

PA – Therapie mit regenerativer Selbstheilung

Von Dr. Ronald Möbius M. Sc. Parodontologie

Grundvoraussetzung ist professionelles Biofilmmangement mit nachfolgender lokaler Kollagenase-Hemmung im individuell richtigen Abstand. Durch diese regelmäßige Kombinationsbehandlung verändert sich das Mikroklima und es entstehen günstige Lebensbedingungen für die Effektiven Mikroorganismen (EM), was durch den Patienten häuslich unterstützt werden sollte.

Parodontitis ist gekennzeichnet durch Entzündungen und Knochenabbau. Knochenabbau entsteht durch körpereigene Prozesse. Entzündungen werden ausgelöst durch Bakterien. Es gibt keine Bakterien, die parodontalen Knochen abbauen. Knochenabbau wird ausgelöst durch körpereigene Prozesse, durch Osteoklasten [5] (Abb. 1). Entzündungen und Knochenabbau haben unterschiedliche Ursachen und es bedarf unterschiedlicher Therapien. Für die Therapie der Entzündungen – Biofilmmangement und EM, für die Therapie des *bone remodeling* aktives Doxycyclin.

Therapie des bone remodeling

In Theorie und Praxis wird die Entzündungsreduktion gelehrt und praktiziert. Seit Langem ist bekannt, dass es nicht „Die Eine“ Ursache für die Parodontitis gibt. Es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen [11, 30, 42] (Abb. 2). Entzündungsreduktion führt zur verringerten Virulenz der Keime, aber Bakterien bauen keinen parodontalen Knochenabbau ab. Knochenabbau entsteht nur durch Osteoklasten [41].

Die Entzündungsreduktion führt zu einem gesunden klinischem Bild. Wenn die Keime die einzige Ursache sind, wird sich durch Wegfall der Ursache Entzündung, das *bone remodeling* normalisieren [23]. In der Regel ist der Auslöser für die Parodontitis aber ein multifaktorielles Geschehen [42]. Durch Entzündungsreduktion sind entzündungsfreie Verhältnisse zu erreichen, aber kein ausgeglichenes *bone remodeling*. Bach-

mann stellte 2005 fest: „Die körpereigene Abwehr hat den entscheidenden Anteil am Gewebsuntergang. Es können primär Bakterien Auslöser des Geschehens sein, aber es ist das eigene Abwehrsystem, das zum Gewebeabbau und zum Zahnverlust führt“ [1].

Knochen benötigt für seinen Struktur- und Funktionserhalt einen ständigen Stoffwechsel. Er befindet sich in einem dynamischen Zustand und wird fortwährend durch die koordinierten Aktionen von Osteoklasten und Osteoblasten abgebaut, aufgebaut und neu formiert [9]. Diese ständigen Umbauprozesse sind zwingend erforderlich, damit der Knochen nicht überaltert und seine Funktionen erfüllen kann [17, 19]. Bis zum 25. Lebensjahr erfolgt ein Knochenaufbau, danach nimmt die relative Knochenmasse ab [21].

Parodontale Entzündungen sind klinisch zu sehen, ein negatives *bone remodeling* ist in der Inspektion nicht erkennbar [35]. Erst über den Faktor Zeit wird das negative *bone remodeling* für das Auge sichtbar [33, 36]. Als einzige Möglichkeit steht uns der aMMP8 Test zur Diagnose eines ausgeglichenen *bone remodeling* zur Verfügung [33, 34, 35, 36].

Besonders schwierig ist eine Therapie, wenn keine Entzündungen an dem parodontalen Knochenabbau beteiligt sind [7], wie z. B. bei Rauchern [2]. Hier versagen alle bekannten Therapievarianten, weil diese auf Entzündungsreduktion ausgerichtet sind [10, 26]. Bei Rauchern wird der parodontale Knochenabbau nicht durch Entzündungen ausgelöst [2, 13, 16, 39]. Folglich funktionieren bei Rauchern alle Therapiemaßnahmen schlechter [18].

