

Behandlung der Parodontitis mit Ozon[©]

(Dieser Beitrag wurde entsprechend den Autorenrichtlinien
der Zeitschrift „Quintessenz“ gestaltet)

Hans – Georg Schneider, Prof. Dr. sc. med.
Zentrum für Ästhetische Zahnheilkunde
Holländer Str. 34, 13407 Berlin
E-Mail : mail@prof-schneider.de

Gläser, Dietmar, Dr. med. dent.
Zahnarztpraxis, Hauptstraße 69 a
89250 Senden
E-Mail : glaeserdoc@aol.com

Indices : Ozon, Parodontitis, Zahnfleischtaschen, Diffusionsbarrieren,
Biofilme

Zusammenfassung: In einer klinischen Studie mit randomisiert ausgewählten Patienten, die an Parodontitis erkrankt waren, wurde die Wirkung von Ozon auf die Kriterien SBI und die SFFR im Kurzzeitversuch untersucht. Die Ozonapplikation wurde 60 sec je Behandlungssitzung und Zahnfleischtasche im Abstand von 2 – 3 Tagen dreimal hintereinander durchgeführt. Beide Prüfkriterien nahmen signifikant ab. Die Destruktion des Biofilms durch einen „Scalerstrich“ in der Zahnfleischtasche vor der Ozoninsufflation verbesserte das Ergebnis. Mit dieser Maßnahme wird der Biofilm als Diffusionsbarriere aufgelockert und die Keime z. T. in die „planktonische Lebensweise“ überführt. Das Schweben einzelner Keime oder von Keimkonglomeraten im Körperflüssigkeiten – hier im Taschensekret – erhöht nach den Ergebnissen bakteriologischen Untersuchungen anderer Autoren die Keimempfindlichkeit gegenüber dem Ozongas erheblich.

Indikationen für die Ozonbehandlung

Einige allgemeine Vorbemerkungen sind notwendig :

1. In der vorhandenen Literatur über die Ozonbehandlung wird übereinstimmend berichtet, dass Ozon alle Bakterien, Viren und die Sporen von Sprosspilzen abgetötet.

2. Orale Entzündungszeichen sind – sofern durch Anamnese chemische, mechanische und physikalische Ursachen ausgeschlossen werden – durch Infektion(en) bedingt, die entsprechend der unter Punkt 1 formulierten Feststellung wirksam mit Ozon zu behandeln sind.
3. Punkt 1 und 2 impliziert den Wegfall einer vorherigen Prüfung des oralen Keimspektrums.
4. Die Wirksamkeit des Ozons setzt voraus, dass dieses Gas auf die oralen Keime einwirken kann, d. h. dass Diffusionsbarrieren reduziert oder beseitigt werden. Solche Maßnahmen sind: Destruktion von Biofilmen, Beseitigung von Detritus und Verkrustungen sowie von Schmierschichten (smear layers).

Resorptionsproblematik

Die Fähigkeit der Mundschleimhaut, topisch applizierte Wirkstoffe aufzunehmen, ist seit dem Altertum bekannt. Zahlreiche Rezepturen zur Behandlung von Mundschleimhautentzündungen bzw. -vereiterungen sind überliefert. Die angewendeten Extrakte (meist pflanzlicher Herkunft) wurden bzw. werden als wässriger oder alkoholischer Drogenauszug verwendet oder in Salbenform appliziert. Die kosmetische Industrie hat im 20. Jahrhundert viel Forschungsarbeit geleistet, um den transkutanen Transport eingearbeiteter Wirkstoffe in Lösungen und Cremes zu optimieren. Aber auch die zahnmedizinische Forschung hat zur Resorptionsproblematik beigetragen. Das von dem französischen Chemiker Louis-Jacques Thénard 1818 entdeckte Wasserstoffsuperoxid (H_2O_2 / WPO – jetzt als Wasserstoffperoxid bezeichnet) wurde ab 1920 durch die Firma Merck industriell hergestellt und unter der Bezeichnung „Perhydrol“ als 30%ige Lösung in den Handel gebracht. *Schneider*¹² stellte fest, dass WPO in Konzentrationen über 10 % so viel Sauerstoff freisetzt, dass dieser tief in das subepitheliale Gewebe diffundiert (s. Abbildung 1). *Ludewig*⁸ hat eine Abkehr von Wasserstoffperoxid als Mundspülmittel eingeleitet weil die aus dem WPO freigesetzten Gasblasen über den sublingualen Venenplexus in den Lungenkreislauf gelangen und dort multiple Gasembolien in den Kapillaren der Lungenalveolen hervorrufen. Es entstehen punktuelle Lungenembolien. Seither ist die Anwendung größerer Mengen von Lösungen mit hohem WPO-Gehalt in der Zahnheilkunde obsolet. In einem Beitrag von *Essig et al.*⁴ über ein „ H_2O_2 -induziertes Emphysem,“ sind weitere Zwischenfälle dieser Art beschrieben. Die Freisetzung von atomarem Sauerstoff aus dem Ozon läuft analog wie beim Zerfall von H_2O_2 ab (s. Abbildung 2) ohne allerdings durch Luftembolien in den Lungenkapillaren pulmonale Schäden zu setzen.

