine hohe Wirksamkeit des Meridols. Durch Freisetzung des Zinn-Ions kommt es zur Inaktivierung der Plaquebakterien, indem es direkt in den Stoffwechsel eingreift. Das Wirkprinzip wird durch die

antibakterielle Wirkung des Aminfluorids verstärkt und bewirkt eine Hemmung des Plaquewachstums. Es kommt zur teilweisen Auflösung der Plaque und zur Hemmung des Plaquewachstums. Nach Arweiler et al. (2000) inaktiviert und inhibiert die Wirkstoffkombination vorhandene Plaquereste. Auf Grund der Inaktivierung der Gingivitis assoziierten Bakterien durch Aminfluorid/Zinnfluorid wird der entzündungshemmende Effekt verstärkt und die Wiederherstellung einer gesunden Mundflora unterstützt. Die Wirkstoffkombination ist auch in der Lage, die natürliche Regeneration von entzündetem Zahnfleisch zu unterstützen.

4.3. Ergebnisse des Inter- und Intravergleichs der getesteten Mundspüllösungen

Im Intervergleich zeigten sich bei realistischen Einwirkzeiten (1 min) und realistischen Konzentrationsverhältnissen (100%) signifikante Unterschiede. Sowohl Chlorhexamed als auch Colgate wiesen gegenüber Meridol ein Zellschädigungspotential auf, das sich signifikant von der Wirkung von Meridol unterschied. Beim Vergleich unrealistischer Anwendungszeiten (10 min, 30 min) der Lösungen ohne Verdünnung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Unter realistischen Anwendungsbedingungen (Einwirkzeit, Konzentration) wich Listerine nicht signifikant von der Wirkung der Mundspüllösung Meridol ab.

Die Zellschädigungsraten von Chlorhexamed und insbesondere von Colgate stellen eine gravierende Diskrepanz zum Idealprofil dar. Hier wird bei realistischer Einwirkzeit einer handelsüblichen Mundspüllösung keine Zellschädigung angenommen.

Ein gleiches Missverhältnis im Zellschädigungspotential konnte für die 10%igen Lösungen gezeigt werden. Auch hier zeigen Listerine und Meridol signifikant bessere Wachstumsraten als Chlorhexamed und Colgate. Dies ist alarmierend, da im Idealprofil bei verdünnten Lösungen Zellschädigungen nicht erwünscht, aber nach längeren Einwirkzeiten als möglich angesehen werden. Die Zellschädigung der beiden letztgenannten Substanzen treten bereits bei realistischen Einwirkzeiten auf.

Im Vergleich der 1%igen Lösungen unter realistischer Einwirkzeit zeigen wiederum Meridol und Listerine signifikant höhere Wachstumsraten. Auch bei unnatürlich langen Einwirkzeiten der 1%igen Lösungen zeigt erneut Meridol, jetzt sogar mit signifikanter Differenz gegenüber allen anderen Mundspüllösungen, deutlich bessere Wachstumsraten. Chlorhexamed fällt erstmals gegenüber Colgate signifikant ab. Da auch nach einer Einwirkzeit von 30 min der 1%igen Lösungen eine signifikant höhere Wachstumsrate von Meridol gegenüber Chlorhexamed nachgewiesen wurde, kann aus dem Intervergleich folgende Schlussfolgerung gezogen werden:

Meridol entspricht in allen Phasen des Versuchsablaufs den Anforderungen des postulierten Idealprofils.

Mit Hilfe des Intravergleiches sollte diese Behauptung überprüft werden.

Beim Intravergleich des Arzneimittels Chlorhexamed konnte eine eindeutige zeitabhängige Zellschädigungsrate nachgewiesen werden. Die im Idealprofil angenommene mögliche Zellschädigung einer 100%igen Lösung tritt sowohl im Vergleich der 1 als auch 30 minütigen Anwendung auf. Dies besitzt Praxisrelevanz, da die Substantivität des Produktes bei realistischer Anwendung im Anwendungszeitraum 1- 10 min unerwünschte Zellschädigungen verursachen kann. Im Intravergleich konnte keine Abhängigkeit der

Zellschädigung von der Konzentration gezeigt werden. Entscheidend für die Nebenwirkungsrate des untersuchten Präparates ist somit allein die Verweildauer in der Mundhöhle. Spüleffekte nach unmittelbarer Anwendung wirken somit nicht auf eine Minderung des Zellschädigungseffekts hin.

Der Intravergleich des Kosmetikums Colgate erbrachte eine erhebliche Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration. Gleichfalls wurde eine gewisse Wirkabhängigkeit von der Zeit nachgewiesen. Hier ist einschränkend zu bemerken, dass sich die Signifikanz nur auf die Vergleichszeiträume 1 min und 30 min beschränkte. Der Anwendungszeitraum von 30 min gilt als unrealistisch. Somit reduziert sich das mögliche Zellschädigungspotential vorwiegend auf die Konzentration des Produktes. Wie im Idealprofil angenommen, gilt eine Zellschädigung in jeglicher Verdünnung als alarmierend. Für Colgate konnte gezeigt werden, dass das Zellschädigungspotential selbst in höchstmöglicher Verdünnung bei realistischer Anwendungskonzentration (100%) vorliegt.

Das Kosmetikum Listerine zeigte wie Chlorhexamed eine deutliche Zeitabhängigkeit. Die im Globaltest festgestellte Konzentrationsabhängigkeit wurde im differenzierteren Post-Hoc-Test nach Tamhane nicht nachgewiesen. Somit reduziert sich das mögliche Zellschädigungspotential von Listerine auf die Einwirkzeit. Ein gravierender Unterschied im Vergleich zu Chlorhexamed besteht jedoch darin, dass die Signifikanz im praxisrelevanten Zeitintervall von 1 min - 10 min nicht nachgewiesen wurde. Die vorhandenen Signifikanzen wurden nur in den für die Praxis relativ unrealistischen Anwendungszeiten von 30 min und im Vergleich der 10 und 30 minütigen Anwendungsbereiche nachgewiesen. Somit kann das

zeitabhängige Zellschädigungspotential von Listerine geringer als das des Chlorhexameds angesehen werden.