Es gibt sehr viele Faktoren, die einen Einfluss auf das bone remodeling haben. Im Wesentlichen lassen sich diese in vier Gruppen einteilen:

- ▶ Entzündungen,
- ▶ genetische Ursachen,
- ▶ nichtgenetische Ursachen,
- ▶ Alterungsprozess (Abb. 3).

Losgelöst von der Ursache, lassen sich die Osteoklasten in ihrer Aktivität durch aktives Doxycyclin reversibel inaktivieren [24, 25, 26, 32, 40]. Die Ursache der verstärkten Aktivierung spielt hierbei keine Rolle [22]. Entscheidend ist, dass das Doxycyclin nicht in der Tasche an seinem lokalen Ort verbleibt, sondern aktiv aus dieser Region zum Knochen hin transportiert wird [8]. Das von uns genutzte lokale Doxycyclin ist kein SDD [27]. Es handelt sich um ein aktives Doxycyclin, das innerhalb von zwei bis vier Stunden eine Proteinbindung mit dem körpereigenen Bindegewebe eingeht und danach unantastbar für topische Anwendungen im Bindegewebe eingelagert ist [6]. Gelingt es, den Knochenabbau und den Knochenaufbau im Gleichgewicht zu halten, behält der Knochen seine ursprüngliche Form.

Alle Tetracycline haben die Möglichkeit zur reversiblen Kollagenase-Hemmung, aber mit unterschiedlichem Wirkungsgrad (Abb. 4). Es handelt sich um eine rein chemische Reaktion, die keiner Resistenzentwicklung unterliegt [39].

Wie aus Abb. 4 zu entnehmen, ist besonders das Doxycyclin für die parodontale Therapie des bone remodeling geeignet. Doxycyclin hat die höchste Proteinbindung mit 96 % und die höchste Kollagenase-Wirkung mit 70 %.

Das applizierte Doxycyclin lagert sich innerhalb von vier Stunden im umgebenden Bindegewebe ein. Doxycyclin ist ein Breitbandantibiotikum. Ist das parodontale Gewebe, bedingt durch ein Entzündungsgeschehen, stark mit Mikroorganismen belastet, fungiert das Doxycyclin als Antibiotikum.

Doxycyclin hat zwei unterschiedliche Wirkmechanismen. Es kann als Antibiotikum und/oder als Kollagenasehemmer wirken [4] (Abb. 5). Da das Medikament Doxycyclin aber lokal nur in einer begrenzten Konzentration zur Verfügung steht, wird es bei bestehender Entzündung bereits hier in seiner Wirksamkeit als Antibiotikum gebunden und wandert nicht zum parodontalen Knochen [28].

Wird das lokal applizierte Doxycyclin in ein laufendes Entzündungsgeschehen eingesetzt, bewirkt dies eine sehr geringe Hemmung der Kollagenase-Aktivität.

Um den Effekt der Kollagenase-Hemmung nach lokaler Applikation maximal nutzen zu können, ist es wichtig, zu Therapiebeginn erst die parodontalen Entzündungen zu therapieren und dann erst, im zweiten Schritt, erfolgt die Therapie des bone remodeling. Erst im entzündungsfreien parodontalen Gewebe entfaltet das lokal applizierte aktive Doxycyclin seine vollen unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zur Kollagenase-Hemmung.

Doxycyclin hat einen Kumulationseffekt. Mehrfache Applikation im individuellen Abstand erhöhen so die Wirkkonzentration am Knochen.