Untersuchungen

Material und Methode

Als Probanden wurden Patienten von Zahnarztpraxen hinzugezogen, die nach einem eingehenden Gespräch über Sinn und Zweck der Ozonbehandlung ihre Zustimmung zur Ozontherapie gaben und den Annahmekriterien (s. Tabelle 1) entsprachen.

Tabelle 1 : Übersicht über die Annahme- und Ablehnungskriterien zur Aufnahme der Patienten als Probanden.

Annahme – Kriterien	Ablehnungs – Kriterien
Bereitschaft zur Teilnahme an der klinischen Erprobung	Ablehnung einer Teilnahme am klinischen Versuch
Compliance vorhanden	fehlende Compliance
Plaque-Index n. Greene u. Vermillion < 2,0	Plaque-Index n. Greene u. Vermillion > 2,0
Zahnfleischtaschen vorhanden	Allgemeine Erkrankungen
Gebiß saniert	Gebiß mangelhaft oder nicht saniert
Bleeding on Probing nachweisbar	Träger eines Herzschrittmachers

Durch eine elektronisch erhobene Zufallszahlentafel, wurden die Patienten mit positiven Annahmekriterien in eine Test- und eine Kontrollgruppe unterteilt. Die Testgruppe wurde in der nachfolgend beschriebenen Weise mit Ozon behandelt. Die Kontrollgruppe blieb vorerst unbehandelt und erhielt nach Testabschluss die ihnen zugesagte Behandlung mit Ozon. Entsprechend der ermittelten Sondierungstiefe wurden zwei Gruppen gebildet :

Gruppe 1 = Sondierungstiefen 3,5 – 5,5 mm

Gruppe 2 = Sondierungstiefen > 5,5 mm.

Diese Gruppenbildung lehnt sich an die Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91, Abs. 6 des SGB zur systematischen Behandlung vom Parodontopathien an . Es wurde ein Ozongenerator vom Typ „OzoneDTA“ verwendet. Die Intensität der Ozonerzeugung wurde generell mit einer Skaleneinstellung von Ziffer 8

auf dem Display des o. g. Gerätes durchgeführt. Die notwendige Einwirkungsdauer des Ozons wurde zuvor in einem Pilotversuch ermittelt und auf 60 Sekunden festgelegt. *Karapetian et al.*⁷ verwendeten die gleiche Applikationszeit bei ihrer Studie über Verwendung von Ozon in der Periimplantitistherapie. Es wurden 3 Applikationen je Tasche im Abstand von 2 – 3 Tagen durchgeführt. Prüfkriterien waren: der Papillen-Blutungs-Index (PDI) nach *Saxer u. Mühlemann*¹¹ und die Ermittlung der Sulcus-Fluid-Fließ-Rate (SFFR) nach *Egelberg*³ mit extracreviculärem Strip-Ansatz und an einer Applikationsdauer der Fließpapierstreifen am Margo gingivae von 3 min. *Stewart et al.*¹² prüften die Reliabilität dieser Methode positiv. *Haffajee et al.*⁶ sprechen dieser klinischen Prüfung eine gute Eignung zur Objektivierung der gingivalen Entzündung zu. Die Prüfung der nachfolgend aufgeführten Nullhypothesen wurde mit dem Randomisierungstest n. Fisher (Angaben bei *Bortz und Liener*²) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Die Entnahme von Taschensekret erfolgte mit sterilen Papierspitzen und nachfolgender Bebrütung in Herz-Hirn-Bouillon für 48 h bei 37⁰ C im Brutofen. Die auf diese Weise entstandenen Keimsuspension wurden auf Columbia-Agar plattiert und es erfolgte eine erneute Bebrütung in der o. g. Weise.

Nullhypothesen

Im Gegensatz zu den sog. Erwartungshypothesen, die eine Erwartung des Untersuchers möglichst bestätigen sollen und demzufolge subjektiv Einflüsse bei der Testdurchführung und -interpretation haben, sind Nullhypothesen (H_0) „erwartungsneutral“. Wird eine H_0 durch mathematisch – statistische Prüfung bestätigt, ist keine Interpretation notwendig. Anderenfalls bedarf es einer Klärung, warum Unterschiede aufgetreten sind. In diesem Fall wird eine sog. Alternativhypothese formuliert, die richtig oder falsch sein kann, was mit einem erneuten Versuchsansatz geprüft werden muss. Dieser Anspruch fordert die Notwendigkeit heraus, die hier vorgelegten Ergebnisse in ähnlicher Weise zu überprüfen.