.
Das unter die Kosmetik- Verordnung fallende Meridol wies als einzige Mundspüllung eine Wechselwirkung zwischen Konzentration und Zeit auf. Der Intravergleich in Kombination von Zeit und Konzentration erbrachte für unverdünnte Lösungen im Vergleich aller Anwendungszeiträume untereinander durchgehende Signifikanz. Alle weiteren Quervergleiche konnten bis auf einen praxisrelevanten Anwendungsbereich (0,1% zwischen 1 min und 30 min) kein signifikantes Zellschädigungspotential nachweisen. Somit ist davon auszugehen, dass bei praxisrelevanter Anwendung die Verdünnungswirkung durch Spüleffekte ohne Zellschädigung toleriert wird. Die gewünschte hohe Substantivität des Präparates führt hier im Gegensatz zum alleinigen zeitabhängigen Chlorhexamed durch die Mischwirkung von Zeit und Konzentration zu keiner späten Zellschädigung.

5. Zusammenfassung

Der antiseptischen, antiphlogistischen und kariesprotektiven Wirkung von Mundspüllösungen wird in der heutigen Zeit zunehmende Bedeutung beigemessen, da eine mechanische Plaquerreduktion nicht ausreichend ist. Zahlreiche Studien konnten bisher eine prophylaktische und therapeutische Wirkung nachweisen. Dagegen gibt es keine systematischen Untersuchungen zur Verträglichkeit dieser Präparate. Da diese häufig jahrelang angewendet werden, wird die Kenntnis der Gewebeverträglichkeit für wichtig erachtet.

In der vorliegenden Studie wurde daher die Gewebeverträglichkeit folgender häufig eingesetzter Mundspülungen untersucht: Chlorhexamed Fluid 0,1%, Listerine, Colgate total und Meridol

Damit sollte zugleich überprüft werden, ob der Explantattest als Semi- in- vivo- Verfahren geeignet ist, die Gewebetoxizität von Mundspüllösungen differenziert zu ermitteln.

Mit Hilfe des Explantattests wurden Zellwachstumsraten an frisch entnommenen Gewebeexplantaten von 21- 24 Explantaten je Versuchsreihe untersucht. Untersucht wurde die Zellschädigungsrate der verwendeten Mundspüllösungen in der Anwendungskonzentration sowie in Verdünnungen von 10%, 1% und 0,1% mit einer Einwirkzeit von 1 min, 10 min und 30 min.

Im Intervergleich der unverdünnten Lösungen unter realistischen Einwirkzeiten weisen Chlorhexamed und Colgate signifikant höhere Zellschädigungen auf als Meridol.

Die Wirkung der Mundspüllösungen Chlorhexamed und Listerine ist zeitabhängig. Bei längeren Einwirkzeiten zeigt sich eine deutlich höhere Gewebetoxizität.

Colgate ist in seiner Wirkung sowohl zeit- als auch konzentrationsabhängig. Die Anwendungskonzentration weist

gegenüber der Verdünnung eine signifikant höhere Toxizität auf.

Als einzige Mundspüllösung weist Meridol neben der Zeit- und Konzentrationsabhängigkeit auch eine Abhängigkeit von der Wechselwirkung Zeit/Konzentration auf. Diese Mundspüllösung erscheint besonders geeignet, da sie bei hoher Substantivität keine späten Zellschäden verursacht.

Der Explantationstest hat sich als geeignetes sensitives Screeningmodell zur quantifizierbaren Beurteilung der lokalen Gewebeverträglichkeit erwiesen.

6. Literaturverzeichnis

Addy, M.: Antiseptika in der Parodontalen Therapie : Klinische Parodontologie und Implantologie: Lindhe, J.; Karring, Th. ; Lang, N.P.: (Hrsg.) Quintessenz , Berlin, 1999 461-487

Addy, M.; Loyn, T.; Adams, D.: Dentine hypersensitivity: Effects of some proprietary mouthwashes on the dentine smear layer. An S.E.M. study. J Dent 19 (1991)148-152

Addy, M.; Moran, J.; Newcombe, R.; Warren, P.: The comparative tea staining potential of phenolic, chlorhexidine and anti-adhesive mouthrinses. J Clin Periodontol 22 (1995) 923-928

Addy, M.; Moran, J.; Wade, W.: Chemical plaque control in the prevention of gingivitis and periodontitis. In: Lang, N. P.; Karring, T (ed). Proceedings of the European Workshop on Periodontology. Quintessence, London, 1994, 244

Addy, M.; Wade, W.; Goodfield, S.: Staining and antimicrobial properties in vitro of some chlorhexidine formulations. Clin Prev Dent 13 (1991) 13-17

Albandar, J. M.; Gjermi, P.; Preus, H. R.: Chlorhexidine use after two decades of over-the-counter availability. J Peridontol 65 (1994) 109-112

Andus, K. I.; Tavakoli, S. M.; Zheng, H.; Boyce, E. N.: Chlorhexidine effects on membrane lipid domains of human buccal epithelial cells. J Dent Res 71 (1992) 1298

Arnold, M.; Gerhardt, G.: Die Bedeutung der Nebenwirkungen bei Chlorhexidin- Anwendung. Zahnärztl Prax 45 (1994) 6-8

Arweiler, N. B.; Neuschil, L.; Reich, E.: Alcohol-free mouthrinse solutions to reduce supragingival plaque regrowth and biofilm vitality. J Clin Peridontol 28 (2001) 168-174

Arweiler, N.; Netuschil, L.; Reich, E.: Antibacterial effect and substantivity of toothpaste rinse. J Dent Res 79 (2000) 257, Abstr.911

Aursnes, J.: Vestibular damage from chlorhexidine in guinea pigs. Acta Otolaryngol Stockh 92 (1981) 89-100

Axelsson, P.; Lindhe, J.: Efficacy of mouthrinses in inhabiting dental plaque and gingivitis in man. *J Clin Periodontol* 14 (1987) 205-212

Bagley, D. M.; Lin, Y I.: Clinical evidence for the lack of triclosan accumulation from daily use in dentifrices. *Am J Dent* 13 (2000) 148-152

Bansemir, K.; Goroncy - Bermes, H.; Harke, H.-P.; Heeg, P.; Hepper, M.; Hingst, V.; Jülich, W.-D.; Kirschner, U.; Kramer, A.; Reimer, K.; von Rheinhaben, F.; Rödger, H.-J.; Schwarzmann, S. Schwemmer, J.; Wahl, G.; Werner, H.-P.; Weuffen, W.; Wewalka, G.; Zippel, M. Mitteilungen der Fachkommission Klinische Antiseptik; 2.Mitteilung :Indikationen zur Antiseptik in der Mundhöhle. *Hyg Med* 18 (1993) 79-81

Bassetti, C.; Kallenberger, A.: Influence of chlorhexidine rinsing on the healing of oral mucosa and osseous lesions. *J Clin Periodontol* 7 (1980) 443