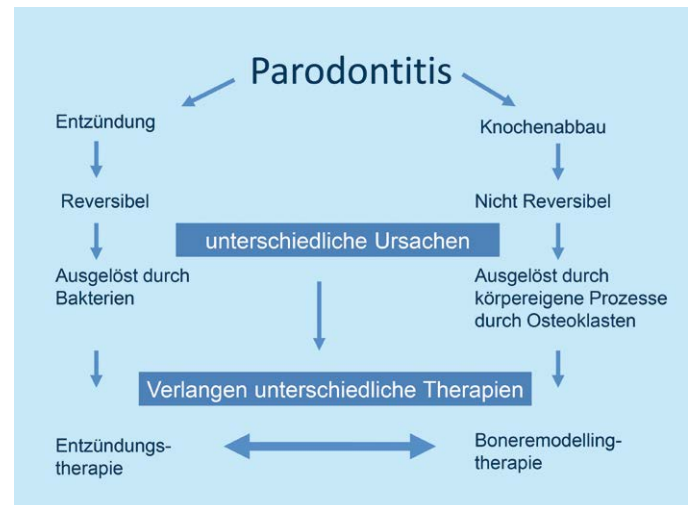


Abb. 1: Parodontitis ist gekennzeichnet durch Entzündung und durch Knochenabbau

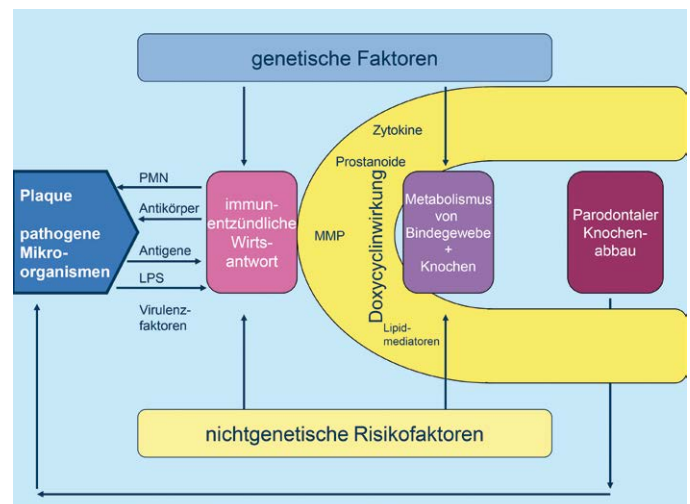


Abb. 2: Ursachenkomplex zum parodontalen Knochenabbau mit Doxycyclin-Schutzmechanismus

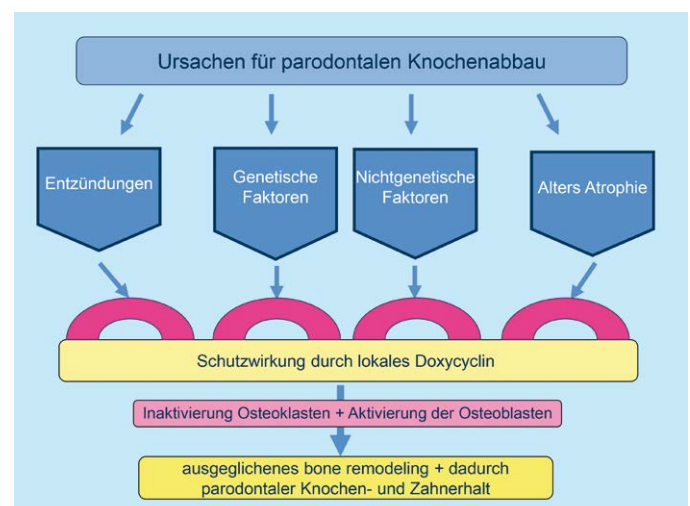


Abb. 3: Schutzwirkung durch lokales Doxycyclin

Tetracycline im Vergleich

	Proteinbindung	HWZ in Stunden	Kollagenase-wirkung	Ausscheidung
Chlortetracyclin	50 %	6	20 %	80 %
Tetracyclin	40 %	10	20 %	90 %
Oxytetracyclin	20 %	10	40 %	90 %
Doxycyclin	96 %	18	70 %	25 %
Minocyclin	75 %	15	50 %	60 %
Tigecyclin	70 %	40	40 %	60 %