$H_0 - 1$: Die Insufflation von Ozongas in Zahnfleischtaschen hat keinen Einfluss auf deren bakterielle Besiedlung.

$H_0 - 2$: Eine Ozonbehandlung hat keinen Einfluss auf die klinischen Prüfkriterien (Anfangs und Endbefunde sind gleich, Differenz gleich Null).

$H_0 - 3$: Die $H_0 - 2$ trifft sowohl bei Patienten der Gruppe 1 als auch bei Patienten der Gruppe 2 zu.

$H_0 - 4$: Biofilme vermindern nicht die Wirksamkeit des Ozons.

$H_0 - 5$: Es besteht kein Unterschied im Effekt der Ozonapplikation bei intra- oder extracrevikulärer Positionierung der Plasmalampe.

Prüfung der Nullhypothesen = Ergebnisse

Prüfung der $H_0 - 1$ durch einen Vorversuch:

15 Zahnfleischtaschen mit einer Sondierungstiefe von 6,0 mm (+ / - 1 mm) wurden mit intracrevikulär positionierter Plasmalampe bei eingestellter Intensitätsstufe 8 auf dem Display des Ozongenerators „OzoneDTA“ in folgenden Intervallen mit Ozon behandelt: 0 sec – 30 sec – 45 sec – 60 sec., danach wurden das Zahnfleischtaschensekret mit Strips entnommen, in Hirn – Herz - Bouillon suspensiert und die Suspension auf Columbia - Agar plattiert und 48 std. bei 35° C bebrütet. Das Ergebnis des mehrfach wiederholten Vorversuchs ist in Abbildung 1 dargestellt.

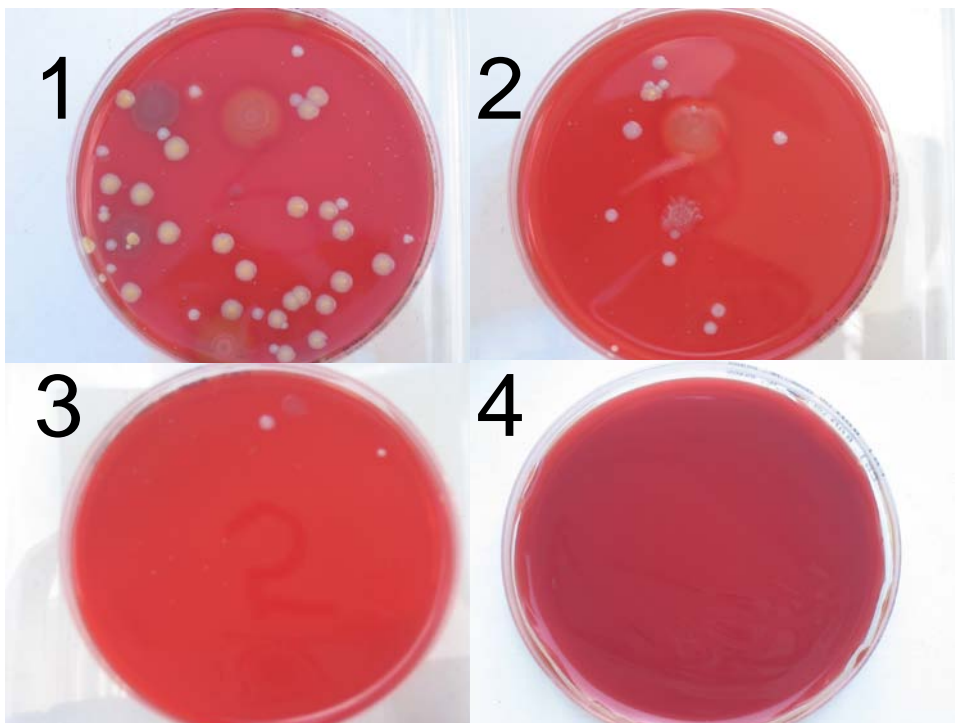


Abbildung 1: Auf Columbia-Agar plattierte Abstriche der Taschenflora, bebrütet bei 35° C für 48 std. zu Testanfang (1), nach 30 sec. Ozonapplikation (2), nach 45 sec Ozoneinwirkung (3) und nach 60 sec. Ozon-Insufflation einer Bakterien-Suspension (verwendetes Gerät : OzoneDTA).