Beer, R.; Baumann, M. A.; Beer, R.; Baumann, M. A.: Desinfektion. Stuttgart, New York 1997 145-164

Bengel, W.: Über die Chlorhexidinanwendung im Mundhöhlenbereich. *Quintessenz* 32 (1991) 1433-1440

Berger, U.; Hummel, K.: Einführung in die Mikrobiologie und Immunologie unter besonderer Berücksichtigung der Mundhöhle. Urban Schwarzenberg, München, 1964

Berwick, J. E.; Lessin, M. E.: Effects of a chlorhexidine gluconate oral rinse on the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 48 (1990) 444-449

Black, J. G.; Howes, D.; Rutherford, T.: Percutaneous absorption and metabolism of Irgasar® DP 300. *Toxicol* 3 (1975) 33-47

Bolanowski, S. J.; Gescheider, G. A.; Sutton, S. V. W.: Relationship between oral pain and ethanol concentration in mouthrinses. *J Periodont Res* 30 (1995) 192-197

Bonesvoll, P.: Oral pharmacology of chlorhexidine. *J Clin Periodontol* 4 (extra issue) (1977) 49

Bonesvoll, P.; Gjerme, P.: A comparison between chlorhexidine and some quaternary ammonium compounds with regard to retention, salivary concentration and plaqueinhibiting effect in the human mouth after mouth rinses. *Archs Oral Biol* 23 (1978) 289

Borea, G.; Motebugnoli, L.: Zahnärztliche Eingriffe bei Patienten mit Organtransplantationen. *Zahnärztl Mitt* 17 (1990) 1872-1875

Böttcher, I.; Böttcher, U.: Effektivitätsprüfung herkömmlicher und neu entwickelter antiseptischer Mundspüllösungen nach experimenteller Kontamination der Mundhöhle. *Med Diss, Univ Greifswald* 1989

Bratthall, F.; Serinirac R.; Rapisuwon, S.; Kuratana, M.; Luangjarmekorn, V.; Luksila, K.; Chaipanich, P.: A study into the prevention of fissure caries using an antimicrobial varnish. *Int Dent J* 45 (1995) 245-254

Brecx, M.: Strategies and agents in supragingival chemical plaque control. *Periodontol* 2000 15 (1997) 100-108

Brecx, M.; Mac Donald, L., Legary, K.; Cheang, M.; Forgay, M.: Long- term effects of Meridol and Chlorhexidine mouthrinses on Plaque, Gingivitis, Staining and Bacterial Vitality. *J Dent Res* 72 (1993) 194-1197

CDC Recommended Infection- Control Practices for Dentistry. *MMWR* 42 (1993) 2-11

Channock, RM.: Mycoplasma infection in man. *New Engl J Med* 273 (1965) 1199-1209

Christie, P.; Claffey, N.; Renvert, S.: The use of 0,2% chlorhexidine in the absence of a structured mechanical regimen of oral hygiene following the non-surgical treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* 25 (1998) 15-23

Cline, N. V.; Layman, D. L.: The effects of chlorhexidine on the attachment and growth of cultured human periodontal cells. *J Periodontol* 63 (1992) 849

Cole, AS.; Eastone, J.E.: *Biochemistry and Oral Biology*. 2nd edn. Wright, London 1988

Daschner, F.: Verhütung und Bekämpfung von Infektionen in der zahnärztlichen Praxis. *Quintessenz* 32 (1981) 1465-1473

De Riso, A. J.; Ladowski, J. S.; Dillon, T. A.; Justice, J. W.; Peterson, A. C.: Chlorhexidine Gluconate 0, 12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing surgery Chest. 109 (1996) 1556-1561

Drasar, B. S.; Shiner, M.; McLeod BM.: Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. Gastroenterology 56 (1969) 71-79

Dyrna, G.: Untersuchungen der Mundhöhlenflora bei 150 Schulkindern und 50 Studenten innerhalb der Erkältungsperiode (Winterhalbjahr). Med Diss, Univ Leipzig, 1968

Earnest, R.; Loesche, W.: Measuring harmful levels of bacteria in dental aerosols. J Am Dent Assoc 122 (1991) 55-57

Elliott, S. D.: Bacteraemia and oral sepsis. Proc Royal Soc Med 32 (1939) 747-754

Ellwood, R. P.; Worthington, H. V.; Blinkhorn, A. S. B.; Volpe, A. R.; Davies, R. M.: Effect of triclosan/ copolymer dentifrice on the incidence of periodontal attachment loss in adolescents. J Clin Periodontol 25 (1998) 363-367

Emilson, C.; Gilssellson, H.; Birkhed, D.: Recolonisation pattern of mutans streptococci after suppression by three different modes of chlorhexidine gel application. Eur J Oral Sci 107 (1999) 170-175

Exner, M.; Lermen, W.; Pau, H. W.: Vergleichende Untersuchungen zur antiseptischen Wirksamkeit von PVP- Jod; Nystatin bei Patienten mit Candidiasis des Mund-, Rachen-Raumes Hyg Med 15 (1990) 148-152

Exner, M.; Gregorie, G.: Zur Prüfung von Schleimhautdesinfektionsverfahren im Mund-Rachenraum, 1. Mitteilung: Wirkung von Chlorhexidindigluconat und PVP-Jod auf alphahämolytische Streptokokken Zbl Bakt Hyg 1. Abt Orig B180 (1984) 38-45

Exner, M.; Harke, H.-P.; Brill, H.; Rühl, P.; Eggensperger, H.; Gregori, G.; Heeg, P.; Hingst, V.; Kramer, A.; Mertens, T.; Steinmann, J.; Vogel, F.; Wahl, G.; Wernicke, K.; Wewalka, G.: Ergebnis einer Arbeitstagung zur Frage der Schleimhautantiseptik,

28.-30.1.1987 in Würzburg. Hyg Med 13 (1988) 9-16

Exner, M.; Lermen, W.; Pau, H. W.: Vergleichende Untersuchungen zur antiseptischen Wirksamkeit von PVP- Jod und Nystatin bei Patienten mit Candidiasis des Mund- ,Rachenraumes Hyg Med 15 (1990) 148-152

Fardal, O.; Turnbull, R. S.: A review of the literature on use of chlorhexidine in dentistry. J Am Dent Assoc 11 (1986) 863

Fine, D. H.: Comparative antimicrobial activities of antiseptic mouthrinses against isogenic planktonic and biofilm forms of *Actinobaccillus actinomycetemcomitans*. J Clin Periodontol 28 (2001) 697-700