Möller 2007
Krokov 2002
Schulze 2003
Golub et. al. 1985
Hembrok – Heger 2007

Abb. 4: Tetracycline im Vergleich

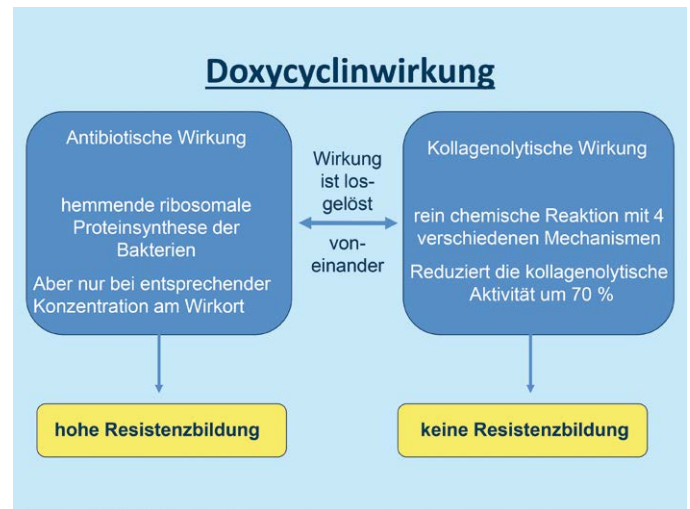


Abb. 5: Doxycyclinwirkung

Therapie der parodontalen Entzündung

Der Einsatz von lokalem Doxycyclin in unserer adjunktiven lokalen Parodontaltherapie dient nicht dem Zweck, durch das Breitbandantibiotika Doxycyclin Keime zu eliminieren, sondern lediglich zur Therapie des bone remodeling (Abb. 5). Die Konzentration und die Zeit in der Zahnfleischtasche sind nicht für eine maximale antibiotische Wirkung am Wirkort, sondern für eine maximale, schnelle Aufnahme in das umgebende Gewebe gedacht. Für eine antibiotische Wirkung in der Zahnfleischtasche ist die Zeit zu kurz und die Konzentration sehr gering bemessen. Die zu erwartenden antibiotischen Eigenschaften des von uns genutzten Doxycyclin sind also eher bescheiden, auch wenn es sich um kein SDD handelt. Es geht nicht darum eine Keimfreiheit zu schaffen, die es gar nicht geben kann. Der Mensch existiert überhaupt nur mit den Mikroorganismen [44]. Mikroorganismen sind die Urgeschöpfe unseres Planeten. Ein antibiotischer Kampf gegen die Mikroorganismen ist völlig unrealistisch. Der Mensch kann nur mit seinen Mikroorganismen bestehen. Unser Therapieansatz ist probiotisch, nicht antibiotisch [44]. Durch die regelmäßige subdosierte Doxycyclin-Applikation kommt es zur allmählichen Umgestaltung der mikrobiellen Zusammensetzung in der Mundhöhle.

Eine generelle undifferenzierte Reduzierung der Mikroorganismen durch antiseptische, antibiotische Behandlungsweisen ist auf Dauer nicht hilfreich. Nach dem Dominanzprinzip ist es viel effektiver die positiven notwendigen Mikroorganismen durch EM zu stärken.

Diese EM wurden von Prof. Higa (Universität Okinawa) 1982 entdeckt [12]. Seitdem feiern diese einen unaufhörlichen Sie-

geszug [20]. Es gibt kaum noch Bereiche in denen die EM nicht eingesetzt werden [43]. In der Medizin ist ein direkter Einsatz der EM nicht zugelassen. Im Laufe seiner Forschungen stellte Prof. Higa fest, dass alle Mikroorganismen in EM in ihrer Aktivität, das heißt beim Fressen und Ausscheiden, Substanzen absondern, die antioxidativ wirken [37]. Es wurde in den 1990er-Jahren eine Flüssigkeit entwickelt, die nur die Antioxidantien und Spurenelemente enthält, aber nicht mehr die Mikroorganismen selbst [12, 38].

Bei EM handelt es sich um eine Mischkultur aus 80 ausgewählten, verschiedenen, natürlich vorkommenden Mikroorganismen-Arten aus 10 Gattungen und 5 Familien. Zu den EM gehören 5 Mikroorganismen-Familien: Photosynthese-Bakterien, Milchsäurebakterien, Hefen, fermentaktive Pilze und die Aktinomyceten [29]. Zu den Aktinomyceten gehören die Tetracyclin produzierenden Streptomyceten [29, 14].