Das in Abbildung dargestellte Ergebnis ist reproduzierbar weil es 15 wiederholt wurde und immer zu dem gleichen Resultat führte. Wegen der eindeutigen Unterschiede zwischen Anfangs- und Endbefund wurde auf eine mathematisch-statistische Prüfung verzichtet. Die Nullhypothese 1 wird abgelehnt.

Prüfung der $H_0 - 2$ und $H_0 - 3$:

Wie aus der der Tabelle 2 und der Abbildung 2 ersichtlich, kam es zu einem Abfall der PBI- und SFFR – Werte mit statistischer Signifikanz der Differenzen. Die Überprüfung erfolgte mit dem t -Test nach Student bei $\alpha = 5 \%$ Diese Abfall der Prüfwerte bezieht sich auf beide Probandengruppen. Allerdings ist der Rückgang der SBI- und SFFR-Werte bei der Probandengruppe 2 geringer dem in Gruppe 1.

Beide Nullhypothesen werden abgelehnt, d.h. wurde ein signifikanter Rückgang der parodontalen Entzündung durch die zuvor beschriebene Ozonbehandlung erreicht.

Tabelle 2 : Klinische Prüfkriterien in den Probandengruppen
(graphische Darstellung in Abbildung 2 und 3).

Abbildung	Gruppe (n=100)	Kriterium	Anfangsbefund	Endbefund
			X	X
2	1	PBI	3,75	3,69
		SFFR	7,18	7,30
	2	PBI	3,51	3,47
		SFFR	6,87	6,98
3	1	PBI	3,59	3,61
		SFFR	6,01	5,95
	2	PBI	3,72	3,68
		SFFR	6,43	6,58
<p>* Bemerkung : Keine signifikanten Differenzen zwischen Anfangs- und Endbefunden bei \bar{x} = arithmetisches Mittel ($p = 0.05$)</p> <p>Erklärung: PBI = Papillen-Blutungs-Index, SFFR = Sulcus-Fluid-Flow-Rate, Mass-Skale 0,1 mm</p>				

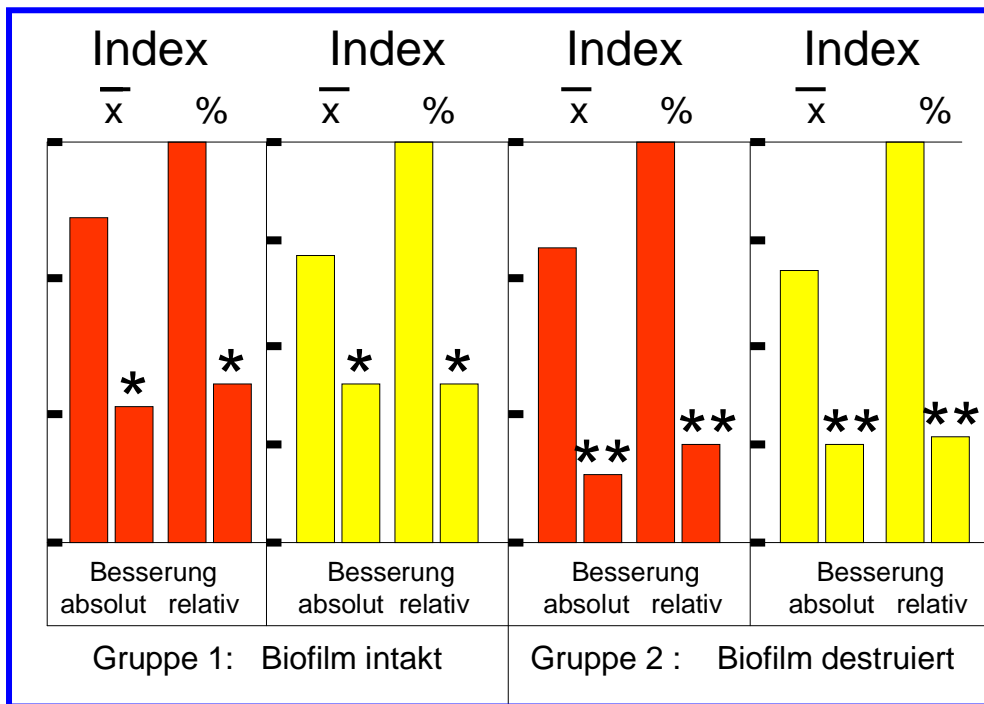


Abbildung 2 : Veränderung der Prüfkriterien SBI (rot) und SFFR (gelb) unter den angegebenen Testbedingungen zur Prüfung der Wirksamkeit vom Ozongenerator „OzoneDTA“.