Fine, D. H.; Furgang, D.; Korik, I.; Olshan, A.; Barnett, M. L. und Vincent, J. W.: Reduction of viable bacteria in dental aerosols by preprocedural rinsing with an antiseptic mouthrinse. Am J Dent 6 (1993) 219-221

Fine, D. H.; Letizia, J.; Mandel, I. D.: The effects of rinsing with Listerine antiseptic on the properties of developing dental plaque. J Clin Periodontol 12 (1985) 660

Flores - de - Jacoby, L.: Parodontologie. In: Schwenger, N (Hrsg.) Kieferorthopädie - Parodontologie, Thieme Stuttgart New York (Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Bd 5) 1987, 232-349

Franetzki, M.: Möglichkeiten und Grenzen der Technik zahnärztlicher Behandlungseinheiten zur Verringerung von Infektionsrisiken. In: Knoll KH (Hrsg) Angewandte Hygiene in ZMK Klinik und Praxis, Med Zentrum für Hyg Med Mikrobiol Philipps - Univ, Marburg , 1990, 79-88

Fuchs, G.H.P.; Fuchs-Schmuck, A.: Antimikrobielles Regime und zahnärztliche funktionelle Behandlungseinheit aus der Sicht des infektiösen Hospitalismus. Zahn- Mund- Kieferheilkunde 65 (1977) 642-653

Gaa, U.: Patienten mit Allgemeinerkrankung fordern den Zahnarzt. Zahnärztl- Mitt 25 (1998) 46-47.

Gaffar, A.; Scherl, D.; Afflitto, J.; Coleman, E. L.: The effect of triclosan on mediators of gingival inflammation. J Clin Periodontol 22 (1995) 480-484

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
Stand: Neugefasst durch Bek. v. 11.12.1998 I 3585; zuletzt
geändert durch Art. 8 § 1 G v. 6.8. 2002 I 3082

Gjeramo, P.: Chlorhexidine and related compounds. J Dent Res 68
(1989) 1602

Gjeramo, P.: Pharmakodynamische Aspekte über die
plaquehemmende Wirkung von Chlorhexidine. Zahnärztl Welt 87
(1978) 337

Görtz, G.; Niedner, R.: Standard antiinfektiver topischer Prophylaxe
und Therapie. Ärztez 14 (1995) 1-4

Gräf, W.: Empfehlungen und Forderungen der Hygiene in ZMK-
Kliniken. Knoll KH (Hrsg) Angewandte Hygiene in ZMK-Klinik und
Praxis, Med. Zentrum für Hyg Med Mikrobiol der Philipps Univ
Marburg, (1990) 57-61

Gräf, W.: Über die Desinfektion der Einstichstelle bei intraoralen
Eingriffen. DDZ 19 (1965) 491

Gundermann, K.-O.: Die Desinfektion der Mundschleimhaut. Zbl.
Bakt Hyg I. Abt Orig B 187 (1989) 382-389

Hardie, JM.; Bowden, GH.: Bacterial flora of dental plaque. Br Med
Bull 31(1976)131-136

Harke, H.-P.: Disinfectants. In: Encyclopedia of Industrial Chemistry.
VCH, Weinheim, 1987, 551

Hartung, J.; Elpelt, B.; Klösner, K.-H.: Statistik: Lehrbuch und
Handbuch der angewandten Statistik; 10 Aufl, Oldenbourg,
München, 1995

Heeg, P.; Christansen, B.: Hautantiseptik. In: Kramer, A.; Gröschel,
D.; Heeg, P.; Hingst, V.; Lippert, H.; Rotter, M; Weuffen, W.(Hrsg):
Klinische Antiseptik. Springer, Berlin, 1993, 105-119

Heeg, P.; Hingst, V.; Kramer, A.: Ringversuch zur Wertbestimmung
von Antiseptika in der Mundhöhle-Ergebnisse einer Pilotstudie. Hyg
Med 18 (1993) 67-71

Hickel, R.: Wirkstoffe gegen Plaque und Bakterien. Quintessenz
Bonusausgabe 1 (1997) 45-57

Hickey, A. J.; Toth, B. B.; Lindequist, S. B.: Effect of intravenous hyperalimentation and oral care on the development of oral stomatitis during cancer chemotherapy. *J Prosth Dent* 47 (1982) 188-193

Hingst, V.; Zubovic, J.; Sonntag, H.-G.: Untersuchungen zur Reduktion mikrobieller Aerosole in der zahnärztlichen Praxis. 19. Jahrestagung ÖGHMP Fldkirch, 22.5.-25.5. (1984)

Hirsch, A.; Stanek G.; Rotter, M.: Antibakterielle Wirkung einiger Gurgellösungen in vivo. *Zbl Bakt Mikrobiol Hyg (B)* 174 (1981) 523-529

Horstkotte, D.: Endokarditisprophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen. *Zahnärztl Mitt* 23 (1991) 2390-2394

Horstkotte, D.: Vortrag Kongreß Europ. Gesellschaft für Kardiologie in Amsterdam 1991. *Zahnärztl Mitt* 12 (1991) 5-6

Hurst, V.: Fusiforms in the infant mouth. *J Dent Res* 36 (1957) 513-515

Jepsen, D.: The role of manual toothbrushes in effective plaque control: Advantages and limitation. In: Lang, N. P.; Loe, H. (eds): *Proceedings of the European Workshop on mechanical plaque control*. Quintessenz, Berlin, 1998, 121

Jülich, W.-D.; Heeg, P.: Virushepatitis B. In: Kramer, A.; Heeg, P.; Neumann, K.; Prickler, H.: (Hrsg) *Infektionsschutz und Krankenhaushygiene in zahnärztlichen Einrichtungen*. Volk u. Gesundheit, Berlin (1990) 24-34

Kallenberger, A.; Kallenberger, C.; Willenegger, H: Experimentelle Untersuchungen zur Gewebeverträglichkeit von Antiseptika *Hyg Med* 16 (1991) 383-395

Kinane, D. F.: The role of interdental cleaning in effective plaque control: Need for interdental cleaning in primary and secondary prevention In: Lang; N. P.; Attström, R.; Loe, H. (Hrsg): *Proceedings of the European workshop on mechanical plaque control*. Quintessenz, Berlin (1998) 121

Kjaerheim, V.; Roed, A.; Brodin, P.; Rølla, G.: Effects of triclosan on the rat phrenic nerve -diaphragm preparation. *J Clin Periodontol* 22 (1995) 488-493