Nach dem Biofilmmangement reduziert lokal appliziertes aktives Doxycyclin die kollagenolytische Aktivität bis zu 2 Monate. Bis zur vollständigen Aktivitätsanpassung der Kollagenasen vergeht bis zu ein Jahr [6]. Durch die regelmäßige Applikation von lokalem Doxycyclin verändert sich die gesamte Mikroorganismen-Zusammensetzung. Es geht nicht darum, bestimmte Mikroorganismen zu eliminieren, sondern die individuell bestehende Situation anzunehmen und in dieser friedlich zu therapieren. Das Tetracyclin übernimmt die Funktion der Polizei. Sehr viele Mikroorganismen meiden die Nähe der Streptomyceten. Andere Mikroorganismen, wie die Gruppe der EM, ergänzen einander und profitieren von den Streptomyceten [29, 31]. Um diese Wirkung der Tetracycline näher zu untersuchen hat das Max-Planck-Institut hierfür eigens eine Forschergruppe „Insektensymbiose“ ins Leben gerufen. Für die Inaktivierung

der Osteoklasten ist es nicht relevant, ob ein Patient resistent auf Tetracycline ist. Sicher ist dann die antibiotische Wirksamkeit stark herabgesetzt, aber wir nutzen das TC nicht als Antibiotikum und die Kollagenase-Hemmung ist eine rein chemische Reaktion, ohne jegliche Resistenzentwicklung [5]. Die Resistenzentwicklung auf Tetracycline ist sehr hoch und beträgt über 60 % [15]. Ist der Patient bereits resistent auf Tetracyclin, wirkt sich dies günstig auf die Therapie des bone remodeling aus. Da kein Tetracyclin mikrobiell gebunden wird, steht dieses mit voller Konzentration der Therapie des bone remodeling zur Verfügung.

Fazit

Entzündungen und parodontaler Knochenabbau haben unterschiedliche Ursachen, folglich bedarf es auch unterschiedlicher Therapien. Entzündungen werden therapiert durch Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung, mit Biofilmmangement und Effektiven Mikroorganismen und der Knochenabbau wird therapiert durch direkte Therapie des bone remodeling. Die Entzündungsreduktion ist der erste Schritt, ist die Voraussetzung für die Therapie des bone remodeling, hat aber keinen direkten Einfluss auf den aus dem Gleichgewicht geratene Knochenstoffwechsel.

1. Regelmäßiges professionelles Biofilmmangement
2. EM (Mund, Darm, Haut) zur Verringerung der pathogenen Wirksamkeit und Unterstützung des individuellen Abwehrsystems
3. lokales aktives Doxycyclin zur Therapie des bone remodeling

Diese Therapie ist probiotisch, nicht krankheitsauslösend. Es ist die anzustrebende Symbiose, die uns nicht nur Entzündungsfreiheit beschert, sondern auch Mikrowunden schneller heilen lässt, Fäulnis und Gerüche beseitigt, unsere Immunabwehr stärkt und somit selbst schweren Krankheiten und Virusinfektionen trotz EM kombiniert mit lokalem

Resistenzentwicklung und Allergisierung

30 Jahre Praxiserfahrung mit lokalem Tetracyclinen

Allergien

In den letzten 30 Jahren habe ich nicht einen einzigen Fall von Allergie auf lokales Tetracyclin gesehen. In der oralen, lokalen Anwendung ist mir auch kein einziger Fall aus der Literatur bekannt. Folglich würde ich dieses Risiko nicht überbewerten.

Resistenzentwicklung

Anders ist hingegen die Einschätzung bei der Resistenzentwicklung. Hier haben wir auf Doxycyclin eine Resistenzentwicklung von 67 % erreicht, wobei die Ursachen nicht im medizinischen Bereich zu suchen sind. In den wenigen Jahrzehnten seit der Entdeckung der Antibiotika haben die Mikroorganismen sich sehr gewappnet gegen die Antibiotika, Sie wehren sich um zu überleben. Mikroorganismen sind 4 Milliarden Jahre alt und uns Menschen in der Evolution im Kampf um ein Überleben weit überlegen. Wir müssen dringend unsere Antibiotika-Anwendungen überdenken. Mikroorganismen können wir nicht vernichten, wir müssen lernen mit ihnen zu leben. Antibiotika sind wichtig und gehören für den Fall X in die Reserve, aber nicht in die ständige Anwendung.