Die auf der x-Achse ausgeführten Markierungen — stehen für die Absolutwerte/ PDI - Index für 0,1,2,3 und für die relative Besserung 0 – 25 – 50 – 75 – 100 %

und für SFFR die Saughöhe auf dem Strip 0,2,4,6 mm

Zeichen : * signifikante Differenz zum Ausgangswert mit $\alpha = 5\%$

** signifikante Differenz zum Ausgangswert mit $\alpha = 1\%$

Prüfung der $H_0 - 4$:

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde die intracreviculäre Applikation des Ozons durch den Ansatz der Plasmalampe am Tascheneingang vorgenommen. In der Gruppe 1 dieser Testserie erfolgte die Gasinsufflation ohne vorherige Entfernung des Biofilms der Zahnfleischtaschen, bei der Gruppe 2 wurde hingegen mit einem einmaligen „Strich“ eines Ultraschallscalers und nachfolgender Taschenspülung die Struktur des Biofilms aufgelockert bzw. der Biofilm sogar entfernt. Die Prüfung der Differenzen zwischen Anfangs- und Endbefund erbrachte ein signifikantes Ergebnis zwischen beiden Gruppen. Die Nullhypothese wurde abgelehnt. Das Ergebnis ist sowohl in Tabelle 2 als auch in Abbildung 3 ab zulesen .

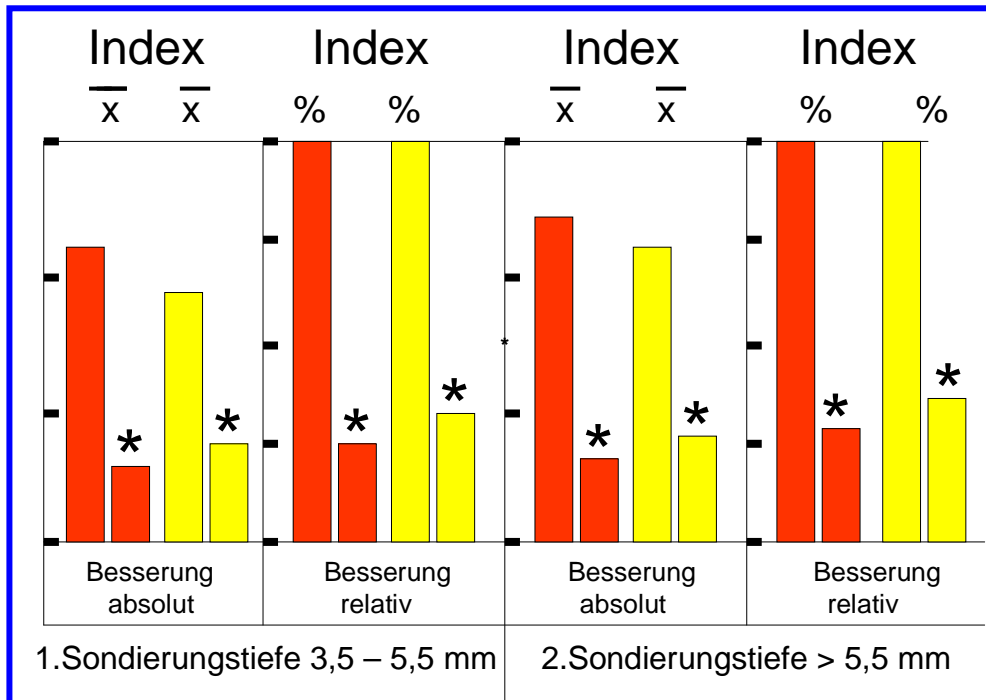


Abbildung 3: Prüfanordnung wie in der Legende zur Abbildung 2 erläutert.

Die Probandengruppe ist jedoch unterteilt nach den vorgegebenen Sondierungstiefen (> 3,5 / > 5,5 mm), die in den Richtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen vom 01.01.2004 für die Behandlung der Parodontitis mit geschlossenem oder offenem Vorgehen vorgeschrieben sind.

Prüfung der $H_0 - 5\%$:

Bei intracreviculärer Position besteht die Gefahr, dass sich die grazile Plasmalampe in engen Lumen der Tasche verkeilt und durch die eine Scherwirkung bricht, wenn z. B. der behandelte Patient eine Schmerzreaktion am Zahnhals verspürt und „zuckt“. Diese kleinen Schmerzattacken können vorkommen, wenn die Plasmalampe das Wurzelzement berührt und der Induktionsstrom des vom Plasma erzeugten elektro-magnetischen Feldes durch offen liegende Dentinkanälchen abgeleitet wird. Diese missliche Situation lässt sich umgehen, indem die Plasmalampe nicht in die Tasche eingeführt wird, sondern auf den Zahnfleischrand bzw. bei tiefen Taschen im apikalen Bereich aufgesetzt wird (Ozonapplikation per diffusionem). Dieses Vorgehen begründet sich in der Beobachtung, dass Sauerstoff und Ozon sehr tief in das Epithel und subepitheliale Bindegewebe eindringen und somit auch das innere Saume epithel bzw. das Taschenepithel erreichen (s. Abbildung 4).