Kjaerheim, V.; Skaare, A.; Barkvoll, P.; Rølla, G.: Antiplaque, antibacterial and anti-inflammatory properties of triclosan mouthrinses in combination with zinc citrate or polyvinylmethylether maleic acid (PVM-MA) copolymer. *Eur J Oral Sci* 104 (1996) 529-534

Kohlbecker, G.: Toxische Verunreinigungen in Chlorhexidin – digluconate. *Dtsch Zahnärztl Z* (1989) 273

Kötzschke, H.; Emler, R.; Emler, L.: Anwendung von Propolis in der Prävention periodontaler Erkrankungen. Kurzfassung. CCIII. Jahrestag. Stomolog. Ges. Cottbus, Gemeinschaftstagung mit Fachges. Periodontol. DDr, 26.-27.5.1981 Cottbus

Kowolik: Mundspüllösung als Additivum der häuslichen Zahnpflege. *Zahnärztl Mitt* (1994) 44-48

Kramer, A.: Hand Disinfection and Antiseptic of Skin, Mucous Membranes, and Wounds. Gabard, B.; Elsner, P.; Surber, C.; Treffel, P.; (eds) *Dermatopharmacology of Topical Preparations*. Springer, Berlin, 1999 121-134

Kramer, A.; Adrian, V.; Rudolph, P.; Kühl H.: In – vitro - Prüfung der Verträglichkeit ausgewählter antiseptischer Wirkstoffe bzw. Präparate. In: Kramer, A.; Wendt, M.; Werner, HP. (Hrsg): *Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik*. mhp, Wiesbaden, 1995, 41-48

Kramer, A.; Adrian, V.; Rudolph, P.; Lippert, H.; Wurster, S.: Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Infektiva für Wunden und Körperhöhlen. *Chirurg* 69 (1998) 840-845

Kramer, A.; Exner, M.; Heeg, P.; Hingst, V.; Rosin, M.; Wahl, G.: Antiseptik in der Mundhöhle. In: Kramer, A.; Gröschel, D.; Heeg, P.; Hingst, V.; Lippert, H.; Rotter, M.; Weuffen, W. (Hrsg) *Klinische Antiseptik*. Springer, Berlin, 1993, 257-273

Kramer, A.; Gröschel, D. H. M.; Heeg, P.; Hingst, V.; Krasilnikow, G.; Reybrouck, H.; Rüden, H.; Werner, H. -P.; Weuffen, W.: Begriffsbestimmung der Antiseptik und Zielstellung der klinischen Anwendung von Antiseptika. In: *Klinische Antiseptik* Kramer, A.; Gröschel, D.; Heeg, P.; Hingst, V.; Lippert, H.; Rotter, M.; Weuffen, W. (Hrsg) Springer, Berlin 1993, 1-21

Kramer, A.; Heeg, P.; Botzenhart, K. (Hrsg): Krankenhaus- und Praxishygiene. Urban Fischer, München, 2001, 252-268

Kramer, A.; Heeg, P.; Horn, H.; Erbert, V.; Prickler, H.: Keimzahlvermindernde Maßnahmen. In: Kramer, A.; Heeg, P.; Neumann, K.; Prickler, H. (Hrsg) Infektionsschutz und Krankenhaushygiene in zahnärztlichen Einrichtungen, Volk u. Gesundheit, Berlin, 1990, 187-200

Kramer, A.; Hetmanek, R.; Adrian, V.: Pharmakologie von Desinfektionwirkstoffen und Antiseptika. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona, 1993

Kramer, A.; Höpfe, H.; Krull, B.; Pitten, F.-A.; Rosenau, S.: Antiseptische Wirksamkeit und Akzeptanz von Octenisept® im Vergleich zu ausgewählten herkömmlichen Mundhöhlenantiseptika. Zbl Hyg Umweltmed 200 (1998) 443-456

Kramer, A.; Jülich, W. D.: Bericht über die 2. Arbeitstagung der Fachkommission Klinische Antiseptik am 25.2.1992 in Norderstedt. Hyg Med 17(1992)168-169

Kramer, A.; Wallhäußer, K. H.: Wirkungsspektrum und Anwendungseigenschaften häufig aus prophylaktischer Indikation angewandter Antiseptika In: Kramer, A.; Gröschel, D.; Heeg, P.; Hingst, V.; Lippert, H.; Rotter, M.; Weuffen, W. (Hrsg) Klinische Antiseptik. Springer, Berlin, 1993, 23-65

Kramer, A.; Heeg, P.; Horn, E.; Prickler, H.: Keimzahlvermindernde Maßnahmen. Kramer, A.; Heeg, P.; Neumann, K.; Prickler, H. (Hrsg) Infektionsschutz und Krankenhaushygiene Volk und Gesundheit, Berlin, 1990, 187-191, 225-228

Krull, B.; Rosenau, S.: Antiseptische Wirksamkeit ausgewählter Antiseptika in der Mundhöhle freiwilliger Probanden. Med Diss, Univ Greifswald 1994

Kubert, D.; Rubin, M.; Barnett, M. L.; Vincent, J. W.: Antiseptic mouthrinse-induced microbial cell surface alterations. Am J Dent 6 (1993) 277-279

Lamster, I. B.; Alfano, M. C.; Seiger, M. C.; Gordon, J. M.: The effect of Listerine Antiseptic® on reduction of existing plaque and gingivitis. Clin Prev Dent 5 (1983) 12-16

Lang, N. P.; Catalanotto, F. A.; Knopfli, R. U.; Antczak, A. A.:
Quality-specific taste impairment following the application of
chlorhexidine gluconate mouthrinses. *J Clin Periodontol* 15 (1988)
43-48

Lebek, G. : Hygieneprobleme in der zahnärztlichen Praxis. Schweiz
Mschr. Zahnheilk 93 (1983) 226-234

Lehnert, S.; Heuser, HS.: Zur sogenannten topographischen
Bakteriologie der Mundhöhle in Abhängigkeit vom Altersablauf.
Dtsch Zahnärztl Z 23 (1968) 267-274

Lin Y I.: Buccal absorption of triclosan following topical mouthrinse
application. *Am J Dent* 13 (2000) 215-217

Lindequist, S. F.; Hickey, A. J.; Drane, J. B.: Effect of oral hygiene
on stomatitis in patients receiving cancer chemotherapy. *J Prosth
Dent* 40 (1978) 312-314

Lindl, T.; Bauer, J.: Zell- und Gewebekultur, Fischer Jena, 1994

Lockart, P. B.: Relationship of oral complications to peripheral blood
leucocyte and platelet counts in patients receiving cancer
chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 48 (1979) 21-28