Tetracycline sind ein Sonderfall, den es gezielt gilt besonders zu erforschen. Tetracycline haben eine Kreuzresistenz. Sind die Mikroorganismen auf ein Tetracyclin resistent, sind sie es auch auf die anderen Tetracycline. Bedingt durch die hohe Resistenzentwicklung zählen die Tetracycline in der Medizin heute nicht mehr als Antibiotika der 1. Wahl. Ausnahmen bilden dagegen neuere Tetracycline, wie beispielsweise das Minocyclin, Tigecyclin etc. Diese Tetracycline haben nach wie vor eine geringe Resistenzentwicklung und zeigen

keine Kreuzresistenz, z. B. zum Doxycyclin.

Wichtig in dieser Diskussion auch die Trennung von Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin. Es gibt nur wenige zugelassene Antibiotika in der Veterinärmedizin. Die dort zugelassenen Antibiotika sollten nicht unbedingt in der Humanmedizin angewendet werden. Doxycyclin ist in der Veterinärmedizin immer weiter auf dem Vormarsch. Doxycyclin hat eine über 70 %ige Kollagenase-Hemmung, diese Wirkung ist sehr wichtig, viel wichtiger als die antibiotische Wirksamkeit. Neuere Studien belegen dies auch in der Tumorforschung. In kontrollierter therapeutischer Anwendung ist Doxycyclin ein Wegbereiter für die Effektiven Mikroorganismen.

Ein generelles Antibiotika-Tabu schadet aus meiner Sicht und hilft uns genauso wenig wie ein Zuviel an Antibiotika. Bei unterstützter kontrollierter Applikation in der Therapie gelingt ein selektiver Druck auf die prozentuale Zusammensetzung der Mikroorganismen. Das Ziel des lokalen Doxycyclin ist nicht generell die Mikroorganismen zu reduzieren, sondern über die Zugabe von effektiven Mikroorganismen die regenerativen lebensfördernden notwendigen Mikroorganismen zu stärken. Je stärker der regenerative positive Anteil in der Zusammensetzung der Mikroorganismen wird, umso schwächer werden die Gegenspieler.

Nach meiner Erfahrung ist es das Zusammenspiel der körpereigenen Regeneration durch die Kollagenase-Hemmung und der regenerativen Wirkung und Entzündungsreduktion durch die effektiven Mikroorganismen, die selbst den schwer parodontal Erkrankten wieder genesen lassen.

Doxycyclin findet optimale Lebensbedingungen vor. 90 % der Mikroorganismen leben auf den Oberflächen (Haut, Darm, Mund). Folglich sollten in der therapeutischen Umstellung der auf den Patienten lebenden Mikroorganismen diese Bereiche in die Therapie einbezogen werden. Wir nutzen in der Therapie Mund- EMIKO – Zahncreme, Darm – EMIKO SAN, Haut – EMIKO Flüssigseife).



Autor

Dr. M. Sc. Ronald Möbius

Master of Science – Parodontologie, Fachzahnarzt f. allg. Zahnmedizin, fortbildungsintensive Praxis, Diplom Stomatologe, Dentallabor

E-Mail: info@moebius-dental.de

- 1985 Zahnarzt
- 1984 Diplom-PA
- 1988 Promotion PA
- 1989 Fachzahnarzt für allgemeine Zahnmedizin
- bis 1991 angestellter Fachzahnarzt
- bis 2013 Freie Niederlassung
- 1994–1996 KFO-Ausbildung
- seit 1994 Mitglied der DGCZ
- seit 1996 Mitglied der Kammerversammlung
- seit 2004 Kreisstellenvorsitzender
- 2007 M. Sc. Parodontologie Krems
- seit 2008 Veröffentlichungen, Vorträge zur parodontalen adjunktiven Doxycyclin-Therapie
- seit 2013 Berufsausübungsgemeinschaft mit Sebastian Möbius