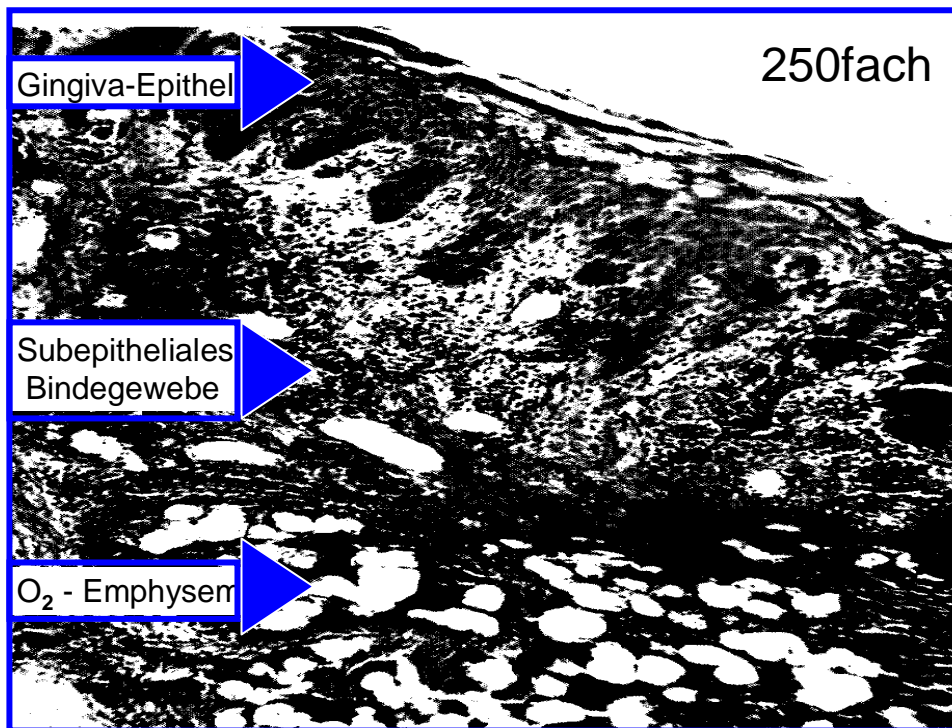


Abbildung 4 : Tief im subepithelialen Bindegewebe der Gingiva liegendes Sauerstoff - Emphysem nach lokaler Peroxidapplikation.

Inwieweit dabei die Effektivität der Ozonbehandlung beeinträchtigt wird, sollte geprüft werden. Die Auswertung der ermittelten Daten ergab keine signifikante Differenz. Die Nullhypothese 5 wird somit bestätigt.

Die Abbildungen einiger Fallbeispiele sollen die Effektivität der Ozonbehandlung belegen.



Abbildung 5 : Zustand vor und nach Ozontherapie – 2 X 60 sec. im Abstand von 2 Tagen, eingestellte Intensitätsstufe 8 auf dem Display des Ozongenerators „OzoneDTA“.

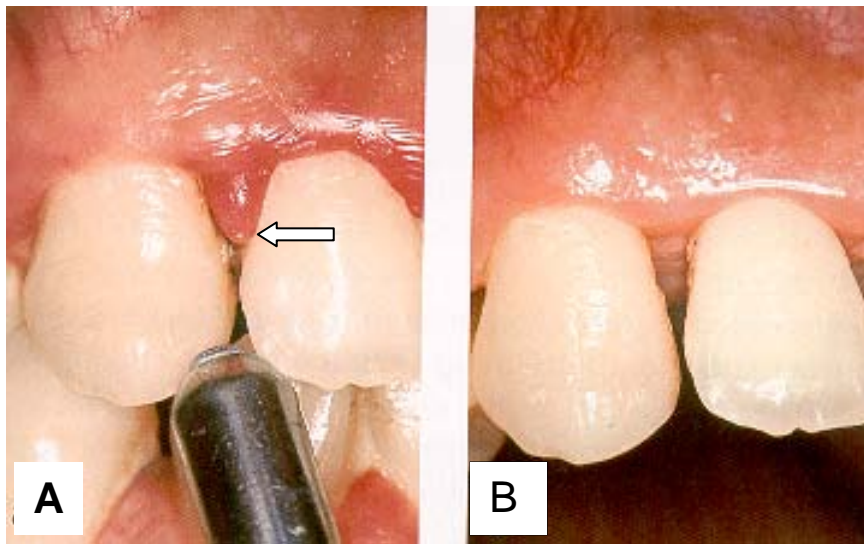


Abbildung 6 :

Zustand A : flottierende Papille vor PZR und Scherenschlag-Papillenektomie. Zustand B : 2malige Nachbehandlung mit Ozon im Abstand von 2 Tagen mit Intensitätsstufe 6 des Ozongenerators „OzoneDTA“.