Löe, H.; Schiött, RG.; Glavind, L.; Karring, T.: Two years oral use of
chlorhexidine in man. I. General design and clinical effects. *J
Periodont Res* 11 (1976) 135-144

Loesche, W. J.: Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci
Rev* 9 (1976) 65

Ludwig, B.; Reitemeier, B.; Richert, W.: Zur Absaugtechnik und
Absaugmethodik in der stomatologischen Praxis. *Stomatol DDR* 28
(1978) 708-715

MacFarlane TW: *Clinical Oral Microbiology*. Wright, London 1989

Mandel, I. D.: Chemotherapeutic agents for controlling plaque and
gingivitis. *J Clin Periodontol* 15 (1988) 488

Marsch, P. D.: Microbiological aspects of the chemical control of
plaque and gingivitis. *J Dent Res* 71 (1992) 1431

Micik, RE.; Miller, RL; Mazarella, MA; Ryge, G.: Studies on dental aerobiology: I. Bacterial aerosols generated during dental procedures. J Dent Res (1969) 48-49

Modeer, T.; Bengtsson, A.; Rølla, G.: Triclosan reduces prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts challenged with interleukin-1 in vitro. J Clin Periodontol 23 (1996) 927-933

Mohammed, C. J.; Manold, J. H.; Manold, B.S.: Efficacy of preoperative oral rinsing to reduce air contamination during use of air turbine handpiece. J Am Dent Assoc 69 (1964) 715-718

N. N.: Recommended clinical guidelines for infection control in education institutions. J Dent Educ 55 (1991) 621-627

Neumann, K.; Kramer, A. : Ambulanter Bereich der zahnärztlichen Grundversorgung. In: Kramer, A.; Heeg, P.; Neumann, K.; Prickler, H. (Hrsg) Infektionsschutz und Krankenhaushygiene in zahnärztlichen Einrichtungen. Volk u. Gesundheit, Berlin, 1990, 52-63

Neutschil, L.: Zukünftige Plaque- und Chemotherapie – Konzepte. Oralprophylaxe 13 (1991) 47-54

Neutschil, L.; Rauh, T.; Riethe, P.: Substantivität und antibakterielle Wirkung von Aminfluorid/Zinnfluorid in situ. Parodontologie 8 (1997), 7-16

Neutschil, L.; Weiger, R.; Preisler, R.; Brex, M.: Plaque bacteria counts and vitality during chlorhexidine, meridol and listerine mouthrinses. Eur J Oral Sci 103 (1995) 355-361

Okell, C. C.; Elliott, S. D.: Bacteremia and oral sepsis. Lancet 2 (1935) 869-872

Olson, L.; Bjorklund, H.; Henschen, A.; Palmer, M.;Hoffer, B.: Some toxic effects of lead, other metals and antibacterials agents on the nervous system- animal experiment models. Acta Neurol Scand Suppl 100 (1984) 77-87

Overmann, P.: Vergleichsprüfung von Betaisodona ® Mundantiseptikum versus Octenisept ® zur kurzfristigen , prophylaktischen Keimreduzierung in der Mundhöhle. Diss Johann Wolfgang Goethe Univ Frankfurt am Main, 1992

Pan, P. H.; Finnegan, M. B.; Sturdivant, L.; Barnett, M. L.: Comparative antimicrobial activity of an essential oil and an amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse in vitro. J Clin Periodontol 26 (1999) 474-476

Pfister, W.; Wutzler, P.; Gängler, P.; Lindemann, C.: Die Plaquemikroflora der gesunden Gingiva sowie bei Gingivitis und Periodontitis marginalis. Zahn-Mund-Kieferheilk 75 (1987) 804-808

Pilz, W.; Plathner, CH.; Taatz : Grundlagen der Kariologie und Endodontie. Barth, Leipzig 1980

Pitten, F. A.; Kiefer, T.; Buth, C.; Doelken, G.; Kramer, A.: Do cancer patients with chemotherapy - induced leukopenia benefit from antiseptic oral rinsing with chlorhexidine? - A double - blind, block- randomized, controlled study. J Hosp Inf 53 (2003) 283-291

Pitten, F.- A.; Rosin, M.; Kramer, A.: Leitlinienentwurf: Indikationen und Wirkstoffauswahl zur prophylaktischen und therapeutischen Mundhöhlenantiseptik. Hyg Med 26 (2001) 418-424

Pitten, F.-A.; Kramer, A.: Untersuchungen zur standardisierten Prüfung von Mundhöhlenantiseptika an freiwilligen Probanden. Hyg Med 23 (1998) 451-456

Pitten, F.-A.; Kramer, A.: Antimicrobial efficacy of antiseptic mouthrinse solutions. Eur J Clin Pharmacol 55 (1999) 95-100

Pitten, F.-A.; Kramer, A.: Untersuchungsdesign für die Prüfung von Mundhöhlenantiseptika. Hyg Med 26 (2001) 137-141

Plagmann, H.C.: Medikamentöse und antimikrobielle Behandlung der Gingivitis und Parodontitis. Lehrbuch der Parodontologie, Hanser, München 1998, 592-610

Prickler, H.: Die Mundhöhle. In: Weuffen, W.; Kramer, A.; Krasilnikow, AP. (Hrsg) Episomatische Biotope. Fischer, Stuttgart (Handbuch der Antiseptik, Bd I 1/3), 1980, 141-230

Pucher, J. J.; Daniel, J.C.: The effects of chlorhexidine digluconate on human fibroblasts in vitro. J Periodontol 63 (1992) 526

Rahn, R.: Antiseptik in der Mundhöhle. In: Hierholzer, G.; Reimer, K.; Weissenbacher, E.R. (Hrsg), Topische Infektionstherapie und Prophylaxe - Aktueller Stellenwert von PVP-JOD. Thieme, Stuttgart, 1996, 41-46

Rahn, R.: Antiseptik in der Mundhöhle. Kramer, A.; Wendt, M.; Werner, H P.(Hrsg) Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik. mph, Wiesbaden, 1995, 84-87

Rahn, R.: Bakteriämien bei zahnärztlich- chirurgischen Eingriffen. Hanser, München 1989

Rahn, R.: Die Endocarditis- Prophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen. Zahnärztl Mitt 78 (1988) 1515-1517

Rahn, R.; Diehl, O.; Schäfer, V.; Shah, P. M.; Fleischer, W.; Reimer, K.: Wirkung von PVP- Jod- Lösung und Chlorhexidin auf die Bakteriämie- Häufigkeit nach zahnärztlichen Eingriffen. Hyg Med 19 (1994) 128-131