Literatur

- [1] Bachmann A: Der Biofilm ist nur zu managen – die Entfernung ist nicht möglich und nicht sinnvoll. DZW 9, Woche 28-29, 9-10, 2005
- [2] Bergström J: Periodontitis and smoking an evidence based appraisal. J Evid Based Dent Pract 6, 33-41, 2006
- [3] Burr DB, Martin RB: Errors in bone remodeling: Toward a unified theory of metabolic bone disease. American Journal of Anatomy 186, 186-216, 1989
- [4] Dette KG: Wirkung der Antibiotika Doxycyclin und Cefotaxim auf die MMP-Expression sowie Proliferation, Adhäsion, Migration und Invasion bei Glioblastomzelllinien, Inaugural Dissertation, Würzburg, 2007
- [5] Garg AK: Knochen – Biologie, Gewinnung, Transplantation in der zahnärztlichen Implantologie, Quintessenz Verlag, 2006
- [6] Golub LM, Goodson JM, Lee HM, Vidal AM, Mc Namara TF, Ramamurthy NS: Tetracyclines inhibit tissue collagenases, effects of ingested low – dose local delivery systems. J Periodontol 56, 93-97, 1985b
- [7] Golub LM, Lee HM, Lehrer G, Nemiroff A, Mc Namara TF, Kaplan R, Ramamurthy NS: Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. J Periodontol Res. 18, 516-526, 1983
- [8] Golub LM, Wolf M, Lee HM, Mc Namara TF, Ramamurthy NS, Zambon J, Ciancio S: Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from their mammalian sources. J Periodontol Res 20, 12-23, 1985a
- [9] Grassi F, Fan X, Rahnert J, Weitzmann MN, Pacifici R, Nanes MS, Rubin J: Bone remodeling is more dynamic in the endothelial nitric oxide synthase mouse. Endocrinology 147, 4392 – 4399, 2006
- [10] Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Josphura K, Kent R L: Evidence for cigarette smoking as a major risk for periodontitis. J Periodontol 64, 16-23, 1993
- [11] Hellwege K D: Die Praxis parodontaler Infektionskontrolle und Gewebemodulation, Thieme Verlag 3. Auflage, 2007
- [12] Higa T: Effektive Mikroorganismen unsere Perspektive, 30 Jahre EM-Technologie von den Anfängen bis Fukushima 1. Auflage der deutschsprachigen Ausgabe, edition EM Heimerzheim, 2013
- [13] Kenney EB, Kraal JH, Saxe SR, Jones J: The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. J Periodontol Res 12, 227-234, 1977
- [14] Kössler PB: Regulation der Biosynthese von Sekundärmetaboliten und praktische Nutzung von Pflanzenextrakten am Beispiel von Streptomyces Bototropensis und Plasmopara Viticola, Dissertation, Göttingen, 2009
- [15] Krey A: Molekularbiologische Resistenzmechanismen und Therapieoptionen bei europäischen Staphylococcus aureus Isolat. Dissertation, Düsseldorf, 2004
- [16] Lannan S, Mc Lean A, Drost E, Gillooly M, Donaldson K, Lamb D, Mac Nee W: Changes in neutrophil morphology and morphometry following exposure to cigarette smoke. Int J Exp Pathol 73, 183-191, 1992
- [17] Lanyon LE, Goodship AE, Pye CJ, Mac Fie JH: Mechanically adaptive bone remodeling, Journal of Biomechanics 3, 141-154, 1982
- [18] Machion L, Andia DC, Saito D, Klein MI, Gonçalves RB, Casati MZ, Nociti FHJ, Sallum EA: Microbiological changes with the use of locally delivered doxycycline in the periodontal treatment of smokers. J Periodontol 75, 1600-1604, 2004
- [19] Marx RE, Ehler WJ, Peleg M: Mandibular and facial reconstruction, rehabilitation of the head and neck cancer patient, Bone 19, 59-82, 1996
- [20] Mau FP: EM – Fantastische Erfolge mit Effektiven Mikroorganismen, Goldmann Verlag München, 2011
- [21] Mazess RB: On aging bone loss, Clin Orthop 165, 239-252, 1982
- [22] Mc Cartney HW, Tschesche H: The metalion requirement for activation of latent collagenase from polymorphonuclear leucocytes. Hoppe – Seylers Zeitschrift zur physiologischen Chemie 362, 1523-1531, 1981