Abbildung 7 : Gingivitis mit hyperplastischer Tendenz vor PZR.



Abbildung 8 : Dargestellter Anfangsbefund aus Abbildung 7 nach PZR und Ozonbehandlung mit Ozongenerator „OzoneDTA“ bei Intensitätsstufe 6 und 40 sec Dauer je Parodont.

Interpretation der Ergebnisse

Die Anwendung von Ozon in der angegebenen Art und Weise vermindert die Keimzahl in den Zahnfleischtaschen. Parallel dazu nimmt die Blutungsneigung der Gingiva und deren Sekretionsrate ab. Beide Kriterien weisen auf die klinische Besserung der entzündeten Gingiva hin. Visuell konnte in allen Fällen ein Verblässen der livid - roten bzw. roten Farbe des Zahnfleisches festgestellt werden. Diese Beobachtung deutet auf eine Normalisierung der gingivalen Mikrozirkulation hin. Der Beweis für die Vermutung, dass es durch Ozonapplikation infolge der Reaktion ($O_3 \rightarrow O_1 + O_2$) zu einer Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks kommt, steht noch aus, ist aber wahrscheinlich, weil plausibel. Die Ergebnisse decken sich mit denen anderer Autoren, auch solchen, die mit Wasserstoffperoxid oder Singulett-Sauerstoff gearbeitet haben. Diesen Substanzen liegt das gleiche Wirkungsprinzip wie dem des Ozons zugrunde, nämlich die Freisetzung von atomarem Sauerstoff. Die Alternativhypothese der abgelehnten Nullhypothese 4 ist die Annahme, dass der Biofilm als Diffusionsbarriere anzusehen ist und die bakterizide Wirkung des Ozons dadurch abgeschwächt wird. Die Ablehnung der Nullhypothese 5 bestätigt die allgemeine Auffassung, dass Sauerstoff im statu nascendi ein hohes Penetrationsvermögen besitzt und tief in Gewebe eindringen kann.

Diskussion der Ergebnisse

Das Ergebnis des Kurzzeitversuchs deckt sich mit denen anderer Autoren, die sich mit der Wirkung des Ozons auf die Mundflora beschäftigt haben. *Thanomsub et al.*¹⁶ haben an *Escherichia Coli*, *Salmonella sp.*, *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis* sowohl die Reduktion der ihrer Anzahl als auch deren Schädigung nachgewiesen. Im Raster-elektronenmikroskop waren nach Ozoneinwirkung Zelldeformationen und -zerstörungen sowie Zelltrümmer sichtbar. Positive Ergebnisse bei Anwendung von ozonisiertem Wasser als Mundspülmittel ermittelten *Nagayoshi et al.*⁸. *Sunnen*^{14,15} bezeichnet in seinen Beiträgen über die externe Applikation von Ozon, dieses Gas als „pan-bactericidal, pan-virucidal, anti-fungal and antiprotozoan therapeutic agent“. *Filipp*⁵ nahm an 30 Probanden einen klinischen Versuch vor, indem er 3 identische Stanzwunden in die Gaumenschleimhaut setzte und diese Defekte anschließend täglich einmal mit ozoniertem Wasser berieselte. Eine deutliche Beschleunigung der Wundheilung und eine schnellere Epithelisierung der Defekte war nachweisbar.

Hinsichtlich der in dieser Studie gewählten Applikationszeit liegt ein übereinstimmendes Ergebnis von *Restaino et al.*¹⁰ vor. Es muss an dieser Stelle betont werden, dass Ozon neben seiner bakteriziden, viruziden und fungiziden Wirkung im Applikationsgebiet nach den Ausführungen von *Bocci*¹ auch als Bioregulator wirkt, der vielschichtig in den Zellstoffwechsel eingreift und über enzymatische Prozesse das Scavenger-System stützt. Eine klinische Studie über die Anwendung des Ozons in der Periimplantitis-therapie liegt von *Karapetian et al.*⁷ vor. Allerdings erzielten diese Autoren nicht in jedem Fall mit der Ozontherapie einen vollen Erfolg und schreiben die Misserfolge in der mangelnden Mundhygiene der betreffenden Patienten zu. Die hier publizierten klinischen Ergebnisse weisen einerseits einen signifikanten Rückgang der Entzündungszeichen innerhalb des Kurzzeitversuchs nach aber nicht in jedem Fall einen Abfall auf den Wert "Null". Damit stimmen wir den letztgenannten Autoren zu und schließen uns deren Interpretation an. Eine durchzuführende Langzeitstudie, ggf. mit randomisiertem Probandenmaterial könnte das Evidenzniveau dieser Studie von Stufe lib* auf Ib* anheben, mehrere solcher Studien würden dann die höchste Evidenzstufe (Ia*) erreichen. Solche evidenz-basierten Studien sind an Universitätskliniken machbar, unter Praxisbedingungen hingegen nur schwer realisierbar.