Rahn, R.; Knothe, H.: Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis Zahnärztl Mitt 23 (1991) 2384-2387

Reppenhagen, A.: Antiseptische Wirksamkeit ausgewählter Antiseptika in der Mundhöhle freiwilliger Probanden, ergänzt durch eine Literaturstudie zur Zielsetzung der Mundhöhlenantiseptik. Med Diss, Univ Greifswald 2000

Rieth, H: Lokalisierte und generalisierte Mykosen im HNO-Bereich. Euromed 22 (1982) 390-394

Rindom- Schiött, C.; Briner, W.W.; Loe, H.: Two -year oral use of chlorhexidine in man. II. The effect on the salivary bacterial flora. J Periodontol Res 11 (1976) 145-152

Rindom- Schiött, C; Loe, H.; Briner, W. W.: Two year use of chlorhexidine in man IV. Effect on various medical parameters. J Periodontol Res 11 (1976) 158-164

Roberts, W.R.; Addy, M.: Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of antiseptic mouthrines containing chlorhexidine, alexidine, cetyl pyridinium chloride and hexetidin. J Clin Periodontol 8 (1981) 295-310

Rosling, B.; Dahlen, G.; Volpe, A.; Furuichi, Y.; Ramberg, P.; Lindhe, J.: Effect of triclosan on the subgingival microbiota of periodontitis -susceptible subjects. J Clin Periodontol 24 (1997) 881-887

Rosling, B.; Wannafors, B.; Volpe, A.; Furuichi, Y.; Ramberg, P.; Lindhe, J.: The use of triclosan/copolymer dentifrice may retard the progression of periodontitis. *J Clin Periodontol* 24 (1997) 873-880

Ross, N. M.; Charles, C. H.; Dills, S.S.: Long - term effects of Listerine Antiseptic on dental plaque and antiseptic. *J Clin Dent* 1 (1989) 92-95

Roulet, J. -F.; Fath, S.; Zimmer, ST.: Mundhygieneinstruktion ; Lehrbuch Prophylaxehelferin; Urban Schwarzenberg; München, 1996, 175

Rushton, A.: Safety of hibitane .II. Human experience. *J Clin Peridontol* 4 (1977) 73-79

Sachs, L.: Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden; 8. Aufl, Springer, Berlin 1997

Sachs, L.: Statistische Methode: Planung und Auswertung; 7. Aufl, Springer, Berlin (1993) 66

Sanz, M.: Clinical enhancement of postperiodotal surgical therapy by a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Periodontol* 60 (1989) 570-576

Schaller, A.: Endokarditisprohylaxe in der zahnärztlichen Praxis. *Zahnärztl Prax* 9 (1989) 337-339

Schiffner, U.: Chemische Plaquekontrolle. Welche antibakteriellen Zusätze zu Zahnpasten und Spüllösungen sind empfehlenswert? *Dtsch Zahnärztl Z* 55 (2000) 160-167

Schreil, G.: Antibakterielles und klinisches Wirkungsspektrum von Meridol. Diss, Med Fak, Univ Tübingen, 1991

Schröder, F. W.: Neue Möglichkeiten der Gingivitis- und Plaqueprävention durch eine Aminfluorid/Zinnfluorid-Mundspüllösung. *Dt Apotheker*, Heft 6 (1990) 184-189

Schröder, F. W.: Fluoridpräparate - einmal aus völlig anderer Sicht. *Oralprophylaxe* 21 (1999) 8-91, 148-152

Sissons, CH.; Wong, L.; Cutress, TW.: Inhibition by ethanol of the growth of biofilm and dispersed microcosm dental plaques. *Archs Oral Biol* 41(1996) 27-34

Skaare, A.; Herlofson, B.; Barkvoll, P.: Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (Rau). *J Clin Periodontol* 23 (1996) 778-781

Slots, J.: *Actinobacillus actinomycetum comitans* and *bakteroides gingivalis* in advanced periodontitis in man. *Dtsch Zahnärztl Z* 39 (1984) 615-622

Sonnenburg, M.; Skusa, R.: Zur Frage der Desinfektion der Mundhöhlenschleimhaut vor operativen Eingriffen. In: Machmerth, R. M.; Winkler, H.; Kramer, A. (Hrsg) *Fortschritte in der Krankenhaushygiene -Sterilisation, Desinfektion, Keimzahlverminderung*. Barth, Leipzig (Schriftenreihe Mikrobielle Umwelt und antimikrobielle Maßnahmen Bd.9) 1984, 225-242

Splieth, C.; Steffen, H.; Rosin, M.; Welk, A.: Kariesprevention with chlorhexidine-tymol varnish in high risk school children. *Oral Epidemiol* 28 (2000) 419-423

Splieth, Ch.: Professionelle Prävention- zahnärztliche Prophylaxe für alle Altersgruppen. Quintessenz Berlin, 2000 121-138

Storhaug, K.: Hibitane in oral disease in handicapped patients. *J Clin Periodontol* 4 (1977) 102

Teseler, M.: Der granulozytopenische Patient - eine besondere Aufgabe für den Zahnarzt. In: Kramer, A.; Heeg, P.; Neumann, K.; Prickler, H. (Hrsg) *Infektionsschutz und Krankenhaushygiene in zahnärztlichen Einrichtungen*. Volk und Gesundheit, Berlin, 1990, 241-242

Topoll, H. H.: Hygieneaspekte bei der systematischen Parodontalbehandlung. In: Knoll, KH (Hrsg) *Angewandte Hygiene in ZMK -Klinik und Praxis, Med Zentrum für Hyg Med Mikrobiol der Philipps- Univ Marburg*, 1990, 229-233

Twetman, S.; Peterson, L. G.: Interdenal caries incidence and progression in relation to mutans streptococci suppression after chlorhexidine - thymol varnish treatments in schoolchildren. *Acta Odontol Scand* 57 (1999) 144-148

Vacher, C.; Bert, F.; Lambert, N.; Lezy, J.P.: Transmission of infection in oral medicine. Evaluation of the risk of transmission in the office surgery. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 97 (1996) 121-124

Verordnung über kosmetische Mittel(Kosmetik-Verordnung),vom 16.12.1977(BGBl2589)in der Fassung der Bekanntmachung vom 7.10.1997(BGBl. I S. 2410)zuletzt geändert durch 28. Verordnung zur Änderung der Kosmetik-Verordnung vom 18.12. 1998 (BGBl I S. 3773) 16.12 1977 Stand: 24.6.2000