- [23] Möbius R: Parodontaler Knochenabbau erfolgt durch körpereigene Prozesse, nicht durch Bakterien, Dental Barometer 1, 60-61, 2010
- [24] Möbius R: Regelmäßige lokale Doxycyclinapplikationen unterstützen die Parodontaltherapie und hemmt den Knochenabbau, Dental Barometer 2, 28-31, 2010
- [25] Möbius R: Regelmäßige lokale Doxycyclin unterstützte parodontale Nachsorge konstant über 5 Jahre in der ¼ und ½ jährlichen Erhaltungstherapie Dental Barometer 3, 20-25, 2010
- [26] Möbius R: Erfolgreiche parodontale Erhaltungstherapie bei Rauchern, Dental Barometer 5, 28-35, 2012
- [27] Möbius R: Ein neuer Therapieansatz in der Parodontologie – Umdenken zum Nutzen unserer Patienten, Dental Barometer 3, 22-27, 2014
- [28] Nelson M, Hillen W, Greenwald RA: Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine, Birkhäuser Verlag, 2001
- [29] Rackl C: Praktische Erfahrungen mit effektiven Mikroorganismen in Pflanzenbau und Tierhaltung, Diplomarbeit, Weihenstephan 2006
- [30] Ryan ME: Nonsurgical approaches for the treatment of periodontal diseases. Dent Clin N Amp 49, 611-636, 2005
- [31] Schoenian I: Untersuchungen zur Vielfalt und Funktion von Antibiotika im Ökosystem der Blattschneiderameisen, Dissertation, Jena, 2011
- [32] Sorsa T, Ding YL, Ingmann T, Salo T, Westerlund U, Haapasalo M, Tschesche H, Kontinen XYT: Cellular source, activation and inhibition of dental plaque collagenase. J Clin Periodontol 22, 709-717, 1995
- [33] Sorsa T, Mäntylä P, Ronka H, Kallio P, Kallis GB, Lundqvist C, Kinane DF, Salo T, Golub LM, Teronen O, Tikanoja S: Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 spezifisch chair-side test for monitoring periodontal and peri-implantat. health and disease Ann N Y Acad Sci 878, 130-140, 1999
- [34] Sorsa T, Tikanoja SH, Lundqvist LC: Methods and test kits for specific and sensitive diagnosing of periodontal diseases. European patent Spezifikation, EP 0777859 B1 2002
- [35] Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT, Laihio A, Salo T, Lee HM, Golub LM, Brown DL, Mäntylä P: Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. Ann Med 38, 306-321, 2006
- [36] Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T: Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. Oral Diseases 10, 311-318, 2004
- [37] Tanaka S: Vertrauen in Dr. Higas EM-X, Hilfe auch bei schweren Krankheiten, 2. Auflage, der deutschsprachigen Ausgabe edition EM Heimerzheim, 2009
- [38] Tanaka S.: Über die heilende Kraft von Antioxidantien aus Effektiven Mikroorganismen, 1. Auflage der deutschsprachigen Ausgabe edition EM Heimerzheim, 2010
- [39] Thomas L: Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Auflage Frankfurt/Main TH Books-Verlags-Gesellschaft, 2008
- [40] Weiner GS, De Marco TJ, Bissada NF: Long term effect of systemic tetracycline administration on the severity of induced periodontitis in the rat. J Periodontol 50, 619-623, 1979
- [41] Wachter P: Einfluss verschiedener Tetracycline auf parodontopathogene Spezies und Interleukinfreisetzung im Zusammenhang mit KB – Zellen. Dissertation Universität Jena, 2005
- [42] Wolf HE, Rateitschak EM, Rateitschak KH: Parodontologie, 3. Auflage Thieme Verlag Stuttgart, 2004
- [43] Zschocke AK: Die erstaunlichen Kräfte der Effektiven Mikroorganismen. Knaur Verlag München, 2011
- [44] Zschocke AK: EM Die Effektiven Mikroorganismen, AT Verlag München, 2012
- [45] Zschocke AK: EM kompakt: Effektive Mikroorganismen und ihre praktische Anwendung, Knaur Verlag München, 2014