* Klassifikation nach Agency for Healthcare Research Quality (www.ahrq.gov)

Schlussfolgerungen

Das Ozon ist zur Bekämpfung gingivaler Entzündungen das Mittel der Wahl, denn es ist nach *Sunnen*^{14,15} ein „ pan-bactericidal, pan-virucidal, anti-fungal and antiprotozoan therapeutic agent “. Die Auflockerung des Biofilm entlang des Margo gingivae sowie in der Zahnfleischtasche ist anzuraten, um die Keime in eine planktonische Lebensweise (vereinzelt schwebend im Sekret) zu bringen. Diese Maßnahme reduziert die Wirkung des Biofilms als Diffusionsbarriere. Das intracreviculäre Position der Plasmalampe während der Ozonerzeugung erzeugt durch das elektro-magnetische Feld einen Induktionsstrom, der ggf. eine Schmerzreaktion hervorrufen kann. Der extracrevicuäre Ansatz der Plasmalampe unter Vermeidung eines Kontakts mit dem Zahnhals und die Ozonbehandlung per diffusionem ist die Methode der Wahl.

Literaturverzeichnis

1. Bocci V, Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today, J Biol Regul Homeostatic agents. 1996;10 , no 2/3 : 31-53,
2. Bortz j, Lienert G A. Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung, 1998, Springer Berlin – Heidelberg-Nex York
3. Egelberg J: Gingival exudate measurements for evaluation of inflammatory changes of the gingivae. Odontol Rev 1964; 15: 381-398
4. Essig H, J Wiltfang, P G Warnke, H₂-O₂-induziertes Emphysem, 2007; Zahnärztl Mitt 97: 36-37.
5. Filippi A. Der Einfluss von ozoniertem Wasser auf die epitheliale Wundheilung, Dt zahnärztl Z 2001; 56:104-108.
6. Haffajee A D, Cugini M A, Dibart S, Smith C, Kent RL jr., Socransky S S. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. J Clin Periodontol 1997; 24: 324-334.
7. Karapetian V E , E Lowden, J E Zöller. Die Verwendung von Ozon in der Periimplantitistherapie - Klinische Studie. Zahnärztl Welt/Ref 2007;116:214-218.
8. Ludwig R. Zur Wirkungsweise von Wasserstoffperoxid bei der Behandlung von Parodontopathien. Dtsch Stomat 1966;16:192 -196.
9. Nagayoshi M, T Fukuizumi, C Kitamura, J. Yano, M Terashita, T Nishihara. Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. Oral Microbiol Immunol 2004;19: 204-246,
10. Restaino I, E W Frampton, J B Hemphill, P Palnikar. Efficacy of Ozonated Waater against Various Food-Related Microorganismen, Appl Enviromental Microbiol 1995;61: 3471-3475.
11. Saxer U P, H R Mühlemann. Motivation und Aufklärung. Schweiz Mschr Zahnheilk. 1975; 85;905-919.
12. Schneider H.-G. Über diagnostische und therapeutische Möglichkeiten der intraoralen Wasserstoffperoxid – Anwendung. Sonderdruck der VVB Pharmazeutische Industrie Berlin „Wasserstoffperoxid-Symposium“ 10.03 1967 in Leipzig; Sonderdruck 71-77.
13. Stewart J E, Christenson P D, Maeder L A, Palmer M A. Reliability of filter-strip sampling of gingival crevicular fluid for volume determination using the periotron. J Periodont Res 1993; 28: 227-230.

- 14 Sunnen G V. The utilization of ozone for external medical applications. Acad. Press New York 1998; 279-293
- 15 Sunnen G V., Ozone and Medicine: Overview and Future Directions. J. Adv .Med. 1988; 1(3):159-174.
- 16 Thanosub B, V Anupunpisit, S Chanphetch, Th Watcharachaipong, R Poonkhum, C Srisukoonth. Effect of ozone treatment on cell growth and ultrastructural changes in bacteria. J Gen Appl Microbiol 2002; 48:193-199.