Waalder, S.; Rølla, G.; Skjörkland, K.; Ogaard, B.: Effects of oral rinsing with triclosan and sodium lauryl sulfate on dental plaque formation: a pilot study. Scand J Dent Res 101 (1993) 192-195

Waerhaug, J.: Grundprinzipien für die Vorbeugung und Behandlung parodontaler Erkrankungen.Eine Zusammenfassung moderner wissenschaftlicher Forschung. II. und III. Teil. ZWR.87 (1978) 267-276, 325-335

Welte, T.: Hygienische Anforderungen an die Beatmungstherapie. Krh Hyg Inf Verh 19 (1997) 71-75

Wilson, M.; Patel, H.; Fletscher, J.: Susceptibility of biofilms of Streptococcus sanguis to chlorhexidine gluconate and cetylpyridinium chloride. Oral Microbiol Immunol 11 (1996)188-192

Wurster, St.: Gewebeverträglichkeit ausgewählter Antiseptika im Explantationstest und Einfluß protektiver Wirkstoffe auf die Gewebeverträglichkeit der Antiseptika. Med Diss, Univ Greifswald, 1999

Yiu, C. K. Y.; Wei, S. h. Y.: Clinical efficacy of dentifrices in the control of calculus, plaque, and gingivitis. Quintessence Int 24 (1993) 181

Zambon, J.;Ciancio, S. G.; Mather, M. L.;Charles, C. H.: The effect of an antimicrobial mouthrinse on early healing of gingival flap surgery wounds. J Periodontol.60 (1989) 31-34

Thesen

zur Dissertation

**Untersuchung der Gewebetoxizität von antiseptischen und
antiphlogistischen Mundspüllösungen im Explantationstest**

vorgelegt von:

Lüdtke, Claudia

Thesen

Problemstellung

1. Da eine mechanische Plaquereduktion häufig nicht ausreichend ist, werden antiseptische bzw. plaquehemmende Mundspüllösungen eingesetzt.
2. Da Mundspüllösungen häufig jahrelang angewendet werden, erwartet man von ihnen neben ausreichender antibakterieller und plaquehemmender Wirksamkeit eine hohe Substantivität, gute Verträglichkeit ohne systemische toxische Nebenwirkungen sowie einen guten Geschmack, einfache Handhabung und ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis.
3. Während die antiseptische und plaquehemmende Wirkung von Mundspüllösungen gut charakterisiert ist, fehlen bisher systematische vergleichende Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit in der Mundhöhle.
4. Als Prüfmodell zur Ermittlung der Gewebeverträglichkeit wurde der Explantattest ausgewählt. Er ermöglicht einen direkten Vergleich von Mundspüllösungen unter gleichem Studiendesign.

Geprüfte Lösungen

5. In der vorliegenden Arbeit geprüfte Mundspüllösungen mit Wirkstoffangabe sind Chlorhexamed Fluid 0,1% (Chlorhexidindigluconat 0,1g), Listerine (Eukalyptol, Menthol, Thymol, Methylsalicylat), Colgate total (Triclosan, Natriumfluorid), Meridol (Olaflur, Zinnfluorid).
6. Im Intervergleich der unverdünnten Lösungen unter realistischer Einwirkzeit von 1min weisen Chlorhexamed und Colgate signifikant höhere Zellschädigungsraten auf.
7. Chlorhexamed ist in seiner Wirkung von der Zeit abhängig. Es weist bei längeren Einwirkzeiten von 10 und 30 min eine signifikant höhere Toxizität auf.
8. Colgate ist in seiner Wirkung sowohl von der Konzentration als auch von der Zeit abhängig. Bedeutungsvoll erscheint die Abhängigkeit von der Konzentration, da die 100%ige Lösung gegenüber allen relevanten Verdünnungen eine signifikant höhere Toxizität aufweist.

9. Listerine ist in seiner Wirkung von der Zeit abhängig. Wie auch beim Chlorhexamed weisen verlängerte Einwirkzeiten von 10 und 30 min eine signifikant höhere Toxizität auf.

10. Meridol zeigt als einzige untersuchte Mundspüllösung eine Wechselwirkung zwischen Einwirkzeit und Konzentration. Diese Wirkung sorgt dafür, dass bei gewünscht hoher Substantivität keine späte Zellschädigung auftritt.

Schlussfolgerungen

11. Da Meridol in allen Phasen des Versuchsablaufs den Anforderungen des postulierten Idealprofils entspricht, ist diese Mundspüllösung für den täglichen Gebrauch besonders geeignet.

12. Die alleinig zeitabhängigen Mundspüllösungen Chlorhexamed und Listerine wirken nach 10min (Chlorhexamed) und nach 30min (Listerine) signifikant zellschädigend. Somit sollte zumindest der längerfristige Einsatz von Chlorhexamed überdacht werden.

13. Die stark konzentrationsabhängige Mundspüllösung Colgate weist lediglich nach einer Einwirkzeit von 30min eine zeitabhängige Verdünnung auf und sollte daher ebenfalls in seiner Langzeitanwendung überprüft werden.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Claudia Lüdtke

Lebenslauf

Am 09.Dezember 1963 wurde ich, Claudia Lüdtkke, als Tochter von Dr. Christian Böhringer und Dr. Sonja Böhringer in Greifswald geboren.

Von 1970 bis 1982 besuchte ich in Torgelow die Grund- und Erweiterte Oberschule und legte hier meine Abiturprüfung ab.

Nach Ableistung eines vorpraktischen Jahres in Berlin-Buch studierte ich von 1983 bis 1988 an der EMAU Greifswald Zahnmedizin und erhielt 1988 die Approbation. Im selben Jahr verteidigte ich meine Diplomarbeit.

Seit 1990 arbeite ich in Pasewalk als Zahnärztin in eigener Niederlassung.

Seit 1987 bin ich mit meinem Mann Dr. Andreas Lüdtkke verheiratet. Wir haben drei gemeinsame Kinder.

Claudia Lüdtkke

Danksagung

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. Axel Kramer für die Überlassung des Themas, sowie für die stetige Unterstützung bei der Bearbeitung der vorliegenden Arbeit aussprechen.

Auch bei Frau Christina Burmeister möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich für ihre große Einsatzbereitschaft bei der Bereitstellung der nötigen Labormaterialien bedanken.

Weiterhin möchte ich Herrn Christian Schwahn für die Unterstützung bei der Aufbereitung der Statistik und Herrn Matthias Kolodzik für die Unterstützung bei der Textverarbeitung danken.

Claudia Lüdtke